EDİTÖR
HÜSEYİN BİÇEROĞLU

01

YARDIMCI EDİTÖRLER
MEHMET TÖNGE
MUSTAFA SEÇKİN
ESAT ADIGÜZEL
HAKAN GÜRVİT
MURAT HANCI

FONKSİYONUN CERRAHİ ANATOMİSİ

US Akademi

Fonksiyonun Cerrahi Anatomisi

Editör: Hüseyin Biçeroğlu
Yardımcı Editörler: Mehmet Tönge, Mustafa Seçkin, Esat Adıgüzel, Hakan Gürvit, Murat Hancı

Copyright 2019

Bu kitabın ve içeriğinin bilimsel hak ve sorumlulukları Editör(ler)'ine, basım, yayın, dağıtım ve satış hakları US Akademi'ye aittir.

Anılan kişi ve kurumların yazılı izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, hiçbir yol ve yöntemle dağıtılamaz.

Yayın Koordinatörü: Hüseyin Özkan
Proje Koordinatörü: E. Armağan Karaağaçlıoğlu
Tasarım: US Akademi Grafik Atölyesi - İZMİR

Basım ve Yayın: US Akademi
Yayıncı Sertifika No: 33511
İnternet Sitesi: www.usakademi.com
e-posta: ulusalsaglikakademi@gmail.com, usakademiizmir@gmail.com
Müşteri Hizmetleri: 0850 885 07 35 - 0850 532 24 07 - 0532 794 19 88
www.intertipyayinevi.com - www.usakademi.com

ISBN: 978-605-9358-50-7 TK.
978-605-9358-51-4 Cilt 1
978-605-9358-52-1 Cilt 2
978-605-9358-53-8 Cilt 3
978-605-9358-54-5 Cilt 4

Bu kitapta verilen bilgiler sürekli değişen ve yenilenen tıp biliminin son verilerini sunmayı amaçlamaktadır. Ancak bu kitap editörleri ve yayıncısı olarak bunların kalıcı doğrular olamayacağını, insan hataları içerebileceğini ve her bölümde verilen bilgilerin, o bölümün yazarın/yazarların ve uygulamayı yapan cerrahın mesleki-bilimsel bilgi ve tecrübelerini aktarma amaçlı olduğunu, ancak her hasta için en iyi tedavi şeklini, tanı konulmasını ve yapılacak tedavi/uygulamaları belirlemenin tedavi ve uygulamayı yapan hekimin sorumluluğunda olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Modern Türkiye'nin Kurucusu Mustafa Kemal Atatürk'ün Aziz Hatırasına
Hürmet, Saygı ve Özlemle...

FONKSİYONUN CERRAHİ ANATOMİSİ

EDİTÖR
HÜSEYİN BİÇEROĞLU

YARDIMCI EDİTÖRLER
MEHMET TÖNGE, MUSTAFA SEÇKİN
ESAT ADIGÜZEL, HAKAN GÜRVİT
MURAT HANCI

Yazarlar

Abdullah Emre Taçyıldız
Abdülkerim Gökoğlu
Abuzer Güngör
Ahmet Bekar
Ahmet Eren Seçen
Ahmet Kayhan
Ahmet Tulgar Başak
Akın Akakın
Ali Akay
Ali Karadağ
Ali Savaş
Alp Özgün Börcek
Alperen Şirin
Aslı Beril Karakaş
Atilla Yılmaz
Ayça Şahin
Aydemir Kale
Aydın Aydoseli
Ayfer Aslan
Ayhan Cömert
Ayşegül Özdemir Ovalıoğlu
Bahar Güntekin
Banu Özen Barut
Baran Bozkurt
Barış Albuz
Barış Küçükyürük
Barış Metin
Bekir Tuğcu
Belkıs Atasever Arslan
Bilgen Taneli
Burak Erol
Burak Karaaslan
Buruç Erkan
Bülent Boyar
Bülent Düz
Büşra Erdem
Canan Yurttaş
Candan Yasemin Eren
Cansu Ünal
Christina Monouilidou
Cihan İşler
Çağatay Barut
Çağatay Hilmi Öncel
Çağhan Tönge
Çiğdem Özkara
Demet Tekdöş Demircioğlu
Derya Durusu Emek Savaş
Derya Karadeniz
Derya Karataş
Dilek Arslan
Duygu Dölen
Ebru Erbayat
Ece Alim
Ecem Özyaprak
Ejder Akgün Yıldırım
Elif Polat Çorumlu
Emel Avcı
Emel Ulupınar
Emine Gülderen Şahin
Emir Darcan
Emrah Çeltikçi
Emrah Egemen
Emre Ata
Emre Durdağ
Emre Zorlu
Engin Çakar
Erdal Çoşkun
Erhan Bilir
Erkan Özbay
Erkut Baha Bulduk
Ersin Erdoğan
Ersoy Kocabıçak
Esat Adıgüzel
Eylem Telli
F. Nazlı Durmaz Çelik
Fatih Han Bölükbaşı
Fatih Yakar
Feridun Acar
Figen Gökmen
Fulya Büge Ergen
Funda Aksu

Gençer Genç
Gökben Hızlı Sayar
Gökhan Canaz
Gökhan Kurt
Göksemin Demir Acar
Gökşin Nilüfer Yonguç
Gözde Gültekin
Gülçin Benbir Şenel
Gülgün Şengül
Gülser Karadaban Emir
Gülşah Öztürk
Gürol Atar
Hakan Emmez
Hakan Gürvit
Hale Yapıcı Eser
Halil İbrahim Süner
Halil Olgün Peker
Halil Ulutabanca
Harun Demirci
Hasan Emre Aydın
Hülya Uluğut Erkoyun
Hüseyin Biçeroğlu
Hüseyin Hayri Kertmen
Hüseyin Kurt
Işıl Aksan Kurnaz
İhsan Doğan
İlhan Aydın
İlhan Elmacı
İlke Ali Gürses
İlteriş Ahmet Şentürk
İnci Ayhan
İsmail Hakkı Aydın
İsmail Kaya
Kaan Yılancıoğlu
Kadir Tufan
Kerem Atalar
Kerem Mehmet Doksat
Kerim Uğur
Levent Deniz
Levent Sinan Bir
M. Ayberk Kurt
M. İbrahim Ziyal
M. Özgür Taşkapılıoğlu
M. Turgut Adatepe
Mecbure Nalbantoğlu
Mehmet Çağdaş Eker
Mehmet Erşahin
Mehmet Osman Akçakaya
Mehmet Tönge
Mehmet Yiğit Akgün
Meltem Bahçelioğlu
Merdin Ahmedov
Mete Edizer
Muhammed Bahadır Yılmaz
Muhammed Emin Özcan
Muhammed Fatih Sarı
Mukaddes Ayşin Noyan
Murat Hamit Aytar
Murat Hancı
Murat Kocaoğlu
Mustafa Gölen
Mustafa Kemal Başkaya
Mustafa Orhan
Mustafa Önöz
Mustafa Sakar
Mustafa Seçkin
Mustafa Uzan
Muzaffer Çorlu
Naci Balak
Nazlı Çakıcı Başak
Necmettin Tanrıöver
Nejat Akalan
Neslim Güvendeğer Doksat
Nesrin Helvacı Yılmaz
Nevhis Akıntürk
Nevzat Tarhan
Nezih Oktar
Nilgün Şenol
Nilüfer Yeşilot Barlas
Nuket Göçmen Mas
Nurten Uzun
Oğuz Baran
Oğuz Tan
Orhun Mete Çevik
Osman Tanrıverdi
Ozan Haşimoğlu
Öget Öktem Tanör
Ömer Batu Hergünsel
Ömür Günaldı
Övünç Özön
Özdil Başkan
Özge Arıcı Düz
Özgür Kardeş
Özgür Öcal
Pınar Eser Ocak
Pınar Kuru Bektaşoğlu
Pınar Öz
Pulat Akın Sabancı
Ramazan Sarı
Reşit Canbeyli
Sait Öztürk
Sarper Kocaoğlu
Seçkin Aydın
Selçuk Göçmen
Selçuk Peker
Selhan Karadereler
Selim Karabekir
Selma Yılmazer
Serdar Ercan
Serhat Pusat
Sertaç İşlekel
Sibel Çırpan
Sibel Ertan
Sinem Zeynep Metin
Soner Çivi
Ş. Serhat Baydın
Şükrü Aykol
Şükrü Torun
Tahsin Ali Zırh
Tahsin Saygı
Talat Sarıkavak
Tamer Atasever
Tanju Uçar
Tansel Çakır
Teyyub Hasanov
Tolga Turan Dündar
Tolga Taneli
Tuba Cerrahoğlu Şirin
Tuğrul Cem Ünal
Türker Kılıç
Uğur Uygunoğlu
Ümit Akın Dere
Ümit Eroğlu
Vural Hamzaoğlu
Yağmur Çetin Taş
Yahya Cem Erbaş
Yakup Ozan Türkmenoğlu
Yasemin Gürsoy Özdemir
Yusuf İzci
Zerrin Yıldırım

Yazarlar

Dr. Abdullah Emre Taçyıldız
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Abdülkerim Gökoğlu
Kayseri Acıbadem Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kayseri

Dr. Öğr. Üyesi Abuzer Güngör
Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Prof. Dr. Ahmet Bekar
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Bursa

Uzm. Dr. Ahmet Eren Seçen
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, İstanbul

Dr. Ahmet Kayhan
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Uzm. Dr. Ahmet Tulgar Başak
Medipol Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Akın Akakın
Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Uzm. Dr. Ali Akay
Özel Kent Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

Uzm. Dr. Ali Karadağ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

Prof. Dr. Ali Savaş
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Doç. Dr. Alp Özgün Börcek
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Stj. Dr. Alperen Şirin
Koç Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, İstanbul

Dr. Aslı Beril Karakaş
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Dr. Öğr. Üyesi Atilla Yılmaz
Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Antakya

Dr. Ayça Şahin
İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Aydemir Kale
Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Zonguldak

Doç. Dr. Aydın Aydoseli
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Uzm. Dr. Ayfer Aslan
Şırnak Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Şırnak

Prof. Dr. Ayhan Cömert
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Ankara

Uzm. Dr. Ayşegül Özdemir Ovalıoğlu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları, Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Bahar Güntekin
İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Biyofizik AD,
-İstanbul Medipol Üniversitesi, REMER Klinik Elektrofizyoloji, Nörogörüntülüme ve Nöromodulasyon Laboratuvarı, İstanbul

Doç. Dr. Banu Özen Barut
İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Baran Bozkurt
Barrow Neurological Institute Department of Neurosurgery /Neuroscience Phoenix, AZ, USA.

Dr. Barış Albuz
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Denizli

Dr. Öğr. Üyesi Barış Küçükyürük
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Doç. Dr. Barış Metin
Üsküdar Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

Doç. Dr. Bekir Tuğcu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları, Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Belkıs Atasever Arslan
Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Bilgen Taneli
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Emekli Öğretim Üyesi, Bursa

Dr. Burak Erol
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Denizli

Uzm. Dr. Burak Karaaslan
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Dr. Buruç Erkan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Bülent Boyar
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Adana

Prof. Dr. Bülent Düz
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Dr. Büşra Erdem
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Canan Yurttaş
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Candan Yasemin Eren
Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırmaları Merkezi Nörobilim Doktora Öğrencisi, İstanbul

Öğr. Cansu Ünal
Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Dr. Christina Monouilidou
Assistant Professor of Psycho~/Neurolinguistics Department of Comparative and General Linguistics University of Ljubljana, Slovenia

Uzm. Dr. Cihan İşler
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Prof. Dr. Çağatay Barut
Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İstanbul

Prof. Dr. Çağatay Hilmi Öncel
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD, Denizli

Dr. Çağhan Tönge
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Çiğdem Özkara
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Demet Tekdöş Demircioğlu
İstanbul Bilgi Üniversitesi, Fizyoterapi Bölümü, İstanbul

Doç. Dr. Derya Durusu Emek Savaş
Dokuz Eylül Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İzmir

Prof. Dr. Derya Karadeniz
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Nöroloji AD, İstanbul

Dr. Derya Karataş
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Mersin

Uzm. Dr. Dilek Arslan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

Dr. Duygu Dölen
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, AD, İstanbul

Prof. Dr. Ebru Erbayat
İstanbul Medipol Üniversitesi, Nöroloji AD, İstanbul

Dr. Ece Alim
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Ankara

Ecem Özyaprak
Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırmaları Merkezi, Nörobilim Doktora Öğrencisi, İstanbul

Doç. Dr. Ejder Akgün Yıldırım
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Psikolog Elif Polat Çorumlu
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinirbilimleri AD, Eskişehir

Prof. Dr. Emel Avcı
Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Mersin

Prof. Dr. Emel Ulupınar
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinirbilimleri AD, Eskişehir

Prof. Dr. Emine Gülderen Şahin
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, İstanbul

Dr. Emir Darcan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Emrah Çeltikçi
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Emrah Egemen
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, AD, Denizli

Uzm. Dr. Emre Ata
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Emre Durdağ
Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Adana

Uzm. Dr. Emre Zorlu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Engin Çakar
Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, İstanbul

Prof. Dr. Erdal Çoşkun
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Denizli

Prof. Dr. Erhan Bilir
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Erkan Özbay
Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi, Biyofizik Bölümü, Karaman

Uzm. Dr. Erkut Baha Bulduk
Eskişehir Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Eskişehir

Prof. Dr. Ersin Erdoğan
Beyin ve Omurilik Cerrahisi Merkezi, Ankara

Doç. Dr. Ersoy Kocabıçak
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Samsun

Prof. Dr. Esat Adıgüzel
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Denizli

Dr. Eylem Telli
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Antalya

Doç. Dr. F. Nazlı Durmaz Çelik
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Nöroloji AD, Eskişehir

Uzm. Dr. Fatih Han Bölükbaşı
İstanbul Memorial Sağlık Grubu Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Fatih Yakar
Kars Harakani Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kars

Prof. Dr. Feridun Acar
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Denizli

Prof. Dr. Figen Gökmen
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Sinirbilimleri Uzm. Fulya Büge Ergen
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinirbilimleri AD, Eskişehir

Doç. Dr. Funda Aksu
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Doç Dr. Gençer Genç
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Gökben Hızlı Sayar
Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Psikiyatri AD, İstanbul

Dr. Gökhan Canaz
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları, Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Gökhan Kurt
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Göksemin Demir Acar
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Denizli

Doç. Dr. Gökşin Nilüfer Yonguç
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Uzm. Dr. Gözde Gültekin
Malazgirt Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Muş

Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Prof. Dr. Gülgün Şengül
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Uzm. Dr. Gülser Karadaban Emir
Malazgirt Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Muş

Uzm. Dr. Gülşah Öztürk
Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Klinik Sinirbilimleri Uzm. Gürol Atar
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinirbilimleri AD, Eskişehir

Prof. Dr. Hakan Emmez
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Hakan Gürvit
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Uzm. Dr. Hale Yapıcı Eser
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, İstanbul

Uzm. Dr. Halil İbrahim Süner
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroşirürji Kliniği, Adana

Uzm. Dr. Halil Olgün Peker
University of Wisconsin–Madison Department of Neurological Surgery, Madison, United States

Dr. Öğr. Üyesi Halil Ulutabanca
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Kayseri

Uzm. Dr. Harun Demirci
İskenderun Devlet Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İskenderun

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Emre Aydın
Dumlupınar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Kütahya

Uzm. Dr. Hülya Uluğut Erkoyun
Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir

Uzm. Dr. Hüseyin Biçeroğlu
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İzmir

Doç. Dr. Hüseyin Hayri Kertmen
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Hüseyin Kurt
Muş Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Muş

Prof. Dr. Işıl Aksan Kurnaz
Moleküler Nörobiyoloji Laboratuarı (Axan Lab) Dept. of Molecular Biology and Genetics
Gebze Teknik Üniversitesi, Kocaeli

Uzm. Dr. İhsan Doğan
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Uzm. Dr. İlhan Aydın
Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Van

Uzm. Dr. İlhan Elmacı
Memorial Sağlık Grubu İstanbul Hastaneleri, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. İlke Ali Gürses
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İstanbul

Uzm. Dr. İlteriş Ahmet Şentürk
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. İnci Ayhan
Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Boğaziçi Üniversitesi, Bilişsel Bilim AD, İstanbul

Prof. Dr. İsmail Hakkı Aydın
İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Uzm. Dr. İsmail Kaya
Kilis Devlet Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Kilis

Dr. Kaan Yılancıoğlu
Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kimya-Biyoloji Mühendisliği Bölümü, İstanbul

Doç. Dr. Kadir Tufan
Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Adana

Dr. Kerem Atalar
Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Zonguldak

Prof. Dr. Kerem Mehmet Doksat
Beykent Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

Uzm. Dr. Kerim Uğur
Malatya Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Malatya

Dr. Levent Deniz
Marmara Ağrı Merkezi, İstanbul

Prof. Dr. Levent Sinan Bir
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Denizli

Prof. Dr. M. Ayberk Kurt
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Bursa

Prof. Dr. M. İbrahim Ziyal
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

Doç. Dr. M. Özgür Taşkapılıoğlu
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Bursa

Dr. M. Turgut Adatepe
İstanbul Eğitim ve Araştırma/Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastaneleri, Elektromiyografi Laboratuarları, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Mecbure Nalbantoğlu
İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir

Doç. Dr. Mehmet Erşahin
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi AD, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Osman Akçakaya
Liv Hospital Ulus-İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Uzm. Dr. Mehmet Tönge
Memorial Sağlık Grubu İstanbul Hastaneleri, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul

Dr. Mehmet Yiğit Akgün
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Prof. Dr. Meltem Bahçelioğlu
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Ankara

Dr. Merdin Ahmedov
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Prof. Dr. Mete Edizer
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Uzm. Dr. Muhammed Bahadır Yılmaz
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Zübeyde Hanım Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İzmir

Doç. Dr. Muhammed Emin Özcan
Biruni Üniversitesi, Nöroloji AD, İstanbul

Uzm. Dr. Muhammed Fatih Sarı
Balıkesir Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Balıkesir

Prof. Dr. Mukaddes Ayşin Noyan
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir

Dr. Öğr. Üyesi Murat Hamit Aytar
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Murat Hancı
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Uzm. Dr. Murat Kocaoğlu
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Denizli

Uzm. Dr. Mustafa Gölen
Medova Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Konya

Prof. Dr. Mustafa Kemal Başkaya
University of Wisconsin-Madison Department of Neurological Surgery, Madison, United States

Prof. Dr. Mustafa Orhan
Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Gaziantep

Uzm. Dr. Mustafa Önöz
Memorial Sağlık Grubu İstanbul Hastaneleri, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sakar
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

Uzm. Dr. Mustafa Seçkin
Center for Advanced Studies Fellow Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Nöroloji Kliniği, Munih

Prof. Dr. Mustafa Uzan
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Dr. Muzaffer Çorlu
Doctor of Philosophy Ph.D., Psychoacoustics, Ph.D. Ghent University, Institute of Psychoacoustics and Electronic Music, Belgium

Doç. Dr. Naci Balak
Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Nazlı Çakıcı Başak
Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Prof. Dr. Necmettin Tanrıöver
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Prof. Dr. Nejat Akalan
Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Neslim Güvendeğer Doksat
Beykent Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Nesrin Helvacı Yılmaz
İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Uzm. Dr. Nevhis Akıntürk
İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Nevzat Tarhan
Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Psikiyatri AD, İstanbul

Prof. Dr. Nezih Oktar
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Emekli Öğretim Üyesi, İzmir

Doç. Dr. Nilgün Şenol
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Isparta

Doç. Dr. Nilüfer Yeşilot Barlas
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Doç. Dr. Nuket Göçmen Mas
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Prof. Dr. Nurten Uzun
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul

Dr. Oğuz Baran
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Tan
Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikiyatri Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

Dr. Orhun Mete Çevik
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Osman Tanrıverdi
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Dr. Ozan Haşimoğlu
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Öget Öktem Tanör
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Nöropsikoloji Laboratuarı, İstanbul

Uzm. Dr. Ömer Batu Hergünsel
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Elazığ

Doç. Dr. Ömür Günaldı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Övünç Özön
Liv Hospital Nöroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Özdil Başkan
Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul

Doç. Dr. Özge Arıcı Düz
İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Özgür Kardeş
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroşirürji Kliniği, Adana

Uzm. Dr. Özgür Öcal
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Pınar Eser Ocak
University of Wisconsin-Madison Department of Neurological Surgery, Madison, United States

Uzm. Dr. Pınar Kuru Bektaşoğlu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, İstanbul

Dr. Pınar Öz
Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

Doç. Dr. Pulat Akın Sabancı
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, AD, İstanbul

Uzm. Dr. Ramazan Sarı
İstanbul Memorial Sağlık Grubu, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Reşit Canbeyli
Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Boğaziçi Üniversitesi, Bilişsel Bilim AD, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Sait Öztürk
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Elazığ

Uzm. Dr. Sarper Kocaoğlu
Kırklareli Devlet Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, Kırklareli

Uzm. Dr. Seçkin Aydın
Montreal Neurological Institute Department of Neurosurgery

Doç. Dr. Selçuk Göçmen
Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli

Prof. Dr. Selçuk Peker
Koç Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, İstanbul

Uzm. Dr. Selhan Karadereler
Florence Nightingale Hastaneleri, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Selim Karabekir
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İzmir

Prof. Dr. Selma Yılmazer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul

Uzm. Dr. Serdar Ercan
Eskişehir Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinirbilimleri AD, Eskişehir

Doç. Dr. Serhat Pusat
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Sertaç İşlekel
Özel Kent Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

Uzm. Dr. Sibel Çırpan
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

Prof. Dr. Sibel Ertan
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Sinem Zeynep Metin
Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikiyatri Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Soner Çivi
Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Adana

Uzm. Dr. Ş. Serhat Baydın
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman E.A.H., Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Şükrü Aykol
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Prof. Dr. Şükrü Torun
Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dil ve Konuşma Terapisi AD, DİLKOM Kognitif Nörobilim & Nörokreatif Müzik Terapi Ünitesi, Mavi Hastane, Yutma ve Motor Konuşma Bozuklukları Ünitesi, Eskişehir

Uzm. Dr. Tahsin Ali Zırh
Kolan Hastanesi Şişli, İstanbul

Uzm. Dr. Tahsin Saygı
Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çorum

Dr. Talat Sarıkavak
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir

Prof. Dr. Tamer Atasever
İstanbul Medipol Üniversitesi, Nükleer Tıp AD, İstanbul

Prof. Dr. Tanju Uçar
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Antalya

Uzm. Dr. Tansel Çakır
İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, İstanbul

Uzm. Dr. Teyyub Hasanov
Medical Park Pendik Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Tolga Turan Dündar
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerahisi AD, İstanbul

Doç. Dr. Tolga Taneli
Rutgers New Jersey Medical School, Division of Child and Adolescent Psychiatry, USA

Uzm. Dr. Tuba Cerrahoğlu Şirin
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Tuğrul Cem Ünal
Tunceli Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Tunceli

Prof. Dr. Türker Kılıç
Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İstanbul

Doç. Dr. Uğur Uygunoğlu
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

Uzm. Dr. Ümit Akın Dere
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Uzm. Dr. Ümit Eroğlu
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi AD, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Vural Hamzaoğlu
Mersin Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Mersin

Dr. Yağmur Çetin Taş
Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırmaları Merkezi, Nörobilim Doktora Öğrencisi, İstanbul

Doç. Dr. Yahya Cem Erbaş
Beyin ve Omurilik Cerrahisi Merkezi, Ankara

Dr. Yakup Ozan Türkmenoğlu
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Denizli

Prof. Dr. Yasemin Gürsoy Özdemir
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji bölümü ve Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nörobilim Doktora Programı, İstanbul

Prof. Dr. Yusuf İzci
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara

Uzm. Dr. Zerrin Yıldırım
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özgeçmişler

Uzm. Dr. Hüseyin Biçeroğlu

1980 Ankara doğumlu olan Dr. Biçeroğlu ilk öğrenimini Kocaeli Gebze Darıca İlköğretim Okulunda, Orta öğrenimini Fevziye Mektepleri Vakfı Nişantaşı Işık Lisesi'nde, Lise eğitimini ise Üsküdar Fen Lisesi'nde tamamlamıştır. 1998-2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirmiş ve 2005 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında ihtisasa başlamıştır. Haziran 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK) Doktora Araştırma Bursu almaya hak kazanarak ve İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü tarafından görevlendirilerek ABD'de "University of Florida McKnight Brain Institute Department of Neurosurgery"de Prof. Dr. Albert Rhoton Jr.'ın yanında "Microsurgical Neuroanatomy Fellow"u olarak Ak Madde ve Nukleus Diseksiyonları, Davranışsal ve Kognitif Nöroşirurji'nin Cerrahi Anatomisi üzerine çalışmıştır ve Şubat 2012 tarihinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalındaki ihtisasını tamamlayarak Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanı olmuştur. Evli 11 yaşında ve 5 yaşında iki erkek çocuk babası olan Dr. Biçeroğlu Mayıs 2012-Kasım 2013 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde mecburi hizmetini yapmıştır. Halen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Uzman Doktor olarak çalışmaktadır.

Uzm. Dr. Mehmet Tönge

1980 Isparta doğumludur. İlk, orta ve lise öğrenimini Isparta'da tamamladıktan sonra 2004 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olarak "Tıp Doktoru" unvanını aldı. Aynı yıl Gazi Üniversitesi'nde Nöroşirurji uzmanlık eğitimine başladı ve 2011'de Nöroşirurji uzmanı oldu. Uzmanlık eğitimi süresince EANS temel eğitimlerini tamamladı. 2008 yılında Zürih Üniversitesi Nöroşirurji kliniğinde Prof. Dr. R. Ludwig Bernays ve Prof. Dr. Helmut Bertalanffy'in gözetiminde çalıştı ve intraoperatif görüntüleme, mikrocerrahi anostomoz teknikleri ile beyaz cevher fiber diseksiyonu konularında eğitim aldı. 2009 yılında Türk Nöroşirurji Yeterlik belgesini aldı. Sinop ve Çankırı Devlet hastanelerinde devlet hizmet yükümlülüğünü tamamladı. İstanbul Medipol Üniversitesi'nde Prof. Dr. İlhan Elmacı tarafından kurulan "İstanbul Nöroakademi" grubu içinde 1,5 yıl yardımcı doçent sıfatıyla çalıştı. 2014'te Maastricht Üniversitesinde Prof. Dr. Yasin Temel'in gözetiminde hareket bozuklukları cerrahisi üzerine çalıştı. Halen Maastricht Üniversitesi Mental Sağlık ve Nörobilim Departmanında misafir bilim adamı sıfatıyla doktora çalışmalarına devam etmektedir. 2015'ten beri İstanbul Memorial sağlık grubu hastanelerinde görev yapmaktadır. İyi düzeyde İngilizce bilmektedir. Uluslararası ve ulusal dergilerde yayınlanmış 20 makalesi, 2 uluslararası, 3 ulusal kitap bölümü, 50 ulusal ve 6 uluslararası bildirisi mevcuttur. TNDer (Türk Nöroşirurji Derneği), Kafa Tabanı Derneği, ESBS (European Skull Base Society), EANS (European Association of Neurosurgical Societies), ESSFN (European Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery), WSSFN (World Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery), LGKS (Leksell Gamma Knife Society) ve ISRS (International Stereotactic Radiosurgery Society) üyesidir. 2015'ten beri TNDer-SFAECG (Stereotaktik, Fonksiyonel, Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu) yönetim kurulu üyeliği görevini yürütmektedir. Uzm. Dr. Şule Tönge ile evli ve bir çocuk babasıdır.

Uzm. Dr. Mustafa Seçkin

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Cumhuriyet Üniversitesi'nde aldığı tıp eğitimini 2004 yılında tamamladı. İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Nöroloji Uzmanlık Eğitimine başlayan Dr.Seçkin, Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Felsefe Bölümü'nde doktora dersleri de alarak nörofelsefe alanında projeler hazırladı. 2010 yılında ABD'de Güney Kaliforniya Üniversitesi, Beyin ve Yaratıcılık Enstitüsü'nde Prof. Dr. Antonio Damasio'nun laboratuarında misafir araştırmacı olarak "Travmatik Beyin Hasarında Bilinç Kaybının Mekanizmaları", "Ayna Nöronların Sosyal Kognisyondaki Rolü" gibi konularda çalışmalarda bulundu. Daha sonra yurda dönüp zorunlu hizmetini Şırnak-Cizre Devlet Hastanesinde tamamlayan Dr.Seçkin 2013 yılında ABD'de Northwestern Üniversitesi, Kognitif Nöroloji ve Alzheimer Hastalığı Merkezi'nde Prof. Dr. Marsel Mesulam ile doktora sonrası araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Dr.Seçkin, Northwestern Üniversitesinde Alzheimer hastalığının fokal formu olan ve dil bozuklukları ile seyreden primer progresif afazilerde anlama bozukluklarının kognitif mekanizmalarını inceledi. Yaptığı çalışmalarla Dünya Nöroloji Federasyonu Araştırma ödülünü kazanan Dr. Seçkin, leksiko-semantik sürecin değerlendirebilmesi için göz hareketlerinin izlenmesini içeren yeni bir yöntem geliştirilmesine katkıda bulundu.

Daha sonra kazandığı Avrupa Birliği Marie-Curie Araştırma Desteği ile Türkiye'ye dönerek İstanbul Tıp Fakültesi Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde "Dilin Nörobiyolojisi" konusunda araşmalarını sürdürmek amacıyla bir kognisyon laboratuarı kuran Dr. Seçkin bu alanda yeni araştırmacıların yetiştirilmesine de katkıda bulundu. Center for Advanced Studies Fellow olarak Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Nöroloji bölümüne davet edilen Dr. Seçkin çalışmalarını halen Münih'te sürdürmektedir.

Prof. Dr. Esat Adıgüzel

1966 da Malatya'da doğdu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1988 yılında mezun oldu. Tıpta uzmanlık eğitimini Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında, 1993-1996 yılları arasında yaptı. Uzmanlık tezini deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan vazektomide testis morfolojisi üzerine hazırladı. Uzmanlık eğitimini tamamladıktan sonra Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalına öğretim üyesi olarak atandı ve sinir sistemi çalışmalarına yöneldi. Histolojik kesitlerden hacim hesaplanması ve toplam hücre hesaplamalarına yönelik yazılım geliştirilmesi için ekip arkadaşları ile birlikte çalıştı, geliştirilen program patentlendi. Sıçan beyninde deskriptif ve fonksiyonel nöroanatomi çalışmalarında yer aldı. Biyolojik dokuların şeffaflaştırılarak mikroskopik incelemelerin kalitesini artırmaya yönelik yöntemde (Clarity) kullanılmak üzere organ elektroforez cihazı geliştirilmesinde yer aldı. Devam eden çalışmaları sıçan beyninde gri cevher yapıları ve bağlantılarının deskriptif anatomisi, bu yapıların deneysel hastalık modellerinde gösterdikleri değişiklikler üzerinedir.

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalının 2014 yılındaki yeniden yapılanmasında görev alan Dr. Adıgüzel bu anabilim dalının başkanlığı ve sinirbilim doktora programının koordinatörlüğünü de yürütmektedir. Lisans düzeyinde insan anatomisine ait genel konularda gross anatomi derslerinin yanı sıra doktora eğitiminde ağırlıklı olarak insan nöroanatomisi ve komparatif nöroanatomi derslerini vermektedir (https://www.researchgate.net/profile/Esat_Adiguzel).

Halen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi olan Prof. Dr. Esat Adıgüzel evli ve iki çocuk babasıdır.

Prof. Dr. Hakan Gürvit

22 Şubat 1960 yılında doğdu. Ortaokulu TED Zonguldak Kolejinde tamamladı. Kadıköy Maarif Kolejinden 1977 yılında mezun oldu. 1983 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesini bitirdi. 1986 yılından beri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında öğretim üyeliği yapmaktadır. Davranış Nörolojisi, Nörobilim, Nöropsikoloji üzerine çok sayıda araştırma, makale ve kitap bölümleri bulunmaktadır.

Prof. Dr. Murat Hancı

1960 yılında İstanbul'da doğdu. Ortaokul ve liseyi 1971-1977 yılları arasında Yenilevent Lisesi'nde tamamladı. 1977 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdi. 1978 yılında ÖSYS'ye ikinci kez katılarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin 2. sınıfına transfer oldu ve buradan 1983 yılında mezun oldu. 1983-1985 yılları arasında Muş Merkez Sağlık Ocağı'nda, Sıtma Eradikasyonu Bölge Başkanlığı, Trahom Savaş Bölge Başkanlığı, Verem Savaş Dispanseri ve UNICEF yönetiminde düzenlenen aşı kampanyasında il sorumlusu yardımcısı olarak çalıştı.TUS'u kazanarak Haydarpaşa Numune Hasthanesi Nöroşirürji Kliniği'ne atandıktan sonra uzmanlığını 1986-1991 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda yaptı. 1993-1994 yıllarında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda öğretim görevlisi olarak çalıştı. 1994-1997 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü'nde yardımcı doçent olarak çalıştı. 1997 yılında doçent, 2003 yılında profesör oldu. Prof. Dr. Murat Hancı, halen İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda öğretim görevlisi olarak çalışmalarına devam etmektedir.

Teşekkür

Bilimin uzun ve zahmetli yolculuğunu yapabilmem için hem kendi mesleki zamanından fedakarlık yapan ve hem de pırlanta gibi iki evladımızı yetiştiren ailemin direği, sevgili eşim Gülay Girgin Biçeroğlu'na,

Biricik oğullarım Egem'e ve Mertim'e...

Benden ve ailemden fedakarca desteklerini esirgemeyen Annelerim Fatoş Biçeroğlu'na ve Ülkü Girgin'e, Babalarım Mehmet Biçeroğlu'na ve Ömer Girgin'e, Kardeşlerim Hande Biçeroğlu Demir'e ve Serkan Girgin'e...

Tezcanlı Canımız'a ve aramıza yeni katılan Elamız'a….

Beni beyin çorbasıyla besleyen Dedem İbrahim Tozun'a, Anneannem Gülsüm Tozun'a, ismini aldığım Atam, Dedem Hüseyin Biçeroğlu'na...

Beni yetiştiren başta Görsev Tütüncü olmak üzere, değerli Öğretmenlerime,

Bana Beyin ve Sinir Cerrahisi Sanatını öğreten Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalındaki ve Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalındaki halen çalışan, ayrılmış, emekli olmuş veya vefat etmiş isimlerini teker teker yazıp ayrı ayrı ve uzun uzun teşekkür etmem gereken, beni bir hamur gibi yoğuran, şekillendiren ama isimlerini ve öğrettiklerini ne bu sayfaya ne de kalbimdeki yerlerine sığdırabildiğim tüm Hocalarıma ve Ustalarıma...

Hacettepe Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi, Florida Üniversitesi ve Ege Üniversitesi'nin değerli mensuplarına ve tüm çalışma arkadaşlarıma...

Cerrahi Nöroanatomiyi ve Nöroşirürjiyi bana sevdiren değerli hocalarım Prof. Dr.Cengiz Kuday, Prof. Dr. Emin Özyurt, Prof. Dr. Ziya Akar, Prof. Dr. Bülent Canbaz, Uzm. Dr. Şöhret Ali Oğuzoğlu, Prof. Dr. Pamir Erdinçler, Prof.Dr. Mehmet Yaşar Kaynar, Prof. Dr. Nurperi Gazioğlu, Prof. Dr. Mustafa Uzan, Prof. Dr. Halik Ak, Prof. Dr. Saffet Tüzgen, Prof. Dr. Galip Zihni Sanus, Prof. Dr. Ali Metin Kafadar, Prof. Dr. Necmettin Tanrıöver, Doç. Dr. Reza Dashti, Doç. Dr. Taner Tanrıverdi, Doç. Dr. Fatma Özlen, Doç. Dr. Sabri Aydın, Doç. Dr. Tibet Kaçıra, Doç. Dr. Hakan Hanımoğlu, Doç. Dr. Mustafa Onur Ulu, Uzm. Dr. Cihan İşler, Doç. Dr. Rahşan Kemerdere'ye ve Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalından henüz emekli olmuş olan değerli hocalarım Prof. Dr. Nezih Oktar ve Prof. Dr. Kazım Öner'e...

Beraber çalışarak bastığımız bu en büyük ve kapsamlı kitabın hazırlanışında daha önceki üç kitabın tecrübesinin verdiği özgüvenle uykusuz geçen her gece ve yaklaşık 2 senelik yoğun bir emek için başta Hüseyin Özkan ve Emine Armağan Karaağaçlıoğlu'na,

Kitabın hazırlanışındaki çok değerli katkıları için Leyla Polat'a, Hayatımızı güzelleştiren, kolaylaştıran Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Kürsü Sekreterimiz Saadet Turan'a ve Başhemşiremiz Mahbube Dilek Yıldız'a,

Hem elinizdeki bu kitap hem de daha önceki kitapların oluşturulması aşamasında benden desteklerini esirgemeyen Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı değerli Hocam, Ustam, Ağabeyim Prof. Dr. Taşkın Yurtseven'in çok önemli manevi ve akademik desteklerinden özellikle bahsetmem gerekir ve kendisine bana kattıkları için çok teşekkür ederim.

Akademik ve cerrahi hayatıma çok şey katan ve katmakta olan, sadece cerrahi olarak değil insani olarak da çok şey öğrendiğim ve öğrenmekte olduğum Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi geçmiş dönem Anabilim Dalı Başkanları Prof. Dr. İzzet Övül ve Doç. Dr. Tuncer Turhan'a, değerli Hocalarım Prof. Dr. Sedat Çağlı'ya ve Doç. Dr. Erkin Özgiray'a akademisyenlik ve insanlık açısından örnek tavırlarına ve teşvik edici tutumlarına çok teşekkür ederim. Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalındaki bu değerli Hocalarımın teşvikleri, katkıları ve destekleri olmasaydı hiç kuşku yok ki bu proje sadece bir heves, bir hayal olarak kalırdı.

Özellikle teşekkür etmem gereken bir diğer isim ise Prof. Dr. Necmettin Tanrıöver'dir. Uluslararası düzeyde saygınlık ve yetkinliğe sahip olan Hocam sayesinde Nöroanatomiyi sevdim. Mikrocerrahi Nöroanatomi öğrenmem ve bu konuda araştırmalar yapmam konusunda beni teşvik eden, eski bir öğrencisi olarak Prof. Dr. Albert Rhotonla beni tanıştıran onun yanında eğitim almamı sağlayan ve hayatımın akışını değiştiren Hocama hürmet, sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Benden desteklerini esirgemeyen ve bilgisi, tecrübesi ve üretkenliği ile bana ışık olan ve yolumu aydınlatan örnek aldığım değerli Hocam Prof. Dr. Murat Hancı'ya çok teşekkür ederim.

Kitabın oluşturulmasında büyük emekleri olan değerli Editorial Kurul üyeleri Prof. Dr. Hakan Gürvit, Prof. Dr. Esat Adıgüzel, Uzm. Dr. Mustafa Seçkin ve Uzm. Dr. Mehmet Tönge'ye bu değerli eseri okuyucuya kazandırdıkları için çok teşekkür ederim.

Kitabın tüm yazarlarına değerli emekleri ve projeye olan güvenleri için sonsuz teşekkür ederim.

Kaybettiğimiz büyük bilim çınarı ve muhterem hocam Prof. Dr. Albert Rhoton'un ve nikah şahidim yeri doldurulmaz hocam Prof. Dr. Nejat Çıplak'ın ve çok kısa bir süre öğrencisi olmamın eksikliğini ömür boyu hissedeceğim yaptıklarını ve yaşantısını onunla daha uzun süre beraber olma şansına sahip olanlardan dinleyerek örnek aldığım Prof. Dr. Yusuf Erşahin'in aziz hatıralarına.....

Önsöz

Her şey İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi asistanlığım sırasında Nöroloji rotasyonu için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda çalışmamla başladı. Çok iyi bir cerrahi ve nöroloji eğitimi almamıza rağmen Nörobilim yönümüzün eksik olmasından dolayı hep yakınırdım. Bu istek öylesine karşı konulmaz bir hal almıştı ki bir grup asistan (Beyin ve Sinir Cerrahisi'nden Ben, Dr. Barış Küçükyürük, Dr. Odhan Yüksel, Dr. Hüseyin Güler; Nöroloji'den Dr. Feray Bölükbaşı, Dr. Mecbure Nalbantoğlu, Dr. Sinem Yazıcı Psikiyatri'den Dr. Turgut Can Erol, Dr. Özge Atay Kılıç, Dr. Evrim Tellioğlu Ekizoğlu ve Nörofizik- İleri Nörolojik Bilimler PHD Gülsüm Akdeniz) biraraya gelerek Cerrahpaşa Nörobilim Topluluğu'nu kurduk. Anlatılmasını istediğimiz güncel nörobilimsel gelişmeleri dinleyebilmek için o alanda en yetkili kişileri tespit ettik ve şimdi bu satırları okurken size anlattığımız gibi kim olduğumuzu ve ne yapmak istediğimizi İstanbul'un seçkin üniversitelerinin değerli akademisyenlerine izah ederek kendilerinden onlar için uygun bir tarihte belirlenen konuyu anlatıp anlatamayacaklarını sorduk. Sorduğumuz her akademisyen bilim yolunda istekli ve organize olmuş bu grubu kırmayarak büyük bir tevecüh ile konuşma isteklerimizi olumlu karşıladı. Bu henüz yolunu çizmekte olan biz gençlere ilk ders olmuştu. ***Doğru yolda, erdemli, ilkeli, onurlu işler için emek verirseniz ülkemizin münevverleri birbirinden habersiz de olsa aynı ülküyü gerçekleştirmek üzere ellerinden gelen tüm desteği verirler.*** *Daha fazlasını öğrenmeye istekli, sorgulayan, bilmekten ve araştırmaktan keyif alan gençler olarak belki de bu kitabın ilk nüvesini oluşturacak konferanslar serisini gerçekleştirmeye başladık. 2009 yılında bir çok üst düzey toplantı gerçekleştirdik.*

Beyin ve Sinir Cerrahisi Toplantı salonunda yaklaşık iki haftada bir, 2 saat süren toplantılarda neler anlatılmadı ki: Kan Beyin Bariyeri Modeli, How Did Our Predecessors Learn About The Pathways Of The Brain?, Nöropsikiyatrik Testlerin Bilişsel Profilleri, Bilincin Nöroanatomik ve Nörofizyolojik Temelleri, Bilimsel Yayın Hazırlama Teknikleri, Nöronal Migrasyon, Hipokampus, Paleonörolojik Perspektif, Nörokognitif Maturasyon, Dil Gelişimi ve Davranış Nörolojisi, Hipofiz Adenomlarının Nöroendokrinolojik Profilleri, Hareketin Nörobiyolojik Temelleri, Hipokampus, Yaratıcılık, Bellek, Nörokognitif Şebekeler ve Yapay Sinir Ağları, Yeni Nörodiagnostik Modaliteler ve Özellikleri, Epilepsi Modeller ve Ekstra-Temporal Lob Epilepsileri, Epilepside İmmunogenetik, Mezial Temporal Lob Epilepsileri, Epilepsi'de Deneysel Modeller ve Araştırma Teknikleri, Nörofiziğin temelleri ve Nörokuantoloji, Davranışsal Çaresizlik, Machina Sapiens'e Geçiş, Beyin Ossilasyonları ve Kartezyan Bakışaçısı, Kognitif Nörofizyoloji, Öğrenme ve Bellek, Epilepsi ve Bilinç, Nöroimmunolojinin Temelleri, Nörotrofik Faktörler, Nörokuantoloji ve Zaman, Regeneratif Omurilik Plastisitesi, Deneysel Öğrenme Modelleri, Amigdala ve Cinsellik, Duygunun Fizyolojisi, Karmaşık Ağlar ve Beyin, Fonksiyonel Metabolik ve Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme, Korteks Organizasyonu ve Anomalileri, Psikofarmakolojide Deneysel Araştırma Teknikleri, Madde bağımlılığı modelleri ve deneysel çalışma teknikleri, Hücreden Sistemlere Temel ve Klinik Elektrofizyoloji, Nöroonkogenezis, Kök Hücre ve Nörobilim…….. Bir çoğu bu kitabın Editorial Kurulunda veya Yazar Listesinde yer alan bu akademisyenler bir kıvılcım arayan beyinlere ateş olmuşlardır.

2010-2011 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisinde başta Prof. Dr. Necmettin Tanrıöver ve diğer değerli Hocalarımın isteği ve desteği ile, İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü tarafından görevlendirilerek Florida Üniversitesi McKnight Beyin Enstitüsü Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında Prof. Dr. Albert Rhoton'un yanında İnsan Beyin Çekirdekleri ve Beyin ve Bağlantı Yolları üzerine düşünme ve çalışma imkanı bulmuştum. Beyin bağlantı yollarını kadavra beyinlerinde diseke edip üç boyutlu olarak fotoğraflamam gerekiyordu. Literatür taraması ve teknik mükemmeliyetle başarılabilecek bu proje benim için bir kabusa dönüşmüştü çünkü ak madde yolları olarak literatürde adlandırılmış fasikül, yolak veya liflerin isimlendirmesi çok karışıktı. Bazı liflerin varlığına dair literatürde makaleler varken aynı liflerin aslında olmadığıyla ilgili kanıtlar da başka makalelerde sunulmuştu. Mevcut bilindiği zannedilen bağlantı sistematiklerinin de çok az aydınlatılatılabildiği aşikardı. Hiç kuşku yok ki esas sorun bağlantı siste-

matiklerinin anatomik olarak ortaya konulmasından ziyade her bir bağlantı sisteminin fonksiyonel özelliklerini ve cerrahi perspektifteki önemlerini kavrayabilmekti. Bu ise ortalama bir nörobilim birikiminin çok üstünde emek ve çalışma gerektiriyordu.

Bu kitabın konu başlıklarının ilk taslağı o yıllarda benim saatlerce süren beyin konnektivitesini anlayabilmek için hazırladığım ve öğrenmem gerektiğini düşündüğüm konuların bir listesiydi aslında……

İngilizce ve Türkçe ulaşabildiğim tüm kitapları okumaya, çıkmış tüm literatürleri okumaya ve saatlerce süren kadavra diseksiyonları sırasında internet üzerinden yurtdışı tanınmış üniversitelerin nörobilim, biyoloji, kimya, programlama ve yapay zeka ile ilgili online dersleri dinlemeye başlamıştım.

Ne kadar çok okursam o kadar bilgili olacağıma dair çocuksu inancım gün geçtikçe sarsılıyor ve bilgisizliğim karşısında korkuyordum. Araştırdığım kaynaklar içerisinde çok güzel ve kapsamlı cerrahi teknik ve bilgi sunan önemli kitap ve makalelerde temel bilimler ve detaylı ak madde ve çekirdek anatomisi donanımının olmayışı, çok önemli nörobilim kaynaklarında ise cerrahi nosyonun ve üç boyutlu mikrocerrahi anatomi donanımının olmayışı eksikliğini duyduğum en önemli sorunumdu.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde asistanlığım devam etmekteydi ve değerli Hocam Prof. Dr. Murat Hancı hazırladığı Omurga ve Omurilik Yaralanmaları adlı kitaba Omurganın Cerrahi Anatomisi adlı bölümü yazmamı istemişti. Beyin bağlantı yolları ve çekirdeklerinin anatomisiyle ilgili uzun süre mesai harcarken pek de hakim olamadığım, cerrahisi konusunda tecrübesiz olduğum omurga üzerine yazı yazmak beni zorlamıştı. Ben de bir konuyu öğrenirken hep uyguladığım tekniği bu proje için de kullanmaya karar verdim. Konuyu önce yapıtaşlarına ayırıp, her bir anatomik yapıtaşının tüm özelliklerini ayrı ayrı detaylı bir şekilde çalıştım ardından o anatomik yapıların cerrahi önemlerini bölgelere göre, cerrahi tekniklere ve patolojik durumlardaki özelliklerine göre entegre ederek anlatma yolunu seçtim. Böylece kemik, kıkırdak, damar, ligaman, çekirdek ve ak madde yolları önce ayrı ayrı anlatılıyor daha sonra cerrahi bölgeler belirlenerek bu bölgelere olan farklı cerrahi yaklaşımlarda bu anatomik yapıların varyasyonları ve cerrahi önemleri tablo ve çizimlerle anlatılıyordu. Her bir anatomik bilgi için mevcut textbook ve makaleler taranıyor ve yaklaşık 4-5 sayfa taramanın sonucunda 1 kelime veya cümlelik bilgi kitaba ekleniyordu. İlk kitabımız Omurganın Cerrahi Anatomisi 2014 yılında yayınlandı. Aynı teknikle 2016 yılında Baş Boyun ve Beyinin Nöroşirürjikal Anatomisi okuyucusuyla buluştu. 2016 yılında iki cilt halinde basılan Nöroşirürji Yeterlik Sınavına Hazırlık adlı kitabımızın basımından sonra bu başarılı formatla Fonksiyonun Cerrahi Anatomisini yazmayı hedefledik.

*Kitap yazmak genellikle çok deneyimli ve üretken akademisyenlerin birikimlerini aktardıkları ve o bilim dalını takip eden diğer akademisyenler tarafından bilinen, hürmet ve saygı gören, tecrübesine teveccüh gösterilen bilim adamlarının yaptığı bir etkinliktir. Kitap Editörlüğü ise belki daha farklı ve çoğu zaman da daha çok zorluklar barındıran en az kitap yazarlığı kadar tecrübe ve yetkinlik gerektiren bir uğraştır. Kitabımızın Editorial Kurulunda birbirinden değerli ve yukarıda saydığım kriterlere fazlasıyla uyan sonsuz sevgi, saygı ve hürmet duyduğum Prof. Dr. Esat Adıgüzel, Prof. Dr. Hakan Gürvit ve Prof. Dr. Murat Hancı yer almaktadır. Alanlarında Türkiye'nin en önemli münevverlerinden olan bu değerli akademisyenler aynı zamanda "**Hoca**" vasfına sahip gönlü ve ufku geniş insanlardır. Bu değerli **Hocalarım** aldığım ilk ders olan "**Doğru yolda, erdemli, ilkeli, onurlu işler için emek verirseniz ülkemizin münevverleri birbirinden habersiz de olsa aynı ülküyü gerçekleştirmek üzere ellerinden gelen tüm desteği verirler.**" cümlesini haklı çıkartırcasına henüz bir Uzman Doktor olarak editörü olduğum bu kitaba yardımcı editör olarak destek vermekten gocunmamışlar, yüksünmemişler; lütfedip tüm birikim ve tecrübeleriyle bize ışık olmuşlar ve bilimin şefkatli kollarıyla bizleri yüceltmişlerdir.*

*Sözlükte Bilim adamı için "**evrensel düşünen kişidir, objektiftir, ahlaki sorumluluğu yüksek olan kişidir, aydınlanmış kişidir, öngörüsü yüksek olan kişidir**" yazmaktadır. Kitabımızın Editorial Kurulunda aynı zamanda bu kriterlere uyan çok değerli iki bilim insanı da yer almaktadır. Uzm. Dr. Mustafa Seçkin yaptığı çalışmalarla Dünya Nöroloji Federasyonu Araştırma ödülünü kazanmış, leksiko-semantik sürecin değerlendirebilmesi için göz hareketlerinin izlenmesini içeren yeni bir yöntem geliştirilmesine katkıda bulunmuş, Center for Advanced Studies Fellow olarak Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Nöroloji bölümüne davet edilmiş çok değerli bir bilimadamıdır ve çalışmalarını halen Münih'te sürdürmektedir. Editorial Kurulun diğer bir üyesi Uzm. Dr. Mehmet Töngedir. 2008 yılında Zürih Üniversitesi Nöroşirurji klini-*

ğinde Prof. Dr. R. Ludwig Bernays ve Prof. Dr. Helmut Bertalanffy'in gözetiminde çalışmıştır. İntraoperatif görüntüleme, mikrocerrahi anostomoz teknikleri ile beyaz cevher fiber diseksiyonu konularında eğitim almış ve 2014'te Maastricht Üniversitesinde Prof. Dr. Yasin Temel'in gözetiminde hareket bozuklukları cerrahisi üzerine çalışmıştır. Halen Maastricht Üniversitesi Mental Sağlık ve Nörobilim Departmanında misafir bilim adamı sıfatıyla doktora çalışmalarına devam etmektedir.

Hepsi çok değerli bilim insanları olan ve bizleri geri çevirmeden değerli zamanlarını işlerinden ve sosyal yaşamlarından kısarak bu kitabın yazılmasına harcayan tüm yazarlarımıza sonsuz teşekkür ederiz, onların özverisi olmasa bu kitap ortaya çıkmazdı.

Hem elinizdeki bu kitap hem de daha önceki kitapların oluşturulması aşamasında benden desteklerini esirgemeyen Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı değerli Hocam, Ustam, Ağabeyim Prof. Dr. Taşkın Yurtseven'in çok önemli manevi ve akademik desteklerinden özellikle bahsetmem gerekir ve kendisine bana kattıkları için çok teşekkür ederim.

Akademik ve cerrahi hayatıma çok şey katan ve katmakta olan, sadece cerrahi olarak değil insani olarak da çok şey öğrendiğim ve öğrenmekte olduğum Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi geçmiş dönem Anabilim Dalı Başkanları Prof. Dr. İzzet Övül ve Doç. Dr. Tuncer Turhan'a, değerli Hocalarım Prof. Dr.Sedat Çağlı'ya ve Doç. Dr. Erkin Özgiray'a akademisyenlik ve insanlık açısından örnek tavırlarına ve teşvik edici tutumlarına çok teşekkür ederim. Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalındaki değerli Hocalarımın teşvikleri, katkıları ve destekleri olmasaydı hiç kuşku yok ki bu proje sadece bir heves, bir hayal olarak kalırdı.

Yaklaşık iki yıllık yoğun bir uğraş sonucu ortaya çıkan elinizdeki kitap, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Nöroloji, Psikiyatri, Psikoloji, Radyoloji, Biyofizik, Fizyoloji, Biyoloji, Moleküler Nörobiyoloji, Disiplinlerarası Sinirbilimleri, Genetik, Dil ve Konuşma Terapisi, Bilişsel Bilim, Algoloji, Klinik Nörofizyoloji ve Anatomi Anabilim ve Bilim Dallarının değerli üyeleri tarafından hazırlanan şu ana kadar basılmış benzer kaynaklardan, multidisipliner yapısı, son derece ayrıntılı konu anlatımları ve konu başlıkları, en güncel ve bazısı henüz yayınlanmamış bilgileri barındırması nedeniyle hemen ayrışan bir eserdir.

Hem yurtiçi hem de yurtdışı kaynaklar incelendiğinde Beyin ve Sinir Cerrahisi, Nöroloji, Psikiyatri, Psikoloji, Radyoloji, Biyofizik, Fizyoloji, Biyoloji, Moleküler Nörobiyoloji, Disiplinlerarası Sinirbilimleri, Genetik, Dil ve Konuşma Terapisi, Bilişsel Bilim, Algoloji, Klinik Nörofizyoloji ve Anatomi Anabilim ve Bilim Dallarının bu derece işbirliği ve ahengi ile ortaya çıkmış başka bir eser yoktur. Hiç kuşku yoktur ki bu kitap Türk Nörobilim Birikiminin sadece küçük bir ürünüdür fakat hiç bir tereddüte mahal vermeyecek şekilde ve mutevazılığa başvurmadan elinizdeki kaynağın Dünya Bilim Literatüründe istisnai bir yer edineceği de şimdiden söylenebilir. 2019 yılında kitabımızın İngilizce edisyonunun basılmasıyla yurtdışı okuyucular da yıllar içerisinde bu tespitimize teveccüh göstereceklerdir.

*Elinizdeki kaynak genç bir bilim adamının başarısızlıkları, beceriksizlikleri, beyini ve çalışmasını anlama çabası sırasındaki çaresiz, kifayetsiz uğraşları sonucu çok zaruri kişisel bir ihtiyaçtan doğmuş, mevcut kitap ve yayınların birbirleri ile uyumsuz kavram kargaşasındaki hallerine, eksikliklerine, yanlışlıklarına bir tepki ile oluşturulmuştur. "**Doğru yolda, erdemli, ilkeli, onurlu işler için emek verirseniz ülkemizin münevverleri birbirinden habersiz de olsa aynı ülküyü gerçekleştirmek üzere ellerinden gelen tüm desteği verirler.**" cümlesindeki çok değerli münevverlerin yardımı, desteği ve işbirliği ile genç bir bilim adamının hayallerinin gerçeğe dönüşmüş halidir.*

Uzm. Dr. Hüseyin Biçeroğlu
Nisan 2018
Bornova/İzmir

İçindekiler

Cilt 1

A. Sinir Sisteminin Embriyolojik Gelişimi

1. **Sinir sistemi fonksiyonel yapıtaşlarının embriyolojik gelişimi** 1
Selma Yılmazer

B. Fonksiyonun Hücresel ve Moleküler Mekanizmaları

2. **Nöron ve nöroglianın tipleri, histopatolojik özellikleri** 21
Belkıs Atasever Arslan
3. **Hücre altı düzeyde akson ve dendrit tipleri, fonksiyonel özellikleri** 53
Pınar Öz, Belkıs Atasever Arslan
4. **Hücre altı düzeyde protein sentezi, hücre iskeleti oluşumu ve fonksiyonel özellikleri** 73
Belkıs Atasever Arslan, Kaan Yılancıoğlu
5. **Membran ve aksiyon potansiyelleri, elektrotonik bilgi işleme ve iletim mekanizmaları** 91
Ecem Özyaprak, Hale Yapıcı Eser
6. **Nörotransmitterler: Tipleri, salınımı, dağılımı, reseptörleri, sinyalizasyon mekanizmaları** 97
Hale Yapıcı Eser, Yağmur Çetin Taş
7. **Beyin enerji metabolizmasının özellikleri ve fonksiyonel önemi** 113
Işıl Aksan Kurnaz

C. Fonksiyonun Yapıtaşları

I. KORTEKS

8. **Serebral korteksin mimari özellikleri** 123
Sibel Çırpan, Mete Edizer
9. **Hipokampus** 127
Gökşin Nilüfer Yonguç, Esat Adıgüzel
10. **Amigdala** 135
Murat Kocaoğlu, Burak Erol, Erdal Çoşkun
11. **Bazal çekirdeklere giriş** 141
M. Ayberk Kurt
12. **Kaudat nukleus** 145
M. Ayberk Kurt
13. **Globus pallidus** 155
M. Ayberk Kurt
14. **Ventral pallidum** 163
M. Ayberk Kurt
15. **Ventral striatum** 169
M. Ayberk Kurt

16. Putamen **177**
M. Ayberk Kurt

17. Hipotalamus **185**
Çağatay Barut, Banu Özen Barut

18. Talamus **199**
Hakan Gürvit

19. Meynertin bazal çekirdeği **225**
Erdal Çoşkun, Yakup Ozan Türkmenoğlu

20. Septal nukleuslar **229**
Banu Özen Barut, Çağatay Barut

21. Akkümbens nukleus (Nucleus accumbens) **237**
M. Ayberk Kurt

22. Red Nukleus **243**
Feridun Acar, Selçuk Göçmen

23. Klaustrum **247**
Nuket Göçmen Mas, Selim Karabekir

24. Pineal bez **251**
Levent Sinan Bir

25. Stria terminalisin yatak nukleusu **257**
Erdal Çoşkun, Yakup Ozan Türkmenoğlu

26. Anterior olfaktör nukleus **261**
Nuket Göçmen Mas, Gökşin Nilüfer Yonguç

27. Subtalamik nukleus **265**
M. Ayberk Kurt

28. Broca'nın diagonal bandı **275**
Erdal Çoşkun, Barış Albuz

29. Substantia innominata **277**
Erdal Çoşkun, Barış Albuz

30. Tüber sinerum **281**
Tolga Turan Dündar, Abdülkerim Gökoğlu

31. Subforniseal organ **285**
Abdülkerim Gökoğlu, Tolga Turan Dündar

32. Substantia nigra **293**
M. Ayberk Kurt

33. Superior kollikulus **303**
Emel Ulupınar, Serdar Ercan

34. İnferior kollikulus **313**
Emel Ulupınar, Gürol Atar

35. Pedinkülopontin nukleus **323**
Ece Alim, Meltem Bahçelioğlu

36. Pretektal nukleus **331**
Emel Ulupınar

37. Periakuaduktal gri madde **341**
Meltem Bahçelioğlu, Ece Alim, Kerem Atalar

38. Pons nukleusları **351**
Emel Ulupınar, Fulya Büge Ergen

39. Medulla oblangata nukleusları **373**
Emel Ulupınar, Elif Polat Çorumlu

40. Medulla Spinalis nukleusları **399**
Gülgün Şengül

41. Serebellum nukleusları **403**
Çağatay Hilmi Öncel

42. Retiküler formasyon **405**
Erdal Çoşkun, Yakup Ozan Türkmenoğlu

II. AK MADDENİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

43. Nöroonkolojik cerrahide ak maddenin önemi ve fonksiyon koruma teknikleri **415**
Atilla Yılmaz

44. Unsinat fasikül **421**
Ş. Serhat Baydın, Hüseyin Kurt

45. Superior longitudinal fasikül **423**
Abdullah Emre Taçyıldız, Abuzer Güngör

46. İnferior longitudinal fasikül ve sagittal stratum **429**
Ş. Serhat Baydın, Hüseyin Kurt

47. Orta longitudinal fasikül **433**
Seçkin Aydın, Necmettin Tanrıöver

48. Superior fronto-oksipital fasikül ve inferior fronto-oksipital fasikül **435**
Barış Küçükyürük

49. Parietooksipital fiberler **439**
Tahsin Saygı, Oğuz Baran

50. Singulum demeti **443**
Ozan Haşimoğlu, Abuzer Güngör

51. İnternal kapsül **451**
Vural Hamzaoğlu, Derya Karataş, Emel Avcı

52. Talamik pedünküller **459**
Baran Bozkurt

53. Tapetal lifler ve korpus kallozum **465**
Figen Gökmen, Aslı Beril Karakaş

54. Medial olfaktör stria ve lateral olfaktör stria **473**
Canan Yurttaş, Mustafa Orhan

55. Medial longitudinal stria ve lateral longitudinal stria **477**
Canan Yurttaş, Mustafa Orhan

56. Ekstrem kapsül **481**
Dilek Arslan, Hüseyin Biçeroğlu

57. Eksternal kapsül **485**
Dilek Arslan, Hüseyin Biçeroğlu

58. Anterior komissür **493**
Ş. Serhat Baydın, Ayça Şahin

59. Posterior komissür **497**
Figen Gökmen, Aslı Beril Karakaş

60. Forniks 501
Oğuz Baran, Tahsin Saygı

61. Hipokampal komissür 505
Oğuz Baran, Tahsin Saygı

62. Mamiller komissür 509
Oğuz Baran, Tahsin Saygı

63. Habenular komissür 513
Emrah Çeltikçi, Ayhan Cömert

64. Talamik komissür 515
Abdülkerim Gökoğlu, Ayhan Cömert

65. Broca'nın diagonal bandının nukleusu 519
Ali Karadağ

66. Ansa pedinkülaris 525
İlhan Aydın

67. Ansa lentikülaris 529
İlhan Aydın

68. Klaustral lifler 535
Dilek Arslan, Hüseyin Biçeroğlu

69. Mamillotegmental yolak 541
Naci Balak

Cilt 2

70. Mamillotalamik yolak 547
Naci Balak

71. Fasikülus retrofleksus 555
Tahsin Saygı, Oğuz Baran

72. Medial forebrain demeti 563
Ali Karadağ

73. Stria medullaris thalami 569
Abuzer Güngör, Cansu Ünal

74. Stria terminalis 571
Seçkin Aydın, Necmettin Tanrıöver

75. Forel'in H1 ve H2 alanları, zona inserta ve subtalamik fasikül 575
Baran Bozkurt, Orhun Mete Çevik

76. Dentorubrotalamik yolak 581
Baran Bozkurt

77. Medial lemnisküs 587
Funda Aksu, Sibel Çırpan

78. Pallidotalamik fasikül 591
Emrah Çeltikçi, Ayhan Cömert

79. Superior serebellar pedinkül, orta serebellar pedinkül, inferior serebellar pedinkül ve serebellum bağlantı yolları 597
Akın Akakın

80. Dorsal longitudinal fasikülüs **603**
Buruç Erkan, Emir Darcan

81. Medulla spinalis bağlantı yolları **607**
Gülgün Şengül

III. KRANİAL SİNİRLERİN FONKSİYONEL VE MİKROCERRAHİ ANATOMİSİ

82. Olfaktör sinir ve burnun mikrocerrahi anatomisi **623**
Emre Zorlu, Bülent Düz

83. Göz sinirleri (2,3,4,6) ve orbitanın mikrocerrahi anatomisi **641**
Yusuf İzci

84. Trigeminal sinir ve trigeminal sinire mikrocerrahi ulaşım yolları-orta fossa yaklaşımları **655**
Mustafa Sakar, M. İbrahim Ziyal

85. Fasial ve vestibulokoklear sinirlerinin fonksiyonel ve mikrocerrahi anatomisi-köşe tümörlerine yaklaşım **667**
Pınar Eser Ocak, Mustafa Kemal Başkaya

86. Alt kranial sinirlerin (9,10,11,12) fonksiyonel ve mikrocerrahi anatomisi jugular fossa anatomisi **699**
Halil Olgün Peker, Mustafa Kemal Başkaya

IV. PERİFERİK SİNİRLERİN FONKSİYONEL VE MİKROCERRAHİ ANATOMİSİ

87. Brakial pleksus, boyun ve üst ekstremitenin fonksiyonel ve mikrocerrahi anatomisi **737**
Muhammed Fatih Sarı, Nevhis Akıntürk

88. Torakal sinirler, toraks ve sırtın mikrocerrahi anatomisi **797**
Ayfer Aslan, Alp Özgün Börcek

89. Lumbosakral pleksus, batın ve alt ekstremitenin fonksiyonel ve mikrocerrahi anatomisi **815**
İhsan Doğan, Fatih Yakar

D. Bölgelere Göre Fonksiyonel Organizasyon

90. Frontal lobun fonksiyonel organizasyonu ve mikrocerrahi anatomisi **823**
Ahmet Kayhan, Cihan İşler

91. Temporal lobun fonksiyonel organizasyonu ve mikrocerrahi anatomisi **839**
Barış Küçükyürük

92. Parietal lobun fonksiyonel organizasyonu ve mikrocerrahi anatomisi **847**
Ş. Serhat Baydın, Orhun Mete Çevik

93. Insula fonksiyonel organizasyonu ve mikrocerrahi anatomisi **849**
Seçkin Aydın, Necmettin Tanrıöver

94. Oksipital lobun fonksiyonel organizasyonu ve mikrocerrahi anatomisi **857**
Orhun Mete Çevik, Abuzer Güngör

95. Serebellum fonksiyonel organizasyonu ve mikrocerrahi anatomisi **863**
Akın Akakın

96. Pons ve medulla oblangatanın fonksiyonel organizasyonu ve mikrocerrahi anatomisi **871**
Osman Tanrıverdi, Ömür Günaldı

97. Medulla spinalis fonksiyonel organizasyonu ve mikrocerrahi anatomisi **883**
Gülgün Şengül

E. Fonksiyonlara Özel Organizasyon

98. Bilinç: Tanımı, anatomisi ve bozuklukları **891**
Mustafa Seçkin

99. Dikkat: Tipleri, anatomisi, fizyolojisi ve bozuklukları **905**
Zerrin Yıldırım, Öget Öktem Tanör, Hakan Gürvit

100. Dilin nöroanatomisine giriş **929**
Mustafa Seçkin

101. Fonetik bozukluklar, fonoloji ve anatomik temelleri **933**
Şükrü Torun

102. Morfolojik/leksikal bozukluklar ve anatomik temelleri neuroanatomy of morphological/lexical disorders **941**
Christina Monouilidou

103. Okuma, yazma bozuklukları ve anatomik temelleri **959**
Şükrü Torun

104. Sayı sayma bozukluklarının anatomisi **967**
Hülya Uluğut Erkoyun

105. Bedenselleşmiş kognitif nöromüzikoloji bağlamında işitme ve zaman algısı **973**
Muzaffer Çorlu

106. Hareket sistemi nöroanatomisi ve entegrasyonu **977**
Tuba Cerrahoğlu Şirin, Gençer Genç

107. Hipotalamus-hipofiz entegre düzenleyici sistemler: Nöroendokrinoloji, yemek-sıvı alım metabolizması **997**
İlke Ali Gürses

108. Otonom sinir sistemi anatomisi ve fizyolojisi **1013**
Hülya Uluğut Erkoyun

109. Zaman, zaman algısı ve biyolojik saat **1017**
İnci Ayhan, Reşit Canbeyli

110. Kardiyopulmoner regulasyon mekanizmaları **1039**
Emine Gülderen Şahin, Nilüfer Yeşilot Barlas

111. Uyku, rüya ve uyanıklık regulasyon sistemi **1079**
Gülçin Benbir Şenel, Derya Karadeniz

112. Motivasyon ve ödül sistemlerinin nöroanatomik ve nörokimyasal temelleri **1093**
Ejder Akgün Yıldırım, Kerim Uğur, Zerrin Yıldırım

Cilt 3

F. Fonksiyon Değerlendirme ve Görüntüleme Teknikleri

113. Elektroensefalografi ve beyin osilasyonları: Farklı fonksiyonel ve kognitif durumların analizi 1111
Bahar Güntekin, Derya Durusu Emek Savaş

114. Sinir ileti çalışmaları, elektromiyografi ve uyarılmış potansiyeller 1133
M. Turgut Adatepe, Nurten Uzun

115. Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme: Farklı fonksiyonel ve kognitif durumların analizi 1159
Barış Metin

116. Magnetoensefalografi: Farklı fonksiyonel ve kognitif durumların analizi 1165
Bilgen Taneli, Tolga Taneli

117. PET-CT: Farklı fonksiyonel ve kognitif durumların analizi 1191
Tansel Çakır, Tamer Atasever

118. Temel nörolopsikolojik değerlendirme ve testler 1203
Öget Öktem Tanör

119. Fonksiyonel nörogörüntülemede DTG ve MR-traktografi 1211
Özdil Başkan

G. Başlıca Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklar ve Medikal Tedavi Yöntemleri, Fonksiyonel ve Kognitif Özellikleri

120. Epilepsi tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler 1233
Mecbure Nalbantoğlu, Çiğdem Özkara

121. Ağrı fizyopatolojisi ve sendromları: Tanı ve sağaltım, fonksiyonel ve kognitif özellikler 1243
İlteriş Ahmet Şentürk, Uğur Uygunoğlu

122. Demans tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler 1261
Gözde Gültekin, Gülser Karadaban Emir

123. Hareket bozuklukları tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler 1279
Gençer Genç, Sibel Ertan

124. Kas ve nöromusküler kavşak hastalıkları tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel özellikler 1323
Ecem Özyaprak, Yasemin Gürsoy Özdemir

125. Periferik sinir hastalıkları tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel özellikleri 1331
M. Turgut Adatepe, Nurten Uzun

126. Demiyelinizan hastalıklar tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler 1365
Muhammed Emin Özcan

127. Şizofreni tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler 1379
Kerem Mehmet Doksat, Neslim Güvendeğer Doksat

128. Sanrılı (Paranoid) bozukluklar tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler 1397
Talat Sarıkavak, Mukaddes Ayşin Noyan

129. Bipolar ve ilişkili bozukluklar tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler **1405**
Mehmet Çağdaş Eker

130. Depresif bozukluklar tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler **1421**
Candan Yasemin Eren, Hale Yapıcı Eser

131. Obsesif kompulsif bozukluk tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler **1433**
Oğuz Tan

132. Posttravmatik stres bozukluğu tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler **1451**
Sinem Zeynep Metin

H. Fonksiyonel Nöroşirurjikal Girişimler ve Nöromodülasyon

I. GİRİŞ

133. Stereotaktik cerrahinin temel kavramları ve lezyon oluşturma **1457**
Ali Akay, Sertaç İşlekel

134. Stereotaktik radyocerrahi temel kavramları **1463**
Selçuk Peker, Alperen Şirin

II. HAREKET BOZUKLUKLARI CERRAHİSİ

135. Hareket bozuklukları cerrahisine giriş ve tarihçe **1479**
Mehmet Osman Akçakaya, Tuğrul Cem Ünal

136. Parkinson hastalığında cerrahi tedavinin dayanakları **1485**
Akın Akakın, Teyyub Hasanov

137. Distonide cerrahi tedavinin dayanakları **1489**
Halil Ulutabanca

138. Tremorda cerrahi tedavinin dayanakları **1505**
Ömer Batu Hergünsel, Sait Öztürk

139. Parkinson hastalığında klinik değerlendirme ve hasta seçimi **1517**
Mehmet Erşahin

140. Distonide klinik değerlendirme ve hasta seçimi **1527**
F. Nazlı Durmaz Çelik

141. Tremorda klinik değerlendirme ve hasta seçimi **1545**
Göksemin Demir Acar

142. Hareket bozukluklarında lezyon cerrahisi **1557**
Ali Savaş, Ümit Eroğlu

143. Hareket bozuklukları cerrahisinde mikroelektrot kayıt ve stimülasyon teknikleri **1563**
Tahsin Ali Zırh, Ahmet Tulgar Başak

144. Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonu **1575**
Ahmet Tulgar Başak, Tahsin Ali Zırh

145. Distonide derin beyin stimülasyonu **1591**
Tanju Uçar, Eylem Telli

146. Tremorda derin beyin stimülasyonu **1595**
Selçuk Göçmen, Feridun Acar

147. Spazmodik tortikollisin cerrahi sağaltımı 1605
Pınar Kuru Bektaşoğlu, Ahmet Eren Seçen

148. Hareket bozukluklarında stereotaktik radyocerrahi 1623
Harun Demirci, Mehmet Tönge

149. Hareket bozuklukları cerrahisinde komplikasyonlar ve yan etkiler 1627
Bekir Tuğcu

150. Derin beyin stimülasyonu cerrahisinde hasta izlemi ve nörostimülatör programlama 1639
Nesrin Helvacı Yılmaz, Özge Arıcı Düz

Cilt 4

III. PSİKOŞİRÜRJİ

151. Psikoşirürjiye giriş ve tarihçe 1655
Ayşegül Özdemir Ovalıoğlu, Gökhan Canaz

152. Obsesif-kompulsif bozuklukta cerrahi tedavi 1671
Ümit Akın Dere

153. Major depresyonda cerrahi tedavi 1677
Merdin Ahmedov, Cihan İşler

154. Psikiyatrik hastalıklarda stereotaktik radyocerrahi 1689
Kadir Tufan, Emre Durdağ, Hakan Emmez

IV. AĞRI CERRAHİSİ

155. Ağrı cerrahisine giriş ve tarihçe 1697
Murat Hamit Aytar, Levent Deniz

156. Ağrı tedavisinde akılcı ilaç kullanımı 1703
Hasan Emre Aydın, İsmail Kaya

157. Ağrıda cerrahi tedavinin dayanakları 1719
Ali Akay

158. Enjeksiyon, infüzyon ve nöroablasyon girişimleri 1727
Emre Durdağ, Soner Çivi

159. Spinal kord ve beyinsapı düzeyinde ağrı cerrahisi 1739
Ali Savaş, Ümit Eroğlu

160. Kranial düzeyde lezyonel ağrı cerrahisi 1747
Ahmet Bekar, M. Özgür Taşkapılıoğlu

161. Ağrıda derin beyin stimülasyonu 1755
Gülşah Öztürk

V. KRANİAL RİZOPATİLER

162. Trigeminal nevraljide destrüktif yöntemler 1763
Bülent Boyar

163. Trigeminal nevraljide mikrovasküler dekompresyon 1769
Şükrü Aykol, Burak Karaaslan

164. Trigeminal nevraljide stereotaktik radyocerrahi 1783
Şükrü Aykol, Büşra Erdem

165. Hemifasial spazm cerrahi tedavisi **1799**
Mustafa Önöz, İlhan Elmacı

166. Diğer kranial rizopatilerde cerrahi tedavi **1807**
Aydemir Kale

VI. SPASTİSİTE CERRAHİSİ

167. Spastisiteye giriş: Spastisite etyopatogenezi ve cerrahi sağaltımın dayanakları **1811**
Emrah Egemen, Burak Erol

168. Spastisitede cerrahi dışı tedavi seçenekleri **1823**
Demet Tekdöş Demircioğlu

169. İntratekal baklofen uygulaması **1835**
Duygu Dölen, Pulat Akın Sabancı

170. Selektif dorsal rizotomi **1849**
Ramazan Sarı, Fatih Han Bölükbaşı, Mehmet Tönge

171. Ablatif cerrahi yöntemler **1855**
Halil İbrahim Süner, Özgür Kardeş

VII. EPİLEPSİ CERRAHİSİ

172. Epilepsi cerrahisine giriş ve tarihçe **1861**
Mustafa Gölen

173. Epilepsi sınıflaması ve tedavide kullanılan ilaçlar **1867**
Ebru Erbayat

174. Epilepsi cerrahisinde hasta seçimi ve preoperatif değerlendirme **1893**
Övünç Özön, Erhan Bilir

175. Epilepsi cerrahisinde invaziv elektrofizyolojik değerlendirme **1903**
Emrah Çeltikçi, Erkut Baha Bulduk

176. Ekstra-temporal epilepsi cerrahisi **1909**
Özgür Öcal, Emrah Çeltikçi

177. Temporal lob epilepsisi cerrahisi **1917**
Ahmet Eren Seçen, Gökhan Kurt

178. Epilepside diskonnektif cerrahi **1943**
Serhat Pusat, Ersin Erdoğan

179. Non-neoplastik lezyonlarda epilepsi cerrahisi **1953**
Mehmet Yiğit Akgün, Cihan İşler, Mustafa Uzan

180. Subpial transseksiyon ve topektomi **1973**
Muhammed Bahadır Yılmaz, Ayfer Aslan

181. Vagal sinir stimülasyonu **1987**
Emrah Çeltikçi, Alp Özgün Börcek

182. Çocukluk çağı epilepsilerinde cerrahi tedavi **1997**
Nazlı Çakıcı Başak, Nejat Akalan

183. Epilepside derin beyin stimülasyonu **2011**
Ümit Akın Dere, Ersoy Kocabıçak

184. Epilepside kortikal stimülasyon **2023**
Serhat Pusat, Yahya Cem Erbaş

185. Epilepside stereotaktik radyocerrahi **2029**
Kadir Tufan

VIII. ÖZEL KONULAR

186. Stereotaktik biyopsi **2035**
Sait Öztürk, Ömer Batu Hergünsel

187. Hiperhidroz cerrahi tedavisi **2047**
Sarper Kocaoğlu

188. Bilinç bozukluklarında nöromodülasyon **2065**
Çağhan Tönge, Hüseyin Hayri Kertmen

189. Sakral sinir stimülasyonu **2073**
Nilgün Şenol, Aydın Aydoseli

190. Görsel ve işitsel nöroprostetikler **2081**
Vural Hamzaoğlu, Erkan Özbay

191. Stereotaktik radyocerrahi komplikasyonları ve yönetimi **2091**
Selhan Karadereler

192. Nörolojik hastalıklarda transkranial stimülasyon teknikleri **2101**
Emre Ata, Engin Çakar

193. Psikiyatrik hastalıklarda transkranial stimülasyon teknikleri **2107**
Gökben Hızlı Sayar, Nevzat Tarhan

194. Nöroonkolojide kuramsal yaklaşım ve fonksiyonel çıkarımlar **2119**
Nezih Oktar

195. Nöroşirürji ve felsefe: Beyin ve sinir cerrahisi felsefesi, fonksiyon ve estetik **2127**
İsmail Hakkı Aydın

196. Son Söz: Beyin cerrahisindeki biyolojik ve digital devrim nörozihin cerrahisi, gelecek perspektifleri. Beyin nasıl düşünce ve zihin oluşturur? İnsan nörozihin (Connectome) projesinin yaşamı daha iyi anlayabilmemize katkısı nedir? **2147**
Türker Kılıç

İndeks **2163**

EDİTÖR
HÜSEYİN BİÇEROĞLU

01

YARDIMCI EDİTÖRLER
MEHMET TÖNGE
MUSTAFA SEÇKİN
ESAT ADIGÜZEL
HAKAN GÜRVİT
MURAT HANCI

FONKSİYONUN CERRAHİ ANATOMİSİ

US Akademi

1

Sinir Sistemi Fonksiyonel Yapıtaşlarının Embriyolojik Gelişimi

Selma Yılmazer

Sinir sistemi gelişimi sırasında pek çok farklı nöron ve glia hücresi oluşur. Farklı anatomik bölgelerde farklı nöronlar gelişir bunlar farklı morfolojik şekiller kazanır ve özel hedef hücre toplulukları ile bağlantı kurar. Bu hücresel çeşitlilik diğer organlardakinden çok daha fazladır. Örneğin omurilikte yüzden fazla motor nöron çeşidi vardır. Memeli merkez sinir sistemindeki nöron tiplerinin gerçek sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte binden fazla nöron çeşidi olduğu öngörülmektedir.

Sinir sistemi tarafından kontrol edilen, duyu alımından motor koordinasyona, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonlara kadar pek çok farklı fonksiyon embriyonik ve postnatal gelişim sırasında milyonlarca nöron arasında doğru bağlantıların oluşması ile sağlanır.

Sinir sistemi ektodermden gelişir. Ektodermal hücrelerden, önce nöral plak oluşur. Nöral plağı oluşturan öncül hücreler, hızla farklılaşarak hem olgunlaşmamış nöronları, hem de glia hücrelerini oluşturur. Olgunlaşmamış nöronlar zamanla çoğalma yeteneğini kaybeder, son konumlarına göç eder ve hedef hücrelere aksonlarını uzatırlar. Uzayan akson ile hedef hücre arasında oluşan temas bölgeleri daha sonra seçici bir sinaps oluşumu sürecine girer. Bu sırada bazı sinaptik temaslar güçlenir diğerleri ise yok olur. Sonuçta sinapslardan geçen elektrik ve kimyasal sinyaller hem sinapsın devamlılığını hem de nöronların fenotipini kontrol eder. Bu gelişim programı, farklı nöral hücre tiplerinin oluşması ile sonlanır.

Sinir sistemi gelişimi üzerindeki son çalışmalar, Ramon Cajal tarafından ilk olarak tanımlanmış olan nöral devrelerin oluşmasını sağlayan hücresel ve moleküler mekanizmaları ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır. Özellikle son 20 yılda nöral gelişimin moleküler temelinin anlaşılması konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, sinir hücrelerinin kimliklerini kazanmasını, aksonun hedef hücreye ulaşmasını ve sinaps oluşumunu yönlendiren proteinlerin saptanması ve sinaptik bağlantıların deneyimler ile değiştirilmesini sağlayan mekanizmaların anlaşılması konusunda önemli katkılar sağlamıştır.

Sinir sistemi gelişimi, embriyonun belirli bölgelerinde ve belli gelişim süreçlerinde özgün genlerin ifade edilmesi ile gerçekleşir. Söz konusu, bölgeye ve zamana özgü gen ifadesi hem moleküler programlar hem de epigenetik süreçlerle düzenlenir. Nöronal farklılaşmayı kontrol eden faktörler, hem hücresel, hem de çevresel kaynaklıdır. Hücresel faktörler; komşu hücrelerin kaderini kontrol eden salgılanan moleküller, hücre yüzey molekülleri ve gen ifadesini kontrol eden transkripsiyon faktörleridir. Çevresel faktörler ise salgılanan moleküller, besinler, duyusal uyaranlar ve sosyal deneyimleri içerir. Sinir hücresinin farklılaşmasında hücresel (iç) ve çevresel (dış) faktörlerin etkileşimi önemli bir rol oynamaktadır.

Sinir sisteminin gelişimini kontrol eden mekanizmaların belirlenmesindeki son gelişmeler, nöron fonksiyonları üzerinde yapılan moleküler biyoloji çalışmalarından kaynaklanmıştır. Ayrıca salgılanan proteinler gibi dış faktörleri ve transkripsiyon faktörleri gibi hücre içi yönlendirici molekülleri kodlayan genlerin klonlanması çalışmaları, sinir sistemi farklılaşmasının anlaşılmasına eşsiz katkılar yapmıştır. Özgün genlerin fonksiyonları, transgenik hayvanlarda ve tek bir genin etkisiz hale getirildiği deney hayvanlarında da ortaya çıkarılmaktadır.

Meyva sineği Drozofila melanogaster ve yuvarlak kurtçuk Caenorhabditis elegans gibi basit organizmalar üzerindeki genetik çalışmalar bu konuda önemli bilgiler sağlamıştır. Böylece evolüsyon sürecinde birbirinden milyonlarca yıl uzakta bulunan, farklı organizmalarda, sinir sistemi oluşumunun, aynı anahtar moleküller tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir. Birbirinden bu derece farklı hayvansal organizmaların vücut planını ve nöral bağlantılarını belirleyen gelişim programlarının ve yönlendirici moleküllerin tam anlamıyla korunduğu anlaşılmıştır.

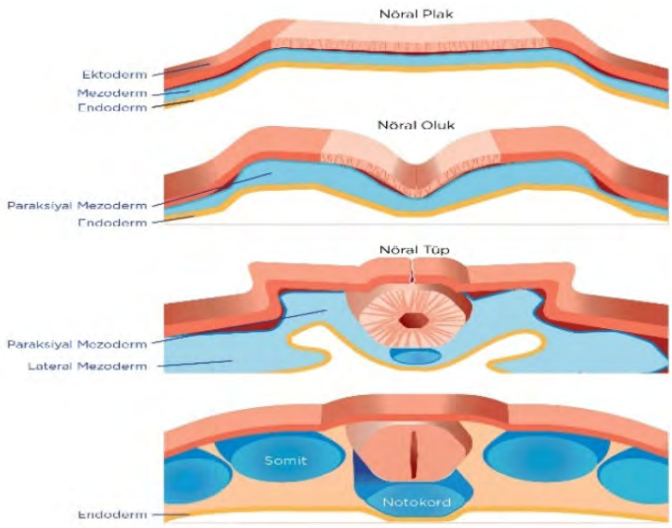
Bugün insanda sinir sisteminin gelişimini düzenleyen genlerdeki mutasyonların birçok nörodejeneratif hastalık ve hatta davranışsal bozukluktan sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu bakımdan nöral gelişim üzerindeki çalışmalar nörolojik hastalıklara yeni bir bakış açısı sağlamıştır. Ayrıca hastalık veya travmatik hasar sonrası nöral bağlantıları ve fonksiyonları düzeltmek üzere yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmesi için de temel oluşturmuştur.

Nöral gelişim üzerindeki çalışmaların amacı şüphesiz sinir sistemi gelişimindeki hataların insan davranışlarını nasıl yönlendirdiğini veya sınırladığını açığa çıkarmaktır. Erken gelişim dönemindeki hatalar daha sonra beyin matürasyonu ve davranış üzerine belirgin sonuçlara neden olabilir. Bu bölümde önce omurgalı sinir sistemi gelişiminin erken evrelerini anlatarak başlayacağız, sonra farklı sinir hücrelerinin oluşumunu kontrol eden faktörlere odaklanacağız.

Sinir sistemi ektodermden gelişir

Sinir sistemi gelişmeden önce embriyo, endoderm, mezoderm ve ektoderm olmak üzere üç hücre tabakasından oluşmaktadır.

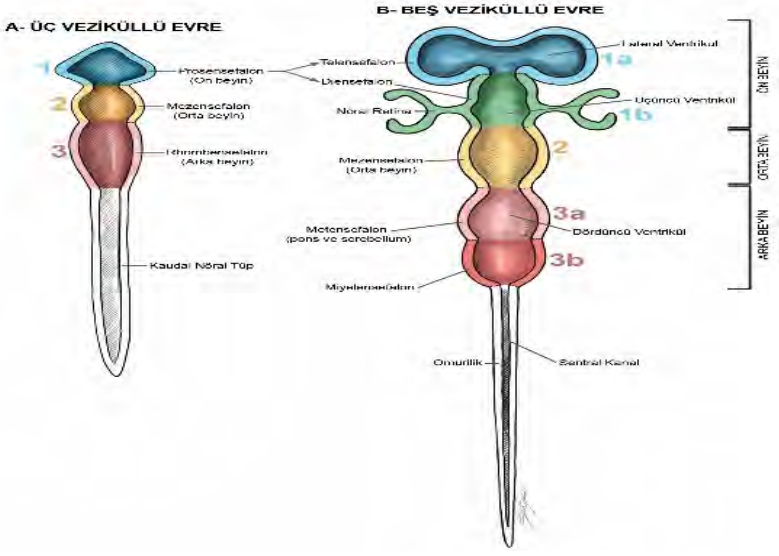
En içteki tabaka olan endodermden, sindirim kanalı, akciğer, pankreas ve karaciğer gelişir. Ortadaki mezoderm tabakası, kas, bağ dokusu ve damar sistemini oluşturur. En dıştaki ektodermden, deri ve sinir sistemi gelişir. Sinir sistemi gelişimi sırasında önce notokordun (Korda Dorsalis) hemen üzerindeki ektodermal hücrelerin kalınlaşması ile *Nöral plak* oluşur, sonra nöral plak içe doğru kıvrılmaya başlar ve bir oluk şeklini alır (*nöral oluk*). Daha sonra bu oluğun üst iki ucu bir araya gelerek birleşir ve *nöral tüp* oluşur. Bu sürece ***Nörülasyon*** adı verilir **(Şekil 1)**. Nöral tübün posterior bölgesi medulla spinalisi, anterior bölgesi ise beyni oluşturur.



Şekil 1: Nöral plak içe doğru kıvrılarak nöral tüpü oluşturur.

1. *Erken embryo gelişimi sırasında Gastrulasyon ile üç germ tabakası oluşur. Daha sonra ektodermal hücrelerin orta hatta kalınlaşması ile Nöral plak oluşur. Nöral plak gelecekteki merkezi ve peripheral sinir sistemini yapacak olan öncül hücreler topluluğudur.*
2. *Nöral plak içe doğru kıvrılmaya başlar ve bir oluk şeklini alır (nöral oluk).*
3. *Daha sonra bu oluğun üst iki ucu bir araya gelerek kaynaşır ve nöral tüp oluşur.*
4. *Nöral tüpün altında orta hatta notokord yer alır. Yanlarında ise somitler bulunur. Somitler kasları ve kıkırdakları verecek olan mesodermal yapılardır.*

Nöral gelişimin erken dönemlerinde hücreler hızla bölünür. Ancak hücre çoğalması nöral tübün her tarafında aynı hızda değildir. Sonuç olarak nöral tüpün farklı bölgeleri farklı derecede gelişir ve sinir sisteminin farklı bölümlerini oluşturmaya başlar. Rostral bölgedeki hücreler çok hızlı çoğaldığından bu kısım aşağı doğru kıvrılır ve nöral tübün ön kısmında üç şişkinlik (beyin vezikülleri) oluşur. Bunlar önbeyin (prosensefalon), ortabeyin (mesensefalon) ve arkabeyin (rhombensefalon) olarak adlandırılır **(Şekil 2A)**.



Şekil 2: Nöral tüp gelişiminin evreleri

***A**- Nöral tüp gelişiminin erken evrelerinde üç beyin vezikülü oluşur. **B**- Kısa bir süre sonra Prosensefalon ve Rhombensefalon tekrar ikiye bölünür ve beş veziküllü beyin taslağı oluşur.*

Bu üç kesecikli erken evrede, nöral tüpte iki kıvrım oluşur. Bunlardan birincisi omurilik ile arkabeyin arasındaki servikal fleksürü, diğeri ise arkabeyin ile ortabeyin arasındaki sefalik fleksürü yapar. Daha sonra bir üçüncü kıvrım; pontine fleksür oluşur ve servikal fleksür düzleşerek belirsiz hale gelir. Sefalik fleksür ise gelişim boyunca belirgin olarak kalır.

Nöral tüp gelişirken bu öncül veziküllerden ikisi bir kez daha bölünür ve beş kesecikli beyin taslağı oluşur **(Şekil 2B)**. Prosensefalon bölünerek telensefalon ve diensefalonu oluştururken, arkabeyin vezikülü rhombensefalon da ikiye bölünerek metensefalon ve myelensefalonu yapar. Bu beş kesecik omurilik ile birlikte, gelişmiş merkezi sinir sisteminin esas fonksiyonel bölgelerini oluşturur. Bu fonksiyonel bölgeler nöral tübün ilerleyici bir şekilde taslaklar oluşturması ve alt bölümlere ayrılması sonucunda ortaya çıkar ve bu süreç çeşitli sinyal molekülleri tarafından düzenlenir.

Nöral hücrelerin farklılaşması indüksiyon sinyalleri tarafından kontrol edilir

Nöral plak, karmaşık bir moleküler program sonucunda oluşur. Bu süreç ektodermal hücrelerde özel bazı genlerin ifade edilmesi ile gerçekleşir. Tüm sinir sistemi ektodermin nöral plak denilen bir bölgesinden oluşur.

Erken gelişim döneminde ektodermal hücreler nöral hücreleri mi yoksa epidermal hücreleri mi oluşturacaklarına karar verirler. Bu karar nöral gelişimin en önemli aşamasıdır ve yaklaşık 100 yıldır yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu çalışmaların çoğu ektodermal hücrelerin kaderini belirleyen sinyallerin belirlenmesine odaklanmıştır.

Bugün ektodermal hücrelerin nöral hücrelere farklılaşmasını indüklemek üzere iki önemli protein sınıfının birlikte iş gördüklerini biliyoruz. Bunlardan birincisi, ektoderme komşu olan hücreler tarafından salgılanan indükleyici faktörler/*sinyal molekülleridir*. Bu gruptaki sinyal moleküllerinin bazıları serbest difüzyonla yayılır ve etkilerini geniş bir alanda gösterirler, diğerleri de hücre yüzeyinde yerleşir ve etkilerini lokal olarak gösterirler. İkinci gruptaki proteinler ise hücrelerin indüksiyon sinyallerine cevap verebilmesini sağlayan *yüzey reseptörleridir*. Bu reseptörler aktif olduğunda, ektodermal hücreleri, nöral hücre olmak üzere yönlendiren, transkripsiyon faktörleri, enzimler ve sitoiskelet proteinleri gibi hücre içi proteinleri kodlayan genlerin ifade edilmesini tetikler.

Bir hücrenin indüksiyon sinyallerine cevap verebilme yeteneğine ***kompetans*** denir. Kompetans, sinyali alacak olan hücrenin gerekli reseptörlere, hücre içi sinyal iletim moleküllerine ve transkripsiyon faktörlerine sahip olup olmadığına bağlıdır. Bu bakımdan bir hücrenin kaderi sadece maruz kaldığı indükleyici sinyallere değil aynı zamanda daha önceki gelişim döneminde hangi genleri ifade ettiğine de bağlıdır. Hücrelerin maruz kaldığı sinyaller ise söz konusu hücrelerin embriyonun hangi evresinde ve hangi bölgesinde bulunduğuna bağlıdır. Daha sonraki bölümlerde nöral gelişim boyunca tüm aşamalarda lokal indüksiyon sinyalleri ve bunlara cevap veren hücre topluluklarının farklılaşmalarını göreceğiz.

Nöral plak mezodermden gelen sinyaller ile indüklenir

Sinir sistemi taslaklarının oluşmasına katılan mekanizmaların anlaşılması yolunda ilk önemli ilerleme, nöral plağın oluşmasından, özgün sinyal moleküllerinin sorumlu olduğunun keşfedilmesidir. 1924'de Hans Spemann ve Hilde Mangold, yaptıkları deneyler sonucunda, nöral plağın ektodermden farklılaşması için "***Organize Edici Bölge***" veya "***Organizasyon Merkezi***" adını verdikleri özel bir hücre grubunun salgıladığı sinyallerin gerekli olduğunu gösterdiler.

Kurbağa embriyolarında yapılan bu deneyler sonucunda, embriyonun daha sonra dorsal mezodermi oluşturacak olan ve dorsal blastopor dudağı denilen özel bir bölgesinde, nöral plak oluşmasını indükleyen bir etkinlik bulunduğu gösterildi. Spemann ve Mangold embriyonun dorsal blastopor dudağından alınan küçük doku parçalarını, başka bir embriyonun, normalde epidermal dokuyu oluşturacak olan, ventral ektoderminin hemen altına transplante ettiler. Dorsal blastopor dudağını (***Organizasyon Merkezi***) pigmentli bir embriyodan çıkararak, pigmentsiz bir embriyoya naklettikleri için bu pigmentli donör hücreleri alıcı embriyoda tanıma ve izleme imkanı buldular. Nakledilen bu hücrele-

rin, transplate edildikleri yerde normal gelişim programlarını sürdürerek orta çizgideki mezodermal dokuları (notokord ve somitleri) ve dolayısıyla ikinci bir vücut ekseni oluşturduklarını gösterdiler. Bu transplante hücreler aynı zamanda hemen üstündeki ventral ektoderm hücrelerinin gelişimsel kaderini de değiştirerek, onları ikinci bir sinir sistemi oluşturmak üzere indükledi. Böylece organizasyon merkezinin, sinir sistemi gelişimindeki vazgeçilmez rolü ortaya konulmuş oldu. Spemann ve Mangold daha sonra embriyonun farklı bölgelerinden yaptıkları transplantasyon deneyleri ile sözkonusu indükleyici etkiye sahip olan yegane dokunun, ***Organizasyon Merkezi*** (dorsal blastopor dudağı) olduğunu gösterdiler.

Bu öncül çalışmalar sinir sisteminin ***Organizasyon Merkezi*** denilen özel bir bölgeden gelen sinyallerle indüklendiğini açığa çıkardı. Kurbağada keşfedilen organizasyon merkezine eşdeğer olan *Hensen nodu* veya *Hensen* düğümü tavukta, *nod bölgesi* ise memelilerde sinir sistemi gelişimini düzenleyen benzer fonksiyonlara sahiptir. Bu gün nöral tüp farklılaşmasının pek çok aşamasında Speman'ın *organizasyon merkezine* benzeyen, lokal organize edici merkezlerin salgıladığı indüksiyon sinyallerinin etkili olduğu bilinmektedir.

Nöral indüksiyon, BMP sinyallerinin baskılanması ile gerçekleşir

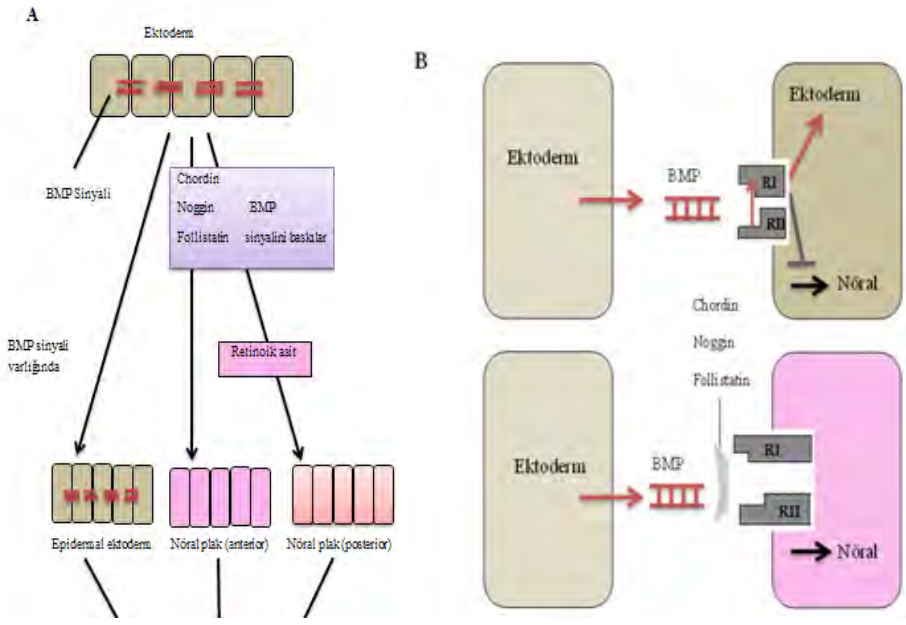
1930 ve 1940'larda, Spemann ve Mangold'un öncü çalışmalarından sonra, organizasyon merkezinin indükleyici etkisinden sorumlu olan sinyalleri belirlemek üzere çok fazla efor sarfedildi. Bu sinyallerin organizasyon merkezinden izole edilmesi çabaları sonuçsuz kaldı. 1980'e kadar yapılmış olan araştırmalarda çok sınırlı bir başarı sağlandı. Bu nedenle Spemann'ın buluşundan onlarca yıl sonra, indükleyici moleküllerin ilk kez tanımlanması, gelişim biyolojisinde adeta bir dönüm noktası oldu. Bu tarihlerden itibaren moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmeler ve erken nöral doku işaretleyicilerinin keşfedilerek kullanıma sunulması gibi gelişmeler nöral indüksiyonun ve onun kimyasal aracılarının belirlenmesinde çığır açmıştır.

Bu konudaki ilk buluş basit bir deneysel çalışma sonucunda elde edilmiştir. Ektodermal hücreler birbirinden ayrılarak hücre kültürü yapıldığında nöral hücrelere farklılaştıkları görülmüştür. Bu beklenmedik sonuç, ektodermal hücrelerin normal kaderinin nöral hücreleri oluşturmak olduğunu göstermiştir. Böylece nöron olma kaderinin yanyana duran ektodermal hücreler arasındaki sinyaller ile önlendiği ortaya konmuştur. Diğer bir deyişle uzun zamandır aranmakta olan indükleyici molekülün aslında nöral kaderi baskılayan inhibitör bir molekül olduğu anlaşılmıştır.

Bu buluş iki önemli soruyu ortaya çıkarmıştır; Hangi ektodermal sinyal molekülü nöral farklılaşmayı baskılamaktadır? Organizasyon merkezindeki hücreler bu baskılayıcı sinyalin üstesinden gelmek üzere ne yapmaktadır?

Daha sonra kurbağa ve piliç embriyolarında yapılan araştırmalar bu sorulara kısmen cevap sağlamıştır.

Ektodermal hücreler *Kemik Morfogenetik Proteini (Bone Morfogenetik Protein; BMP)* adlı bir protein salgılamaktadır. BMP proteini *"Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta"* (TGF β) protein ailesinin üyesidir. BMP sinyalleri komşu ektodermal hücreler üzerine, serin/treonin kinaz ailesinden BMP reseptörleri aracılığı ile etki ederek onların nöral farklılaşma potansiyelini baskılar, epidermal hücreler halinde farklılaşmalarını teşvik eder. Hatalı BMP reseptörü içeren mutant kurbağa embriyosunda ektodermal hücrelerin nöral hücrelere farklılaştığının gösterilmesi ile BMP'lerin nöral farklılaşmayı baskılayıcı anahtar moleküller olarak rol oynadıkları ispatlanmış oldu. Bunun aksine ektodermal hücrelerin BMP sinyaline maruz bırakılması epidermal hücrelerin farklılaşmasını sağladı **(Şekil 3)**.



Şekil 3: Nöral indüksiyon yolağı

A- Ektodermal hücreler arasındaki BMP sinyali epidermisin farklılaşmasını indükler ve nöral farklılaşmayı baskılar. Organizasyon merkezindeki hücreler tarafından salgılanan chordin, noggin ve follistatin BMP sinyalini önler ve ektodermal hücrelerin nöral farklılaşma yoluna girerek anterior nöral plak hücrelerini oluşturmasını sağlar. Bu dokunun retinoik asite maruz kalması ise posterior nöral plak oluşmasına neden olur. B-BMP sinyalleri ektodermal hücrelerden nöral hücre oluşumunu engeller (üstteki). Chordin, noggin ve follistatin BMP'ye bağlanarak BMP sinyalini önler ve nöral plak hücreleri oluşur.

Nöral farklılaşmanın BMP sinyalleri tarafından baskılandığı keşfedildikten sonra, *organizasyon merkezinin* ektodermal hücreler arasındaki BMP sinyalini önleyen bir faktör salarak nöral farklılaşmayı indükleyebileceği ileri sürüldü. Daha sonraki çalışmalar organizasyon merkezinin BMP sinyalini önleyen *Noggin, Chordin, Follistatin* isimli üç farklı protein salgıladığını açığa çıkardı. Bu proteinler BMP ye bağlanarak onun etkisini önler ve her biri tek başına ektodermal hücreleri nöral hücre olmak üzere indükleme yeteneğine sahiptir. Sonuç olarak nöral indüksiyon için çoklu protein sınıfları gereklidir. Daha sonraki çalışmalar ektodermal hücrelerin *Fibroblast Büyüme Faktörlerine* (FGF) maruz bırakılmasının da nöral farklılaşma için gerekli bir aşama olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmaların tümü, ilk olarak Spemann ve Mangold'un tariflediği indükleyici etkinin moleküler seviyede açıklanmasını sağlamıştır. Bununla birlikte nöral indüksiyon yolağının bir çok ayrıntısı halen tam olarak açıklanamamıştır. Nöral plağı yapacak olan hücrelerde ifade edilen soxB ailesinden transkripsiyon faktörlerinin nöral özelliklerin kazanılmasında aracı moleküller olduğu bilinmekle birlikte bu yolağın diğer bileşenleri henüz açığa çıkarılmamıştır.

Nöral tüp farklılaşması

Nöral plak hücreleri farklılaştıktan hemen sonra, bulundukları yere göre özelleşmiş karakterler kazanmaya başlarlar. Nöral hücrelerin kaderi farklı iki sinyal yolağı ile kontrol edilir. Bunlardan biri nöral plağın dorsoventral eksende, diğeri ise rostrokaudal eksende farklılaşmasını kontrol eder. Rostrokaudal eksendeki sinyaller nöral tüpün; omurilik, arkabeyin, ortabeyin ve önbeyin olmak üzere 4 esas bölgeye ayrılmasını sağlar.

Gelişmekte olan nöral tüpün, rostro-kaudal eksende farklılaşmasından sorumlu olan sinyaller ve organizasyon merkezlerinin çeşitliliğinin aksine, dorso-ventral eksende farklılaşmasını sağlayan mekanizmalar ve prensiplerde belirgin bir benzerlik vardır.

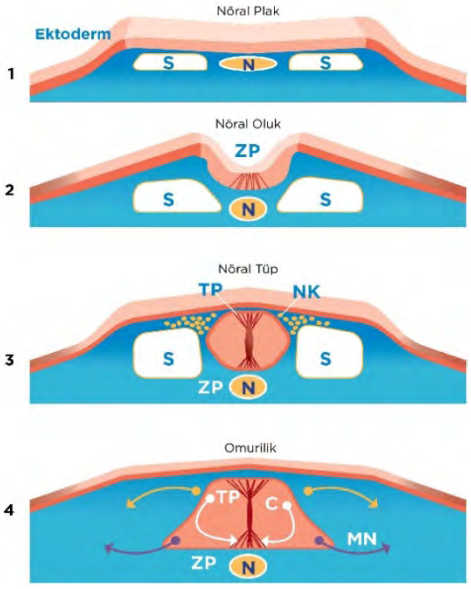
Nöral tüpün dorso-ventral eksende farklılaşması

Nöral tüpün dorsoventral eksende farklılaşması nöral olmayan hücrelerden gelen sinyaller ile düzenlenir.

Nöral tüp, farklı rostro-kaudal bölgeleri oluştukdan hemen sonra, dorso-ventral ekseni boyunca da farklılaşmaya başlar, farklı dorso-ventral konumlardaki hücreler, farklı nöronal ve glial hücre tiplerini oluşturur.

Omurilikteki nöronlar iki önemli işleve sahiptir. Bunlar omuriliğe gelen duyusal girdileri işlemek ve duyusal girdiyi motor çıktıya dönüştürmektir. Bu işlevlere aracılık eden nöronal devreler anatomik olarak birbirinden ayrılmıştır. Duyusal bilgilerin işlenmesine katılan devreler, omuriliğin dorsal yarısında bulunurken, motor çıktının kontrolünde yer alanlar ventral yarısında bulunurlar. Bu devreleri oluşturan nöronlar, omuriliğin dorso-ventral ekseni boyunca farklı konumlarda farklı öncül hücre tiplerinin oluşmasıyla başlayan bir farklılaşma süreci geçirirler.

Nöral tüpün ventral yarısında *motor nöronlar* oluşur. Motor çıktıyı kontrol eden *interneuron* tiplerinin çoğu, motor nöronların hemen dorsalinde yer alırlar. Nöral tüpün dorsal yarısında ise, duyusal *projeksiyon nöronları* ve gelen duyusal bilgiyi işleyen *dorsal internöronlar* oluşur. Nöral tüpün ventralinde tam orta hatta, özelleşmiş bir glial hücre topluluğundan oluşan *zemin plağı* ve dorsalinde de yine glial hücrelerden oluşan bir *tavan plağı* farklılaşır. Dorsal nöral tüpten, nöral tüpün dışına göç ederek periferik sinir sistemini oluşturacak olan, *nöral krista hücreleri* de oluşur **(Şekil 4)**.



Şekil 4: Omuriliğin gelişimi.

1- Nöral plak prizmatik epitel hücrelerinden oluşur. Hemen altında somitlere (S) farklılaşacak olan paraksiyal mezoderm ve notokord (N) bulunur. 2- Nörulasyon sırasında nöral plak içe doğru çöker ve nöral kıvrımlar oluşur. Ventralde orta çizgide zemin plağı (ZP) hücreleri farklılaşır. 3- Nöral kıvrımların dorsaldeki uçlarının kaynaşması ile nöral tüp oluşur. Nöral tüpün üzerinde epidermal ektoderm bulunur. Nöral tüpün dorsalinde ortada tavan plağı (TP) hücreleri oluşur. Nöral krista (NK) hücreleri de nöral tüpün dorsal bölgesinden göç etmeye başlar. Nöral tüpü oluşturan nöroepitelyal hücreler çoğalır ve nöral tüpün farklı dorsoventral pozisyonlarında bulunan farklı nöronlara farklılaşır. 4- Omurilik olgunlaştıkça dorsalde, tavan plağına yakın olarak dorsal internöron (DI) tipleri ventralde de zemin plağına yakın olarak Motor nöronlar (MN) farklılaşır. Dorsal kök ganglion (DKG) nöronları nöral krista hücrelerinden oluşur.

Omuriliğin dorsal ve ventral bölgelerinde farklı nöron tipleri oluşur

Nöral tüpün dorso-ventral eksende farklılaşması, ventralinde ve dorsalinde bulunan mezodermal ve ektodermal hücrelerden gelen sinyallerle başlatılır. Daha sonra nöral tüpün dorsalinde ve ventralinde orta hatta ortaya çıkan, *zemin plağı ve tavan plağı* denilen iki *nöral organizasyon merkezi*nden gelen sinyallerle sürdürülür. Nöral tübün ventralini farklılaştıran sinyaller, önce nöral tüpün hemen altında

bulunan ve notokord adı verilen mezodermal bir hücre grubu tarafından salınır. Bu sinyali üretme yetisi daha sonra *homogenetik indüksiyon* denilen genetik bir mekanizma ile nöral tüpün ventralinde bulunan *zemin plağına* aktarılır ve zemin plağı tarafından salınmaya devam eder. Dorsal sinyaller ise başlangıçta nöral tüpün dorsalinde bulunan epidermal ektoderm hücreleri tarafından salınır. Daha sonra *tavan plağı*nı oluşturan glial hücre grubuna aktarılır. Böylece nöral taslakların oluşması, *homogenetik indüksiyon* ile başlatılır; burada Notokord'dan gelen sinyaller, zemin plağını indükler ve zemin plağından gelen sinyaller de ventral nöronları indükler. Ektodermden gelen sinyaller tavan plağını indükler. Daha sonra tavan plağından gelen sinyaller dorsal nöronları indükler. Bu strateji sayesinde uzun süren gelişim süreci boyunca, dokuların büyüklüğü arttıkça ve hücreler yer değiştirdikçe, nöral hücre kaderini ve taslakların oluşumunu kontrol eden indüksiyon sinyallerinin, daha yakın bölgelerde konumlanması sağlanmış olur.

Notokord'dan alınan doku parçaları, deneysel olarak nöral tüpün lateraline veya dorsaline yakın bir yere nakledildiğinde buralarda ikinci bir zemin plağı ve motor nöronlar oluşur, dorsal farklılaşmayı sağlayan sinyaller baskılanır. Tavan plağının yerinden çıkarılması ise dorsal internöronların çoğunun gelişememesine neden olur.

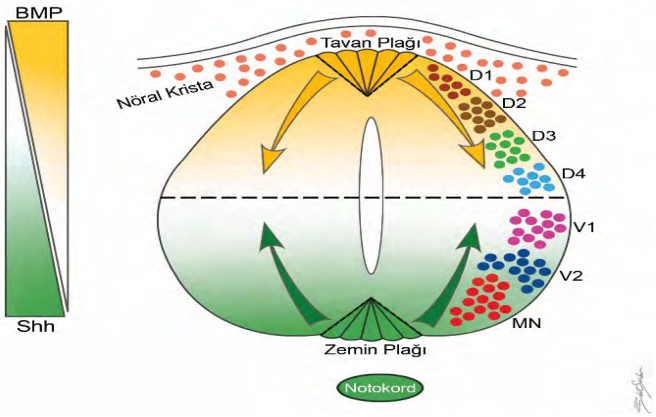
Nöral tüpün ventralinin farklılaşması

Ventral nöral tüpün farklılaşması, notokord ve zemin plağından salınan ***Sonik Hedgehog sinyali*** *ile kontrol edilir.*

Nöral tübün ventral yarısındaki motor nöronların ve internöronların gelişimi *Sonik Hedgehog (Shh)* proteini tarafından indüklenir. Shh önce notokord ve daha sonra zemin plağı tarafından salınır. Shh, Drozofila embriyonik gelişimini bir çok yönden kontrol eden hedgehog proteini ile ilişkili bir protein ailesine mensuptur.

Omuriliğin ventral yarısında oluşan tüm nöronal hücre çeşitlerinin indüklenmesi için *Shh* sinyali gereklidir. Nasıl oluyor da tek bir indüksiyon sinyali nöral tübün ventral yarısındaki en az bir düzine farklı hücre çeşidinin kaderini belirliyor? Bu sorunun cevabı, Shh'nın sadece indükleyici bir molekül değil aynı zamanda *morfogen* etkisine sahip olması ile açıklanabilir. (Morfogen: Farklı konsantrasyon eşiklerinde, farklı hücre kaderlerine yönlendirilebilen bir indüksiyon sinyali çeşididir).

*Shh'*nın notokord'dan ve zemin plağından salınması sonucu, ventralden dorsale doğru giderek azalan bir yoğunluk gradyanı oluşur. Sonuçta ventral nöral tüpün farklı bölgelerindeki hücreler farklı yoğunluklarda *Shh*'ya maruz kalırlar. En yüksek yoğunlukta Shh'ya maruz kalanlar zemin plağı hücrelerini, daha düşük yoğunlukta maruz kalanlar motor nöronları, en düşük yoğunlukta ise ventral inter nöronları oluştururlar **(Şekil 5A)**.

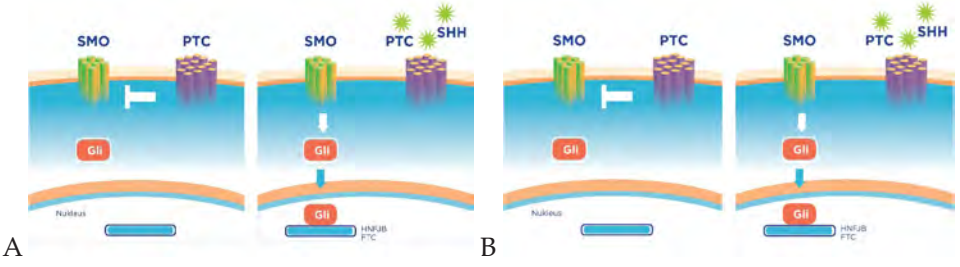


Şekil 5: ***Notokord'dan ve zemin plağından salınan Shh sinyali nöral tüpün ventralindeki farklı nöral hücre tiplerinin oluşumunu indükler*** *Shh, yüksek yoğunlukta zemin plağı hücrelerini, daha düşük yoğunlukta motor nöronları (MN) ve en düşük yoğunlukta ventral internöronları (V2, V1) indükler.*

Tavan plağından salınan BMP sinyalleri ise nöral tüpün dorsalindeki farklı dorsal komissural internöron tiplerinin (D1,D2,D3,D4) oluşumundan sorumludur.

Shh proteini inaktif bir öncül protein olarak sentezlenir. Daha sonra serin-proteaz benzeri bir enzimatik etkinlik ile otokatalitik kesime uğrar. Bu serin-proteaz etkinliği öncül Shh proteininin karboksil ucunda bulunur. Kesim ürünü bir amino terminal protein parçasıdır ve bu parça Shh sinyalinin tüm etkilerine sahiptir. Shh'nın bu parçası kesilirken bir kolesterol molekülü eklenerek modifiye edilir. Bu lipofilik kolesterol molekülünün eklenmesi, Shh proteininin notokord ve zemin plağı hücrelerinin yüzeyine bağlanmasını sağlar. Shh'nın belli bir kısmı da hücre yüzeyinden salınarak ventral nöral epitelde difüzyonla yayılır.

Shh sinyal yolağı, Shh proteininin heterodimerik bir reseptör kompleksi ile etkileşmesi ile başlar. Reseptörün ligand bağlayan altbirimi *Patched*, sinyal ileten altbirimi ise *Smoothened* adını alır (bunlar drozofila genlerinden gelen isimlerdir). *Shh*, bu reseptörün 2 alt biriminden biri olan *Patched*'a bağlandığında Patched'ın, *Smoothened*'a uyguladığı baskı kalkar ve böylece çeşitli protein kinazları, transport proteinlerini ve en önemlisi çinko-parmak transkripsiyon faktörü ailesinden *Gli* proteinlerini düzenleyen intraselüler bir sinyal yolağı aktif hale gelir. *Shh sinyali* yokluğunda *Gli* proteinleri proteolitik olarak kesilerek transkripsiyon baskılayıcı hale gelir ve Shh'nın hedef genlerinin transkripsiyonunu önler. Shh varlığında sinyal yolağı aktif hale gelerek *Gli proteininin* proteolitik kesimi önlenir. *Gli'nin* transkripsiyonu aktifleştiren bu şekli nukleusa girerek Shh hedef genlerinin transkripsiyonunu sağlar **(Şekil 6)**.



Şekil 6: Shh sinyal yolağı.

A- Shh sinyali yokluğunda B- Sonic hedgehog proteini, reseptörü Patched'a (PTC) bağlanır, Shh bağlanınca Patched'ın, Smoothened'a (SMO) uyguladığı baskı kalkar. Smootened Gli ailesinden transkripsiyon faktörlerini aktifleştirir. Gli, nukleusa girer ve hedef genlerin transkripsiyonunu indükler.

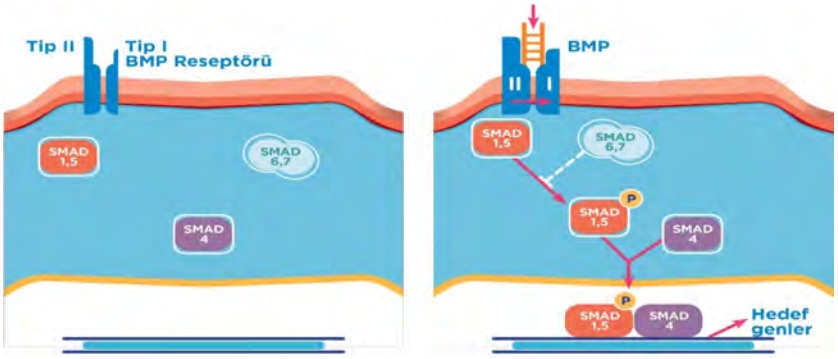
Shh sinyal yolağının farklı bileşenlerindeki bozukluklar çeşitli hastalıklara neden olur. İnsanda Shh yolağına katılan çeşitli genlerdeki mutasyonlar, ventral önbeyin yapılarında gelişim bozukluklarına (holoprosensefali) yol açmaktadır. İnsanda Shh reseptörleri (*patched ve smoothened)* ve *Gli* mutasyonlarının, spina bifida, kol bacak deformiteleri ve bazı kanserlere (medullablastoma) neden olduğu bilinmektedir.

Nöral tüpün dorsalinin farklılaşması

Dorsal nöral tüp farklılaşması ***Kemik Morfogenetik Proteini; BMP*** *(Bone Morphogenetic Protein) sinyali ile indüklenir.*

Önceleri, Shh'nın düşük konsantrasyonları veya Shh yokluğunun dorsal nöral tüp hücrelerinin kaderini kontrol edebileceği düşünülmüştür. Ancak, erken dönemde nöral indüksiyonu kontrol eden bir sinyal faktörü olan *BMP*'nin daha sonraki dönemde de dorsal nöral tüpün farklılaşmasını indüklediği gösterilmiştir. Nöral tüpün dorsalindeki epidermal hücrelerden gelen *BMP* sinyali nöral tüpün dorsalindeki *tavan plağı* hücrelerinin farklılaşmasını indükler. Nöral tüp kapandıktan sonra da tavan plağı hücreleri çeşitli BMP'leri salgılar, ayrıca *Wnt* proteinlerini de üretir. Wnt proteinleri dorsal nöral tüpteki öncül hücrelerin çoğalmasını sağlar. BMP proteinleri ise nöral krista hücrelerinin ve daha sonra da omurilik dorsalindeki farklı *duyusal internöron* tiplerinin oluşumunu indükler **(Şekil 7)**.

B



Şekil 7: BMP sinyal yolağı.

BMP proteini, reseptörün Tip II alt birimine bağlanır. Tip II alt birimi aktifleşir ve Tip I alt biriminin fosforillenmesini ve aktifleşmesi tetikler. TipI altbirimi SMAD 1,5 i fosforiller. SMAD 1,5, SMAD 4'e bağlanır. *Oluşan kompleks nukleusa girer ve hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler.*

BMP sinyali etkisini serin-treonin kinaz ailesinden reseptörleri aktive ederek gösterir. Bu reseptörler Tip I ve Tip II olmak üzere iki alt birimden oluşur. BMP, reseptörün Tip II alt birimine bağlanır ve iki alt ünite yanyana gelerek dimerize olur. Sonuçta Tip I alt birimi fosforillenir ve aktifleşerek SMAD 1,5 transkripsiyon faktörlerini fosforiller. Aktive olan SMAD 1,5 proteinleri SMAD 4 ile birleşir. Oluşan kompleks nukleusa girer ve hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler. SMAD 6,7 ise bu sinyal yolağını bloke eden inhibitörler olarak etki eder.

Kısacası BMP sinyali yüzey membranından nukleusa bir transkripsiyon faktörü ailesi ile iletilir. BMP sinyali yoksa, SMAD proteinleri sitoplazmada fosforillenmemiş durumda bulunur. BMP reseptörleri aktive olunca SMAD'lar fosforillenir, nukleusa girer ve dorsal hücrelerin kaderini belirleyen transkripsiyon faktörlerinin üretilmesini kontrol eder **(Şekil 7)**.

Sonuç olarak nöral tübün dorsal ve ventral yarısındaki hücre farklılaşmaları farklı indüksiyon sinyalleri ile kontrol edilmektedir. Ventral yarı; *Shh* (tek bir proteinin farklı konsantrasyonları) dorsal yarı ise *BMP* sinyalleri tarafından indüklenmektedir. İki yarıda da ortak özellik, başlangıçta indüksiyon sinyalinin nöral olmayan hücrelerden gelmesidir. Bunlar dorsalde epidermal ektoderm, ventralde ise notokord tarafından salgılanan indüksiyon sinyalleridir. Bu indüksiyon sinyalleri daha sonra homogenetik indüksiyon ile nöral tüpün dorsalinde tavan plağı, ventralinde ise zemin plağına nakledilerek devam etmektedir.

Nöral tüpün dorso-ventral farklılaşmasını sağlayan mekanizmalar rostro-kaudal eksen boyunca korunmuştur.

Omuriliğin dorsoventral farklılaşmasını sağlayan mekanizmalar nöral tüp boyunca arkabeyin, ortabeyin ve ön beynin çoğunda kullanılmaktadır. Nöral tüpün mesensefalik bölgesinde zemin plağından gelen Shh sinyalleri, rostrokaudal sinyallerle birlikte, öncül hücrelere etki ederek, substantia nigranın ve ventral tegmental alanın dopaminerjik nöronlarının ve raphe nukleusunun serotonerjik nöronlarının oluşmasını sağlar. Önbeyinde ise ventralden gelen Shh sinyalleri ve dorsalden gelen BMP sinyalleri birlikte etki ederek ön beynin farklı bölgelerini oluşturur. Ventralde orta çizgiden gelen Shh sinyali, daha sonra bazal ganglion nöronlarını ve bazı kortikal internöronları yapacak olan öncül alanların farklılaşmasını indüklerken, dorsalden gelen BMP sinyali erken neokorteks özelliklerinin oluşmasını sağlar.

Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronlar dejenere olduğu için, Shh sinyalinin tam olarak anlaşılması Parkinson hastalığının tedavisinde, dopaminerjik nöronların oluşum ve rejenerasyonuna dayalı yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için temel oluşturabilecektir.

Nöral tüpün rostro-kaudal eksende farklılaşması

Nöral tüpün rostrokaudal eksende farklılaşması ikincil organizasyon merkezlerinden gelen sinyaller ile kontrol edilir.

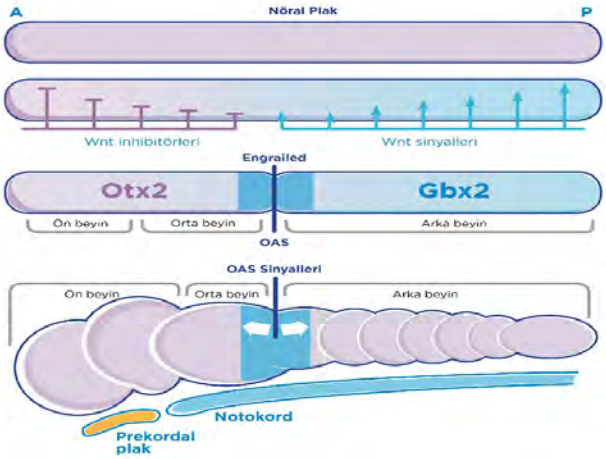
Merkez sinir sisteminin rostrokaudal taslaklarının oluşması çok erken bir evrede, nöral indüksiyon sırasında başlar. Nöral plak hücreleri oluştuktan hemen sonra bölgesel özellikler kazanmaya başlar. Bu süreçte önbeyin, ortabeyin, arkabeyin ve omuriliğin ilk taslakları oluşur. Bu dört beyin bölgesinin her birindeki hücreler farklı nöronal hücre kimlikleri kazanır ve farklı kaderlere yönelir.

Nöral plağın farklı fonksiyonel bölgeler halinde farklılaşması bir dizi salgılanan indüksiyon faktörü tarafından yönetilir. Bu indükleyici faktörler başlangıçta nöral plağın hemen yanındaki mezodermal ve endodermal hücrelerden, nöral tüp kapandıktan sonra ise nöral tüpün içindeki *ikincil organizasyon merkezleri*nden salınır. Bu faktörlerden bazıları tüm nöral plağı kapsayan yaygın bir rostrokaudal sinyal gradyanı oluştururken diğerleri, daha bölgesel etkilere sahiptir. Nöral tübün farklı bölgelerindeki hücreler, sözkonusu indüksiyon sinyallerine, farklı transkripsiyon faktörlerini sentezleyerek cevap verirler. Bu farklı transkripsiyon faktörleri de, farklı bölgelerdeki hücrelerin farklı gelişim potansiyelleri kazanmasını sağlar. Böylece farklı bölgelerdeki nöronların başka kimlikler ve fonksiyonlar kazanması ile nöral tüp farklı fonksiyonel bölgelere ayrılmış olur.

Rostrokaudal taslakların oluşması, nöral plağın yanındaki mezodermal ve endodermal dokulardan salınan sinyaller ile başlatılır.

Bu sinyallerden biri *Wnt proteinleridir.* (Wnt; Drosophila'da kanatsız (wingless) geninden gelen bir kısaltmadır ve memelideki karşılığı Int1 proto-onkogen proteinidir).

Wnt sinyali nöral plağın anterior bölgelerinde düşük seviyede bulunur ve posteriora doğru giderek artar. Sinyal düzeyinin posterior bölgede daha yüksek olması, mesodermin posterior bölgede yüksek düzeyde Wnt üretmesi ve anterior bölgenin altındaki endodermden de Wnt sinyalini inhibe edici proteinlerin salınması ile sağlanır (Daha erken dönemde BMP inhibitörlerinin BMP sinyalini baskılamasına benzer şekilde). Sonuçta nöral plak boyunca önbeyinden ortabeyin, arkabeyin ve omuriliğe kadar nispeten daha kaudal pozisyonlarda bulunan hücreler, giderek artan Wnt snyali etkisinde kalırlar ve sonuçta daha posterior bölgeye ait özellikler kazanırlar **(Şekil 8)**.



Şekil 8: *Nöral plaktan rostrokaudal taslakların oluşması, nöral hücrelerin posteriora doğru giderek artan Wnt sinyali seviyelerine maruz kalması ile gerçekleşir. Nöral plağın anterior (A) bölgeleri endodermden salgılanan Wnt inhibitörlerine maruz kaldığı için düşük seviyede Wnt sinyali etkisinde kalır. Daha posterior bölgelere doğru ilerledikçe nöral plak hücreleri mezodermden salınan daha yüksek düzeyde Wnt sinyaline ve daha düşük seviyede Wnt inhibitörlerine maruz kalırlar.Böylece farklı yoğunluklardaki Wnt sinyalleri ve diğer sinyallere cevaben nöral plağın anterior ve posteriorundaki hücreler farklı transkripsiyon faktörleri sentezlemeye başlar.Bunlar Anteriorda Otx2 ve daha posterior bölgede Grbx2 adlı transkripsiyon faktörleridir.Bu iki transkripsiyon faktörünün ifade edildiği bölgelerin kesiştiği çizgi ortabeyin -arkabeyin sınırını (OAS) oluşturur ve burada engrailed adlı bir transkripsiyon faktörü sentezlenir.*

Nöral tüp rostrokaudal eksende ilk farklılaşmaları geçirdikten sonra, mezoderm ve endoderm, bu farklılaşmayı daha da artıracak ek sinyaller salgılar. Nöral tüpün en kranial ucunda bulunan ve *anterior nöral kıvrım* (ANR) olarak adlandırılan özelleşmiş bir hücre grubu *Fibroblast Büyüme Faktörü 8'i* (*FGF8)* salgılar. FGF8 telensefalonun (serebral hemisferlerin) gelişmesini indükler. Nöral tüpün daha posterior bölgelerinde ise mezodermden *retinoik asit* ve *FGF'*nin salınması, arka beynin ve omuriliğin farklılaşmasını sağlar.

Retinoik asid steroid benzeri bir moleküldür. Xenopus embriyolarının retinoik asite maruz bırakılması, tek başına nöral doku oluşumunu indükleyemez ama anterior nöral doku yerine posterior nöral dokunun oluşmasına neden olur.

Önbeyin, ortabeyin ve arkabeyin nöral tüpdeki ikincil organizasyon merkezlerinden gelen sinyaller ile farklılaşır

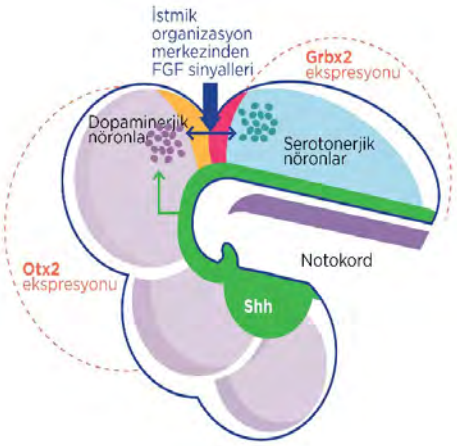
Mezodermal ve endodermal dokulardan salınan sinyallerin etkisiyle oluşan erken rostrokaudal taslaklar nöral tüpün içinde yer alan, iki adet *organizasyon bölgesinden* salınan sinyallerle farklılaşmaya devam eder. Bu bölgelerden birincisi *Zona Limitans Intrathalamica (ZLI)* adını alır ve diensefalonda bulunur. Buradan salgılanan *Sonik Hedgehog (Shh*) proteini yakınındaki hücrelerin thalamus nukleuslarına farklılaşmasını sağlar. (Shh nın omuriliğin dorsoventral farklılaşmasındaki önemli rolünü daha önce görmüştük).

İkinci bölge İstmik organizasyon merkezi adını alır. Ortabeyin ile arkabeyin arasındaki sınırda yer alır. İstmik organizasyon merkezi, orta ve arka beynin ve içerdikleri farklı nöron tiplerinin farklılaşmasında anahtar bir rol oynar. Örneğin orta beynin ventralindeki, substantia nigra ve ventral tegmental alanın dopaminerjik nöronları, motor fonksiyonları kontrol eder. Orta beynin dorsalindeki, superior collicusun nöronları ise retinadan gelen görsel bilgilerin işlenmesinde önemli bir rol oynar. Substantia nigra ve ventral tegmental alanın dopaminerjik nöronları, ortabeyinde istmik organizasyon merkezinin hemen rostralinde, raphe nukleusunun serotonerjik nöronları ise arkabeyinde istmik organizasyon merkezinin hemen kaudalinde oluşurlar.

Nöral plağın rostrokaudal eksende bölgeler halinde farklılaşmasını *homeodomain* adlı bir transkripsiyon faktörü ailesi kontrol eder. Daha önce bahsedildiği gibi *Wnt sinyal* gradyanına ve diğer sinyallere cevaben nöral plağın anterior ve posterior bölgelerindeki hücreler farklı transkripsiyon faktörleri sentezlemeye başlar. Nöral plağın anteriorunda; önbeyin ve ortabeyin bölgelerindeki hücreler *Otx2*'yi, posteriorda; arkabeyin bölgesindeki hücreler ise *Gbx2*'yi sentezlerler. *Otx2* ile *Gbx2* ekspresyonu arasındaki sınır, ortabeyin ile arkabeyin arasındaki sınırı belirler (OAS) ve nöral tüp kapandıktan sonra *istmik organizasyon merkezi* burada oluşur. Burada da *engrailed* sınıfından farklı transkripsiyon faktörleri (*En1*) sentezlenir.

Söz konusu transkripsiyon faktörleri, *isthmik organizasyon merkezi* tarafından *Wnt1* ve *FGF8* adlı sinyal faktörlerinin sentezlenmesini düzenler. *Wnt1* ortabeyin-arkabeyin bölgesindeki hücrelerin çoğalmasını ve *FGF8* sinyalinin sürdürülmesini sağlar. *FGF8'*in istmik organizasyon merkezinden ortabeyin bölgesine yayılması orada *Otx2 transkripsiyon faktörünün* sentezlenmesini ve dopaminerjik nöronların farklılaşmasını, arkabeyin bölgesine yayılması ise burada *Gbx2* sentezlenmesini ve serotonerjik nöronların farklılaşmasını indükler **(Şekil 9)**. Deneysel olarak dışardan *FGF8* verilmesi İsthmus bölgesinin yaptığı etkiyi gösterir ve mesensefalonun kutuplaşmasını sağlar.

FGF8'in böyle farklı beyin bölgelerinde farklı etkilere sahip olması, nöral taslakların oluşmasında sinyal moleküllerinin ekonomik bir şekilde kullanıldığını gösterir. İndüksiyon sinyallerinin erken etkileri ile farklı transkripsiyon faktörlerinin ifade edildiği alanlar oluşur. Bu farklı transkripsiyonel alanlar ise, hücrelerin aynı sinyal molekülünü farklı yorumlayarak farklı nöron alt tiplerini oluşturmalarına neden olur. Böylece merkezi ve periferal sinir sistemindeki çok fazla sayıdaki nöron alttiplerinin oluşmasını programlamak için, nispeten az sayıda sinyal faktörü (*FGFler, BMPler, Hedgehog proteinleri, Wnt proteinleri ve retinoik asit*) farklı bölgelerde farklı zamanlarda kullanılmaktadır.



Şekil 9: ***Ortabeyin-arkabeyin sınırındaki istmik organizasyon merkezinden salınan sinyaller ortabeyin ve arkabeyindeki farklı nöronları oluşturur.*** *Ortabeyin ve arkabeyin arasında bulunan İstmik organizasyon merkezinden salınan Fibroblast büyüme faktörü (FGF) sinyalleri, ventral orta çizgiden gelen Shh sinyalleri ile birlikte etki ederek dopaminerjik ve serotonerjik nöronların kimliklerini ve konumlarını belirler. Bu iki farklı nöron sınıfının farklı kaderlere yönelmesi, ortabeyindeki hücrelerin Otx2, arkabeyindeki hücrelerin ise Gbx2 transkripsiyon faktörlerini ifade etmesi ile düzenlenir.*

Lokal sinyaller fonksiyonel nöron alt sınıflarını oluşturur

Buraya kadar, nöral plağı oluşturan, tıpatıp aynı öncül hücrelerin, nasıl olup da tedricen nöral tüp içindeki farklı rostrokaudal ve dorsoventral bölgeleri oluşturduğunu ve bu bölgelerdeki hücrelerin özel nöral farklılaşma programlarına nasıl yönlendirildiklerini gördük. Burada ise sözkonusu bölgelerdeki hücrelerin, omurgalı merkez sinir sistemini oluşturan olağanüstü farklılıktaki nöron tiplerine nasıl farklılaştıkları sorusuna cevap arayacağız. Bunu farklı motor nöron tiplerinin gelişimine odaklanarak yapacağız.

Motor nöronlar omurilikten perifere doğru uzanan aksonlara sahip olmaları açısından merkez sinir sistemindeki diğer nöronlardan farklı bir nöron tipi oluştururlar. Çoğu motor nöronun esas görevi iskelet kaslarını innerve etmektir. Memelilerde yaklaşık olarak 600 iskelet kası bulunduğuna göre aynı sayıda motor nöron çeşidi var demektir.

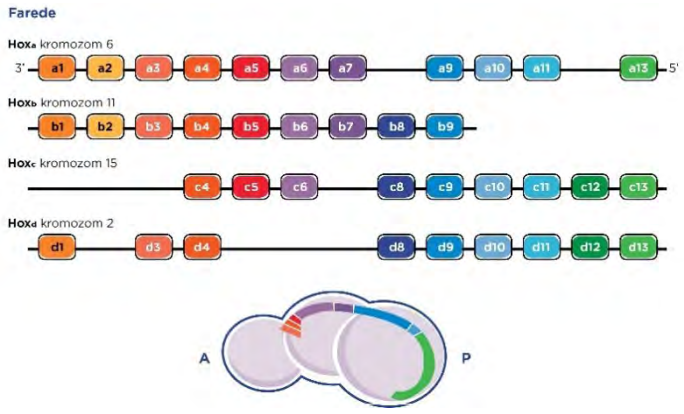
Bu bölümde bu fonksiyonel motor nöron alt tiplerinin farklılaşmasını yönlendiren mekanizmaları anlatacağız. Motor nöron gelişiminin detaylarının anlaşılması, onları etkileyen spinal musküler distrofi ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörolojik hastalıkların moleküler temelinin anlaşılması için de önemlidir. Ayrıca benzer prensipler diğer nöron sınıflarının farklılaşmasını da yönlendirmektedir.

Farklı motor nöron tiplerinin oluşması

Hangi motor nöron alt tipinin farklılaşacağını bulunduğu yer belirler

Motor nöronlar, nöral tüpün rostro-kaudal ekseni boyunca ortabeyinden omuriliğe kadar tüm bölgelerde bulunurlar. Ancak farklı bölgelerde farklı motor nöron tipleri oluşur. Öyle ki nöral tüp boyunca farklı rostro-kaudal bölgeleri şekillendiren sinyaller aynı zamanda farklı motor nöron tiplerini de oluşturmaktadır.

Farklı motor nöron tiplerinin oluşmasını yönlendiren, *Hox genleri* denilen bir gen ailesi bulunmuştur. Söz konusu *Homeobox genleri*, homeo-domain adı verilen bir DNA'ya bağlanma bölgesi içeren, 60 amino asitlik proteinleri şifrelemektedir. Bu proteinler maya, bitki ve memeliler gibi pek çok farklı canlı sınıflarının gelişim sürecini düzenleyen, büyük bir transkripsiyon faktörü ailesinin üyeleridir. Memeli genomu 39 hox geni içerir, bunlar farklı kromozomlarda yerleşen 4 farklı gen kümesi şeklinde (Hoxa, Hoxb, Hoxc, Hoxd) düzenlenmiştir. Bu genler Drosofila'nın HOM-C gen kompleksi ile ortak bir atasal *gen kompleksinden* köken almıştır **(Şekil 10)**.



Şekil 10: *Homeobox genleri omurgalılarda ve drozofilada vücut planını düzenler. Hox genlerinin fare kromozomlarındaki yerleşimi görülmektedir. Farede insanda olduğu gibi 4 adet hox gen kümesi bulunur. Herhangi bir hox geninin kromozomdaki gen kümesi içinde bulunduğu yer ile vücudun rostrokaudal ekseni boyunca ifade edildiği yer arasında tipik bir ilişki vardır.*

Omurgalılarda gelişim sırasında, hox gen ailesinin farklı üyeleri rostro-kaudal eksen boyunca ortabeyin, arkabeyin ve omuriliğin farklı bölgelerinde ifade edilirler. Ayrıca Drozofila'da olduğu gibi belli bir hox geninin söz konusu gen kümesi içinde bulunduğu yer ile ifade edildiği bölge arasında da belirgin bir ilişki vardır. Çoğu zaman gen kümesinin en 5' pozisyonunda yerleşen hox genleri nöral tübün en posterior bölgesinde (omurilikte) ifade edilir. Daha 3' pozisyonuna yakın olarak yerleşenler ise daha anterior bölgelerde, ortabeyin ve arkabeyinde ifade edilirler. Farklı *Hox* genlerinin böyle bir düzen içinde, farklı bölgelerinde ifade edilmesi, farklı bölgelerde farklı motor nöron alt tiplerinin oluşum mekanizmasını birçok yönden açıklamaktadır. Hox genlerinin motor nöron kimliğini nasıl kontrol ettiğini, arkabeyindeki farklı nöron tiplerinin farklılaşmasına odaklanarak anlatacağız.

Arka beynin gelişimi ve hox genleri

Nöral hücreler nasıl olup da arkabeyindeki farklı segmental birimler halinde düzenlenmektedir?

Arkabeyin kranial duyu gangliyonları ve motor nukleusları oluşturur. Yüzyıldan fazla bir zamandır, nöral tüpün arka beyni oluşturan bölgesinde, periyodik şişkinlikler bulunduğu bilinmektedir. Bu şişkinliklere *rhombomer* denir. Arkabeyinde sekiz adet rhombomer bulunmaktadır. Her rhombomer çifti farklı yutak kavislerini innerve eden duyusal ve motor nöronlar içerir (Yutak kavisleri suda yaşıyan omurgalılarda bulunan solungaç yarıklarının evolüsyoner kalıntıları olan embriyonik yapılardır). Rhombomerlerin gelişim sırasındaki önemi, arkabeyindeki nöronların organizasyonu ile kranial sinirlerle innerve edilen periferal yapılar arasındaki ilişkinin araştırılması ile anlaşılmıştır **(Şekil 9)**. Bu gözlemler farklı rhombomerlerin farklı kimlikleri nasıl oluşuyor sorusunu ortaya çıkarmıştır. Burada, arka beynin gelişimi sırasında farklı rhombomerlerde farklı hücre tiplerinin nasıl oluştuğunu açıklayacağız.

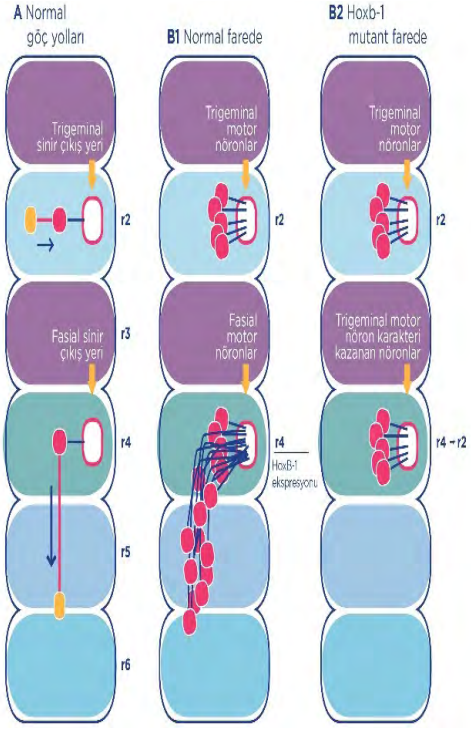
Nöral tüp kapandıktan sonra gelişmekte olan arkabeyin, rhombomerleri oluşturmak üzere düzenli aralıklarla içe çöker. Rhombomerler arasındaki sınırlar, her bir rhombomerde oluşan hücre gruplarının başka bir rhombomere geçmesini engelleyen bariyerler olarak iş görür. Yani bu sınırlar oluştuktan sonra bir rhombomerdeki hücreler ve onlardan oluşan yeni hücre nesilleri başka rhombomerlere geçemez ve bulundukları rhombomerde tutuklu kalırlar.

Arkabeyin gelişimi sırasında farklı rhombomerlerde farklı hücre tipleri oluşur. Sonuçta aynı dorsoventral konumda fakat nöral tübün farklı rostrokaudal bölgesinde bulunan nöronlar farklı kimlikler ve fonksiyonlar kazanırlar. Gelişmekte olan arka beynin araştırılması, nöral tüpün nasıl olup da art arda dizilmiş segmentlere bölündüğü gibi temel bir soruyu araştırmak için de iyi bir model oluşturmuştur.

Rhombomerlerin gelişimi hox genlerinin kontrolü altındadır

Farede yapılan genetik çalışmalar Hox genlerinin farklı rhombomerlerdeki nöronların kimliğini kontrol ettiğini göstermiştir. Örneğin *Hoxb1 geni*, fasial motor nöronları oluşturan Rhombomer 4'de yüksek seviyelerde ifade edilirken, trigeminal motor nöronların oluştuğu rhombomer 2 de hoxb1 ifa-

desi bulunmaz. *Hoxb1* geni etkinliğini ortadan kaldıran mutasyonların Rhombomer 4 deki hücrelerin kaderini değiştirdiği ve buradan çıkan motor nöronların fasial yerine trigeminal hedefleri innerve ettiği gösterilmiştir. Yani rhombomer 4 deki motor nöronlar, rhombomer 2 deki motor nöronların kimliğini kazanmıştır **(Şekil 11)**.



Şekil 11: Hox geni mutasyonları arkabeyinde motor nöron kimliğini değiştirir.

A- Trigeminal ve fasial motor nöronların göç yolları görülmektedir. Trigeminal motor nöronlar r2'den çıkar ve lateral olarak göç eder. Fasial motor nöronlar r4 den çıkar ve kaudale doğru göç eder. B1- Normal farede Hoxb1'in Rhombomer 4'deki ekspresyonu ve fasial nöronların normal göçü görülmektedir. B2-Hoxb1 mutant farede Rhombomer 4 deki hücrelerin kaderi değişir ve fasial motor nöronlar yerine trigeminal motor nöron kimliği kazanır ve lateral olarak göç eder.

Farklı Hox genlerinin farklı rhombomerlerde seçici olarak ifade edilmesi, transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. Örneğin *Krox20* adlı bir transkripsiyon faktörü rhombomer 3 ve 5'i oluşturacak bölgelerde ifade edilir ve bu 2 rhombomerdeki hox genlerinin ifadesini kontrol eder. Arkabeyindeki hox gen ifadesi, *retinoik asitle* de düzenlenir. Retinoik asitle muamele edilen embriyolar hox genlerini arka beynin daha anteriör seviyelerinde ifade ederler. Sonuç olarak anterior bölgelerdeki nöronlar, posterior nöron kimliği kazanırlar.

Memeli embriyolarının fazla retinoik aside maruz kalması sonucu teratogenik etkiler görülmesi ve kraniofasial anormaliler oluşması kısmen de olsa arkabeyindeki hox geni ekspresyon modelinin değişmesinden dolayı olabilir.

Ön beynin gelişimi

Memelilerde, en karmaşık bilişsel fonksiyonları gerçekleştiren önbeyin; beyin korteksi, bazal ganglionlar, hipothalamus ve thalamusdan oluşur. Embriyonik önbeyin de arkabeyin gibi, rostrokaudal ekseni boyunca *prosomer* denilen bölgelere ayrılır. 1-3 üncü prosomerler diensefalonun kaudal bölgesini oluşturur, burdan da thalamus gelişir. 4-6. prosomerler ise rostral diensefalon ve telensefalonu oluşturur. Rostral diensefalonun ventral bölgesi hipothalamus ve bazal ganglionları, telensefalon ise neokorteks ve hippokampusu yapar.

Daha önce önbeynin dorsoventral bölgelerinin farklılaşmasını sağlayan sinyallerden bahsettik. Burada neokorteksin farklılaşmasına odaklanacağız ve merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinin geli-

şimini yönlendiren mekanizmalar ve prensipler korteksin duyusal, motor ve bilişsel fonksiyonlar için özelleşmiş bölgelerinin oluşumuna da katılıyor mu sorusunu cevaplayacağız.

İndüksiyon sinyalleri ve farklı transkripsiyon faktörlerinin farklı bölgelerde üretilmesi farklı beyin bölgelerinin oluşumunu sağlar.

20. yüzyılın başlarından beri serebral korteksin çeşitli fonksiyonel bölgelere ayrıldığı bilinmektedir. Korteks gelişimi üzerindeki son çalışmalar bu bölgelerin oluşumunu tetikleyen sinyal mekanizmalarını açığa çıkarmıştır.

Bugün erken gelişim dönemlerinde, henüz diğer beyin bölgelerinden gelen girdiler gelişim sürecini etkilemeden önce, farklı kortikal alanların taslaklarını temsil eden öncül bir korteks haritasının oluştuğunu biliyoruz. Bu görüş gelişmekte olan neokorteksin farklı bölgelerinde, farklı transkripsiyon faktörlerinin sentezlendiğinin gösterilmesi ile de desteklenmiştir. *Pax6* ve *Emx2* adlı iki homeodomain transkripsiyon faktörü, gelişmekte olan neokorteksin ventriküler zonunda rostrokaudal gradyanlar oluşturacak şekilde ifade edilmektedir. Anteriorda *Pax6* yüksek seviyede, posteriorda ise *Emx2* yüksek seviyede ifade edilmektedir. Erken dönemdeki bu farklılaşma kısmen de olsa, anteriordaki lokal *FGF* sinyal kaynakları tarafından yönlendirilir. Bu sinyaller *Pax6* üretilmesini teşvik eder, *Emx2* sentezini ise baskılar.

Pax6 ve *Emx2*'nin farklı bölgelerde ifade edilmesi, bu iki transkripsiyon faktörü arasındaki birbirini baskılayıcı etkileşimlere de bağlıdır. *Pax6* ve *Emx2*'nin farklı bölgelerde yerleşmesi neokorteksin erken bölgesel taslaklarının oluşmasını sağlar. Emx2 etkinliği bulunmayan farede rostral neokorteksde (motor ve somatosensoriyel alanlarda) bir genişleme görülürken kaudaldeki işitme ve görme alanlarında bir daralma vardır. Bunun aksine *Pax6* etkinliği bulunmayan farede işitme ve görme alanları genişlerken, motor ve somatosensoriyel alanların daraldığı görülmüştür.

Sonuç olarak erken neokortikal taslaklar da, ortabeyin, arkabeyin ve omurilikte olduğu gibi lokal indükleyici sinyallerin karşılıklı etkileşimleri ve transkripsiyon faktörlerinin gradyanlar halinde ifade edilmesi ile oluşur. Bu gradyanlar neokorteksdeki farklı fonksiyonel alanları nasıl belirler halen kesin olarak bilinmemektedir. Ayrıca erken gelişim sırasında farklı neokortikal alanları tam olarak belirleyen transkripsiyon faktörlerinin neler olduğu da henüz tanımlanmamıştır. Ancak kaderinler gibi bazı yüzey adezyon proteinlerinin özgün duyusal ve motor alanları ayırdığı bilinmektedir.

Afferent girdiler de bölgesel farklılaşmaya katkıda bulunur

Erişkin neokorteksindeki farklı fonksiyonel bölgeler, nöron tabakalarının düzenindeki (doku mimarisindeki) ve nöronal bağlantılarındaki farklılıklar ile ayırt edilir. Farklı kortikal sahalara gelen girdilerin tabiatı hücresel mimariyi etkilediği kadar nöral fonksiyonu da etkiler. Bu nedenle beyin yolakları ve neokortikal bölgeler erken gelişim sırasında genetik programlar ile belirlenir fakat daha sonra özelleşmiş anatomik, fizyolojik ve davranışsal fonksiyonlar için afferent girdilere bağımlıdır.

Sinir hücrelerinin farklılaşması

Önceki bölümde, nöral tüpün oluşması ve sinir sisteminin farklı bölümlerine ait (omurilik, arkabeyin, ortabeyin ve önbeyin) taslakların farklılaşmasını bölgesel indüksiyon sinyallerinin yönlendirdiğini gördük. Burada ise, sinir sisteminin iki esas hücre tipi olan nöronların ve glia hücrelerinin nasıl farklılaştığını göreceğiz. Nöronal ve glial hücre kaderlerini belirleyen molekülleri, bu moleküllerin etkinliğinin nasıl düzenlendiğini, hücrelerin ortak nöronal karakterler kazanmasını sağlayan temel nörogenez mekanizmalarını açıklayacağız.

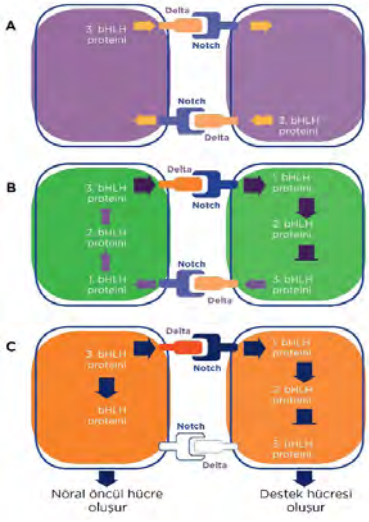
Nöron olma kaderi; Delta-Notch sinyal yolağı ile düzenlenir

Nöron oluşumunu düzenleyen moleküler mekanizmalar evrim süresince korunmuştur. Nöral hücrelerin oluşumu, hem drozofilada hem de omurgalılarda müşterek bir mekanizma; *delta-notch sinyal yolağı* ile düzenlenir. İki adet yüzey proteini; *Delta ve* reseptörü *Notch* arasındaki etkileşim bu sinyal yolağını başlatır. Bu yolağın bileşenleri ***bazik sarmal-ilmik-sarmal*** (basic-helix-loop-helix; bHLH) ailesinden transkripsiyon faktörlerinin etkinliğini düzenler.

Delta-Notch yolağı Drozofilada yapılan genetik çalışmalarla bulunmuştur. Drozofilada, sinir sistemi gelişimi, ektodermden nöral hücreleri oluşturma potansiyeline sahip *pronöral bölge* denilen bir hücre topluluğunun oluşumu ile başlar. Pronöral bölgedeki hücrelerin hepsi nöron olma potansiyeline sahip olmakla birlikte sadece bir kaçı nöronları oluşturur, diğerleri ise epidermal destek hücrelerini yapar. Hangi hücrenin nöron olacağını pronöral bölgedeki komşu hücreler arasındaki delta-notch sinyalleri belirler. Pronöral bölgede, *bHLH* ailesinden transkripsiyon faktörlerini kodlayan *pronöral genlerin* ifade edilmesi, onu ektodermin diğer bölgelerinden farklı kılar.

Başlangıçta delta ve notch tüm pronöral hücrelerde eşit miktarda üretilir **(Şekil 12A)**. Zamanla bir hücrede delta üretimi artar ve komşu hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörü notcha bağlanarak notch etkinliğini arttırır. Deltanın arttığı hücrede ise notch baskılanır. Notch etkinliği yüksek olan hücre nöron olma potansiyelini kaybeder ve *destek hücrelerini* oluşturur. Notch etkinliği engellenen hücre ise nöron olur.

Delta notcha bağlandığında notchun sitoplazmik bölgesi proteolitik olarak kesilir ve kesim ürünü nukleusa girer. Burada hücrenin nöron olma yetisini baskılayan bir dizi bHLH transkripsiyon faktörünün etkinliğini düzenleyerek delta proteini sentezini azaltır. Deltanın hücre yüzeyinde azalması sonucunda komşu hücrede notch aktifleşemez. Notch sinyalinin az olduğu hücreler farklı bHLH proteinlerini aktive eder ve nöroblast öncülü olur. Notch sinyali yüksek olan hücreler de destek hücrelerine farklılaşır **(Şekil 12 B,C)**. Bu geri bildirim yolağı, başlangıçta notch sinyalinde oluşan küçük bir farkın hızla artarak notch aktivasyonunda ya hep ya hiç tarzında bir farklılığın ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta Notch etkinliği olmayan hücre *nöron halinde* farklılaşır. Delta-Notch sinyal yolağının bu temel mekanizması hem omurgasızların hem de omurgalıların nöral dokularında aynen korunmuştur.



Şekil 12: *Başlangıçta tüm pronöral hücreler hem delta hem de notch ekspresyonu yaparlar (A). Zamanla bir hücre daha fazla delta proteini üretmeye başlar ve artmış delta uyarısıyla komşu hücrelerde notch daha fazla aktifleşir (B). Notch'un aktif olduğu hücreler nöron olma potansiyelini kaybederek destek hücrelerini yapar (C).Daha fazla delta üreten hücre ise nöroblast olur (C).*

***Notch sinyali memelilerde nöral ve glial hücre oluşumunu nasıl düzenler*?**

Memeli korteks oluşumunun erken dönemlerinde Notch sinyali, *Hes* ailesinden bHLH transkripsiyon baskılayıcılarını aktifleştirerek, radial glial hücrelerin oluşumunu teşvik eder. Bu proteinlerden *Hes1* ve *Hes5, neuregulin reseptörlerinin* sentezini teşvik ederek radial glial hücre kimliğinin korunmasını sağlar. *Neuregulin* radial glial hücre kimliğini belirleyen bir sinyal molekülüdür. Yeni oluşan kortikal nöronlarda neuregulinin yanısıra Notch'un ligandı Delta1 de üretilir. Böylece radial glial hücrelerin sürekli oluşumu için yavru hücrelerden gelen geri bildirim sinyalleri gereklidir.

Korteks gelişiminin daha sonraki evrelerinde Notch sinyali Hes proteinlerini aktive etmeye devam eder. Ancak hücre içi cevap yolağındaki bir değişiklik, astrositlerin farklılaşmasına neden olur. Bu

evrede Hes proteinleri STAT3 adlı bir transkripsiyon faktörünü aktifleyerek iş görür. STAT3 astrosit farklılaşmasının güçlü bir indükleyicisi olan JAK2 serin treonin kinaza bağlanır. Ayrıca glial -fibriller asidik protein (GFAP) gibi astrosite özgü genlerin transkripsiyonunu da teşvik eder.

Merkezi sinir sisteminin ikinci büyük glial hücre tipi olan oligodendrositlerin oluşumu da nöron ve astrosit oluşumunu düzenleyen prensiplerin çoğunu takip eder. Notch sinyali, embriyonik ve postnatal oligodendrosit oluşumunda önemli rolü olan *Olig1* ve *Olig2* adlı iki bHLH transkripsiyon faktörünün ifadesini düzenler.

Kortikal nöronların oluşması için hücrelerin notch sinyaline maruz kalmaması gereklidir. Bu gereksinme kısmen Notch sinyalini engelleyen bir protein olan *Numb*un üretilmesi yoluyla sağlanır. Numb'un nörogenezdeki anahtar rolü ilk olarak Drozofila'da gösterilmiştir. Bir sitoplazmik protein olan Numb, Notch'un sitoplazmik bölgesine bağlanır ve Notch sinyalini inhibe eder. Böylece nöron olma kaderini indükler. Memeli korteksinde numb nöronal öncül hücrelerin belirli sitoplazmik bölgelerinde seçici olarak yerleşir ve notch sinyalini önler. Nöral öncül hücrelerin asimetrik bölünmesi sırasında iki yavru hücreden sadece biri numb proteinini alır. Numb proteinini alan hücre nöron olur. Numb tarafından Notch sinyalinin inhibisyonu *Mash1, neurogenin-1 ve neurogenin-2* gibi birtakım pronöral bHLH transkripsiyon faktörlerinin üretilmesi ile sonuçlanır. Neurogeninler de *NeuroD* gibi nöron oluşumunu teşvik eden bHLH proteinlerinin sentezlenmesini teşvik ederler. Aynı zamanda JAK-STAT sinyalini de baskılayarak astrosit oluşumunu engellerler. Numb etkinliğinin kaybolması ise öncül hücrelerin aşırı çoğalmasına neden olur.

Delta-notch sinyali ve bHLH transkripsiyon faktörleri, nöron mu yoksa glial hücre mi oluşacağı kararının tam merkezinde yer almakla beraber, bu temel moleküler program birtakım ilave transkripsiyonel yolaklar ile de desteklenmektedir. REST/NRSF adlı önemli bir transkripsiyon faktörü, öncül hücrelerde ve glial hücrelerde ifade edilmektedir ve nöronal genlerin ifadesini baskılamaktadır. Nöronlar farklılaşırken REST/NRSF hızla yıkılır ve nörogenik bHLH transkripsiyon faktörlerinin ve diğer nöronal genlerin üretilmesine izin verir. SoxB ailesinden transkripsiyon faktörleri de nörogenik bHLH proteinlerinin etkinliğini baskılayarak nöral öncül hücrelerin devamlılığında önemli bir rol oynar. Bu nedenle nöronların farklılaşması için REST/NRSF ve SoxB protein etkinlğinden de kaçınılması gereklidir.

Nöral öncül hücreler simetrik ve asimetrik hücre bölünmeleri ile çoğalır

Erişkin beyni milyarlarca sinir hücresi ve bundan çok daha fazla sayıda glial hücreden oluşmaktadır. Oysa sinir sisteminin öncülü olan nöral plak başlangıçta sadece birkaç yüz hücre içermektedir. Bu basit kıyaslama bile beyin taslaklarının oluşmasında, esas itici gücün nöral hücre çoğalmasının kontrolü olduğunu göstermektedir. 19. yüzyılın sonlarında histologlar, embriyonik beyinde ventriküler boşluğa bakan nöral epitelyal hücrelerin mitoz bölünmeler geçirdiğini gösterdiler. Bu gün ventrikülleri çeviren proliferatif zonların, merkez sinir sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi, beyin korteksinde de nöral hücre üretimine katılan başlıca bölgeler olduğu bilinmektedir.

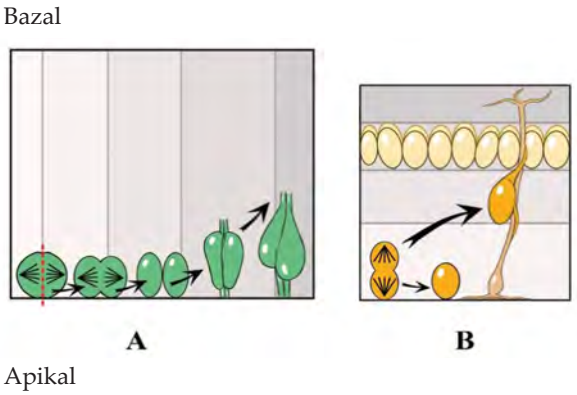
Embriyonik gelişimin erken evrelerinde, nöral tüpte ventriküler zondaki öncül hücreler hızla çoğalırlar. Bu hücrelerin çoğu kök hücre karakteri gösterir ve hem kendini yenileyerek tıpatıp aynı kopyalarını oluşturur hem de nöron ve glial hücrelere farklılaşırlar. Diğer kök hücre tiplerinde olduğu gibi nöral öncül hücreler de *simetrik hücre bölünmesi* ve *asimetrik hücre bölünmesi* olmak üzere iki farklı hücre bölünmesi geçirirler **(Şekil 13)**.

Simetrik hücre bölünmesinde nöral öncül hücreler simetrik olarak bölünür ve oluşan her iki yavru hücre de kök hücre halinde kalır. Öncül hücrenin vertikal planda yani ventrikül yüzeyine dikey düzlemde bölünmesi, 2 adet eşit yavru hücre oluşturur. Bunların her ikisi de apikal yüzeyle bağlantılı kalırlar. Mitozu takiben her iki hücre de tekrar hücre bölünme döngüsüne girer. Bu bölünme şekli ile proliferatif kök hücre populasyonu artar **(Şekil 13A)**.

Asimetrik hücre bölünmesinde ise nöral öncül hücre bölünür, oluşan iki yavru hücreden biri farklılaşır, diğeri ise kök hücre özelliklerini korur. Öncül hücre horizontal planda yani vertikül yüzeyine parallel

düzlemde bölünürse asimetrik bir bölünmeden söz edilir. Sonuçta yavru hücrelerden biri, apikal yüzey ile bağlantılı kalır ve bölünmeye devam eder. Apikal yüzeyle temasını kaybeden bazal yavru hücre ventriküler zondan uzaklaşarak göç eder. Daha sonra postmitotik bir nöron haline gelerek farklılaşır. Bu tip bölünme kök hücre populasyonunun artmasına izin vermez **(Şekil 13B)**.

Hem simetrik hem de asimetrik bölünme şekilleri embriyonik serebral korteksde ve kültürdeki kortikal hücrelerde gösterilmiştir. Simetrik ve asimetrik hücre bölünmesinin görülme sıklığı, bölünen hücrenin çevresindeki sinyaller tarafından kontrol edilir. Bu sinyaller hücrenin, kendini. yenileme ve farklılaşma olasılıklarını kontrol eder.



Şekil 13: Ventriküler zondaki progenitor hücrelerin bölünme planı onların kaderini belirler.

A-Simetrik bölünme: Öncül hücrelerin vertikal planda (vertikül yüzeyine dikey) bölünmesi, 2 adet eşit yavru hücre oluşturur. Bunların ikisi de apikal yüzeyle bağlantılı kalır ve tekrar hücre bölünme döngüsüne girerek bölünür.

B-Horizontal bölünme planı (vertikül yüzeyine paralel) asimetrik bir bölünme oluşturur. Sonuçta apikal yavru hücre, apikal yüzey ile bağlantılı kalır. Bazal yavru hücre, apikalle temasını kaybeder ve ventriküler zondan uzaklaşarak göç eder. Daha sonra postmitotik bir nöron haline gelir.

Radial glial hücreler

Radial glial hücreler nöral öncül hücreler olarak iş görürler

Radial glial hücreler, primitif nöral epitelde, morfolojik olarak en erken tanınabilen hücre tipi olarak ortaya çıkar. Onların hücre gövdeleri ventriküler zonda yerleşir ve uzantıları pial yüzeye kadar erişir. Gelişim sırasında beyin kalınlığı artarken, radial glial hücrelerin uzantıları hem ventriküler hem de pial yüzeylere değmeye devam eder. Nöronların oluşumu tamamlandıktan sonra birçok radial glial hücre, erişkin beynindeki glial hücrelerden biri olan astrositlere farklılaşır. Radial glial hücrelerin sözkonusu yerleşimi onların, ventriküler zonda oluşan nöronların göçü sırasında üzerinden ilerledikleri bir iskele gibi iş görmelerini sağlar **(Şekil 14)**.

Bir zamanlar ventriküler zonun iki esas hücre tipi içerdiği düşünülüyordu. Radial glial hücreler ve nöronları oluşturan nöroepitelyal öncül hücreler. Son birkaç yıldır bu klasik görüş ciddi bir şekilde değişti ve radial glial hücrelerin nöral göçteki rollerine ek olarak hem nöronları hem de astrositleri oluşturan öncül hücreler olduğu anlaşıldı. Radial glial hücrelerin floresan boyalarla seçici olarak işaretlenerek izlenmesi sonucunda onların oluşturduğu yeni hücre nesillerinin hem nöronal hem de radial glial hücre tiplerini oluşturdukları gösterilmiştir. Bu bulgular radial glial hücrelerin hem asimetrik hem de simetrik hücre bölünmeleri geçirebildiklerini ve astrositler kadar postmitotik nöronlar için de bir kaynak oluşturduklarını ortaya koymuştur. Radial glial hücreler erişkin merkez sinir sisteminde de nöronların öncülleri olarak iş görüyor olabilirler.

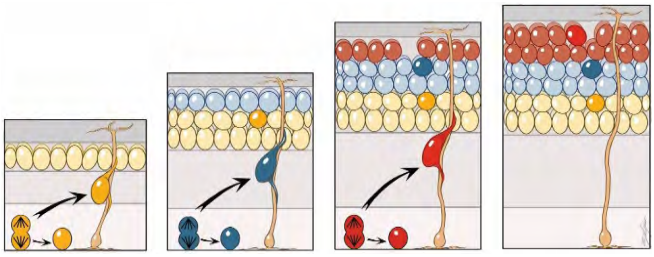
Serebral korteks tabakalarının oluşumu

Nöron göçü serebral korteksin tabakalar halinde düzenlenmesini sağlar

Memeli beyin korteksinin gelişimi üç esas evreden oluşur; preplak, kortikal plak ve erişkindeki tabaka düzeni. Preplak döneminde ventriküler zondaki nöral öncül hücreler nöronlara farklılaşır. Bunlar

kortikal plağı oluşturmadan önce radial glial hücrelerin uzantıları üzerinden göç ederler. Göç eden hücreler preplağı, subplak ve marginal zon olmak üzere ikiye ayırırlar.

Nöronlar kortikal plak içine girince belirgin tabakalar halinde düzenlenirler. Bir nöronun hangi tabakada yer alacağını nöronun *doğum günü* belirler. Nöronun doğum günü, bölünen bir öncül hücrenin en son bölünmesini tamamlayarak *postmitotik* (bölünmeyen) bir nöron haline geldiği anı gösterir. Hücre döngüsünden daha erken çıkan ve ventriküler zondan göç eden nöronlar korteksin en derin tabakalarına yerleşir. Hücre döngüsünden daha geç çıkan ve ventriküler zondan daha geç göç eden nöronlar ise daha uzak mesafelere göç eder. Daha önce yerleşen nöronların yanından geçerek korteksin daha yüzeyel tabakalarında yerleşir. Böylece nöronların beyin korteksindeki tabakaları oluşturmaları, ilk gelen içte son gelen dışta kuralına göre gerçekleşir **(Şekil 14)**.



Şekil 14: Serebral korteksin tabakalı yapısının oluşması nöron göçü ile sağlanır.

Memeli beyin korteksinde nöronların oluşumu ve göçü. Normal gelişim sırasında nöronlar radial glial hücreler üzerinden göç ederler. Göç eden kortikal nöronlar önce iç sonra dış tarafta yerleşerek katmanları oluştururlar. Ventriküler zonda daha erken dönemde doğan nöronlar kortikal plağın en derin bölgelerine göç ederler. Daha sonraki dönemde doğanlar ise önce oluşanların yanından geçerek daha yüzeysel bölgelere yerleşirler. Bu düzenli nöronal göç erişkin beyin korteksinin 6 tabakasının oluşumunu sağlar.

Kortikal nöronların bahsedilen göç yollarının ve korteksdeki yerleşim programlarının bozulması insanda pek çok kortikal patolojiye zemin hazırlar. Lissensefalide (*Yunancada düz beyin anlamına gelir, hastalarda korteks yüzeyi* düzleştiği *için bu isim verilmiştir*) nöronlar ventriküler zondan ayrılırlar fakat kortikal plağa göçlerini tamamlayamazlar. Sonuçta erişkin korteks 6 tabaka yerine 4 tabakadan oluşur. Mevcut tabakalarda da nöronların normal düzeni bozulmuştur. *Lis1* ve *Doublecortin* genleri mutasyonlu olan Lissensefali hastaları ağır zeka geriliği ve tedaviye dirençli epilepsiden muzdariptir. Lis1 ve *Doublecortin* proteinlerinin mikrotubullerde yer aldığı bulunmuştur. Onların nöron göçündeki fonksiyonu kesin bilinmemekle birlikte mikrotubul bağımlı nukleus hareketlerine katıldıklarını gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Alberts, B., Jonhson, A. Lewis, J.,Morgan, D., Raff, M. Roberts,K., Walter, P. (2015) Molecular Biology of the Cell.Development of Multicellular organisms. 6th Edition Garland Science, Taylor&Francis Group, LCC. New York, US p.1305-1417. ISBN 978-0-8153-4r05
2. Arias, A.M. Steward, A. (2002) Molecular Principles of Animal Development. Oxford University Press Inc. New York ISBN-0-19-879291-3
3. Cajal M, Creuzet SE, Papanayotou C, Sabéran-Djoneidi D, Chuva de Sousa Lopes SM, Zwijsen A, Collignon J, Camus A. (2014) A conserved role for non-neural ectoderm cells in early neural development. Development. Nov;141(21):4127-38. doi: 10.1242/dev.107425.
4. Castellani, V. (2013) Building Spinal and Brain Commissures: Axon Guidance at the Midline. SRN Cell Biology Volume 2013, Article ID 315387, 21 pages http://dx.doi.org/10.1155/2013/315387
5. Kandell, E. R., Schwartz, J.H., Jessell, T, M., Steven A. Spiegelbaum, S.,A., Hudspeth, A.J. (2013) Principles of Neural Science. 5th Edition McGraw-Hill Companies Inc.ISBN978-0-07-139011-8
6. Kandell, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T, M. Principles of Neural Science. (2000) 4th Edition McGraw-Hill Companies Inc. ISBN 0-8385-7701-6
7. Larsen W. J. (2001) Human Embryology. 3rd Edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania. ISBN-10: 0443065837; ISBN-13: 978-0443065835;
8. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2008) Before We Are Born. Essentials of Embryology and Birth Defects. 7th Edition. W.B. Saunders Company Philadelphia, Pensilvania. ISBN 978-1-4160-3705-7.
9. Nguyen, V.H., Trout, J., Connors, S.A., Andermann, P. Weinberg, E., Mullins, M.C. (2000) Dorsal and intermediate neuronal cell types of the spinal cord are established by a BMP signaling pathway Development 127, 1209-1220
10. Pansky, B. (1982) Review of Medical Embriyology.7th Edition. MacMillan Publishing Co.Inc. New York ISBN 10: 0023906200 ISBN 13: 9780023906206.
11. Sadler, T.W. (2005): Langman's Medical Embryology. Chapter 18 Development of Central Nervous system. 12th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business Philadelphia, PA p. 287-315
12. Wolpert, L. Beddington, R., Jessel,T.,Lawrence,P.,Meyerowitz,E.,Smith,J.(2002).
13. Principles of Development. Chapter 11: Development of Nervous system. 2nd Edition. Oxford University Press Inc., New York p.376-386 ISBN-0-19-879291-3

2

Nöron ve Nöroglianın Tipleri, Histopatolojik Özellikleri

Belkıs Atasever Arslan

Giriş

İnsan beyini aralarında $1x10^{14}$'ten fazla sinaps yapan çok sayıda hücre tipinden oluşan kompleks bir organdır. Bu hücreler, genel bir sınıflandırmayla nöronlar ve nöroglia hücreleri olmak üzere iki ana hücre sınıfından oluşmaktadır. Nöronlar elektriksel olarak aktif heterojen bir gruptur ve beyindeki kompleks devreleri oluşturmaktadır. Diğer yandan, sinir sisteminde nöron sayısından 10 kat daha fazla nöroglia hücreleri bulunmaktadır. Nöroglia hücreleri, merkezi sinir sistemindeki astrositler, mikroglia, oligodendrositler ve oligodendrosit progenitor hücrelerini içine alan nöronal olmayan hücre grubudur. Ayrıca periferik sinir siteminde bulunan Schwann hücreleri ve satellite hücreleri de merkezi sinir sisteminde bulunan nöroglia hücrelerinin analoğudur. Her nöroglia hücre tipi merkezi sinir sisteminin fonksiyonunda ve gelişmesinde farklı bir rol oynamaktadır. Astrositler ve mikroglia hücreleri, nöral ve immun olmak üzere ayrı hücre soylarından meydana gelir. Bu hücreler, sinaptik gelişim ve nöral devrelerin bağlantılarının düzenlenmesinde rol oynarlar. Nöral ve nöroglia hücreleri arasındaki ilişki ve sinaps oluşumundaki işlevlerine, günümüzde gelişmiş genetik ve görüntüleme çalışmalarıyla ışık tutulmuştur.

Bu bölümde nöron ve nöroglia hücre tiplerinin, spesifik özellikleri ve beyinde yüksek kognitif fonksiyonları gerçekleştirmek için oluşturulan komleks ağlarda, birbirleriyle olan ilişkilerinin moleküler mekanizmaları, son yıllarda yapılan çalışmalar temel alınarak tartışılacaktır. Örneğin, nöronlarda hücre volümünün ve iyon konsantrasyonunun düzenlenmesi, sinir sisteminde homeostazın korunması için çok önemlidir. Nöronların fonksiyonlarını uygun şekilde yerine getirebilmesi için iç dengesinin korunmasında, sadece nöronların hücre içi moleküler mekanizmalarının yanında, mikroglia hücrelerinin de önemli rolleri bulunmaktadır. Günümüzde nanoteknolojinin ilerlemesi ve bilime yön veren önemli çalışmalar, birçok klasik bilgi kabul edilen tanımlamaların değişmesine neden olmuştur. Bu açıdan güncel bilgiler, birçok hastalığın altında yatan temel mekanizmaların anlaşılmasında önemli rol oynayacaktır.

1. Nöron tipleri

Nöronlar sinir dokusunun ana hücreleridir ve fonksiyonlarına, yapılarına, şekillerine, akson uzunluklarına, nörokimyasal iletisine ve etkilerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Nöron kutuplaşması ve akson tipleri 2. bölümde ele alınmıştır. Bu bölümde nöronların fonksiyonlarına göre alt tipleri ve bu konuda yapılan güncel çalışmalar ele alınacaktır. Nöronlar, fonksiyonel özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar:

· Ara nöronlar

· Motor nöronlar

· Duysal nöronlar

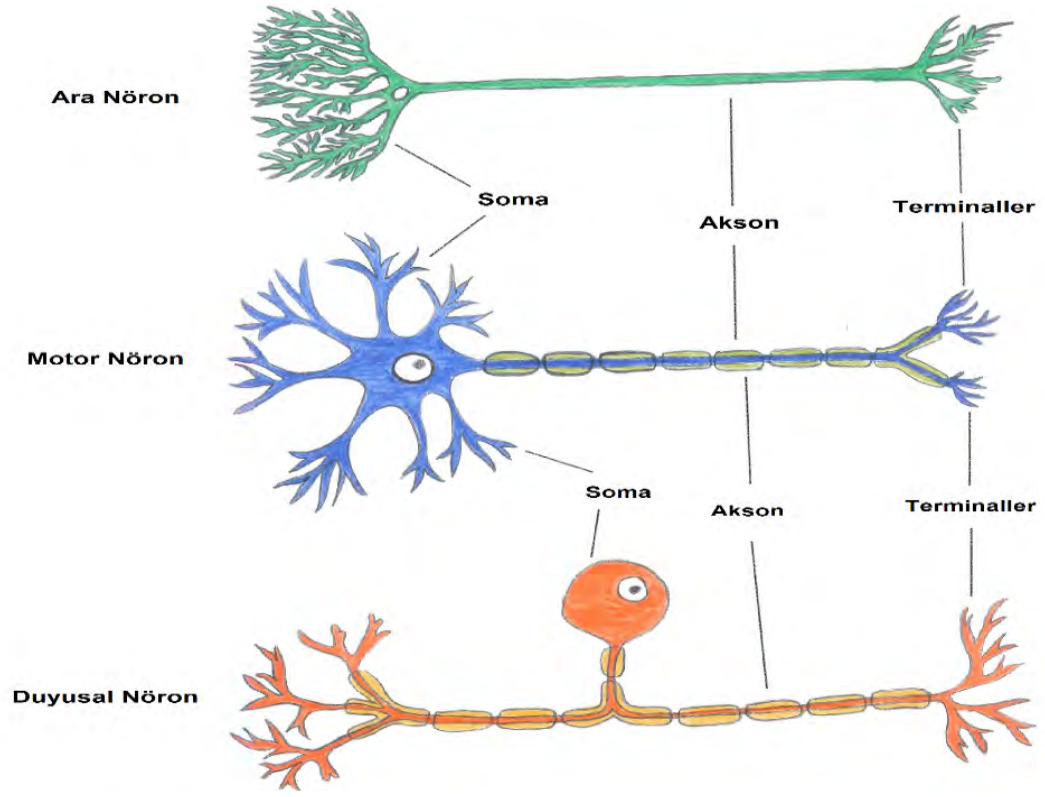
Her üç nöron tipinin genel morfolojik özellikleri **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Genel olarak duysal nöronlar unipolar yapıdadırlar. Akson perikaryondan tek bir uzantı halinde ayrılır. Daha sonra T şeklinde ikiye ayrılır. Uzantılarından biri merkezi sinir sistemine diğeri ise periferik sinir sistemine girer. Perifere giden uzantı reseptör bir yapıda sonlandığı için dendrit olarak kabul edilir. Merkezi sinir sistemine giden uzantı ise akson olarak kabul edilir. Olfaktör nöronlarda, iç kulaktaki kohleanın spiral ganglionlarında bipolar nöronlar bulunur. Bu yapıdaki nöronların bir tek dendrit ve bir aksonu bulunur. Bu iki uzantı hücre gövdesinden birbirlerine karşılık gelen iki kutuptan ayrılır ve dallanabilirler. Ara nöronlar ve motor nöronlar ise multipolar yapıdadırlar. Çok sayıda dendrit ve bir aksona sahiptirler. Hücre gövdesi değişik şekillerde olabilir.

Farklı nörokimyasal iletiye sahip nöronlar aynı fonksiyonda görev alabilmektedir. Son yapılan çalışmalarda, nöronların birden fazla nörotransmitter sentezleyebildikleri gösterilmiştir. Güncel bilgiler ışığında, nöronların fonksiyonel sınıflandırılması temel alınarak yapılan çalışmalar, birçok hastalığın altında yatan fizyopatolojilerinin ve moleküler mekanizmalarının anlaşılmasını hedeflemektedir. Bu bölümde nöronlar fonksiyonlarına göre ele alınarak, güncel gelişmeler ve histopatolojisi tartışılacaktır.

Genel olarak nöronların ortak özellikleri göz önünde bulundurulduğunda aktivitelerini gerçekleştirebilmeleri için iyon konsantrasyonunun korunması ve enerji metabolizmasının devamlılığı oldukça önemlidir. Nöronal bağlantıların oluşumu ve nöroplastisite için hayati olan, nöronların protein sentezinin ve hücre iskeletlerinin fonksiyona göre düzenlenme mekanizmaları 3. bölümde tartışılacaktır.

Nöronlarda hücre volümünün ve iyon konsantrasyonunun düzenlenmesi, sinir sisteminde homeostazın korunması için çok önemlidir. Bir nöral sinapsın uyarılması, hücre volümünü bağlangıç volümüne göre %4-30 oranında arttırır. Bu değişim nöron aktivitesine etki eder. Çünkü söz konusu değişim sitoplazmadan hücre dışı alana olan ya da tam tersi yönde gerçekleşen su ve iyon akımıyla ilişkilidir. Fluorine nin bu homeostazın bozulmasına neden olduğu in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda MAP kinaz ailesinden proteinlerin aktivitesini değiştirerek hücrelerden Cl akımının dışarı akışını arttırdığı gösterilmiştir.

Nöronların fonksiyonlarını yapabilmeleri için enerji metabolizmalarının düzenlenmesi ve buna etki eden faktörler oldukça önemlidir. Aktivitelerini gerçekleştirebilmek için yüksek enerji düzeyine ihtiyaç duyarlar. Ana enerji kaynakları oksidatif fosforilasyon olması nedeniyle mitokondri aktivitesi, nöronlarda çok sayıda fonksiyonel süreçlere etki eden bir faktördür. Mitokondriden elde edilen enerji, başlıca iyon kanallarının aktivitesi ve sinapslar üzerinden impuls iletimi için kullanılır. Bu organelin fonksiyonunun bozulması, nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynar. Nöronların ana enerji kaynağının glikoz olması nedeniyle, enerji metabolizmalarına etki eden en önemli faktör de glikoz taşınması, absorbsiyonu ve transformasyonudur. Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) sinir sistemi hücrelerinin adezyon ve migrasyonundan sorumludur. Adezyon moleküllerinden, NCAM-180'in hipokampüste nöronların plastisitesine etki ettiği gösterilmiştir.



Şekil 1: Ara nöron, motor nöron ve duysal nöronların genel özellikleri. Hazırlayan: Melek Balcı.

1.1. Ara nöron

Oldukça karmaşık olmasına rağmen, neokorteks iki ana eksen boyunca organizasyon gösterir: yatay tabakalar ve radyal mikrodevre kolonlarıdır. Mikrodevreler, duysal algı ve kognisyonun temel yapılarıdır. İşlevsel olarak eksitatör piramidal nöronlar ve inhibitör ara nöronlardan oluşur. Piramidal hücreler aksonlarını korteksin uzak bölgelerine veya beynin diğer bölümlerine taşırlar ve sinir sinyallerini iletici olarak baskın bir şekilde glutamat nörotransmitterını kullanırlar. Diğer yandan kortikal ara nöronlar kısa, lokal olarak bağlantı kuran aksonlar ile dikensiz ya da seyrek dikenli dendritlere sahiptirler. Bu hücreler genel olarak GABAerjik nöronlardır ve piramidal hücrelerin sinyal iletisini modüle eden inhibitör girdileri oluştururlar. Beyinde eksitatör nöronların kontrolünde lokal devreler önemli rol oynar. Ara nöronların fonksiyon bozuklukları, kognitif ve davranışsal yetersizliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Çünkü ara nöronlar, kortikal eksitabilitenin düzenlenmesi ve osilatör aktivitenin senkronize edilmesinden sorumludurlar.

Neokortekste ve hipokampüste benzer kortikal ara nöron grupların farklı soylardan gelmesi, farklı progenitor alanların aynı alt tipleri üretiyor olabileceğini göstermektedir. Henüz bir kapsamlı sınıflandırma sistemi mevcut olmasa da kortikal GABAerjik ara nöronları nörokimyasal, morfolojik ve bağlantısallık açılarından genel olarak kategorize etmek için yine de yararlıdır. Kortikal GABAerjik ara nöronların %90'ından fazlası ifade ettikleri 3 genetik belirtece göre sınıflandırılırlar. Bu genetik belirteçler; kalsiyum (Ca) bağlayan protein parvalbumin, nöropeptid somatostatin ve iyonotrofik serotonin reseptörü 5-HT reseptör 3A (5-HT3R)'dir. Farklı GABAerjik hücreler, farklı davranışlardan sorumludur.

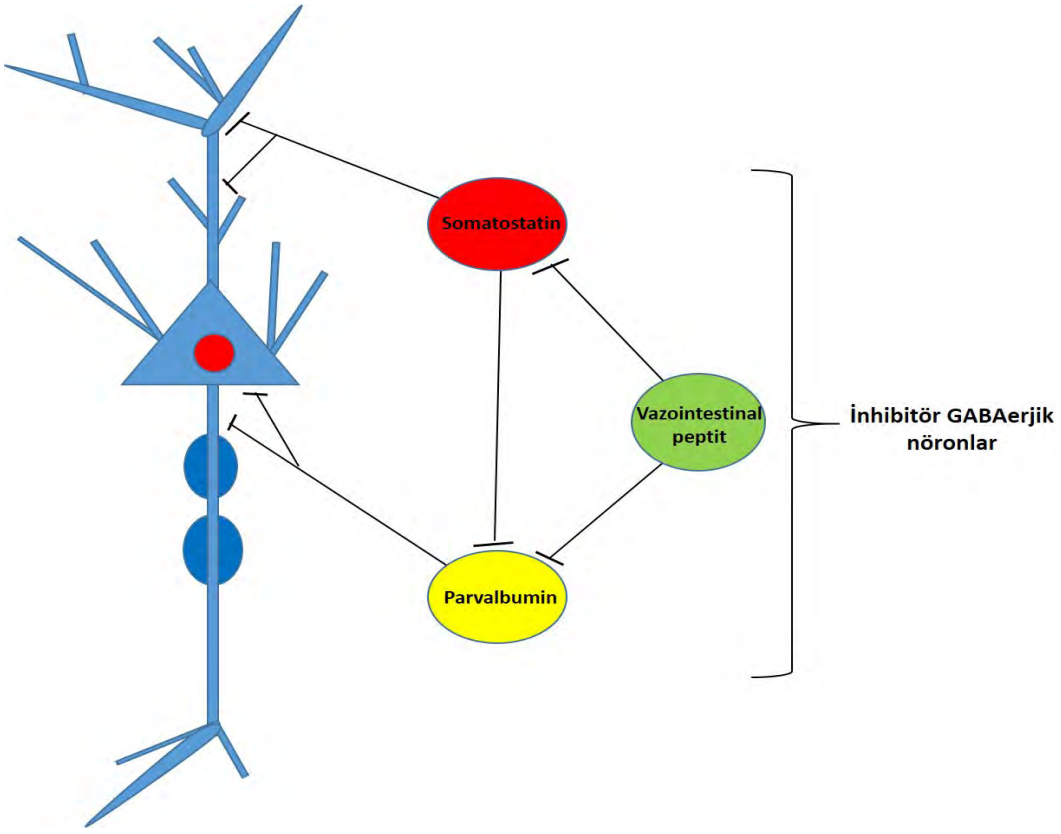
GABAerjik ara nöronların büyük bir grubunu, yaklaşık olarak %40'ını parvalbumin ifade eden hücreler oluşturur. Bu hücreler tipik olarak hızlı spike aktivitesi ve sıklıkla morfolojilerine göre büyük sepet hücreleri ve chandelier hücreleri olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Büyük basket hücreleri hedef hücrenin somasında ya da proksimal dendritinde sinaps yaparlar ve kortikal inhibisyonun ana kaynağını oluştururlar. Bu hücrelerin innervasyon oluşturmada SYNGAP1 ifade etmelerinin önemli rol

oynadığı bulunmuştur. Syngap1 geni, GABAerjik parvalbumin ifade eden sepet hücrelerinin uygun terminal aksonal dallanması için gereklidir.

Kondroidin sülfat; N-asetil-o-galaktozaminin ve D-glikuronik asit tekrarlayan disakkarid ünitelerini içeren lineer bir polisakkariddir. Perinöronal ağ, kondroitin sülfat taşıyan proteoglikanlarca zengin hücre dışı matriksinin özelleşmiş bir yapısıdır ve nöronal plastisitenin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu ağın parvalbumin ifade eden GABAerjik nöronlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Perinöronal ağdaki bu moleküler kompozisyonun parvalbumin ifade eden sepet hücrelerinin sinapslarının düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, 22q11.2 delesyon sendromunun, parvalbumin ifade eden kortikal GABAerjik ara nöronların anormal dağılımına neden olduğu gösterilmiştir.

Somatostatin ifade eden GABAerjik ara nöron grubu, tüm kortikal ara nöronların %30'unu oluşturur. Sıklıkla distal dendritlerde sinaps yaparlar. Martinotti ve küçük sepet hücreler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Martinotti hücreleri küçük gövdeli multipolar nöronlardır.

Kortikal ara nöronlardan 5HT3Ar reseptörü ifade eden GABAerjik ara nöronlar ise kalan %30'luk hücre grubunu oluştururlar. 5HT3Ar reseptörü ifade eden hücreler iki alt tipe ayrılmaktadır. Bu alt tipleri oluşturan hücreler, vazointestinal peptid (VIP) ifade eden küçük bipolar hücreler ve VIP ifade etmeyen nörogliaform hücrelerdir. Nörogliaform hücreler hızlı adapte olan ve diğer lokal devre nöronlarını hedef alan tek kortikal ara nöron olarak nöral devrede benzersiz bir yere sahip gibi görünmektedir **(Şekil 2)**.

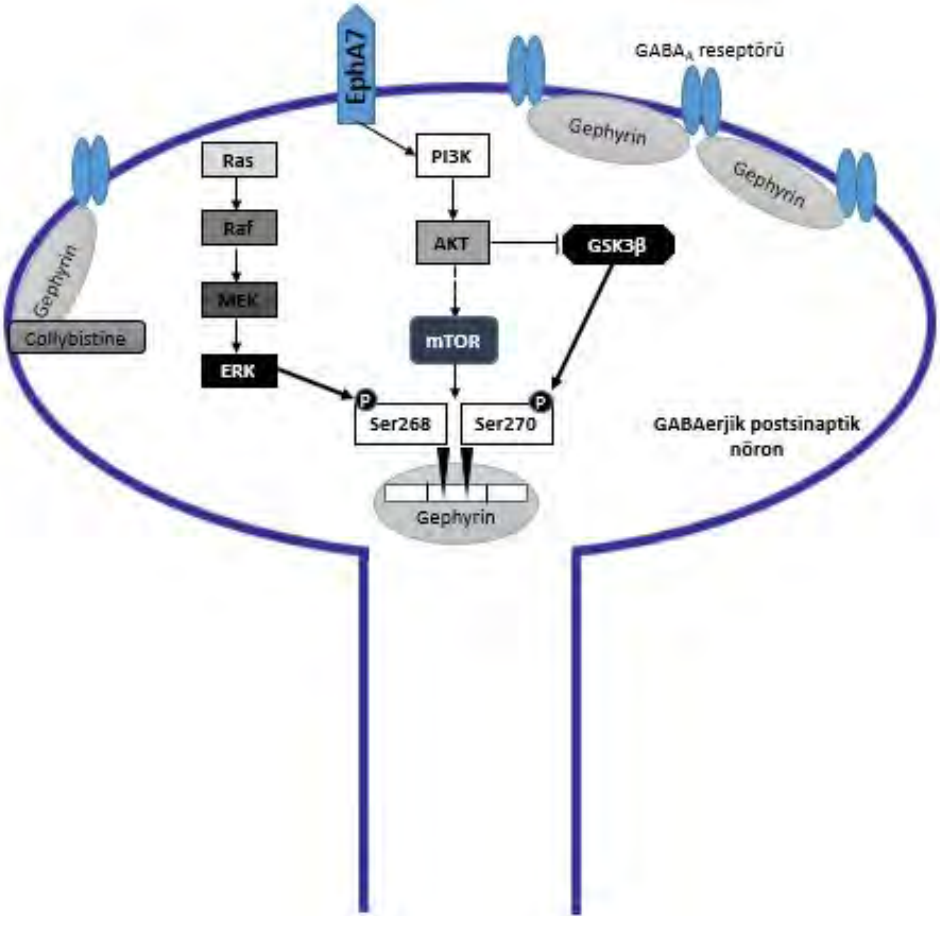


Şekil 2: Parvalbumin, vazointestinal peptid ve somatostatin ifade eden GABAerjik ara nöronların etki ettiği sinaps alanları. Hazırlayan: Fatih Özen

GABAerjik nöronlar, ifade ettiklere biyogöstergeçlere bağlı olarak hedef hücrede sinaps oluştururken spesifik karakteristik özelliklere sahiptirler ve sinaps yaptıkları alanlar da farklılık gösterir. Parvalbumin ifade eden GABAerjik nöronlar, eksitatör piramidal nöronların perisomatik alanlarında sinaps

yaparken, somatostatin ifade eden GABAerjik nöronlar hücre gövdesinin uzağındaki distal dendritlerde sinaps yaparlar. Diğer yandan 5-HT3R ifade eden GABAerjik nöronlar ise daha heterojen bir hücre grubudur. Bu hücre grubunun vazointestinal peptid ifade eden alt tipi, diğer GABAerjik nöronlarla sinaps yaptıkları için disinhibisyon etkisine sahiptirler. Bir diğer önemli nokta parvalbumin ifade eden GABAerjik nöronların hepsi aynı ateşleme hızına sahip değildir.

GABAerjik nöronların farklı tipleri; nöronların aksonal, somatik ve dendritik kompartmanlarını hedefler. Bu nedenle GABAerjik nöronların aralarındaki farklılıklar nöronal iletinin kontrolüne farklı şekilde katkıda bulunabilir. Post sinaptik hücrenin farklı nöronal kompartmanlarında, ara nöronların farklı tiplerinin terminallerinin nasıl stabilize edildiği ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Genelde, GABAerjik sinapsların stabilizasyonu, post sinaptik yapı iskeleti proteini olan gephyrine bağlıdır. Gephyrine proteinine, $GABA_A$ reseptörünün post sinaptik membranda uygun hizada kümelenmesi için ihtiyacı vardır. Gephyrin proteininin membrana translokasyonu ve kümelenmesi, nükleotid değiştirici faktör collybistine bağlıdır. Gephyrinin kümelenmesi; mitojen aktive edici kinaz (MAPK) ve fosfotidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz (PI3K)-Akt yolağı tarafından kontrol edilir. Akt'nin hedefledikleri proteinler, glikojen sentaz kinaz 3β (GSK3β) ve hücre dışı sinyal düzenleyen kinaz (Erk)'dir. Bu enzimler gephyrini serin-270 ve serin 268 bölgelerini fosforile eder. Gephyrinin kümelenmesinin kontrolünde mTOR ile etkileşimlerinin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, EphA7'nin mTOR sinyalizasyonu aracılığıyla inhibitör sinaptik bağlantının korunmasını ve gephyrin kümelenmesini düzenlediğini göstermektedir. Gephyrinin kümelenmesinin olası sinyal yolağı **Şekil 3**'te gösterilmiştir.



Şekil 3: GABAerjik sinapsların stabilizasyonu için $GABA_A$ reseptörünün post sinaptik membranda uygun hizada kümelenmesi sağlayan Gephyrine proteininin membrana translokasyonunu sağlayan olası hücre içi sinyal yolağı. Hazırlayan: Hazal Gür

GABAerjik nöronlar tarafından yapılan inhibisyon; nöronal senkronizasyon, sinaptik plastisite ve seçici yanıtın düzenlenmesinde önemlidir. İnhibitör devrelerin anormal fonksiyonu epilepsi, şizofreni, anksiyete, Alzheimer hastalığı gibi çoğu nörolojik hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. GABAerjik ara nöronlar, kortikal nöronların %20-30'unu oluşturur. Kortikal ağ aktivitesi sırasında, eksitasyon GABAerjik inhibisyon ile dengelenir. GABAerjik hücreler ayrıca temporal senkron ve piramidal nöral ağlar arasında osilasyonların oluşmasında rol oynar. Parvalbumin ifade eden GABAerjik nöronlar, kortekste gama osilasyonlarının meydan gelmesinde önemlidirler.

Memeli önbeyin sistemi; korteks, hipokampüs ve bazal ganglionlar üzerinden nöronal aktivitenin modülasyonunda rol oynamaktadır. Morfolojileri ve anatomik lokalizasyonları göz önünde bulundurulduğunda, bu sistem iki ana hücre populasyonundan oluşmaktadır. Striatal kolinerjik ara nöronları ve bazal önbeyin içindeki kolinerjik ileti nöronlarıdır. Bazal önbeyindeki kolinerjik ileti sistemi hücre gövdesi lokasyonlarına ve ileti paternlerine göre; Ch1, Ch2, Ch2 ve Ch4 olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. Medial septum ve dikey diyagonal band nukleusunda lokalize olan Ch1 ve Ch2, hipokampüse sinyal iletir. Yatay diyagonal band nukleusunda bulunan Ch3 ise olfaktor bulba sinyal iletir. Diğer yandan nukleus bazaliste bulunan Ch4, kortekse ve amigdalaya sinyal iletir. Striatal kolinerjik ara nöronları, nukleus akkumbens ve kaudat putamende bulunan iki ana hücre tipinden oluşmaktdadır.

Kolinerjik ara nöronlar fizyoloji, morfoloji ve bağlantısallığına göre çok geniş bir çeşitlilik gösterirler. Her iki grubun fonksiyon bozuklukları, nörokognitif hastalıklara yol açmaktadır. Striatal kolinerjik ara nöronlar bazal ganglionlardaki devrelerin aktivitesini düzenler ve fonksiyon bozukluğu ise distoniler, bağımlılık ve Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Bazal önbeyin kolinerjik ileti nöronları ise özellikle Meynert'in bazal nukleusu, Alzheimer hastalığında görülen tauopatileri en önce sergileyen nöronlardandır. Bu nöronların dejenerasyonu ya da fonksiyonlarının zayıflaması, Lewy cisimciği hastalığı gibi diğer demanslarda ve gelişimsel bir hastalık olan otizm ve Down sendromunda ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Asetilkolin sentezi, sinir terminallerinde koline karşı yüksek afinitesi olan kolin taşıyıcı CHT1'e ve kolin asetiltransferaz enzimine bağlıdır. Asetiltransferaz enzimi kolinin asetil-CoA ile asetilayonunu katalizler. Asetilkolin sinaptik vesiküle, vesiküler asetilkolin taşıyıcı (VAChT) ile taşınır.

Asetilkolin reseptörleri ligand kapılı nikotinik reseptörler ve metabotrofik muskarinik reseptörler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Muskarinik asetilkolin reseptörleri G proteinine bağlı reseptörlerdir. Bu reseptörler M1'den M5'e kadar 5 farklı alt tipi içermektedirler. Muskarinik asetilkolin reseptörlerinin 5 alt tipi de kendi içinde iki gruba ayrılmaktadır. Bu reseptörlerden M1, M3 ve M5; Gq/11 proteinine bağlı olan reseptörlerdir ve fosforilaz C izoformlarını aktive ederler. Diğer reseptörleri olan M2, M4 ise Gi/a üzerinden sinyal iletimi yapar ve adenil siklazı inhibe eder.

Muskarinik asetil kolin reseptörleri striatuma projeksiyon yapan başlıca nörotransmitter sisteminin sinir terminallerinde, kolinerjik ara nöronlarda yüksek düzeyde ifade edilirler. Striatumda ifade edilen 3 muskarinik reseptör M1, M2 ve M4'tür. M2 reseptörü kolinerjik ara nöronlarda presinaptik otoreseptör olarak ifade edilirler. Bu nedenle striatumda M2 reseptörünün aktivasyonu, kolinerjik ara nöronların fonksiyonunu inhibe eder. M4 reseptörünün en yoğun bulunduğu yer striatumdur. M1 reseptörleri hem striatonigral hem de striatopallidal medium spiny nöronlarında ifade edilirken, M4 başlıca sitriatonigral medium spiny nöronlarda ifade edilir. Bu bölgenin dopamin D1 benzeri reseptör sinyalizasyonunda direkt inhibitör kontrol görevi yapma özelliği vardır. M1 reseptörleri, nöronların başlıca hücre gövdeleri ve nöritlerde lokalizedir.

Nikotinik asetilkolin reseptörleri pentamerik ligand kapılı katyon kanallarıdır. Farklı a ve β alt ünitelerinin çeşitli kombinasyonlarından oluşur. Alfa alt ünitesinin a2-a7, a9 ve a10 olmak üzere 7 alt tipi bulunmaktadır. Beta alt ünitesinin ise β2- β4 olmak üzere 3 alt tipi vardır. Bu alt ünitelerin farklı kombinasyonları katyonik permeabilite ve agonist afinitesi gibi özelliklerinin farklı olmasına yol açar.

Primer görsel korteks (V1), güçlü bir model sistemidir. Nörotransmitter süreçlerine bakarak duysal deneyimin nörotransmitter süreçlerinin modülasyonunun nasıl yapıldığının anlaşılmasında, bu model kullanılmaktadır. Afferent kolinerjik nöronların projeksiyonları, nukleus bazalis ve Broca'nın diagonal band nukleusundan orijinlenir. Kolinerjik aksonların dağılımı ve kortikal tabakalardaki yoğunlukları çeşitlilik göstermektedir. Muskarinik ve nikotinik asetilkolin reseptörlerinin ifadesi kortikal tabakalarda ve hücre tiplerinde farklılık gösterir. Asetilkolin reseptör çeşitlerinin bu dağılımı, farklı beyin bölgelerinde ayrı kortikal devrelerin spesifik modülasyonuna neden olabilmektedir.

Klasik olarak bir nöron sadece bir nörotransmitter depolayabilir ve salınımını yapabilir bilgisi, günümüzde yapılan araştırmalar sonucu, bazı istisnalar olduğunu göstermektedir. Çoğu kolinerjik nöron asetilkolin ile birlikte aynı zamanda glutamat ya da GABA salınımı yapabilmektedir. Bazal önbeyinde kolinerjik nöronlar asetilkolinle birlikte GABA salınımı yapabilmektedir. Bazı kolinerjik ara nöronların ise asetilkolin ile birlikte glutamat salınımı yapabildikleri gösterilmiştir. Striatal kolinerjik ara nöronlar sinaptik vesiküllerinde, VAChT dışında ayrıca vesiküler glutamat taşıyıcı 3 (VGLUT3) ifade etmektedirler. Bu da asetilkolinle birlikte glutamat salınımı da yapabileceklerini göstermektedir. VGLUT3 ifadesinin aynı zamanda VAChT'nin modülasyonu için de önemli olduğu düşünülmektedir. Deney farelerinde VGLUT3 ifadesinin baskılanmasının, striatal kolinerjik ara nöronlarda VAChT'nin seçici olarak azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Kolinerjik ara nöronlardan salınan glutamatın striatal davranış fonksiyonlarını modüle ediyor olabileceği, hatta asetilkolin tarafından düzenlendiği zannedilen bazı davranışlar aslında kolinerjik ara nöronlardan salınan glutamat tarafından modüle ediliyor olabileceği düşünülmektedir. Bazal önbeyindeki kolinerjik nöronlardan asetilkolinle birlikte GABA salınımının fizyolojik rolü ne olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Kolinerjik ara nöronlar ve ileti nöronları ayrı morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip olmalarına rağmen oldukça benzer transkripsiyonel düzenlenmeleri oldukları gözlenmektedir. Genel olarak kolinerjik nöronların özellikleri tanımlanabilirken, kendi gelişimsel süreçleri sırasında ileti nöronlarından, ara nöronları ayıran farklılıklar hakkında çok az şey bilinmektedir. Hem striatal kolinerjik ara nöronlar hem de bazal önbeyin kolinerjik projeksiyon nöronları homeobox transkripsiyon faktörü Nkx2.1 ifade eden ventral telensefalonun (subpallium) primordiyumundan kökenlenir.

Nkx2.1 transkripsiyon faktörü, GABAerjik ve kolinerjik nöronların progenitorlerinin tanımlanmasında önemli rol oynar. Ventral önbeyin kolinerjik nöronlarının neredeyse tamamı Nkx2.1 ifade eden progenitor hücrelerden farklılaşır ve yetişkin dönemde de Nkx2.1 transkripsiyon faktörü ifade edilmeye devam eder. Kortikal GABAerjik ara nöronlar ise teğetsel olarak kortekse göç ederken Nkx2.1 ifadesini hızla azaltmaktadırlar. Nkx2.1 transkripsiyon faktörü ifade düzeyindeki bu değişim, kortikal GABAerjik ara nöronlarla, ventral önbeyin kolinerjik nöronlar arasında önemli bir farklılıktır.

Önbeyinde ventral telensefalon içindeki nöronal çeşitlilik, spesifik geçici germinal alanlarla ilişkilidir. Bu alanlar medial, kaudal ve lateral ganglionik yumrular (MGE, CGE ve LGE) olarak adlandırılırlar. Nkx2.1 transkripsiyon faktörü medial ganglionik yumruda ifade edilir. Fonksiyon kaybı çalışmalarında, Nkx2.1'nin yokluğunda MGE kökenli ara nöronlarının, CGE ve LGE hücrelerine farklılaşmaya başladıkları gösterilmiştir.

Kortikal ara nöronlardan kaynaklanan neokortikal eksitatör-inhibitör dengesindeki anormallikler hem nöbet bozuklukları hem de nöropsikiyatrik hastalıklara yol açmaktadır. Ayrıca kortikal ara nöronların anormallikleri çalışma belleği, duyusal integrasyon ve dil ile ilgili kompleks kognitif fonksiyonların zayıflamasına da neden olmaktadır. Epilepsi, şizofreni, otizm gibi hastalıklarla ilişkili çeşitli gen mutasyonları, kortikal ara nöronların gelişiminde rol oynayan genlerin fonksiyonunun bozulmasına yol açmaktadır. Deney hayvanlarıyla yapılan hastalık modelleri üzerine yapılan çalışmalarda, prenatal dönemde alkol, sigara gibi teratojenlere maruz kalmanın kortikal ara nöronların gelişimini bozduğu ve davranışsal anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir.

1.2. Motor nöron

Duysal ve motor nöronlar, birbirleriyle anatomileri, etrafını çevreleyen ortamı, hasara yanıtı ve büyüme için gereksinimleri gibi çoğu açıdan farklılık gösterirler. Duysal ve motor nöronlar gelişimsel olarak da farklı orijinlere sahiptirler. Anatomik olarak motor nöronlar tek bir aksona ve çoklu dendritlere sahiptirler.

Nörotrofik faktörler nöronların canlılığının korunmasında ve fonksiyonlarının gerçekleştirilmesinde rol oynarlar. Özellikle hasara karşı akson rejenerasyonu için önemlidir. Nörotrofin içeren kollajen matrikste duysal nöronların, motor nöronlara göre daha yüksek büyüme kapasitesine sahip oldukları gösterilmiştir. Nöral büyüme faktörünün (NGF) duysal nöronların büyümesi üzerine spesifik etkisinin olduğu, diğer yandan Beyin kökenli nörotrofik faktörün (BDNF) motor nöron büyümesi üzerine arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Glial hücre kökenli nörotrofik faktörün (GDNF) ise hem duysal, hem motor nöronların rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ancak farklı çalışmalarda NGF ve GDNF'nin etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmalarda kullanılan nöronların tipi ve yaşı, sonuçların farklı çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Kognitif esneklik, çevreden gelen yeni ve beklenmeyen şartlara karşı uygun yanıt oluşturabilme kabiliyetidir. Canlılığın korunması ve adaptasyonu için gereklidir. Kognitif esnekliğin eksikliği otizm, şizofreni, Parkinson ve Alzheimer gibi farklı patolojik sonuçlara yol açabilmektedir. Kortiko-bazal ganglionlar-talamik devrenin birer parçası olan prefrontal korteks ve striatum, birlikte kognitif esneklik için önemli rol oynamaktadırlar. Ancak kolinerjik innervasyonun, beyinin çok geniş bir alanına yayılması ve reseptör çeşitlerinin, nöronal sistemlerde presinaptik ve post sinaptik olarak farklı dağılım göstermesi kognitif esneklikteki spesifik rolünün anlaşılmasını güçleştirmektedir. Çünkü kolinerjik nöronlar, hem iyonik hem de G proteinine bağlı reseptörlerin birçok çeşidi üzerinde sinyal gönderebilmesi nedeniyle kognitif esneklikte spesifik etkisinin anlaşılması oldukça güçtür.

Kortikospinal trakt nöronları, sensorimotor korteksin derin tabakalarında lokalizedir ve aksonları medullla spinalise projeksiyon yapmaktadır. Serebral kortekste başlıca projeksiyon nöron tipi, eksitatör nörotransmitter glutamat salgılayan piramidal nöronlardır. Piramidal nöronlar korteksin 1. tabakası hariç tüm tabakalarda dağılım gösterirler. Korteksin 2. ve 3. Tabakasındaki piramidal nöronların aksonları çoğunlukla serebral korteks içinde dağılım gösterirler. Ancak 5. tabakanın dağılımı daha geniştir. Korteksin 6. tabakasındaki piramidal nöronlar intrakortikal bağlantılar kurarlar ve talamusa aksonal projeksiyonları vardır. Bu laminar organizasyona ilaveten serebral korteks spesifik duysal, motor ve multimodal bilgi ile ilişkili fonksiyonel bölgeler içinde organize edilir.

Duysal alanlardan gelen bilginin ana kaynağı, talamik projeksiyondan 4. tabakadaki nöronlara gelir. Her kortikal bölge içerisinde, piramidal nöronlar 2. ve 3. tabakada daha derin 5. ve 6. tabakadaki piramidal nöronlarla bağlantı kurar. Korteksin 5. ve 6. tabaklarındaki piramidal nöronlar diğer kortikal ve subkortikal sistemlere aksonal projeksiyonlar oluşturur. Piramidal nöronların uzun menzilli aksonal projeksiyonları kortikal alanlar arasında bilginin integre edilmesini sağlar.

Omurgalı medulla spinalisinde bulunan devreler, temel lokomotor davranışlar sırasında kas aktivitesinin düzenlenme paternleri ve refleksi yansıtan motor çıktıları üretebilirler. Spinal motor nöron alt tipleri transkripsiyon faktörlerinin çeşitli kombinasyonlarını ifade etmelerine göre tanımlanabilir. Bu transkripsiyon faktörleri Hox proteinleri, Foxp1, Lim ve Mnx-sınıf homeodomain proteinler ve çeşitli motor havuzuna spesifik faktörlerdir. Rostrokubal eksen boyunca, spesifik segmental düzeylerde motor nöron kolonlarını Hox transkripsiyon faktörleri ifade ederler. Lim HD proteinleri ve Foxp1 birlikte motor nöron havuzlarının çeşitliliğinin belirlenmesinde rol oynarlar. Çoğu çalışma, motor nöronların intrinsik ağlarının sinaptik özgüllüğü nasıl belirlediğini anlamak için, motor nöronların periferik kas hedeflerine yönlendirilmesine odaklanmıştır. Motor nöronların alt tipleri, transkripsiyon faktörlerinin aksonal yönelmeye ve hedef seçilimine katkılarıyla belirlenmektedir. Bu transkripsiyon faktörlerinin aktivitesi ephrin/Eph ve Ret/Gfra ailesi genlerini içeren yüzey reseptörleri ve ligandlarının ifadesiyle düzenlenirler.

Lokomotor devre bağlantılarında motor nöron organizasyonunun rolü nedir? Spinal refleks devreleri üzerine yapılan çalışmalar, propriyoseptif duysal nöronlar ve motor nöronlar arasındaki bağlantıların, özgüllüğünü kolaylaştırmak için işlev gördüklerini göstermiştir. Motor havuz farklılaşmasını etkileyen Foxp1 gibi gen mutasyonları, bu özgüllüğün bozulmasına neden olur. Bununla birlikte, proptiyoseptif duysal nöronlar omurilik içindeki aynı pozisyonda, duysal girdiyi alan motor nöronun, uygun periferik kası hedefleyip hedeflemediğine bakmaksızın projeksiyon yapar. Bu çalışmalar motor nöronların sınıflandırılması ve pozisyonunun uygun duysal-motor sinapsların oluşabilmesi için önemli olduğunu göstermektedir. Propriyoseptif duysal nöronlar ve spinal ara nöronlar arasındaki bağlantılar üzerine yapılan son çalışmalar, hedef hücre pozisyonu duysal-motor devreler içerisindeki bağlantısallığı yöneten genel bir mekanizma olabileceği sonucunu kuvvetlendirmektedir.

Ekstremite düzeyinde motor havuzlarında ifade edilen Pea3 transkripsiyon faktörü, farklılaşmanın birçok aşaması için gereklidir. Aynı zamanda propriyoseptif duysal nöronlar ve motor nöronlar arasındaki uygun bağlantıların oluşması için gereklidir. Motor nöron dendritlerinin morfolojisinin belirlenmesinde rol oynar ve Sema3e ifadesini düzenler. Sema3e mutasyonları motor nöron pozisyonunu etkilemez ama propriyoseptif duysal nöronun doğru olmayan motor nöron havuzunu hedeflemesine neden olur.

Omurgalıların lokomosyonu, merkezi pattern üretici devreler tarafından kolaylaştırılır. Bu devreler omuriliğin sağ ve sol yanları boyunca motor nöron ateşlemesinin koordinasyonu için temeldir. Aynı zamanda ekstremitelerin ekstensör ve fleksör kaslarının resiprokal aktivitasyonunun orkestrasyonu için gereklidirler. Ekstensör-fleksör kasların koordinasyonu için V1 ve V2b inhibitör ara nöronları gereklidir. Bu devrelerin motor nöronlarla bağlantılarının oluşturulma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak motor nöronlarda olduğu gibi ara nöronlarda da benzer çeşitlilik olabileceği düşünülmektedir.

Lateral motor kolondaki motor nöronlar, Hox transkripsiyon faktörleri, tarafından Foxp1'ın aktivasyonu yoluyla ekstremite düzeylerinde sentezlenir. Torasik düzeyde Hoxc9, ekstremite düzeyindeki Hox ağını baskılar ve ekstremitelere göre lateral motor kolon pozisyonunun belirleyicisi olarak işlev görür. Lateral motor kolonun daha dorsalinde lokalize olmuş havuzlar distal kasları innerve ederken, ventralinde lokalize olanlar proksimal kasları innerve eder. Foxp1 genindeki mutasyonlar ekstremite innerve eden motor nöronların moleküler özelliklerinin kaybolmasına ve motor aksonlar tarafından esktremite kaskasının rastlantısal seçilimine yol açar.

Foxp1 ve Hox proteinleri motor nöron havuzunun organizasyonunu kontrol eder. Bunu kısmen Tip II cadherin sinyal yolağını düzenleyerek yaparlar. Cadherin sinyalizasyonunun hücre içi mediatörü olan kateninin mutasyona uğraması, lateral motor kolon nöronlarının, motor havuzuna kaynaşabilme yeteneklerini bozar. Katenin mutasyonları çok sayıda hücre içi sinyal yolaklarını etkiliyor olabilir ve yapılan çalışmalarda sadece N-cadherin mutantlarının motor nöron organizasyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Ancak motor nöron organizasyonunda cadherinin rolü henüz tam olarak çözülememiştir.

Medial motor kolon nöronları, dorsal epaksiyal kaslara projeksiyon yaparlar. Diğer bütün motor nöronlar tipik olarak daha lateralde bulunur ve başlangıçta ventral yörüngeleri takip ederler. Kolonların içindeki motor nöronların sınıflandırılmasında Pbx proteinlerinin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu proteinler, hedef alanlara Hox proteinlerinin bağlanması için temeldirler.

1.3. Duysal nöron

Duysal nöronların genel olarak dendritleri yoktur. Akson merkezi ise periferik kolu oluşturmak üzere ikiye bölünür ve farklı çevrelere sahiptirler. Nörotrofin içeren kollajen matrikste yüksek büyüme kapasitesine sahip oldukları gösterilmiştir. Özellikle NGF'nin duysal nöronların büyümesi üzerine spesifik etkisinin olduğu bulunmuştur. Diğer yandan, GDNF'nin hem duysal, hem motor nöronların rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bulunan bu sonuçlar henüz tartışmalıdır.

Medulla spinalisin dorsal kolon ganliyon nöronları periferden aldığı duysal bilgiyi beyine taşıyan afferent nöronlardır. Dorsal kolon ganglionlarının, periferik sinir sisteminde hücre gövdeleri, hem periferik sinir sisteminde hem de merkezi sinir siteminde ise aksonları bulunmaktadır. Bu özellikleri, neden periferik sinir sistemindeki ve merkezi sinir sistemindeki aksonların farklı bir şekilde rejenere olduğunun altında yatan temel mekanizmaların anlaşılması için önemlidir.

Nosiseptör nöronlar, ağrıyı ileten ve deri, eklem, solunum ve gastrointestinal bölgeler gibi periferik dokuları innerve eden duysal nöronların özelleşmiş bir alt tipidir. Nosiseptörlerin mekanik, kimyasal ve termal ağrı uyarılarına karşı yanıt oluşturabilen çeşitli alt tipleri vardır. İnflamasyonun neden olduğu periferik patolojik sinyalleri merkezi sinir sistemine iletir. Ayrıca nörojenik inflamasyon mekanizmaları aracılığıyla proinflamatuar süreçlere katkıda bulunur. Kronik inflamatuar ağrının gelişiminde bu süreç çok önemlidir.

Nosiseptör sinir terminallerinde TRPV1, TRPA1, $Na_v1.8$ ve $Na_v1.9$ gibi ağrı uyarısının iletilmesinde anahtar rol oynayan ligand kapılı ve voltaj kapılı iyon kanalları bulunur. Ağrı sinyallerini milisaniyeler içerisinde ileterek, doku hasarı ve patojenlere karşı ilk yanıt oluşturan sinyalleri taşırlar. Ağrı aynı zamanda ağrısal uyarıdan kaçınmak için davranışsal değişikliklerin oluşmasında önemlidir.

Ağrıya duyarlılıkta sinir sistemi ve immun sistemi arasındaki moleküler ve hücresel etkileşimler oldukça önemlidir. İmmun hücrelerin salgıladığı mediyatörler ile nösiseptör nöron aktivitesini ve ağrı duyarlılığını modüle ederler. Ayrıca nosiseptörlerin salgıladığı nöropeptid ve nörotransmitterlar doğal ve adaptif bağışıklıktan sorumlu immun hücrelerin fonksiyonlarını düzenlerler. İnflamasyon sırasında nosiseptörlerin aksiyon potansiyeli için uyarı eşiği azaltılır ve bu da ağrı duyarlılığı ya da hiperaljeziye yol açar.

Nosiseptörlerin aktivasyonu sırasında TRPV1, TRPA1, $Na_v1.8$ ve $Na_v1.9$ reseptörleri hücrede çeşitli sinyal yolaklarını aktive ederek nöronal ateşlemeyi arttırırlar. Deney farelerinde yapılan model çalışmalarda, nöropatik ağrıda nötrofillerin dokuya göç ederek salgıladıkları sitokinler ve prostaglandin E_2 (PGE_2) ağrıyı tetiklerler. Aynı zamanda mast hücreleri de nosiseptörlerin uyarılmasında anahtar rol oynarlar. Aktivasyon sırasında mast hücreleri IL5, IL6, IL1β ve TNFa gibi sitokinleri ve 5-HT, histamin ve sinir büyüme faktörü (NGF) salgılayarak ağrı duyarlılığının artmasını sağlarlar. Nöropatik ağrıda aynı zamanda IL17A ve IFNγ sitokinlerini salgılayarak sinir terminallerinin nosiseptörlere duyarlılığını arttırmaktadırlar.

Dorsal kök ganglionları içerisindeki nosiseptör nöronların somaları ile immun hücrelerinin etkileştiği gösterilmiştir. Dorsal kök ganglionlarında T hücrelerinin salgıladığı lökosit elastaz, doku hasarından sonra ağrı oluşumuna katkıda bulunur. PGE_2, inflamatuar ağrıyı arttırıcı özelliğe sahiptir. Nöronal prostaglandin E reseptör alt tipleri olan EP1-EP4 reseptörlerini aktive ederek, nosiseptör nöronları diğer ağrı uyaranlarına karşı daha duyarlı hale getirir. PGE_2 aynı zamanda dorsal kök ganglionlarında, protein kinaz A ve protein kinaz C aracılı nükleer faktör kappa B (NF-kB) aktivasyonu ile hiperaljezinin devamlılığını sağlar. Lisofosfotidik asit ve sfingozin-1-fosfat, inflamasyon sırasında direkt olarak nosiseptör nöronlarında TRPV1 aktivitesini arttırarak etki eder. Lökotrien B4 (LTB4) ise C liflerini ve Ad liflerini aktive ederek insanda hiperaljeziye yol açar. Dorsal kolon ganglionlarındaki nöronların $TRPV1^+$ olan alt tipi, LTB4'ün reseptörlerinden biri olan BLT1'i ifade eder.

İmmun hücreler tarafından salgılanan IL1β, IL6, Tümör nekrozis faktör a (TNFa), IL17A ve IL5 direkt olarak nosiseptör nöronlar üzerine etki ederler. IL1β; $Na_v1.8$ sodyum kanalının p38-MAPK fosforilasyonu ile nosiseptör nöronlarının duyarlılığını arttırır. Bu da aksiyon potansiyeli oluşumunu arttırarak mekanik ve termal hiperaljezinin meydana gelmesine yol açar. Nosiseptör nöronlarında IL1β aynı zamanda, IL1 reseptörü tip 1'i (IL1R) aktive ederek TRPV1 ifadesini arttırarak termal uyarıya karşı ağrı duyarlılığına neden olur.

IL6 sitokini ise prostaglandin sentezini arttırarak ve nosiseptörler tarafından ifade edilen glikoprotein 130'a (gp130) bağlanarak inflamatuar ağrıya katkıda bulunur. Nosiseptörlerde gp130; TRPV1 ve TRPVA1 ifadelerinin artmasına yol açmaktadır. TNFa sitokininin neden olduğu nöronal duyarlılık

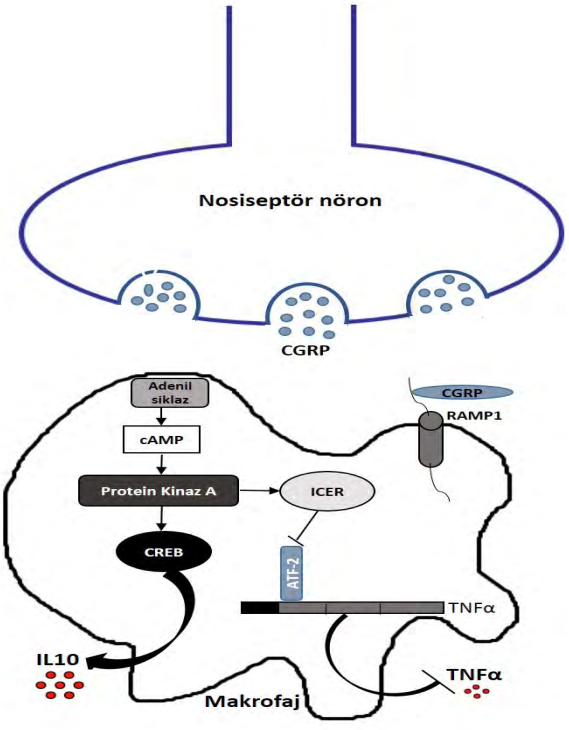
ve hiperaljezi ise TRPV1 ve TRPVA1'e bağlıdır. Yapılan in vivo çalışmalarda TNFa'nın neden olduğu inflamatuar ağrının Tümör nekrozis faktör reseptörü 1 (TNFR1) ve porstaglandinler üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. TNFa aynı zamanda $Na_v1.8$ ve $Na_v1.9$ sodyum kanallarının p38-MAPK aracılı fosforilasyonuna neden olur. İmmun hücreler tarafından salgılanan histamin ve serotonin nörotransmitterları da ağrı sinyalini düzenleyici rol oynar. Histamin, H1 ve H2 reseptörlerine bağlanarak $Na_v1.8$ sodyum kanallarının ifadesini arttırmaktadır.

Elektriksel sinir uyarısı direkt olarak vazodilatasyona neden olur. Buna nörojenik inflamasyon denir. Nosiseptör mediyatörleri olan kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) ve P maddesi doku ödemi ve vazodilatasyonun en iyi bilinen mediatörleridir. Direkt olarak düz kas hücrelerine ve vaskular endotelial hücrelere etki ederek nörojenik inflamasyonu başlatırlar.

Nosiseptör sinir lifleri direkt olarak lenfatik damarlar ile ilişkilidir. P maddesi, lenfatik düz kas hücreleri tarafından ifade edilen TACR1 ve TACR3 reseptörleri üzerinden lenf damar kontraktilitesini ve pompa etkinliğini arttırır. CGRP ise nitrik okside bağlı olarak lenfatik damarların kontraksiyon sıklığını arttırmaktadır. CGRP'nin reseptörü olan Reseptör aktivitesini modifiye eden protein 1 (RAMP1) özellikle deride yara iyileşmesi sırasında anjiyogenez için gereklidir ve VEGF salgılanmasını düzenler. Bu etkileşimlere rağmen nosiseptörlerin lenf düğümlerinde T ve B lenfositlerinin yanıtının başlamasını düzenleyip düzenlemediği bilinmemektedir.

Nosiseptör nöronlar bakteriyal, viral ve fungal enfeksiyonlara karşı duyarlıdır ve aktif olarak patojenlere karşı yanıtta görev alırlar. Bu patojenlerden kökenlenen lipopolisakkarid, flagellin, bakteriyal toksin gibi moleküllere direkt olarak duyarlıdırlar. Salgıladıkları mediatörler ile makrofaj, dendritik hücreler, T ve NK hücrelerininin fonksiyonlarını düzenlerler. Deney fareleriyle yapılan çalışmalarda nosiseptör nöronların Candida albicans patojenine karşı deride koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Nosiseptör nöron eksikliği CD301b+ dermal dendritik hücreler tarafından IL23 sentezlenmesinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur. IL23 sitokini derideki γδ T hücreleri tarafından IL17A'nın üretimi için gereklidir. Candida albicans ve onun hücre duvarı komponenti olan zymosan, nosiseptif nöronda Ca akışını aktive eder. Nosiseptör kökenli nöropeptidler CGRP, galanin ve somatostatin ise S. aureus patojenine karşı yanıtta makrofaj tarafından TNFα salınımını azaltır. CGRP'nin, IL10 sitokin düzeyini arttırarak bu inhibisyona yol açtığı düşünülmektedir. CGRP nöropeptidi, cAMP'ye yanıt veren elemente bağlanan protein (CREB)'in protein kinaz A üzerinden aktivasyonuna neden olur. TNFα inhibisyonunu ise uyarılabilir cAMP erken baskılayıcı (ICER) üzerinden, protein kinaz A'ya bağlı sinyal yolağına aracılık ederek yapar. ICER; TNFα promoterına bağlanan ATF-2'yi susturur. CGRP'nin makrofaj hücrelerindeki bu etkisi **Şekil 4**'te şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4: CGRP'nin makrofaj hücrelerinin sitokin salınımı üzerine etkisi. Hazırlayan: Hazal Gür

Memeliler, geçici reseptör potansiyeli (TRP) iyon kanalının 28 alt tipini ifade etmektedirler. Bu kanalların çoğu voltaj kapılı iyon kanallarıdır. Membran voltajındaki değişikliklere zayıf bir şekilde duyarlıdırlar ve başlıca Ca ve Na iyonlarına karşı geçirgendirler. Uyarılabilir hücrelerin depolarizasyonunda rol oynarlar. Bununla birlikte, Ca aracılı sinyalizasyon süreçlerine hem uyarılabilir hem de uyarılabilir olmayan hücrelerde katılabilirler.

Bazı TRP'ler çevresel değişikliklere karşı moleküler sensör olarak görev yaparlar. Somatoduysal C lifleri ve Ad liflerinin terminallerinde yüksek oranda ifade edilirler. TRP'nin 28 alt tipi arasında yer alan 6 üyesi, duysal TRP'ler olarak adlandırılırlar. Bu TRP'ler: TRPA1, TRPV1-4 ve TRPM8'dir. Duysal TRP'lerin hepsi sıcaklığı duyarlı iken, 3 tanesi farklı mekanik uyarılara karşıda duyarlıdır. Toksinler, endojen lipidler gibi kimyasal uyaranlara karşı da duyarlı oldukları gösterilmiştir. Somatoduysal sistemde çevresel riskleri tespit eden başlıca reseptörlerdir. TRPA1 iyon kanalları sadece ağrıya yol açan nosiseptörlerde bulunur. Potansiyel olarak tehlikeli fiziksel ve kimyasal uyaranlar TRPA1 proteinini etkileyerek kanalın açılmasına neden olurlar. Bu nedenle daha çok, hasara duyarlı iyon kanalları olarak bilinirler. İnflamatuar ağrı duyarlılığında da rol oynadıkları gösterilmiştir. Resolvin D1 (RvD1) güçlü bir şekilde TRPA1 aktivitesini bloke ederken, RvD2'nin de TRPA1'i inhibe ettiği gösterilmiştir.

Memelilerde medulla spinalisin sıcaklılığa duyarlılığı son yıllada ihmal edilen bir konudur. Deride sıcaklık sinyalini ileten afferent lifler soğuk ve sıcak reseptörler olmak üzere ikiye ayrılır. Derideki soğuk reseptörleri, soğuğa duyarlı geçici reseptör potansiyeli iyon kanalı olan TRPM8'i ifade edilirler. 35°C'nin altında olan uyarılara yanıt oluşturur. Termoregülasyon için derideki soğuk ve sıcak sinyalleri farklıdır, ancak merkezi sinir sisteminde paralel yolakları kullanırlar. Superficial spinal dorsal boynuzda sekonder nöronları aktive ederler. Kontralateral anterolateral trakt vasıtasıyla, parabrachial nukleusa iletirler. Sıcak ileti parabrachial nukleusun dorsal subnukleusuna, soğuk ise eksternal lateral subnukleusa iletilir. Her iki subnukleustaki nöronlar, sinyallerini preoptik alana taşıdıktan sonra, burada termoregülasyonu yapan kontrol devreleriyle etkileşirler. TRPA1 iyon kanalları, 17°C'nin altındaki soğuğa karşı da duyarlıdırlar. TRPV1 ise 42°C'nin üstündeki sıcaklıklara, asidoza, lökotrienlere karşı duyarlıdır. RvD2'nin hücre içi Gai ile sinyalizasyonu üzerinden TRPV1 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

Beyin-omurilik sıvısı ile temas eden nöronlar (CSF-cNS), ventral medulla spinaliste bulunan intraspinal GABAerjik nöronlardır. Geçtiğimiz yüzyılda 200 omurgalı türünde tanımlanmış olmasına rağmen, fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu hücrelerin TRP kanallarından biri olan PKD2L1 ifade ettikleri gösterilmiştir. PKD2L1'in fare dilinde pH'a duyarlı tat hücrelerinde ifade edildiği gösterilmiştir. Bu hücrelerin PKD2L1 aktivasyonu yoluyla alkalizasyon ile aktive edildikleri gösterilmiştir.

Afferent vestibüler ganglion nöronlarının çeşitliliği oldukça komplekstir. Morfolojik olarak, bu nöronların terminalleri kaliksler ve butonlar olmak üzere iki çeşide ayrılmaktadır. Her nöron çok sayıda tüy hücresini innerve eder. Buton terminalleri olan nöronlar, sadece periferik alanlarda bulunurken, kaliks terminalleri olan nöronlar ise sadece merkezi bölgelerde bulunurlar. Afferent nöronların büyük bir çoğunluğu dimorfiktir. Yani hem kaliks hem de buton terminallere sahip olabilirler. Dimorfik afferent nöronlar her iki alanda sonlanabilirler. Dolayısıyla sadece merkezi bölgede bulunan kaliksler çok sayıda tüy hücresini innerve ederken, periferik bölgede bulunan kaliksler dimorfik nöronlardan kökenlenir ve sadece bir tüy hücresini innerve ederler. Makulayı innerve eden periferik afferentler, beyinin farklı bölgelerine ileti sağlar. Utrikulinin medial yarısından gelen afferent nöronlar neredeyse tamamen vestibüler çekirdekler üzerine projeksiyon yaparken, lateral yarısından gelenler serebelluma projeksiyon gönderirler. Aynı durum sakkuli için de geçerlidir. Bu bölgeler "serebellar makula" ve "vestibüler makula" olarak adlandırılır. Sadece kaliks terminalli olan nöronlar ve dimorfik olanların kaliks terminalinin aksiyon potansiyeli düzensiz deşarj yaparken, buton terminalli olanlar ve dimorfik nöronların buton terminalleri daha düzenlidir. Hücre tipleri ve ileti yaptıkları bölgelerin işlevsel mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır.

Vestibular tüy hücreleri, iç kulakta baş hareketini algılayan ve vücut oryantasyonu ile hareketlerin koordinasyonunu sağlayan duysal reseptörlerdir. Yaşlandıkça vestibüler tüy hücreleri ve onları innerve eden nöronlar dejenere olur. İnsan popülasyonunda vestibüler bozukluklara sık rastlanmaktadır. Vestibüler yaşlanma ve toksisitenin patolojisi oldukça komplekstir. Duysal organlarda, vestibüler gangliondaki nöronlarda ve nöral iletiyi sağlayan başlıca yolaklarda yer alan çok sayıda hücre etkilenmektedir. Vestibüler tüy hücrelerinin ve nöronların kaybının, insanda vestibüler fonksiyon bozuklu-

ğuna nasıl yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Memelilerde tüy hücrelerinin büyük bir çoğunluğu embriyogenezde oluşturulur. Ancak hasardan sonra bu hücrelerin alt populasyonları oluşturulabilir.

2. Nöroglia hücre tipleri

Fizyolojik beyin fonksiyonlarının sadece nöronal aktiviteden ibaret olduğu düşüncesi geçtiğimiz yüzyılda tartışılmazken, bugün çok sayıda çalışmalardan elde edilen sonuçlar nöroglia hücrelerinin aynı zamanda sinaptik ileti ve plastisite için çok önemli olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar temel alınarak, artık nöronal aktivitenin, nöronlar ve nöroglia hücreleri arasındaki ağlardan düzenlendiği kabul edilmektedir. Günümüzdeki çalışmalar nöroglia hücrelerinin nörolojik hastalıklardaki rolüne odaklanmıştır.

Nöroglia hücreleri merkezi sinir sistemindeki astrositler, mikroglia, oligodendrositler ve oligodendrosit progenitor hücreleri içine alan nöronal olmayan hücre grubudur. Ayrıca periferik sinir sisteminde bulunan Schwann hücreleri ve satellite hücreleri de merkezi sinir sisteminde bulunan nöroglia hücrelerinin analoğudur.

Beyinde glutamat sinyalizasyonu genellikle sinaptik ileti ile ilişkilendirilir. Glutamatın sinaptik olmayan salınımı çok az bilinmektedir. Sinaptik olmayan bu iletinin, erken gelişimde ve fonksiyonel glutamaterjik reseptörlerin sinaptogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Sinaptik olmayan glutamatın kaynağı ise; astrositler, mikroglialar ya da hasarlanmış ve ölmek üzere olan hücreler olabilir. Bu bölümde nöroglia hücrelerinin glutamat sinyalizasyonunda ve eksitotoksisitesindeki rolleri de ele alınacaktır.

2.1. Astrositler

Astrositler yetişkin memeli beyin volümünün yarısını oluşturmaktadır ve nöronların ana destekleyici hücreleri olarak kabul edilmektedir. Astrositlerin hücre dışı alanın homeostazının korunmasında rol oynadığı çok uzun bir zamandır bilinmektedir. Ayrıca, glutamat gibi nörotransmitterların taşıyıcılarını ifade ederler. Bu taşıyıcılar ekstra-sinaptik glutamat taşmasınının engellenmesinde görev alırlar. Astrositler aynı zamanda kan beyin bariyerinin yapısal organizasyonunun bir parçasıdır.

Tek bir astrosit 140.000 sinapsla bağlantı kurabilmektedir ve serebrovasküler yüzeyin %99'undan fazlası astrosit uç ayakları tarafından örtülür. Bu nedenle, astrositler nöronal sinapsların mikroçevresini ve beyin mikrodamarlarını izlemek için stratejik bir pozisyondadır. Diğer yandan, sinir sisteminin fonksiyonların tam yapılabilmesi ve homeostazın korunması için hayati önem taşımaktadırlar. Nöronların metabolizmasından, potasyumun (K) uygun konsantrasyonunun korunmasından, pH düzenlenmesinden, nörotransmitterların taşınması ve uyarının düzenlenmesinden sorumludurlar.

Beyin bilgi işleme süreçleri geleneksel olarak nöronal performans olarak değerlendirilir. Ancak son yapılan çalışmalar astrositlerin serebral patolojiler, öğrenme ve bellek gibi kognitif fonksiyonlar için de önemli olduğunu göstermektedir. Astrositlerin; duysal, emosyonel ve kognitif bilgi süreçlerine katılan nöronal ağların oluşumu, olgunlaşması, aktivitesi ve plastisitesini düzenleyen beyin devreleri için hayati önem taşıdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda ritim oluşturulması ve nöronal ağ patternleri için de önemli olduğu, yavaş osilasyonlara, gama osilasyonlarına ve uykuya katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Astrositler fibröz astrositler ve protoplazmik astrositler olmak üzere iki gruba ayrılır. Fibröz astrositler uzun ve az sayıda ancak sık dallanmış uzantılara sahiptir. Sitoplazmalarında 10 nm çapında bol miktarda glial fibriler asidik protein (GFAP) bulunur. Protoplazmik astrositler ise kısa, kalın ve simetrik çok sayıda uzantıya sahiptir. Sitoplazmaları granüllüdür ve GFAP içerirler. GFAP düzeyinin artışı astrositlerin aktivasyonunu ve zararlı faktörlere karşı savunma mekanizmalarının başladığını göstermektedir. Protoplazmik astrositler başlıca beyinin gri cevherinde lokalize iken, fibröz astrositler beyaz cevherde lokalizedir.

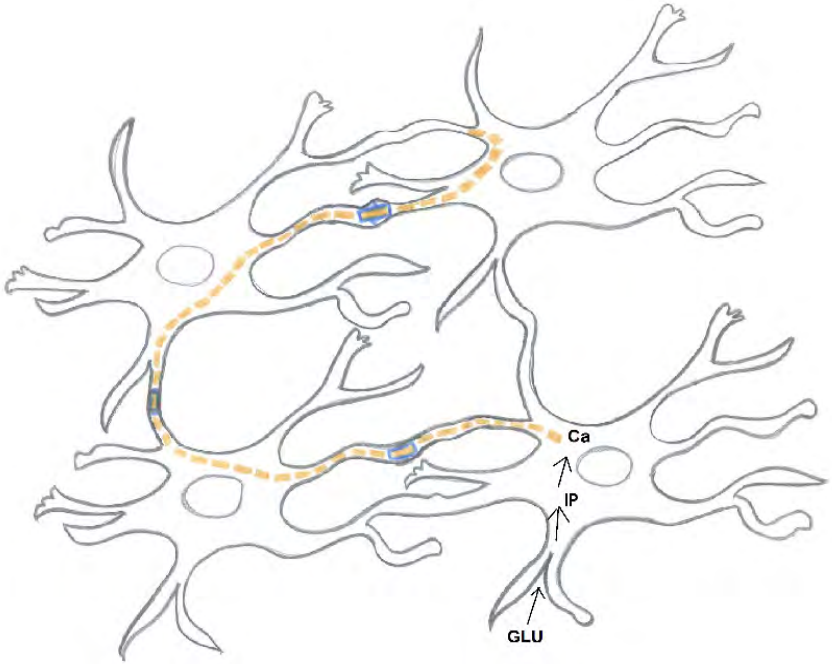
Nöron-astrosit etkileşiminde, astrositler Ca akışı aracılığıyla presinaptik nöronların girdilerine yanıt oluştururlar ve salgıladıkları gliotransmitterlar nöronal aktiviteyi ve sinaptik plastisiteyi modüle

eder. Nöronlar tarafından salgılanan nörotransmitterlar, astrositlerde Ca'a bağlı sinyal yolağını aktive ederek, astrositlerin nörona geri sinyal gönderen nöroaktif maddelerin salınımına neden olur. Astrositler tarafından salgılanan farklı tipte moleküller nöronal aktivite düzeyini daha da arttırabilir, ya da inhibe edebilir. Üçlü sinaps yapısına katılan astrositler gap junction bağlantılarıyla oluşturulan ağlar vasıtasıyla, beyinin büyük ölçekli integratif fonksiyonlarını destekleyebilir. Bu integratif fonksiyonlar; dinamik glikoz dağıtımından, kognitif bilgi işlemlerine kadar geniş bir alanda yayılmaktadır.

Astrositlerin ifade ettiği reseptörler; metabotrofik ve iyonotrofik reseptörler, ATP reseptörleri ve GABA reseptörleridir. Bu sonuçlar, presinaptik nörondan salınan nörotransmitterın, sadece postsinaptik nöronu aktive etmediği aynı zamanda perisinaptik astrositlere bilgi taşıdığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, sinaptik ileti aktivasyonunun perisinaptik astrositlerde hücre içi Ca düzeyininin bu reseptörler aracılığıyla artmasına neden olduğunu göstermektedir.

Astrositler nörotransmitter reseptörlerine ek olarak, ayrıca kendileri nörotransmitterleri üretebilir ve salgılayabilirler. Salgıladıkları glutamat, D-serin, ATP ve GABA gibi nörotransmitterlara aynı zamanda gliotransmitterlar denmektedir. Astrositler salgıladıkları faktöre bağlı olarak nöronlar üzerinde eksitatör ya da inhibitör etki gösterebilirler. Örneğin astroglial glutamat, D-serin, ATP ve adenozin, uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD)'nin düzenlenmesine katılır. Sinaps oluşumunu ve stabilitesini, reseptör akışını, an ve an sinaptik aktiviteyi düzenleyebilirler. Onların ritim oluşturulması ve nöronal ağ paternlerine katkılarının kısmen salgıladıkları glutamat ve adenozin gibi gliotransmitterlar üzerinden eksitatör sinaptik aktiviteyi modüle ederek yaptıkları düşünülmektedir. Bu nedenle astrositler yalnızca sinaptik iletiyi izlemekle kalmaz, bu sinaptik iletiyi modüle de edebilmektedirler.

Astrositler birbirleriyle konneksin kanallarından oluşan gap junctionlarla bağlanırlar ve birbirleriyle geniş bir iletişim ağı oluştururlar. Konneksin kanallarının por genişliği cAMP ve Ca gibi hücre içi ikinci habercileri geçirebilecek büyüklüktedir. Bu nedenle bir astrositte hücre içi Ca düzeyinin artışı, diğer astrositlerde Ca dalgalarının oluşmasına yol açar. Astrositlerin gliotransmitterları nasıl salgıladığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak vesiküler ve kanal aracılı salınımları bildirilmiştir. Astrositler arasındaki bu Ca akışı göz önünde bulundurulduğunda, astrositler tarafından parasinaptik regülasyon ve senkronize modülasyon yaptıkları düşünülebilir. Astrositlerin aralarındaki gap junction bağlantılarıyla aralarında oluşan Ca akışı **Şekil** 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Astrositlerin aralarındaki gap junction bağlantılarıyla aralarında oluşan Ca akışı. Hazırlayan: Melek Balcı.

Nöron-astrosit etkileşimi şu sırayla ilerlemektedir: ilk olarak nöronal glutamat, metabotrofik reseptöre bağlanarak ve inositol trifosfat yolağı aktive ederek astrosit aktivasyonuna neden olur. Astrositlerde endoplazmik retikulumdan salınan Ca iyonları, gap junctionlar aracılığıyla sinsityum oluşturacak Ca dalgalarının oluşmasını sağlar. Astrositlerin somasındaki Ca iyonlarının yanı sıra hücre dışından membranlardan hücre içine geçen Ca iyonları, astrositlerdeki iyon konsantrasyonunun %30-40'nını oluşturmaktadır.

Farelerde yapılan genetik çalışmalarda astrositlere spesifik konneksin eksikliği olan farelerde artmış lokomotor aktivite gözlemlenmiştir. Ayrıca hipotalamik astrositlerde leptin reseptörünün gen delesyonu beslenmede azalma ve hipotalamik arkuat nukleus nöronlarının sinaptik girdilerinde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca astrositlerin uyku davranışını modüle ettiği de bulunmuştur. Beyin sapındaki astrositlerin, interstisyel pH düşüşü ile kandaki oksijen seviyesini algıladığı ve solunumu düzenlediği de gösterilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak, mekanizmaları tam olarak anlaşılamamasına rağmen, günümüzde astrositlerin beyin fonksiyonları açısından kritik rol oynadığı tartışmasızdır.

Astrositler hücre dışı glutamat düzeyine oldukça duyarlıdırlar. Glutamatın homeostazının düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu da astrositlerin kan beyin bariyeri permeabilitesini modüle etme, sitokin salınımının lokal düzenlenmesi ve glutamat salınımı fonksiyonlarının yanında, aynı zamanda glutamat vakumu olarak da görev aldıklarını göstermektedir.

Astrositlerin gap junction bağlantılarıyla oluşturdukları hücre içi Ca dalgalanmalarının indüksiyonu vasıtasıyla, diğer astrositler ve mikroglia hücreleriyle iletişim kurabilirler. Ca dalgalanmaları astrosit-astrosit iletişimini direkt olarak kolaylaştırırken, aynı zamanda mikroglial purinerjik reseptörleri aktive eden ATP'nin salınımını uyararak indirekt bir şekilde mikroglialar ile iletişimi kolaylaştırabilirler.

Astrositlerden Ca salınımı, nöronların enerji desteğini 3 önemli yol üzerinden düzenler. Birinci yol, astrositlerin beyin kapillerleriyle oluşturduğu nörovaskular bağlantılarla yaptığı astroglial perivaskular işlemlerdir. Bu vasıtasıyla astrositler, vaskular sistem ve beyin parenşimi arasında bir köprü rolü oynamaktadır. Bu da nöronal aktivite ile lokal kan akışı arasındaki bağlantının temelini oluşturur. Lokal nöronal aktivitesindeki artış, astroglial Ca sinyallerinin oluşumuna neden olur. Astrositlerin bu aktivitesi, lokal kan akışını düzenleyen vazoaktif maddeler salgılamasına neden olur. Burada önemli bir nokta; astrosit somasında Ca iyon artışı, hızlı kan akışını arttırmak için çok yavaş olabilir. Bunun aksine astrositlere hücre dışından giren Ca iyonlarının hızı nispeten daha hızlıdır. Ayrıca astrositler, bulunduğu bölgelerde lokalize olan nöronlara metabolik destek sağlar. Nöronal aktivite artışı, astrositlere Na iyon girişini arttırır. Böylece artan Na iyon konsantrasyonu glikoliz sırasında laktat sentezini uyarır. Sentezlenen laktat nöronlara taşınır ve nöronlarda piruvata dönüştürülerek hücre enerjisi için gerekli olan adenozintrifosfat (ATP) üretimi gerçekleştirilir.

Glutamat ve glutamin sırasıyla nöronlarda ve nöroglia hücrelerinde bulunmaktadır. İkisinin birbirlerine dönüşebilmeleri, iki hücre tipi arasında metabolik etkileşimler açısından önemlidir. Glutamat sinaptik aralığa salındıktan sonra bitişikte bulunan nöronlar ve astrositler tarafından eksitatör amino asit taşıyıcıları aracılığıyla alınırlar. Astrositler, yüksek glutamat afinitesine sahip GLT1 ve GLAST taşıyıcıları aracılığıyla hücre dışı glutamatın alımından sorumludur. Bu mekanizma ile astrositler glutamatın hücre dışı konsantrasyonunun düşük düzeyde korunmasını sağlayarak eksitotoksisiteyi önler ve reseptör aracılı fonksiyonların devam etmesini sağlar.

Astrositler tarafından alınan glutamat, glutamin sentaz enzimi aracılığıyla glutamine dönüştürülür. Glutaminin küçük bir miktarı ise GABA'dan üretilir. Astrositler tarafından hücre dışı alana salınan glutamin, glutamaterjik ve GABAerjik nöronlar tarafından alınabilir. Glutamaterjik nöronlarda glutamin, nöronlara spesifik bir enzim olan fosfat tarafından aktive edilen glutaminaz ile glutamata dönüştürülür. GABAerjik nöronlarda ise glutamin glutamata dönüştükten sonra glutamat dekarboksilaz enzimi ile GABA üretilir. Bununla birlikte ekstrasinaptik alandaki GABA'nın küçük bir miktarı astrositlere taşınırken, büyük bir çoğunluğu presinaptik nöronlar tarafından alınır.

Bergmann glia hücreleri serebellumda bol miktarda bulunur. Purkinje hücreleri arasında yer alırlar. Purkinje hücrelerinin ölmesi durumunda hızla çoğalarak bu alanı doldururlar. Sinir sisteminde uygun pH'nın ve K dengesinin korunmasından sorumludur ve nörotransmitter metabolizmasına ve transportuna katılır. En önemli görevleri glutamat metabolizmasıdır. Glutamaterjik stimulasyondan sorumludurlar.

2.2. Mikroglia hücreleri

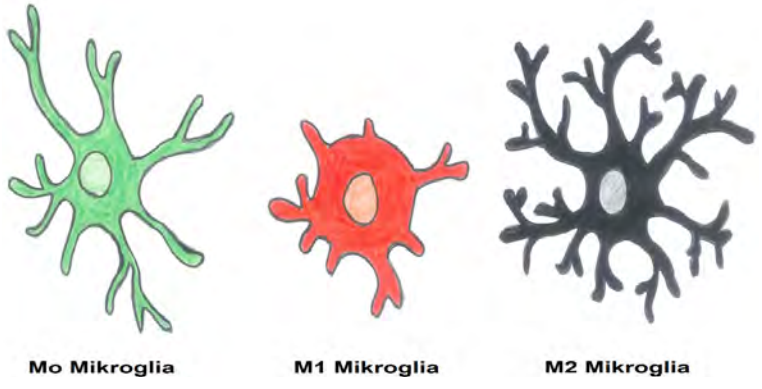
Beyindeki diğer hücrelerin aksine, mikroglia hücreleri mezoderm kökenli hücrelerdir ve beyindeki yerleşik doğal immun hücrelere farklılaşırlar. Özelleşmiş makrofajdırlar. En küçük nöroglia hücreleridir. Hem gri, hem beyaz cevherde yerleşiktirler. Beyini, hasarlara ve enfeksiyonlara karşı korurlar ve yüksek fagositoz kapasitesine sahiptirler. Mikroglia hücrelerinin bazı fonksiyonları, kemokinler ve sitokinler tarafından kontrol edilmektedir. Bunların dışında reaktif oksijen türleri ve NO gibi serbest radikaller tarafından da fonksiyonları düzenlenmektedir. Mikroglia aktivasyonu MAP-ERK sinyal yolağı ile ilişkilidir. Oksidatif stres mikroglia hücrelerinde ERK ifadesinde artışa neden olur ve proinflamatuar sitokinlerin sentezini başlatır.

Mikroglia hücrelerinin diğer önemli işlevi, sinir sisteminin gelişimi sırasında sinaptik şekillenmede uygun olmayan sinaptik bağlantıların fagositozla kaldırılmasından sorumludurlar. Son yapılan çalışmalar, mikroglia hücrelerinin aynı zamanda yetişkin dönemde de sinaps oluşumuna ve yok edilmesine katıldıklarını göstermektedir. Bu sonuçlar mikroglia hücrelerinin sinaptik plastisitenin düzenlenmsinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Aktive olmuş mikroglia hücrelerinden salınan BDNF'in sinaps oluşumunu düzenleyerek sinaptik plastisiteyi etkilediği gösterilmiştir.

Mikroglia hücreleri morfolojik ve fonksiyonel olarak, periferik makrofajlarla paralel bir şekilde M0, M1 ve M2 olmak üzere üç sınıfa ayrılmıştır. M0 mikroglial hücreler dallanmış morfoloji göstermektedirler ve sağlıklı yetişkin beyininde karakterize edilirler. "Resting" hücrelerdir. M1 mikroglial hücreler ise yüksek düzeyde lizozomlara sahip, proinflamatuar sitokinlerin çok daha fazla sentezlendiği amoeboid morfoloji gösteren hücrelerdir.

M2 hücrelerinin ise morfoloji ve fonksiyonları literatürde halen tartışılmaktadır. Bu hücreler doku onarımı, antiinflamatuar sitokinlerin üretiminden sorumludur. Morfolojik olarak aşırı dallanmış özelliktedirler. Mikroglia hücre tipleri **Şekil 6**'da gösterilmiştir. Mikroglia hücrelerinin morfolojisi yaşamın farklı dönemlerinde değişmekte ve dönemsel olarak cinsiyet farklılığı göstermektedir. Bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların gelişimindeki etkileri sinir dokusunun histopatolojisi bölümünde ele alınmıştır.

Glutamat, hem direkt hem de indirekt olarak mikroglia hücrelerinin yapı ve fonksiyonunu etkiler. Glutamatın direkt etkisi glutamaterjik reseptörler üzerinden, indirekt etkisini ise astrosit-mikroglia iletişimi üzerinden gerçekleştirir. Glutamaterjik reseptörler, mikroglia hücrelerinin M1 ya da M2 morfolojileri ile ilişkili sitokin üretimi gibi yanıtlarda aktive edilirler. Mikroglia hücrelerinin, aktivasyonu sırasında hücre dışı glutamat düzeyine oldukça duyarlı olduğu düşünülmektedir. M0 hücreleri ise glutamaterjik sinapsların modülasyonunda rol oynamaktadır.



Şekil 6: Mikroglia hücrelerinin M0, M1 ve M2 morfolojilerinin genel özellikleri. Hazırlayan: Melek Balcı.

2.3. Sinaptik devrelerde astrositlerin ve mikroglia hücrelerinin rolü

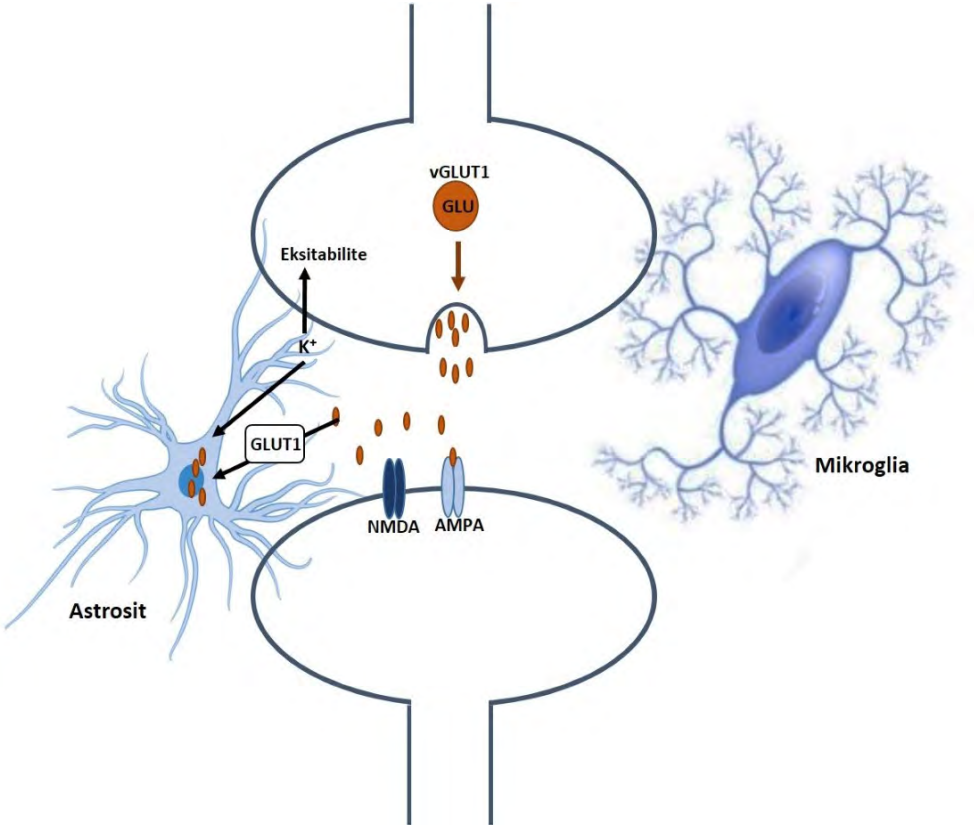
Merkezi sinir sisteminde, bütün beyin bölgelerinde nöroglia hücreleri, sinapslar ile sıkı bir ilişki içindedirler. Özellikle astrositler ve mikroglia hücreleri sinapsların işlevleriyle ilgili olan çok sayıda fonksiyonda görev alırlar ve sinaptik iletinin düzenlenmesine aktif olarak katılmaktadırlar. Bu tanımlama da presinaptik nöron, postsinaptik nöron, astrosit ve mikroglia hücrelerinden oluşan dörtlü sinaps modellerine neden olur. Nöroglia hücrelerinin katıldığı süreçler, nöronal presinaptik ve postsinaptik nöronlarda tamamlayıcı rol oynar. Bu nedenle nöroglia hücreleri bir sinaptik sinyale yanıt oluşturulurken, etki edici ve aynı zamanda takip edici pozisyonda görev alırlar.

Son yıllarda, nöral devrelerin gelişimi ile immun sistem gelişimi arasındaki ilişki, ilgi odağı konularından biridir. İmmun fonksiyon bozukluklarının otizm ve şizofreni gibi gelişimsel hastalıkların oluşumuna katkıda bulunması sonucu;

- Bir sistemin gelişiminin diğer sistemin gelişimini etkilediği,
- Bir sistemdeki fonksiyon bozukluğunun, diğer sistemin fonksiyonuna da etki ettiğini göstermektedir.

Astrositler ve mikroglia hücreleri glutamaterjik ileti ve immun reaksiyonlara yanıtta rol oynarlar. Yapılan son çalışmalarda astrositler ve glutamaterjik terminaller arasındaki ilişkide mikroglia hücrelerinin de rol oynadığının anlaşılması, astrositlerin dahil olduğu üçlü sinaps yapısının, dörtlü sinapsa dönüşmesine yol açmıştır. Dörtlü sinaps yapısı Şekil 7'de şematik olarak gösterilmiştir. Dörtlü sinapsın önemi:

- Nöro-immun ileti arasındaki köprüyü oluşturur.
- Bu sinaps yapısı, yüksek kognitif fonksiyonların işleyişi ve davranış için gerekli olan nöronal aktivitenin koordinasyonu sağlar.



Şekil 7: Presinaptik nöron, postsinaptik nöron, astrositler be mikroglia hücrelerinin oluşturduğu dörtlü sinaps yapısı. Hazırlayan: Hazal Gür.

İzole edilmiş nöronlar ve astroglial hücre kültürlerinin kullanıldığı çalışmalarda glia hücresi olmadan birkaç zayıf sinapslar oluşturulmuştur. Son 30 yılda yapılan çalışmalar, glia hücrelerinden salınan faktörlerin ekstitatör sinapsların olgunlaşması ve oluşumunu sağladığını göstermiştir. Astrositlerden salınan trombospondin 1-5'in (TSP1-5), nöronal Gabapentin reseptör α2ð-1 ile etkileşerek ekstitatör sinaps oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir.

Ekstitatör sinaps oluşumunu yol açan diğer glial hücreler tarafından salınan faktörler: Apolipoprotein E'li kolesterol (ApoE), glypican 4 ve 6, TGF-β, kondroitin sülfat proteoglikanlar (CSPGs) ve TNF-α'dır. İn vitro çalışmalar astroglial hücrelerin, inhibitör sinapslarda da rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak bu faktörler halen açık değildir.

Bir diğer astrositler tarafından sentezlenen hevin (SPARCL1) proteinidir. Fare korteksinin gelişiminde spesifik olarak talamokortikal glutamaterjik sinapsların oluşumunu kontrol eder. Hevin knockout farelerde, talamokortikal sinapslarda önemli azalma görülürken, intrakortikal sinapsların sayısında artış olduğu bulunmuştur. Hevin sinaps ortasında iki nöronal adezyon molekülleri olan nöreksin 1α (Nrxn1α) ve nöroligin 1B (Nlgn 1B) arasında köprü oluşturarak, hem presinaptik hem de postsinaptik özelleşmeyi sağlar. Nöreksinlerin ve nöroliginlerin çok sayıda izoformları bulunur ve bunun nöronal sinaptik bağlantıların çeşitliliğinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir.

Mikroglia hücrelerinin aynı zamanda beyinde sinaps gelişimini de düzenlediği gösterilmiştir. Farelere genetik olarak mikroglia hücrelerinin ablasyonu yapıldığında, dendritik diken oluşumunun azaldığı, sinaps oluşumuna bağlı motor öğrenmenin azaldığı ve ekstitatör postsinaptik iletinin azaldığı gösterilmiştir. Mikroglia hücrelerinden salgılanan BDNF sinaptik ileti oluşumunun sağlanmasında rol oynar.

Astrositik glutamat taşıyıcıları GLT-1 ve GLAST; sinapsta nörotransmitter düzeyini kontrol ederek astrositlerde glutamaterjik iletiyi düzenlemektedirler. Astrositlerin işlevlerinin lokalizasyonu nedeniyle glutamat alımı perisinaptik olarak gerçekleşir. Astrosit süreçleri perisinaptik alanda konneksin 30 (Cx30) tarafından sınırlandırılmıştır. Cx30'un genetik delesyonu, sinaptik yarığın invazyonuna yol açar ve postsinaptik nöronun glutamatla aktivasyonunu engeller. Cx30'un bu etkileri onun kanal görevinden bağımsızdır. Onun bu fonksiyonda, hücre adezyon proteini olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Fonksiyonel olarak, astrositik Cx30 uzun süreli sinaptik plastisiteyi ve hipokampüs temelli içeriksel belleği düzenler.

Sinaptik plastisitenin gelişiminin araştırılmasında oküler baskınlık plastisitesi (ODP) model olarak kullanılmaktadır. Astrositler sinaptojenik hevin proteininin salınımı üzerinden ODP'yi düzenler. Hevin knouckout farelerde ODP'nin başarısız olduğu ve özellikle görsel korteksin astrositlerinde postnatal hevin ifadesinin arttırılmasının ise ODP'yi restore ettiği gösterilmiştir. Hevin proteininin düzenleme mekanizmasının nasıl olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Mikroglia hücreleri ve astrositler, gelişimsel olarak sinapsların düzenlenmesini ve aktiviteye bağlı olarak sinapsların yok edilmesini sağlarlar. Erken postnatal dönemde bu ayıklama işlemleri, mikroglia hücrelerinin CX3CR1 reseptörü ve onun komplementer reseptörü olan CR3'e bağlıdır. Son yapılan çalışmalar mikroglia hücrelerinin, çözünür β-amiloid oligomerlerine bağlanarak CR3'e bağlı olarak sinaptik materyali yok ettiği gösterilmiştir. Astrositler aynı zamanda MEGF10 ve MERTK yolakları üzerinden, aktiviteye bağlı oluşan sinapsları yok eder ve fagositoz yaparlar.

Nöronal devrelerin oluşumu ve integrasyonunda astrositik faktörlerin vesiküler salınımı gereklidir. Nöronlar, sinaps oluşumunu ve plastisiteyi düzenlemek için astrositlerden sinyal alır. Hilustaki astrositler, kolinerjik girdiler ve hipokampüsteki granül hücreleri arasında bilgi iletim merkezi olarak görev yaparlar. Asetilkolin nikotinik ve muskarinik reseptörler üzerinden hilustaki astrositlerin hücre içi Ca sinyal yolağını aktive eder. Bu aktivasyon da astrositlerin hilusta bulunan ara nöronları, glutamat salınımı üzerinden uyarmasını sağlar ve granül hücrelerinde depolarizasyonun başlamasına neden olur. Ca sinyalinin glutamat salınımını nasıl başlattığı henüz açık değildir. Ancak GCaMPs ve GECIs gibi Ca biyogöstergeçleri ile yapılan çalışmalarda, astrositlerdeki Ca artışını takiben yakınında bulunan

sinapslarda, sinaptik nörotransmitter salınımı tespit edilmiştir. Astrositlerin sinaptik ayıklaması, nöronların aktivitesine bağlıdır. Daha az aktif olan presinaptik girdiler yok edilir.

Astrosit-nöron-mikroglia dörtlü sinaps yapısında, nöral devrelerin olgunlaşmasını sağlayan protein C1q'dur. Mikroglia hücreleri C1q'nun nöronal salınımı üzerinden sinapsların yok edilmesinde görev alır. Hücre dışı C1q, mikroglia hücrelerinde bulunan C3 resptörleini aktive ederek fagositozda rol oynarlar. C1q, kompleman sistemde klasik yolun başlatıcısıdır. C3 ve C4, C1q'nun ligandlarıdır. C1q ve C3'ün, sinapsların yok edilmesinde nasıl bir mekanizma üzerinden görev aldıkları henüz tam olarak açık değildir. Mikroglia hücrelerinde C3 aktivasyonu, morfolojilerinin amoeboid M1 yapısına dönüşümlerine yol açar. Aynı zamanda hücre içi Ca düzeylerindeki artış ise mikroglia hücrelerinin IL6, TNFalfa ve NO salınımını arttırarak proinflamatuar etki göstermelerine neden olur. Sağlıklı yetişkin kişilerde C1q yüksek düzeyde ifade edilmez.

Mikroglianın yaptığı sinaptik ayıklamada meydan gelen değişimler beyin bağlantısallığında fonksiyon ve sosyal davranış bozukluklarıyla ilişkilidir. Astrositler ve mikroglia hücreleri sinapsların düzenlenmesindeki rolleri nedeniyle Rett sendromu, Down sedromu, spinal muskular atrofi, Frajil X sendromu gibi hastalıkların patolojisinde önemli rol oynuyor olabilirler.

2.4. Oligodendrositler

Merkezi sinir sisteminde oligodendrositler, nöronal aksonların etrafını miyelin kılıfı oluşturmak için saran özelleşmiş hücrelerdir. Miyelin kılıf, milyarlarca nöron arasında inputların senkronizasyonu ve hızlı iletisi için oldukça önemlidir. Aksonal iletimin hızını ve nöronal süreçlerin hızını arttırmak için elektriksel yalıtıma neden olur. Nöronlarda atlayan impuls yayılımı için gerekli olan yüksek elektrik direncini ve düşük kapasitansı sağlar.

Miyelin kılıf yapısında %70 ila 80 oranında lipid ve düşük oranda protein içerir. İçerdiği proteinler arasında en yoğun bulunan miyelin temel proteini (MBP) ve proteolipid proteindir. Ayrıca, içerdiği yüksek düzeyde doymuş, uzun zincirli yağ asitleriyle birlikte glikosfingolipidler ve kolesterolle zenginleştirilmiş lipid kompozisyonu nedeniyle olağanüstü derecede stabildir. Farelerde yapılan çalışmalarda miyelin proteinlerinin; histonlar, nukleoporinler ve lamininler proteinleriyle birlikte en uzun ömürlü proteinlerden biri olduğu gösterilmiştir.

Oligodendrositlerin bir diğer önemli özellikleri, yüksek metabolik hızına ve miyelin kılıflarını 24 saat içinde üç kez yenileme kapasitesine sahip olmalarıdır. Tek bir oligodendrosit hücresi çok sayıda akson için miyelin kılıf oluşturabilmektedirler. Diğer yandan yüksek metabolik hızları, hücre içinde yüksek düzeyde demir depolamaları ve diğer hücrelere göre nispeten düşük düzeyde antioksidan enzimlere sahip olmaları, oligodendrositleri oksidatif strese karşı oldukça hassas olmalarına neden olmaktadır.

Oligodendrositlerin bu yüksek metabolik aktiviteleri ve enerji ihtiyaçları nedeniyle, mikroglia hücrelerinin aktive olduğu ortamda salgıladıkları çeşitli faktörlere karşı özellikle duyarlıdırlar. Bu faktörlerin salınımı sonucunda oligodendrosit hücrelerinde meydana gelen hasar ya da hücre ölümü, myelin kılıfın zayıflamasına ve demiyelinasyona yol açmaktadır. Bu da birçok nörolojik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Örneğin, beyine lipopolisakkarid enjeksiyonu, astrositlerin ve mikroglia hücrelerinin aktivasyonuna, proinflamatuar sitokinlerin salınımına ve hipomiyelinasyona yol açtığı deneysel olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda in vitro olarak mikroglia hücrelerinin lipopolisakkaridle aktivasyonunun, oligodendrosit prekürsör hücrelerinin proliferasyonunu durdurduğu ve hücre ölümüne yol açtığı bulunmuştur.

Miyelin kılıfın bir diğer önemli görevi, aynı zamanda monokarboksilat taşıyıcı (MCT1) aracılığıyla sardığı aksona laktat tedarik etmeleridir. Merkezi sinir sisteminde MCT1, enerjik destek için önemli bir role sahiptir. Miyelinli aksonların; mikroglia hücreleri, oksidatif stres ya da diğer faktörlerden kaynaklanan patolojileri, multiple siklerozis, nöromiyelitis optika ve lökodistrofi gibi çok sayıda nörolojik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

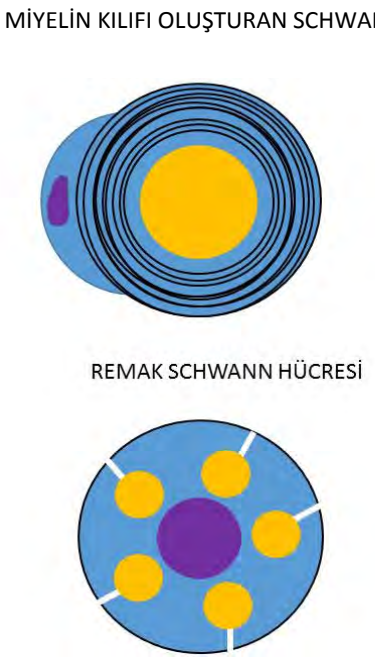
Miyelin plastisitesi, büyük oranda ihmal edilen bir konu iken, artık öğrenme mekanizmasının temeli olarak kabul edilmektedir. Beyindeki nöron projeksiyonun %90'nında, özellikle glutamat sinyalizasyonunun meydana gelmesinde miyelin plastisitesi oldukça önemlidir. Bu nedenle merkezi sinir sistemindeki miyelinli aksonların büyük bir çoğunluğu glutamerjiktir.

Korteksteki eksitatör piramidal nöronlar, iki kortikal hemisferle ya da subkortikal yapılarla bağlantı kuran uzun menzilli myelinli aksonların ana kaynağı olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, hem eksitatör hem de inhibitör nöronların lokal akson kollateralleri myelinli olabilirler.

2.5. Schwann hücreleri

Schwann hücreleri, periferik sinir sisteminin başlıca nöroglia hücreleridir. Nöronların aksonunu çevreleyen miyelini üretirler ve onların nöral ileti hızını arttırılması için önemlidirler. Nöronların gelişimi sırasında ve yetişkinlerde hasardan sonra meydana gelen aksonal debrisi fagosite ederler.

Olgun periferik sinir sisteminin nöronlarında, Schwann hücreleri miyelin kılıf oluşturan ve oluşturmayan (Remak) Schwann hücreleri olmak üzere iki alt tipe ayrılmaktadır. Miyelin kılıf oluşturan Schwann hücreleri üzerine geniş kapsamlı çok sayıda araştırma bulunmakla birlikte, miyelin kılıf oluşturmayan Schwann hücreleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Schwann hücrelerinin olmadığı periferik sinir sisteminin nöronları; deride, korneada ve kıl foliküllerinin etrafında bulunan ve duysal fonksiyonlarda rol oynayan serbest sinir sonlanmalarıdır. Deride ve kıl foliküllerinde bulunan serbest sinir sonlanmalarının uzunluğu 100 μm'den daha kısadır.



Şekil 8: Miyelin kılıf oluşturan Schwann hücreleri ile birkaç küçük çaplı aksonu çevreleyen Remak Schwann hücreleri. Hazırlayan: Fatih Özen.

Remak Schwann hücreleri birkaç küçük çaplı aksonu çevreler ve Remak demeti oluştururlar. Bu hücreler aksonların desteğini, beslenmelerini ve canlılıklarının korunmasını sağlarlar. Korneal stromayı innerve eden trigeminal sinirlerde hem miyelin kılıf oluşturan Schwann hücreleri hem de miyelin kılıf oluşturmayan Remak Schwann hücreleri bulunur. Korneanın merkezindeki stromal nöronlar miyelin kılıflı olmamalarına rağmen Remak Schwann hücreleri ile desteklenmektedirler. Duysal nöronlar ile Schwann hücreleri arasındaki hücre-hücre adezyonuna, nöron aksonunun üzerinde ve Schwann hücre membranında ifade edilen NCAM, L1CAM, N-Cadherin ve integrin adezyon molekülleri aracılık eder.

Schwann hücreleri, miyelin artıkları temizleyerek ve yeniden miyelin kılıf oluşumunu sağlayarak periferik nöronların rejenerasyonunda aktif rol oynamaktadırlar. Schwann hücrelerinin bu rejenerasyon destekleyici rolü nedeniyle, transplantasyonunun medulla spinalis hasarına karşı tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli olabileceği düşünülmektedir. Kutanöz Schwann hücreleri daha çok duysal nöron rejenerasyonunda rol oynayan NGF, BDNF, VEGF gibi büyüme faktörlerini ifade ederken, ventral kolan Schwann hücreleri ise motor nöronların akson rejenerasyonunu destekleyen GDNF ve pleitrophin gibi faktörleri ifade etmektedir. Ayrıca Schwann hücrelerinin yeniden miyelin kılıf oluşturma mekanizmaları duysal ve motor nöronlarda farklı şekilde gerçekleşebilir.

3. Histopatolojik özellikler

Epilepsi, şizofreni, Alzheimer, Parkinson ve otizm gibi nörodavranışsal ve psikiyatrik patolojiyle ilişkili çok sayıda hastalığın temelinde yatan neokortikal fonksiyonların bozulmasıdır. Ancak nöronların ve nöroglia hücrelerinin birbirleriyle etkileşimi, morfolojileri ve fizyolojik özellikleri yaşamın farklı dönemlerinde değişiklik gösterir. Bu süreçlerde meydan gelen patolojiler çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu bölümde sinir dokusunun histopatolojisi değerlendirilirken farklı yaşam dönemlerindeki morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerde ortaya çıkan anormallikler prenatal ve postnatal gelişim, adölesan, yetişkin dönem ve yaşlanma olarak ayrı dönemler halinde ele alınacaktır.

3.1. Prenatal ve postnatal gelişim

Erken embriyonik dönemde nöral kök hücreler, nöral tüpte nöroepitelial hücreler olarak ve nörogenezin başlangıcında ventriküler bölgede radyal glia olarak bulunmaktadırlar. Nöral kök hücreler aynı zamanda yetişkin insan beyninde çeşitli bölgelerde bulunmaya ve nörogeneze devam eder.

Embriyogenezin erken aşamalarında immun sistem temel rol oynar. İmmun sistem prenatal gelişim sırasında, hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlar. Glutamat, nöral progenitör hücreler olan nöroepitelial hücrelerin proliferasyon için önemlidir. Glutamat düzeyinin aşırı artması eksitotoksisite ile ilişkili olmasına rağmen nöroepitelial hücreler, eksitotoksisiteye karşı özellikle dirençlidirler.

Sıçan nöroepitelial hücrelerinde iyonotrofik ve metabotrofik glutamaterjik reseptörler, Ca artışına neden olsa da in vitro olarak bu hücrelerin apoptozunun artışına neden olmazlar. Glutamat, nöroepitelial hücrelerinin proliferasyonunu eksitotoksisite olmadan kontrol ediyor olabilir. Nöronlar ve astrositler nöroepitelial orijinliyken, mikroglia hücreleri aynı nöroepitelial hücrelerden kökenlenmezler. Eritro-myeloid progenitor hücreler hem mikroglia hücrelerine hem de makrofajlara farklılaşırlar. Sıçanlarda mikroglial migrasyon gestasyonun 9-11. günlerinde meydana gelir. İnsanda ise ilk 2 trimesterde meydana gelmektedir.

Astrositlerin farklılaşmasında IL6 sitokini rol oynar. Progenitor hücrelerde IL6, JAK-STAT sinyal yolağı üzerinden astrosit farklılaşmasını uyarır. Sitokinler sadece progenitor hücrelerin farklılaşması için önemli değildir. Sitokinlerin sinyal yolaklarının bozulması durumunda, nöroepitelial hücrelerin farklılaşmasının engellenmesine neden olurlar. Yeni oluşan nöronlarda, IL6 ailesinin bir üyesi olan kardiyotrofin-1 yüksek düzeyde salgılanır. Astrogliogenez başlamadan önce nöronlar tarafından kardiyotrofin-1 salgılanmasının gerektiği gösterilmiştir. Nörogenez gelişimin erken evresinde meydana gelir ve sıçanlarda gestasyonun 16-19. günlerinde en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Astrogliogenez ise gestasyonel gelişimin sonunda, nöronlar yeterli düzeyde kardiyotrofin-1 salgıladığı zaman başlar.

Mikroglia hücreleri de nöronlar gibi JAK-STAT sinyal yolağı aktivasyonu üzerinden astrosit farklılaşmasına katkıda bulunurlar. Bu yolağın bloke edilmesi astrosit farklılaşmasını azaltmaktadır. In vitro şartlarda nöroepitelial hücrelere mikroglia hücreleri eklendiği zaman progenitor hücrelerden astrosit farklılaşmasının arttığı görülmüştür. Birçok in vitro çalışma mikroglia hücrelerinin merkezi sinir sistemine migrasyonu sırasında amoeboid morfoloji gösterdiğini ve aktif olarak IL6 salgıladıklarını göstermiştir.

Sıçanlarda ilk 10 gün içinde beyin büyümesi ve bölümlere ayrışması belirginleşir. Bu büyümede hem nöral devrelerde, hem de hücresel morfolojilerinde değişiklikler gözlenir. Astrositler ve mikroglia

hücreleri sinaps oluşumunu kolaylaştırarak, bazı sinapsları yok ederek ya da koruyarak bu hücresel değişimlere katkıda bulunmaktadırlar. Gelişimsel süreç aynı zamanda dörtlü sinapsta nöro-immun etkileşimlerinin temelini oluşturur. Nöro-immun dinamiklerin gelişiminde iki önemli konsept vardır:

1. Gelişim sırasında astrosit ve mikroglia hücrelerinin fonksiyonu kendi morfolojik olgunlaşma süreçleriyle sıkı bağlantı içerisindedir.
2. Sitokin ve kemokinler; sinapsların korunması ve yok edilmesinde rol oynayan astrositler ve mikroglia hücreleri için çevresel uyaranlardır.

Astrosit morfolojisinin gelişiminde, cinsiyet farklılıkları gözlenmiştir. Dişilerde morfolojik olgunlaşmanın, erkeklere göre daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Prefrontal kortekste aynı zamanda astrosit gelişiminde de cinsiyet farklılıkları olduğu gösterilmiştir.

Astrositler, sinapsı mikroçevresi içerisinde stabilize eder ve senronize nöron aktivitesini sağlar. Ayrıca nöral devrelerin gelişimine aracılık ederler. Bu nedenle astrosit olgunlaşması, nöro-glial dinamiklerin gelişiminin anlaşılması için oldukça önemlidir. Astrositlerde hücre dışı alandan glutamatın kaldırılması neonatal gelişimi sınırlandırır. Bu hücrelerde ifade edilen 5 tip glutamat taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Glutamat-aspartat taşıycısı (GLAST) ve glutamat taşıyıcı-1 (GLT-1) özellikle astrositler tarafından ifade edilmektedir.

Erken neonatal dönemde GLAST ve GLT-1 çok düşük düzeyde ifade edilirken, postnatal dönemin 10. gününde düzeyleri yükselir. Erken neonatal dönemde, glutamaterjik reseptörler glutamata daha uzun süre maruz kalır ve glutamatın, neokorteksin hücre dışı alanında difüzyonu daha fazladır. Astrositler ve mikroglia hücreleri hücre dışı glutamat düzeyini, nöronal aktivitenin biyogöstergeçi ve olası hücre hasarında immun mobilizasyona yanıt vermek için kullanırlar.

Hücre dışı alana glutamat taşması, sinaptik yeni yapılanma için önemlidir. Ayrıca fazla glutamat difüzyonu, neokorteksin gelişiminde bölgeye özel nöronal devrelerin özelliklerinin gelişiminde rol oynar. Nöronların lokal ağları, erken postnatal gelişim sırasında düşük düzeyde eksitabiliteyi kompanse eder. Böylece olgunlaşmamış sinapslar ve hücre dışı alana glutamaterjik difüzyon, nöronal ve glial hücreler arasındaki etkileşimlerinin sonraki gelişen nöral devre oluşumlarının başlangıcını oluşturur.

Neonatal dönemde amoeboid morfoloji gösteren M1 mikroglia hücrelerinin fonksiyonu fagositoz, proinflamatuar sitokinlerin salgılanması ve proliferasyonudur. Neonatal mikrogliaların bu amoeboid morfolojileri nöronal canlılık için oldukça önemlidir. Mikroglia hücrelerinin dallanma göstererek morfolojilerini değiştirme dönemleri ise kortikal nöronların özellikle kortikospinal motor nöronların apoptoza uğradığı dönem ile paralellik gösterir. Ancak mikroglia hücrelerinin lipopolisakkarid (LPS) ile uyarılması, bu hücrelerin hem sayılarını hem de amoeboid morfolojiye dönüşümlerini arttırır.

Erken gelişim sırasında nöronlarda fraktalkin yüksek düzeyde ifade edilir. Fraktalkin, CXC3CL1 geni tarafından kodlanan bir kemokindir. Mikroglia hücrelerinde bulunan fraktalkin reseptörlerini uyarır ve bu hücrelerin migrasyonunu yönlendirir. Özetle bölgesel farklılaşmanın bu başlangıç aşamaları nöral devrelerin kurulumu için temel oluşturmaktadır. Sinaptik budanma sırasında, yok edilecek sinapslar için oluşturulan immun sinyallere yanıt veren hücreler mikroglia hücreleri ve astrositlerdir.

Hücre dışı alanda glutamatın yüksek düzeyde bulunması, astrositlerin hücre dışı alandan glutamat alımınında ve nöronların vesiküler glutamat taşınımında azalmasına neden olur. Bu durum gelişim sürecinde glutamatın hücre dışı alandaki miktarı ile zıt bir durumdur ve erken gelişim döneminde eksitatör sinaps oluşumu için önemli olabilir. Sinapsların aşırı proliferasyonu ve glutamatın eksitotoksik doğası nedeniyle, bu dönemde glutamatın vesiküler salınımının azalması, eksitotoksisiteye neden olmadan nöronal eksitasyon düzeyinin korunmasında önemli olabilir. Ayrıca bölgesel farklılaşma erkeklerde astrositler ve mikroglia hücrelerinin immun reaktivitesinin oluşumu için önemlidir. Nöronal devrelerde immun düzenlemeye bağlı yeni yapılanma sürecinde, uzun dönemde cinsiyete bağlı sonuçların oluşumunda rol oynar. Erkeklerde şizofrenik semptomların daha erken görülmesinde bu durumun rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda şizofrenili erkeklerde, kadınlara göre daha fazla beyin anormallikleri görülmektedir.

Nöroblastoma

Nöroblastoma, nöral progenitor hücrelerin farklı aşamalarında farklılaşmanın bloke olması sonucu ve çeşitli moleküler ve genetik olayların kombinasyonu sonucu hem benign hem de malignant yapıları içeren heterojen yapıda tümörlerdir. Nöroblastomaların farklı klinik özelliklerinin olmasının başlıca faktörleri, MYCN amplifikasyonu, sayısal ve yapısal kromozomal anormallikler ve nöronların farklılaşma derecesidir.

Nöroblastomada ilk tanımlanan genetik değişim MYCN onkogeninin amplifikasyonudur. Bu tümörlerin sadece %22'sinde bulunur ama önemli bir genetik biyogöstergeçtir. MYCN; c-MYC ve MYCL'nin dahil olduğu heliks-halka-heliks transkripsiyon ailesinin bir parçasıdır. N-myc protoonkogen proteinini kodlamaktadır. Bu protein normal beyin gelişimi için oldukça önemlidir. Merkezi sinir sisiteminin nörogenezi sırasında farklılaşmayı inhibe ederek hücre proliferasyonunun başlamasında rol oynamaktadır.

Nöroblastik tümörler başlıca iki hücresel komponent içermektedir. Bunlar; nöronal kökenli olan nöroblastlar ve glial hücre kökenli olan Schwann benzeri hücrelerdir. Farklılaşmış nöroblastomalarda Ca'ya duyarlı reseptör (CaSR) yüksek düzeyde ifade edilir. CaSR mRNA ifade düzeyi, tümörün farklılaşma düzeyinin anlaşılması için önemli bir biyogöstergeçtir. Farklılaşmamış nöroblastlarda CaSR mRNA ifade düzeyi düşükken, farklılaşmanın artması aynı zamanda CaSR mRNA ifade düzeyinin de artışına yol açmaktadır. In vitro olarak nöronal farklılaşmanın erken fazında retinoik asit verilmesi, CaSR mRNA ifade düzeyini arttırmaktadır. Agresif farklılaşmamış nöroblastomalarda CASR geninin epigenetik mekanizmalarla susturulduğu bulunmuştur.

CaSR, G proteinine bağlı reseptörlerin metabotrofik glutamat reseptör alt sınıfıa aittir. G proteinine bağlı reseptör ailesinde 8 metabotrofik glutamat reseptör alt tipinin yanında $GABA_B$ reseptörü, bazı tat reseptörleri ve GPRC6A da bulunmaktadır. CaSR özellikle GPRC6A ile yüksek homoloji göstermektedir. Her ikisinin amino asit sekanları %31 oranında benzerlik göstermektedir.

Frajil X sendromu

Frajil X sendromu, X kromozomuyla ilişkili genetik bir hastalıktır. Hastalığa FMR1 geni üzerindeki anormallikler neden olmaktadır. Fragile X mental gerilik proteininin (FMRP) primer hedefi diaçilgliserol kinaz kappa (DGKk)'dır. DGKk'nın ifadesinin kaybı Fragile X sendromunun oluşmasına neden olmaktadır. Memelilerde DGK paralogları 5 alt aileye ayrılmaktadır. Bunlar; Tip I (a, β, γ), Tip II (η, k, d), Tip III (e), Tip IV (z, i) ve Tip V (q)'dir. Diaçilgliserol kinaz kappalar en fazla merkezi sinir sistemi tarafından ifade edilmektedirler. Bununla birlikte, immun sistem hücreleri tarafından da DGKa ifade edilmektedir.

Fenotipinde gözlemlenen önemli özellikleren biri nöronlarda anormal şekilli dendritik dikenlerin bulunmasıdır. Dendritik dikenler, dendritik dalların sinaps oluşturmak için ortaya çıkan küçük zar çıkıntılarıdır. Fragile X sendromunda görülen anormal şekilli dendritik dikenlerin oluşmasında da FMR1 geninin rol oynadığı düşünülmektedir.

Dendritik diken anormallikleri, sinaptik plastisitenin çeşitli formlarında bozukluğa neden olmaktadır. Çünkü oldukça dinamik ve aktince zengin yapılardır ve nöronal plastisitede anahtar rol oynar. Dendritik diken sayısındaki değişiklikler, büyüklüğü ve şekli eksitatör sinaptik iletinin dayanıklılığını etkilemektedir. Dendritik dikenlerin yapısındaki değişimler, öğrenme ve bellek süreçleri için önemlidir.

Morfolojik olarak dendritik dikenlerdeki anormallikler ilk kez Down sendromlu hastalarda gözlemlenmiştir. Aynı zamanda otizm spektrum bozukluğu, Alzheimer, şizofreni hastalalıklarında da diken anormallikleri görülmektedir. Fragile X sendromunda dendritik dikenler daha ince, uzun ve yoğundur. Bu değişimler sinapsların stabilitesini bozmaktadır. Dendritik dikenlerde meydana gelen bu değişimlerin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Olası nedenlerinden birinin lokal protein sentezindeki değişimler olduğu düşünülmektedir. Nöronlardaki lokal protein sentezi mekanizması ve hücre iskeletinin düzenlenme mekanizmaları 3. bölümde ele alınmıştır.

Retinitis pigmentoza

Retinitis pigmentoza, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Genellikle fotoreseptörlerin yapısal ya da fonksiyonel olarak bozulmasına neden olan gen bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Retinitis pigmentoza başlangıçta fotoreseptörlerde başlamasına rağmen daha sonra retina dışında da dejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir. Şuana kadar 238 gen ve 278 ayrı gen bölgesinin, retinal dejenerasyona dahil olduğu gösterilmiştir.

Retinitis pigmentozanın çeşitli etyolojilere sahip farklı formları bulunmaktadır. Bunlardan bazıları: retinal pigment epitelyumundaki anormallikler, ABCR geni ve ATP bağlayan kaset bozuklukları, tirozin kinaz reseptörlerinde bozukluklar, çok sayıda siliyopatiler ve transport bozuklukları, transducin ve arrestin anormallikleri, rodopsin işlevinde ve iletiminde bozukluklar, koni cGMP fosfodiesterazda bozukluklar, metabotrofik glutamat reseptörlerinde bozukluklar ve sinyalizasyon ile ilşkili genlerde bozukluklardır.

Retinal dejeneratif hastalığın sadece duysal retina üzerine etki ettiği bilgisi halen yaygın olan ve doğru olmayan bir kanıdır. Duysal koni ve basillerin nöral retinaya girdilerinin kaybı, deafferentasyon oluşturur. Nöral retinal deafferentasyondan kaynaklanan moleküler düzeyde yeniden şekillenmeyi ve progresif nöronal dejenerasyon oluşumunu kaçınılmaz hale getirir. Bu hastalıkta meydana gelen yeniden şekillenme 3 fazdan oluşur. Birinci fazda, fotoreseptör stresinin erken döneminde ortaya çıkan biyobelirteçlerinin karakterize edildiği predejenerasyon dönemidir. İkinci fazda dış nuklear tabakadaki glial, yeniden şekillenmeyle eşlik eden fotoreseptör kaybının olduğu dönemdir. Üçüncü fazda, retinanın kendini koruma mekanizması olarak otuzdan fazla farklı modifikasyonun dahil olduğu, uzun süreli nöronal, glial ve vaskular yeniden şekillenmenin meydana geldiği dönemdir. Bu modifikasyonlardan bazıları: nöronal hücre ölümü, nöronlarda morfolojik değişiklikler ve migrasyon, de novo nöritogenez, mikronöroma oluşumu, ağ şebekesinin yeniden düzenlenmesi, glial metabolizması ve formunda değişiklikler ve nöral retinanın retinal pigment epitelyumunun invazyonudur.

Retinitis pigmentosanın gelişimi aynı zamanda koni canlılık derecesine bağlıdır. Nöral retinanın agresif yeniden şekillenmesi sırasında, Faz II'den Faz III'e geçişin önemli belirteci konilerin azalmasıdır. Konilerin korunduğu retinis pigmentosada, canlı konilerin oluşturduğu adalarda bir şekilde yeniden şekillenme ve hücre ölümü gecikir. Bu koniler halen canlı olmasına rağmen opsin ifadesi yetersiz ve ışığa karşı yanıtsızdırlar.

3.2. Adölesan dönem

Adölesan dönem kendi içinde erken, orta ve geç adölesan dönemleri olmak üzere 3 aşamaya ayrılmaktadır. Bu dönemlerle ilgili yapılan araştırmalar daha çok orta adölesan bölümü kapsar. Ancak önemli gelişimsel değişiklikler adölesan döenmin tüm aşamalarında görülmektedir. Adölesan dönem boyunca prefrontal korteksin, diğer beyin bölgeleriyle bağlantıları hızlı yayılım gösterir. Bundan sonraki ikinci majör gelişimsel dönem büyük ölçüde sinaptik budama yapıldığı dönemdir. Bağlantısallıktaki bu durum, limbik sistem üzerinde inhibitör kontrolün gelişimi ve eksitatör glutamaterjik reseptörlerin azalması ile paralellik gösterir.

Glutamaterjik NMDA reseptörlerinin yoğunluğu erken adölesan dönemde oldukça fazladır, yetişkin döneme kadar ise dereceli olarak azalmaktadır. Geçici olarak aşırı ifade edilen glutamaterjik sinapslara, aktiviteye bağlı sinaptik yeni yapılanma ve bunun fonksiyonel olarak immun sinyaller aracılığıyla düzenlenmesi eşlik eder. Olgun nöronal devrelerin sağlamlaşması dörtlü sinapsta nöron, astrositler ve mikroglia hücreleri arasındaki etkileşimi arttırır.

Nöronal bağlantısallıktaki olgunlaşmanın oluştuğunun önemli bir biyogöstergeci, proinflamatuar bir enzim olan siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimidir. Bu enzim aynı zamanda prostaglandin endoperoksit sentaz 2 enzimi olarak da bilinmektedir. Bu enzim, prostaglandin H2'nin sentez yolağında önemli rol oynar. Astrositler tarafından salgılanan ve hücre iskeletini şekillendiren Ca bağlayan proteinin (S100β), nanomolar düzeydeki konsantrasyonu nörotrofik etki gösterir, aynı zamanda astrosit proliferasyonunu ve astrositler tarafından glutamat alımı uyarır. Ayrıca hücre canlılığının korunmasını

arttırır. S100β proteininin mikromolar konsantrasyonu ise mikroglia hücrelerinde proinflamatuar sitokinlerin salınımına neden olan sinyal yolaklarını aktive eden reseptörlerini uyarır. Bu konsantrasyonu aynı zamanda nöronal apoptoza yol açar ve hem mikroglia hücrelerinden hem de astrositlerden NO salınımını arttırır. Yüksek konsantrasyonda S100β, mikroglia hücrelerinde COX-2, IL1β ve TNFa gen ifadesini artmasına neden olmaktadır.

Nöronlar, astrositler ve mikroglia hücrelerinin aralarındaki etkileşimlerinin artması, adölesan dönemde mikroglial P2X ve P2Y purinerjik reseptörlerin çeşitli alt tiplerinin ifadelerinin yükselmesine bağlıdır. Glutamaterjik eksitasyon, astrositlerde hücre içi Ca akışını uyarır. Bu durum, astrositler tarafından ATP salınımına neden olur. ATP'nin bu etkileşimdeki rolü ise mikroglial purinerjik nöronları uyarmaktır. ATP'nin astrositler aracılığıyla salınımı, mikroglia hücrelerindeki P2Y reseptörlerini aktive eder. Bu etkileşim de, astrositler ve mikroglia hücreleri arasındaki iletişimi sağlar.

Astrositler tarafından salınan hücre dışındaki ATP, aynı zamanda mikroglial hücrelerin morfolojilerinin değişerek dallanmalarını sağlar ve dörtlü sinaps yapısıyla sinaptik kontağını kolaylaştırır. Adölesan dönem, mikroglia hücrelerinde purinerjik reseptörlerin en yüksek düzeyde ifade edildiği dönemdir. Bu dönemdeki mikroglia hücreleri, prenatal ve postnatal dönemdeki mikroglia hücrelerinden farklı olarak, astrositler tarafından ATP salınımına özellikle duyarlıdır. Mikroglia hücrelerinin bu özelliği astrositler ile mikroglia hücreleri arasındaki etkileşimde bir köprü oluşmasını sağlar.

Mikroglia hücreleri ve astrositler, cinsiyet hormonları reseptörlerini ifade ederler. Adölesan dönemdeki seksüel olgunlaşma süreci, dörtlü sinaps yapısında cinsiyet dimorfizmi ve nöro-immun etkileşimi için önemli bir dönemdir. Bundan önceki dönemde erkeklerdeki mikroglialar daha yüksek düzeyde amoeboid morfoloji gösterirken, dişilerdeki mikroglia hücreleri dallanmış morfoloji göstermektedirler. Adölesan dönemde ise tam tersine kadınlarda amoeboid morfoloji gösteren mikroglia hücreleri daha fazladır. Glutamaterjik sinyalizasyonunda eksitatör yapılanma ve eksitotoksisite arasındaki denge çok önemlidir. Kadınlar bu dönemde glutamaterjik sinyallere daha duyarlı olabilirler. Hücre dışı glutamat artarsa M1 ya da proinflamatuar fenotip daha kolay artar. Bu dönemde cinsiyet dimorfizmi kadınlarda sıklıkla duygudurum bozukluklarının bu dönemde başlamasına katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir.

Şizofreni

Şizofreni popülasyonun %0.66'sını etkileyen en yıkıcı mental hastalıklardan biridir. Bu mental hastalığın semptomları tipik olarak adölesan dönemin sonunda gelişir. Hastalarda görülen semptomlar pozitif, negatif, kognitif ve depresif semptomlar olmak üzere 4 grupta kümelenirler.

Şizofreninin hipo-glutamaterjik hipotezi, NMDA reseptörlerinin antagonizminin bazı bazı kognitif semptomların gelişmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Minocycline antibiyotiği indirekt olarak NMDA reseptörlerine etki edebileceği düşünülmektedir. Bunun olası mekanizması; Minocycline antibiyotiğinin, M1 mikroglial hücrelerinin M0 ya da M2 mikroglial hücrelerine dönüşümüne neden olabileceği düşünülmektedir. Post-mortem çalışmalar şizofreni hastalarında amoeboid M1 mikroglial hücrelerin arttığını göstermişlerdir. Minocycline aynı zamanda seçici olarak M1 fenotipine mikroglial polarizasyonu inhibe eder. Bu çalışmalar M1 mikroglial fenotipin M2 ya da M0'a dönüşümü, immun sistemle ilişkili hastalıklar için önemli bir törapatik hedef olabileceğini göstermektedir. Posterior pariyetal korteksin fonksiyonel organizasyonu farklı kognitif fonksiyonlarda yüksek organizasyonlu motor kontrolün nöral temeli için önemlidir.

3.3. Yetişkin dönem

Yetişkin beyini, gelişimsel stabilite ve deneyime bağlı plastisite ile karakterize olan bir dönemdir. Dörtlü sinaps yapısında mikroglia hücreleri daha çok dallanmış morfoloji gösterirler. Astrositler ise iyonik ortamın korunması ve sinaptik aralıktan glutamatın kaldırılmasını sağlar. Yetişkin beyinde glial hücrelerin iki önemli özelliği vardır:

1. Proinflamatuar sitokinler düşüktür,

2. Glutamaterjik ileti hücre dışı alanda düşük düzeylerde ama sıkı bir şekilde düzenlenir.

Prefrontal kortekste, proinflamatuar sitokinlerin düzeylerinin daha düşük olması, bu bölgeyi, diğer beyin bölümlerine göre LPS'ye yanıt oluşturmasında azalmaya yol açar. Prefrontal korteksin bu özelliği, yüksek kognitif fonksiyonların düzenlenmesinin kolaylaşmasını sağlamaktadır.

Yetişkin beyinde mikroglia hücrelerinin, hücre gövdesi çok az hareket ederken, dallanmaları oldukça hareketlidir ve dakikalar içerisinde bir sinapsa tamamlanarak dörtlü sinaps yapısı oluşturabilirler. Mikroglia hücreleri, aktivasyona bağlı olarak aktif bir şekilde sinapsı modifiye edebilme özellikleri vardır. Örneğin görsel kortekste, ışık uyarısı mikroglia hücrelerinde dallanmalarını ve ince dendritik dikenlerini oluşturmalarını arttırırken, ışık uyarısının kesilmesi mikroglia hücrelerinin hemen daha amoeboid morfoloji göstermelerine neden olur.

Prefrontal kortekste, nöral aktivite için mikroglia hücrelerinin hızlı adaptasyonu, çalışma belleği gibi yüksek organizasyonlu kognitif fonksiyonlarının gerçekleşmesi için önemli olabilir. Prefrontal kortekste NMDA reseptörlerinin eksitasyonu, çalışma belleği sırasında seçici eksitasyonun korunması için önemli olabileceği düşünülmektedir. Mikroglia hücrelerinin seçici olarak, NMDA reseptör yanıtının süresi ve amplitüdünü güçlendirdiği çeşitli hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir. Diğer yandan astrositler ile mikroglia hücreleri arasında iki yönlü iletişimin de olduğu gösterilmiştir. Ancak bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Nörogenez

Nörogenez; nöral kök hücre ya da progenitor hücrelerden yaşam boyu nöral hücre tiplerinin üretimidir. Geçtiğimiz yüzyılda başlayan bu yeni bakış; yetişkin beyininin, yeni nöron üretimi kapasitesinin olmadığı dogmasını değiştirmiştir. Kemirgenlerde yetişkin nöral progenitor hücrelerin varlığı 1960 yıllardan itibaren rapor edilmiştir. İnsanda yetişkin nörogenez, 1998 yılında hipokampüste bromodeoksiuridin (BrdU) metodu kullanılarak gösterilmiştir. İnsan nörogenez çalışmaları postmortem beyin dokularında immunişaretleme metodlarıyla astrositler için GFAP, nöronlar için NeuN, kalbindin, doublecortin (DCX), Ki67 ve Nestin kullanılarak yapılmaktadır. Yetişkin beyinde nöron üretiminin devam edip etmediğinin analizi için yeni aktive olmuş nöronların biyobelirteci olarak bilinen genler Arc, Fos ve Egr1 (Zif268)'dir.

Normal şartlarda yetişkin nörogenezi, dentat girusun subgranüler bölge ve lateral ventriküllerin subventrikuler bölgesinde görülmektedir. Subgranüler bölgedeki nöronlar, dentat girustaki granül hücrelerinin nöral ağına dahil olabilirler. Hatta, yeni oluşan yetişkin dentat granül hücrelerinin, hipokampüse bağlı öğrenme ve bellekle ilgili fonksiyonlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Dentat girusta Tip-1 ve Tip-2 olmak üzere iki progenitor hücre grubu bulunmaktadır. Tip-1 nöral progenitor hücrelerin ifade ettiği endojen biyobelirteçleri nestin, GFAP ve Sox2'dir. Bu hücreler astrosit biyogöstergeci olan GFAP ifade etmelerine rağmen morfolojik ve fonksiyonel olarak olgun astrositlerden farklıdırlar. Tip-2 progenitor hücreler ise Sox2 ifade ederler. Tip-2 progenitor hücreleri, dentat girusta astrositlere ve granül hücrelerine farklılaşırlar. Bu hücrelerin Alzheimer hastalığının erken fazında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Dentat granül hücreleri morfolojik ve fizyolojik olgunlaşma süreçlerinde rol oynar. Olgunlaşma sırasında, yeni hücreler, lokal ara nöronlardan ve entorinal korteksten afferent inputlar alırken, efferent çıktıları yosunsu (mossy) fibriller ile CA3 pramidal nöronlara ve hilusa gönderir. Başlangıçta bu sinapslar gama amino butirik asit (GABA) tarafından depolarize edilir. Dolayısıyla dentat girus, güçlü bir GABAerjik inhibisyon ile inhibe edilir. GABA nörotransmitterı, kök hücre aktivasyonu ve nöroblast canlılığını düzenleyerek hipokampal nörogenezinde önemli rol oynar.

Subgranüler alandaki nöral progenitor hücreler, vaskularizasyonla yakından ilişkilidir. Kanda bulunan Büyüme Farklılaşma faktörü 11'in (GDF11) yeni damar oluşumu ve nörogenezi arttırıcı etkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca yapılan çalışmalarda, endotel hücrelerinden sentezlenen ve anjiyogenez-

de rol oynayan önemli faktörlerden biri olan vaskular endotelial büyüme faktörü (VEGF) subgranüler alanda, nörogenezi arttırdığı gösterilmiştir. Hipokampüste egzersizin neden olduğu nörogenez, VEGFR2/Flk-1 sinyal yolağı üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. VEGF faktörünün bloke edilmesi, egzersizin neden olduğu nörogenezi durdurduğu bulunmuştur.

Yetişkin hipokampal nörogenez artışının, anksiyete ve depresyon benzeri davranışları azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar, yeni oluşan yetişkin nöronların, hipokampüse bağlı fonksiyonlara katkıda bulunduğunu göstermektedir. Alzheimer ve Parkinson gibi yaşlanmayla ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda hipokampal nörogenezin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle beyinin yaşlanmasını geciktirme ve bu hastalıkların tedavisi için araştırmavıların ilgi odağı olan bir konudur.

Memelilerde genel olarak yetişkin nörogenezi, çok sayıda intrinsik ve ekstrinsik faktörler tarafından düzenlenen dinamik bir süreçtir. Son yapılan çalışmalar egzersizin nöral progenitor hücrelerin olgunlaşması, canlılığı, farklılaşması ve proliferasyonunu düzenlediğini göstermiştir. Egzersiz, nöral aktivitenin artışına bağlı olarak artan glikoz ihtiyacını desteklemek için, astrositlerde glikoz taşıyıcı 1 (GLUT1) ifadesini arttırıyor olabilir.

3.4. Yaşlanma

Yaşlı beyin, düşük düzeyde inflamasyon ve etkin olmayan akut immun yanıt ile karakterizedir. Yaşlanmanın bu özellikleri, astrositler, mikroglia ve nöronlar tarafından paylaşılan dörtlü sinapsta, hücresel plastisite ve adaptasyon becerilerinde zayıflamanın olduğunu göstermektedir. Yaşlanan beyinde aynı zamanda glutamaterjik nöron sayısında azalma görülmektedir. Bu durum yaşlanmanın, sadece beyinin inflamatuar süreçlerinde değil aynı zamanda prefrontsal korteksteki glutamaterjik nöronlara bağlı yüksek kognitif fonksiyonlarda da zayıflamaya yol açmaktadır.

Prefrontal korteks yaşlanmaya karşı özellikle duyarlıdır. Yaşlanma prefrontal kortekse bağlı davranışlarda eksiklikler dışında, aynı zamanda hücresel dinamiklerde de değişikliklere yol açmaktadır. Bu hücresel değişiklikler içerisinde, yaşlı popülasyonda prefrontal korteks içinde, glutamaterjik nöronlarda, nöronal fonksiyon bozuklukları olduğu bilinmektedir. Glutamaterjik nöronlar çalışma belleği gibi yüksek organizasyonlu kognitif fonksiyonlarda rol oynaması nedeniyle, bu nöronların fonksiyon kaybı, yüksek organizasyonlu kognitif süreçlerin zayıflamasına neden olmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, nöronlarda görülen fonksiyon kayıplarının dışında, aynı zamanda astrositlerde ve mikroglia hücrelerinin morfolojisinde ve fizyolojisinde de yaşlılıkla ilişkili değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan modelleme çalışmalarında, yaşlı deneklerde medial prefrontal kortekste glutamat bazal düzeyinde değişiklik olmadığı bulunmuştur. Ancak glutamaterjik tonusdaki azalma, morfolojik değişikliklerle paralel olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerden en önemlisi, piramidal nöronların dendiritik kollarında ve dendiritik diken yoğunluğunda azalmadır. Çalışmalarda erkeklerde nöronların dendiritik kollarında ve dendiritik diken yoğunluklarının, dişi sıçanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Omurgalılarda yapılan çalışmalarda piramidal hücrelerin aksospinöz sinapslarındaki ince dendritik dikenlerin 1/3'ünün kaybı özellikle öğrenmedeki zayıflamaya yol açar. Bu dendritik dikenler, mantar dendritik dikenlerine göre daha incedir. Ayrıca orta yaşlı sıçanlarda prefrontal korteksteki piramidal nöronların dendritik dikenlerinin %20, yaşlılarda ise %30 azalma gözlenmiştir. İnce ve mantar dendritik dikenler farklı reseptör dinamiklerine sahiptirler. Mantar dendritik dikenlerde büyük, stabil ve baskın olarak AMPA reseptörleri bulunur. Oysaki ince dendritik dikenlerde NMDA reseptörleri daha yoğun olarak bulunmaktadır. Yaşlanma sırasında NMDA reseptörlerinde azalma görülür. Bu azalmada, ince dendritik diken yoğunluğundaki azalma rol oynuyor olabilir.

Yaşlanmayla birlikte, mikroglia hücrelerinin fagositik fonksiyonlarındaki zayıflama aynı zamanda β-amiloid plakların temizlenmesinde de yetersizliğe neden olmaktadır. Bununla birlikte frontal kortekste, astrosit sayısında ve büyüklüğünde artış görülür. GFAP ve S100β proteinlerinin düzeyleri artar. Bu konuda yapılan çalışmalar, GFAP proteininin aynı zamnda subkortikal alanlarda da arttığını gös-

termiştir. GFAP proteini, reaktif astrositin en güvenilir biyogöstergecidir. GFAP proteinindeki bu artış, astrositin reaktif ve proinflamatuar fenotipi ile ilişkilidir. Ancak yeni geliştirilen metodlar astrosit morfolojisinin çok kompleks olduğunu ve yalnızca GFAP işaretlemenin yeterli olmadığını göstermektedir.

S100β proteininin ifadesi ise daha komplekstir. Bununla birlikte hem GFAP hem de S100β'nın artmış düzeyleri nöronal hasarla ve reaktif astrositlerle ilişkilidir. Mikroglial hürelerden IL1 sekresyonu, S100β proteininin ifadesini arttırabilir. Yaşlanma döneminde, astrosit morfolojisinin düzenlenmesinde mikroglia hücreleri önemlidir. Bu dönemde, astrositlerde reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasının, nöral nörodejenerasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Farelerle yapılan başka bir modelleme çalışmasında, dişi farelerde hipokampüsün dentat girusunda yaşlanmanın, astrosit ve mikroglia hücrelerinin sayısında artışa neden olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, dişilerin tüm yaşlarında ortalama %25-40 oranında daha fazla hipokampal astrositlerin ve mikroglia hücrelerinin sayısının, erkeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar kadınların yaşla ilişkili olarak, astrositlerinin ve mikroglia hücrelerinin hasarlanmasına daha duyarlı olduklarını göstermektedir. Prefrontal korteksteski glial hücrelerde yaşlanma ve cinsiyet arasındaki etkileşimlerinin anlaşılması birçok hastalığın altında yatan mekanizmasının anlaşılması için önemlidir.

Prefrontal kortekse bağlı kognitif fonksiyon boukluklarının görüldüğü otizm, duygudurum bozuklukları, epilepsi ve Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalık, birbirlerinden bağımsız bir şekilde immun ve glutamaterjik düzenlenme bozukluklarıyla karakterize edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda araştırmacılari dörtlü sinapsın elemanlarını oluşturan nöronlar, astrositler ve mikroglia hücreleri arasındaki nöro-immun etkileşimler sırasında sitokinler ile glutamatın arasındaki ilişkinin, plastisite ve nörotoksisitedeki rolüne yoğunlaşmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıklar

Eksitotoksisite, Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıkların başlıca oluşum mekanizmalarından biridir. Fare modellerinde yapılan deneysel çalışmalarında, yüksek nöronal aktivasyonun, nöronlarda apoptotik hücre ölümünü tetiklediği gösterilmiştir. Astrositlerde glutamat taşıyıcısı olarak görev yapan GLT1'in downregülasyonunun Huntington ve Alzheimer hastalıklarının genel özelliklerinden biri olduğu bulunmuştur. Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığında GLT1 ifadesinin eksikliği motor nöronlarının dejenerasyonunun nedenlerinin biri olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez, ALS hastalarının serebrospinal sıvısında glutamat düzeyinin anormal yüksek düzeyde bulunması ile desteklenmektedir. Ayrıca R6/2 Huntington fare modelinde GLT1'in upregülasyonunun striatal glutamat alımını normalize ettiği gösterilmiştir.

Nörodejeneratif hastalıklar için aynı zamanda Ca homeostazının korunması da oldukça önemlidir. Hücre dışı alanda Ca konsantrasyonunun artışı, sinaptik iletide, nöronlara Ca girişini arttırarak eksitotoksisiteye yol açmaktadır. Ca homeostazının düzenlenmesinde Ca homeostaz modülatörü 1 (CALHM1) ve Na/Ca değiştiriciler (NCX), düzenleyici rol oynamaktadırlar ve bu proteinlerin Alzheimer hastalığı ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Astrositler tarafından glutamat, D-serin ya da ATP gibi gliotransmitterların salınımının Ca aktivasyonuna bağlı olması, patolojik şartların oluşum nedenlerinden biridir.

Kalsiyum sinyalizasyonuna katılan çom sayıda astroglial kanallar bulunmaktadır. Bu kanallar: geçici potansiyel kanalları (TRPC), NCX, voltaj kapılı Ca kanalları, iyonotrofik Ca'ya geçirgen kanallar, depo oluşturucu kanallar (SOC)' dır. Bunların yanı sıra fosfolipaz C/ inositol trifosfat reseptör 2 (PLC/ IP3R2)'ye bağlı mekanizmalar aracılığıyla hücre içi depolardan Ca salınımı yapılmaktadır.

Alzheimer hastalığında, fosfotaz kalsinörinin Ca'ya bağlı patolojik aktivasyonu, aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) transkripsiyon faktörünü aktive etmektedir. NFAT aktivasyonunun inflamasyona yol açan genlerin ifadesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu yolak Parkinson gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkili olabilir. Ancak farklı bir çalışmada NFAT aktivasyonunun Huntington hastalığında protein agregasyonunu engellediği gösterilmiştir.

Huntington ve Parkinson hastalığında hücre dışı K düzenlenmesinin bozulduğu rapor edilmiştir. Alzheimer hastalarının postmortem dokularında yapılan bir çalışmada K konsantrasyonu ile ilgili anlamlı bir sonuç bulunmazken, K konsantrasyonu ile β-amiloid plak agregasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Huntington fare modeliyle yapılan deneysel bir çalışmada astrosit K alımından sorumlu başlıca K kanalı olan Kir4.1'in downregüle olduğu gösterilmiştir.

Mikroglia hücrelerinin neden olduğu nöroinflamasyon, Alzheimer hastalığının gelişiminin erken ve geç dönemlerine katkıda bulunmaktadır. Alzheimer fare modellerinde yapılan çalışmalarda, mikroglia hücrelerinin C1q ve C3 sinyali üzerinden, aşırı sinaps kaybını tetiklediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise Huntington hastalığında striatal astrositlerin membran yapısının değiştiği ve Kir4.1 K iyon kanallarının daha düşük düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu durumun nöronal ekstibilateyi arttırdığını ve fonksiyon bozukluklarına yol açtığı düşünülmektedir.

Parkinson hastalığı, tremor, rijidite ve akinezinin yanısıra postural instabilite ile karakterize edilmektedir. Bu hastalığın patolojik özellikleri; nigrostriatal dopamin nöronlarının kaybı ve mikroglial hücrelerinin aktivasyonudur. Nöronlar tarafından salınan a-sinüklein proteini, mikroglia hücrelerini farklı derecelerde aktive etmektedir.

Yaşlanma, Parkinson hastalığının başlıca risk faktörlerinden biridir. Ancak, bu hastalığın altta yatan moleküler mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar, protein agregasyonu, mitokondrial disfonksiyon, Endoplazmik retikulum stresi, nöroinflamasyon ve büyüme faktörlerinin düzeyinin azalmasının nörodejenerasyona ve katkıda bulunduğu ve Parkinson hastalığında anahtar rol oynadıklarını göstermektedir. Gen mutasyonlarının neden olduğu ailesel Parkinson hastalığında a-sinüklein ve E3 ubiquitin ligaz, Parkin gibi proteinlerinin rol oynadığı bulunmuştur.

Parkinson hastalığında a-sinüklein proteininin diğer proteinlerle oluşturduğu komplekse Lewy cismi denmektedir. Lewy cismi özellikle ortabeyindeki dopaminerjik nöronlarda bulunmaktadır. Ancak bu protein birikiminin moleküler mekanizması ve Parkinson hastalığındaki henüz tam olarak açık değildir.

Otofajide fonksiyon bozukluğu, ubiquitin-proteozom sistem, ER stresi ve hücre sinyal yolaklarındaki değişimler ile proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonundaki değişiklikler, protein birikimi süreçlerine ve dopamin nöronlarının dejenerasyonuna katkıda bulunuyor olabilirler. Substantia nigrada dopamin nöronlarının dejenerasyonu ve daha sonra da kaybı, Parkinson hastalığında beyinde dopamin düzeyinin azalmasına neden olmaktadır.

c-Abl (ABL1), Abelson sıçan lösemi virüs onkogeninin homoloğudur. Hücrenin nukleus ve sitoplazmasında bulunan tirozin kinazın Abl ailesine aittir. c-Abl, çoğu hücre tarafından ifade edilir ve hücrede fosforilasyon reaksiyonlarına katılır. Ayrıca, protein etkileşimlerinin de önemli bir parçasıdır. Bu nedenle c-Abl, hücre büyümesi, motilitesi, hücre iskeleti dinamikleri, reseptör endositozu, DNA onarımı, hücre canlılığı ve otofaji gibi birçok fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hücrede c-Abl aynı zamanda hücre dejenerasyonuna yol açabilecek reaktif oksijen türleri arttığı ve DNA hasarı meydana geldiği zaman aktive edilir.

Post mitotik nöronlarda c-Abl'nin aktivitesi hücre iskeletinin düzenlenmesi, nörit büyümesi, nöronal plastisite ve hücresel stresin kontrolü için gereklidir. Deney hayvanları ile yapılan Parkinson hastalığı modeli çalışmalarında, c-Abl'nin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Bunu destekleyen farklı bir çalışmada Abl gen delesyonunun, N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidroyridin (MPTP) nörotoksinin, Parkinson hayvan modelinde, dopaminerjik nöronları koruduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Allaway KC, Machold R. (2016). Developmental specification of forebrain cholinergic neurons. Dev Biol pii: S0012-1606(16)30599-1. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.11.007
2. Ammassari-Teule M. (2016). Is structural remodeling in regions governing memory an univocal correlate of memory? Neurobiol Learn Mem. 136:28-33. doi: 10.1016/j.nlm.2016.09.007.
3. Ansen-Wilson LJ, Lipinski RJ. (2016). Gene-environment interactions in cortical interneuron development and dysfunction: A review of preclinical studies. Neurotoxicology. 2016 Dec 5;58:120-129. doi: 10.1016/j.neuro.2016.12.002.
4. Bandler RC, Mayer C, Fishell G. (2016). Cortical interneuron specification: the juncture of genes, time and gepmetry. Curr Opin Neurobiol.42:17-24. doi: 10.1016/j.conb.2016.10.003
5. Battaglia-Mayer A, Babicola L, Satta E. (2016). Parieto-frontal gradients and domains underlying eye and hand operations in the actionspace. Neuroscience. 334:76-92. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.07.009.
6. Berryer MH, Chattopadhyaya B, Xing P, Riebe I, Bosoi C, Sanon N, Antoine-Bertrand J, Lévesque M, Avoli M, Hamdan FF, Carmant L, Lamarche-Vane N, Lacaille JC, Michaud JL, Di Cristo G. (2016). Decrease of SYNGAP1 in GABAergic cells impairs inhibitorysynapse connectivity, synaptic inhibition and cognitive function. Nat Commun. 7:13340. doi:10.1038/ncomms13340
7. Beuter S, Ardi Z, Horovitz O, Wuchter J, Keller S, Saha R, Tripathi K, Anunu R, Kehat O, Kriebel M, Richter-Levin G, Volkmer H. (2016). Receptor tyrosine kinase EphA7 is required for interneuron connectivity at spesific subcellular compartments of granüle cells. Sci Rep. 6:29710. doi: 10.1038/srep29710.
8. Böhm UL, Wyart C. (2016). Spinal sensory circuits in motion. Curr Opinion Neurobiol, 41:38-43.
9. Brock JA, McAllen. (2016). Spinal cord thermosensitivity: An afferent phenomenonç Temparature. 3(2): 232-239.
10. Burns JC, Stone JS. (2016). Development and regeneration of vestibular hair cells in mammals. Semin Cell Dev Biol. pii: S1084-9521(16)30354-8. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.11.001.
11. Cheah M, Fawcett JW, Haenzi B. (2016). Differential regenerative ability of sensory and motor neurons. Neurosci Lett. pii: S0304-3940(16)30843-6. doi: 10.1016/j.neulet.2016.11.004.
12. Cho WH, Barcelon E, Lee SJ. (2016). Optogenetic Glia Manipulation: Possibilities and Future Prospects. Exp Neurobiol. 25(5):197-204.
13. Choi G, Hwang SW. (2016). Modulation of the Activities Ion Channels by Fatty Acid-Derived Pro-Resolvents. Front Physiol. 8;7:523.
14. Dallérac G, Rouach N.(2016). Astrocytes as new targets to improve cognitive functions. Prog Neurobiol. 144:48-67. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.003.
15. Dasen JS. (2016) Master or servant? Emerging roles for motor neurosubtypes in the construction and evolution of lokomotocircuits. Curr Opin Neurobiol. 42:25-32. doi: 10.1016/j.conb.2016.11.005
16. De Luca A, Cerrato V, Fucà E, Parmigiani E, Buffo A, Leto K. (2016). Sonic hedgehog patterning during cerebellar development. Cell Mol Life Sci. 73(2):291-303. doi: 10.1007/s00018-015-2065-1.
17. Dec K, Łukomska A, Maciejewska D, Jakubczyk K, Baranowska-Bosiacka I, Chlubek D, Wąsik A, Gutowska I. (2016). The Influence of Fluorine on the Disturbances of Homestasis in the Central Nervous System. Biol Trace Elem Res.
18. Gerfen CR, Economo MN, Chandrashekar J.(2016). Long distance projections of cortical pyramidal neurons. J Neurosci Res. doi: 10.1002/jnr.23978.
19. Halliwell RF. (2016). Electrophysiological properties of neurons derived from human stem cells and iNeurons in vitro. Neurochem Int. 2016 Oct 11. pii: S0197-0186(16)30369-2. doi:10.1016/j.neuint.2016.10.003.
20. Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, Watt CB, Marmor M, Marc RE. (2016) Retinal remodeling in human retinitis pigmentosa. Exp Eye Res. 150:149-65. doi: 10.1016/j.exer.2016.03.018.
21. Kim K, Kim JH, Song YH, Lee SH. (2016). Functional dissection of inhibitory microcircuits in the visual cortex. Neurosci Res.
22. Lindholm D, Pham DD, Cascone A, Eriksson O, Wennerberg K, Saarma M. (2016). c-Abl Inhibitors Enable Insights into the Pathophysiology and Neuroprotection in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 26;8:254.
23. Ma CL, Ma XT, Wang JJ, Liu H, Chen YF, Yang Y. (2017). Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. Behav Brain Res. 317:332-339. doi: 10.1016/j.bbr.2016.09.067.
24. Macht VA. (2016). Neuro-immune interactions across development: A look at glutamate in the prefrontal cortex. Neurosci Biobehav Rev. 71:267-280. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.039.
25. Mateo-Lozano S, García M, Rodríguez-Hernández CJ, de Torres C. (2016). Regulation of Differentiation by Calcium-Sensing Receptor in Normal and Tumoral Developing Nervous System. Front Physiol. 7:169. doi: 10.3389/fphys.2016.00169.
26. Micheva KD, Wolman D, Mensh BD, Pax E, Buchanan J, Smith SJ, Bock DD. (2016). A large fraction of neocortical myelin ensheathes axons of local inhibitory neurons. Elife. 5. pii: e15784. doi: 10.7554/eLife.15784
27. Peng X, Xing P, Li X, Qian Y, Song F, Bai Z, Han G, Lei H. (2016). Towards Personalized Intervention for Alzheimer's Disease. Genomics Proteomics Bioinformatics. 14(5):289-297. doi:10.1016/j.gpb.2016.01.006.
28. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. (2016). Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. Trends Immunol. pii: S1471-4906(16)30143-0. doi:10.1016/j.it.2016.10.001.
29. Prado VF, Janickova H, Al-Onaizi MA, Prado MA. (2016). Cholinergic circuits in cognitive flexibility. Neuroscience. pii: S0306-4522(16)30451-1. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.09.013.
30. Rapanelli M. (2016). The magnificent two: histamine and the H3 receptor as key modulators of striatal circuitry. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 73:36-40. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.10.002.
31. Ryoo K, Park JY. (2016). Two-pore Domain Potassium Channels in Astrocytes. Exp Neurobiol. 25(5):222-232.
32. Spitzer S, Volbracht K, Lundgaard I, Káradóttir RT. (2016). Glutamate signalling: A multifaceted modülatör of oligodendrocyte lineage cells in health and disease. Neuropharmacology. 110(Pt B):574-585. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.06.014.
33. Stepp MA, Tadvalkar G, Hakh R, Pal-Ghosh S. (2016). Corneal Epithelial Cells Function as Suurogate Schwann Cells for Their Sensory Nerves. Glia. DOI: 10.1002/glia.23102.
34. Stogsdill JA, Eroglu C. The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity. Curr Opin Neurobiol. 42:1-8. doi: 10.1016/j.conb.2016.09.016.
35. Sugihara H, Chen N, Sur M. (2016). Cell-specific modulation of plasticity and cortical state by cholinergic inputs to the visual cortex. J Physiol Paris. pii: S0928-4257(16)30026-2. doi: 10.1016/j.jphysparis.2016.11.004
36. Tabet R, Vitale N, Moine H. (2016). Fragile X syndrome: Are signaling lipids the missing culprits? Biochimie. 2016 Nov;130:188-194. doi: 10.1016/j.biochi.2016.09.002.

37. Tharmalingam S, Hampson DR. (2016). The Calcium-Sensing Receptor and Integrins in Cellular Differentiation and Migration. Front Physiol. 7:190. doi: 10.3389/fphys.2016.00190.

38. Xu H, Zhang H, Zhang J, Huang Q, Shen Z, Wu R. (2016). Evaluation of neuron-glia integrity by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy: Implications for psychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev. 71:563-577. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.027.

39. Yamada J, Jinno S. (2016). Molecular heterogeneity of aggrecan-based perineuronalnets around five subclasses of parvalbumin expressing neurons in the Mouse hippocampus. J Comp Neurol. doi: 10.1002/cne.24132.

40. Yamaguchi M, Ali MS, Yoshioka Y, Ly LL, Yoshida H. (2016). NF-Y in invertebrates. Biochim Biophys Acta. 2016 Oct 26. pii: S1874-9399(16)30214-0. doi: 10.1016/j.bbagrm.2016.10.008.

41. Yang H, Zhang L, An J, Zhang Q, Liu C, He B, Hao DJ. (2016). MicroRNA-Mediated Reprogramming of Somatic Cells into Neural Stem Cell sor Neurons. Mol Neurobiol.

42. Zhang QS, Heng Y, Yuan YH, Chen NH. (2016). Pathological α-synuclein exacerbates the progression of Parkinson's disease through microglial activation. Toxicol Lett. 265:30-37. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.11.002.

3

Hücre Altı Düzeyde Akson ve Dendrit Tipleri, Fonksiyonel Özellikleri

Pınar Öz, Belkıs Atasever Arslan

Nöronun içinde bulunduğu sistemde üstlendiği görev ve ağ içindeki bağlantılarına göre üreteceği özgün yanıt, yani nöronun temel işlevini sağlayacak olan elektriksel sinyaller, nöron morfolojisi ve biyofiziksel özellikleri ile yakından ilişkilidir. Hücre gövdesi (soma) nöronun hayatta kalması için gereken ve tipik bir hayvan hücresinde görülecek temel organelleri bulundururken, nöronun diğer nöronlarla iletişimini sağlayan ve kendine has elektriksel sinyali üretecek olan yapılar somadan çıkan uzantıları, yani nöritleridir. Nörit bir nörondaki akson ve dendritlerin toplamına verilen isimdir. Nöronun ilk gelişim evrelerinden itibaren akson ve dendritleri oluşturacak uzantılar hem yapısal hem de işlevsel olarak farklılaşmaya başlar. Genel anlamda, dendritler komşu nöronlardan gelen uyarıları toplayarak somaya ileten yapılarken, akson nörona özgül yanıtın oluşturulduğu ve bir sonraki nörona iletildiği yapılardır; bu nedenle en önemli işlevsel farklılık bilgi akışının yönüdür. Bununla beraber, akson ve dendritlerin hücre altı moleküler yapıları da birbirlerinden farklıdır ve kendi işlevlerine özelleşir.

Bu bölüm hücre altı düzeyde akson ve dendritleri inceleyerek, hücresel düzeyde görülebilecek farklı nörit tiplerini ve bu farklılıkların nöral işleve katkılarını sunmayı amaçlamaktadır. Akson yapısına göre genel bir sınıflandırma sunulduktan sonra, sırasıyla dendritin ve aksonun hücre altı ve moleküler detaylarını ele alınarak kendi özelleşmiş fonksiyonları ile olan ilişkileri incelenecektir. Akson ve dendritlerin farklı nöron tiplerinde gösterebilecekleri farklılıklar konusunda konsensüs oluşturmuş bir sınıflandırma sistemi bulunmamakla beraber, hücre altı düzeydeki hücre içi ve hücreler arası farklılıklar göz önünde bulundurularak incelenecektir.

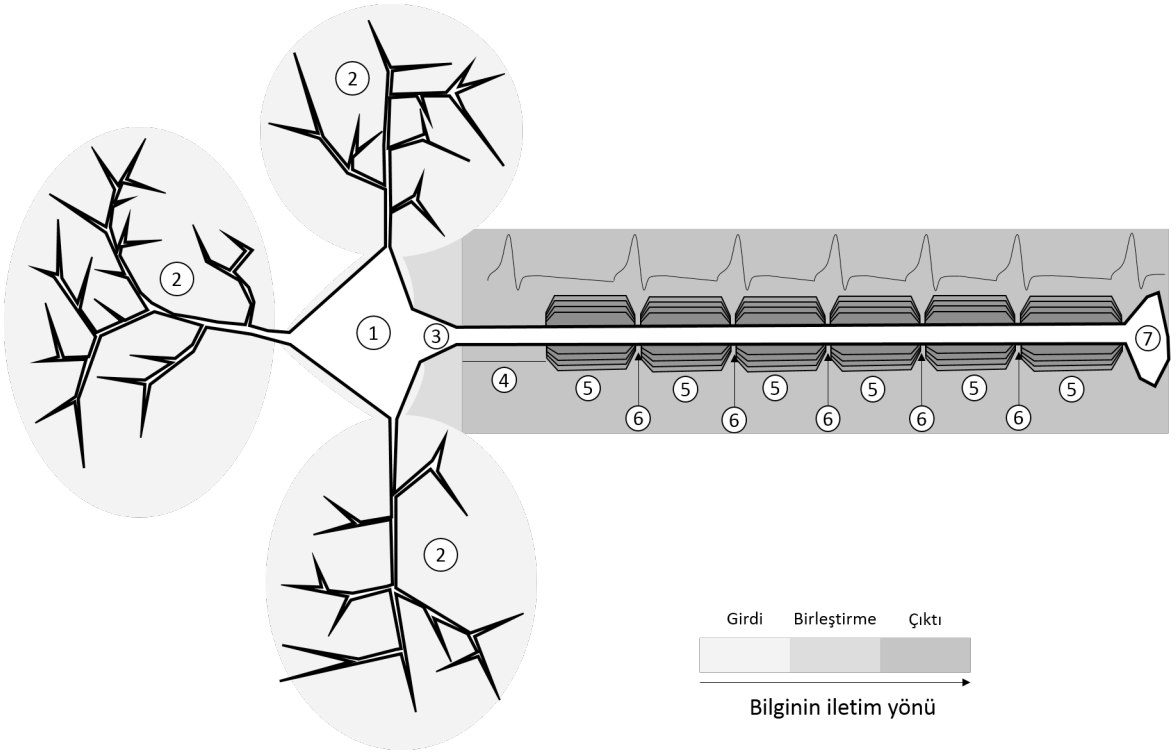
1. Nöron kutupları

Nöronlar yapısal ve fonksiyonel olarak kutuplu yapıda hücrelerdir. Uyarılabilir hücre zarı sayesinde elektriksel sinyal oluşturma yeteneğiyle özelleşmiş olan nöronların kendilerine gelen uyarılara karşı nöral yanıtı oluşturabilmesinde en önemli etkenlerden biri kutuplu yapılarıdır. Temel olarak, insan merkezi sinir sistemindeki nöronlarda somadan çıkan nöritler (akson ve dendritler) yapısal ve fonksiyonel olarak iki ana kutba ayrılır. Çevredeki diğer nöronlardan gelen bilginin alındığı ilk nokta

olan dendritik dallar nöral kutupların birini oluştururken, gelen bilgiye yanıt olarak özgül aksiyon potansiyelinin oluşturulması ve bir sonraki nörona iletimini sağlayan akson ise diğer kutubu oluşturur. Moleküler düzeyde bu kutuplaşmanın ilk oluşum evrelerini nöritlerin kendi alt bölümlerinin oluşması izler. Nöronun içine yerleştiği nöral ağın yapısı ve fonksiyonu nörit yapısı ile doğrudan ilişkilidir. Dendritler ve aksonlar yapısal olarak farklı nöron çeşitlerinde önemli moleküler farklılıklar gösterir ve bu farklılıklar hücre tipine özgül nöral yanıtları oluşturur. Sınıflandırma olarak bakıldığında, farklı dendrit ve aksonlar ayrı sınıflara bölünmese de, nöritlerin ilk oluşumundan olgun nörondaki fonksiyonlarına kadar olan süreç izlenerek alt tipler hakkında önemli bilgiler edinilebilir.

Omurgalılarda nöronların çoğu pek çok dendrite, ancak tek bir aksona sahiptir. Dendritlere verilen isim ağaç dallarına benzeyen protoplazmik uzantılarından kaynaklanır. Dendritler perikaryadan uzaklaştıkça darlaşan düzensiz bir morfolojiye sahiptir. Dendritik dallanma şekilleri her nöron tipi için özgüldür. Serebral kortekste ağırlıklı olarak bulunan piramidal nöronlardaki kısıtlı dallanmaya sahip apikal ve bazal dendritlerin tersine serebellar korteksteki nöronlar Purkinje hücrelerinde apikal olarak başlayan ana bir dendritten distalde çok sayıda dallanma ile yaygın bir dallanma gösterirler. Dendritik dallanmadaki bu fark, nöronun içinde bulunduğu ağın bağlantısal özellikleri ile nöronun bu ağ içindeki görevi hakkında fikir vermektedir.

Nöronun bir kutbunda görülen bu geniş dendritik dallanmaya karşın, aksonal kutupta çoğunlukla çok az sayıda kollateral oluşum gözlenir. İnce dendritik dalların aksine, akson daha homojen kalınlıkta ve dendritlere göre daha kalın bir silindirik formdadır.



Şekil 1: Nöron yapısı ve işlevsel özellikler. Piramidal nöron yapısı temel alınarak nöron yapısının basitleştirilmiş bir şeması verilmiştir. Dendritler ve somada yoğunlaşan sinapslar komşu nöronlardan eksitatör ve inhibitör girdilerin alınmasından sorumluyken, somatik sitoplazma ve özellikle de akson tepeciği alınan girdilerin toplanması ve akson başlangıç segmentine bir bütün olarak aktarılmasından sorumludur. Aksonun temel görevi, akson başlangıç segmentinde aksiyon potansiyelinin üretilerek akson boyunca dönüşümlü aktif ve pasif iletimle akson terminaline aktarılması ve akson terminalinde (kimyasal sinapslarda) aksiyon potansiyelinin kimyasal sinyale dönüştürülmesi yani nörotransmiter salınımının sağlanmasıdır. (1) Soma, (2) dendritik ağaç, (3) akson tepeciği, (4) akson başlangıç segmenti, (5) miyelinli kılıflı bölüm, (6) Ranvier düğümü, (7) akson terminali (akson ucu). Hazırlayan: Pınar Öz.

1.1. Nöron tiplerine göre nörit yapısındaki şekilsel farklılıklar

A. Çok-kutuplu nöronlar

Camillo Golgi (1882) gümüş boyama yöntemini geliştirerek elde ettiği veriler ışığında, çok-kutuplu nöronlarını akson yapılarına göre iki temel gruba ayırmıştır. Bu sınıflandırma günümüzde de geçerliliğini korumaktadır.

Golgi Tip I

Çok-kutuplu tip I nöronlarda akson az sayıda kollateral dallanma gösterir ve miyelinlidir. Akson uzunluğu farklılık gösterebilir, ancak aynı nörona ait dendritlerin yerleştiği bölgeden farklı bir bölgeye uzanır. Omurilikteki ve beyin kökündeki motor nöronlar, kortikal piramidal nöronlar ve Purkinje hücreleri tip I nöronlar için klasik örneklerdir. Bütün bu nöronların ortak özelliği aksonların soma ve dendritlerden farklı bir bölgede sonlanmasıdır. Bu tip bir aksonal projeksiyon gösteren nöronlar ortak olarak bütünleştirici fonksiyona sahiptir. Geniş dendritik ağ aracılığıyla bir bölgeden toplanan bilgi aksonda bütünleştirilir ve entegre yanıt diğer bir bölgeye iletilir.

Golgi Tip II

Çok-kutuplu tip II nöronlarda aksonlar genellikle miyelinsizdir ve somadan çıkıştan hemen sonra tekrarlı bir bölünme gösterir. Bu da somanın bulunduğu bölge içerisinde geniş bir aksonal ağ oluşturur. Bu ağ temelde aynı bölgedeki dendritik ağ ile lokal bir örtüşme gösterir. Serebral korteksteki uygu hücreler, beyin kökünün retiküler formasyonundaki hücreler ve serebellar korteksteki Golgi hücreleri bu tip nöronlara örnektir. İşlevsel olarak bakıldığında tip II nöronlar, dedritik ve aksonal ağları örtüştüğü için, kendileriyle aynı bölgede yerleşik olan diğer nöronlara uyarı göndermekte ve bu nöronlarla aynı uyarıları almaktadır. Bu nedenle, içinde bulundukları nöral ağlarda düzenleyici bir rol üstlenirler.

B. Çift-kutuplu nöronlar ve sahte tek kutuplu nöronlar

Omurgalıların merkezi sinir sistemindeki çok-kutuplu nöronların yanı sıra yapısal olarak sadece aksona sahip olan nöronlar da bulunmaktadır. Omurgalı ve omurgasızlardaki duyusal reseptör nöronların çoğu bunlara örnek olarak verilebilir. Bu hücrelerden iki aksonlu yapı gösterenler çift-kutuplu olarak isimlendirilmektedir. Somadan çıkan tek bir aksonun iki dala ayrıldığı nöronlar ise sahte tek-kutuplu olarak isimlendirilir. Her iki nöron tipinde de çevresel uzantılar aldıkları uyarıları hücre gövdesine göndermektedir ve bu nedenle, Ramon y Cajal tarafından uygulanmış terminolojiye göre sıklıkla dendrit olarak kabul edilmektedirler. Buradaki asıl neden Van Gehuchen tarafından 1891 yılında önerilmiş olan tek yönlü bilgi akışı prensibidir. Bu prensibe göre dendritler aracılığıyla toplanan bilgi buradan somaya ve ardından aksona aktarılmakta ve akson tarafından sonraki nöronlar yapılan sinapsa taşınmaktadır; bu akış her zaman tek yönlüdür. Ancak, izleyen yıllarda yapılan çalışmalar hem akson hem de dendritlerde bilgi akışının aslında çift yönlü olduğunu ve bilgi akışının aslında çift yönlü olduğunu ve bilgi akışı yönünün nöronun içsel özelliklerinden ziyade sinaptik asimetriye dayandığını göstermiştir. Bununla beraber, akson ve dendritlerin, sonraki bölümlerde de açıklandığı gibi, birbirinden oldukça farklı ve özgül yapısal ve moleküler özellikleri vardır. Bütün bu bilgiler göz önüne alındığında çift-kutuplu ve sahte tek-kutuplu nöronların sadece aksona sahip oldukları görülmektedir.

C. Diğer türler

Yukarıda sıralanan nöron tiplerinin yanı sıra, olfaktör bulbustaki granül nöronlar gibi aksonu olmayan nöronlar da bulunmaktadır. Bu tip nöronlara omurgalı retinasında (örn. bazı amakrin hücrelerinde) ve omurgasızlarda da rastlanmaktadır.

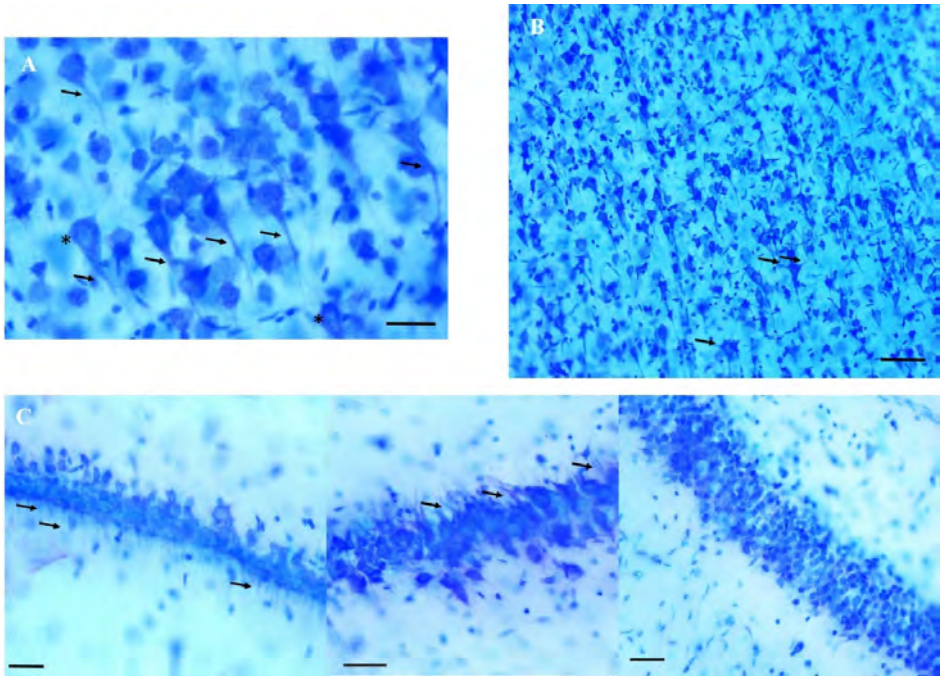
Sülüklerdeki ve bazı diğer omurgasızlardaki ventral gangliyon motor nöronlarında ise akson somadan değil dendritlerden çıkmaktadır. Ayrıca, memeli hipokampusunda CA1 bölgesindeki bazı piramidal nöronların da akson-taşıyan dendritlere sahip olduğu bulunmuştur. Bu hücrelerde, akson somadan değil bir dendritin proksimal kısmından başlamaktadır. Bütün CA1 nöronlarında görülmese de, bu önemli yapısal farklılığın bölgesel bilgi işleme hızlarında değişiklik yarattığı ve önemli bağlantı noktalarında daha hızlı ve ayrıcalıklı yanıt üretme gibi işlevlere sahip olabileceği düşünülmektedir.

2. Dendrit yapısı ve fonksiyonel özellikler

A. Dendritlerin genel moleküler özellikleri

Ana dendritler nöral perikaryonun uzantısı olarak görünür ve aynı organelleri içerirler. Ancak bütün organeller perikaryondan uzaklaştıkça şekilleri daha uzunlamasına olurken, yoğunlukları da uzaklık arttıkça azalır.

Nissl cisimciği nöral dokunun histolojik incelemelerinde sıklıkla bir boyama hedefi olarak kullanılır. Nissl cisimciğini oluşturan yapı temelde granüler endoplazmik retikulum ve polizomlardır. Bu yapı en yoğun olarak perikaryonda bulunur ve tüm perikaryonu kaplayabilir. Bu nedenle cresyl violet gibi boyamalarda soma yoğun olarak boyanır. Sadece dendritik ağaçların başlangıç kısmı geniş Nissl cisimcikleri içerir ve Nissl cisimciği yoğunluğu perikaryondan uzaklaştıkça azalır **(Şekil 2)**. Dendritlerdeki Nissl cisimciği yapısı perikaryondakine oldukça benzer yapıdadır. Granüler endoplazmik retikulum ile serbest polizomlar içerir. Nissl cisimcikleri proksimal kısımlarda dendrit gövdesinin orta kısmında ya da daha periferalde bulunabilirler. Distal kısımlarda sadece dallanma noktalarına kadar uzanır ve daha periferal bir yapı gösterirler. Dendritler yoğun protein sentezini sağlama potansiyeline sahiptir. Agranüler endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği de proksimal kısımlarda görülebilir, ancak sadece agranüler endoplazmik retikulum distal bölgelere de uzanır. Dendritlerde mitokondri yoğun olarak ve farklı şekillerde bulunabilir. Dendritik ağacın geneline bakıldığında ufak dallarda daha yoğun mitokondri gözlenir.



Şekil 2: Nissl cisimciklerin Nissl boyaması (cresyl violet) ile görüntülenmesi. Yetişkin sıçan beyninden alınan 200 μm'lik kesitlerde Nissl boyama ile nöron morfolojisinin bir incelemesi fotoğraflarda verilmiştir. Kortekste (A,B) ve hipokampusta (C,sol ve orta) yer alan piramidal nöronlardaki Nissl cisimcikleri somada ve dendritlerin proksimal kısımlarında yoğun olarak bulunmaktadır. Hipokampus dentat girusundaki granül nöronlarda (C, sağ) ise proksimal dendritlerdeki Nissl cisimciği yoğunluğu yüksek değildir. Bu hücreler piramidal nöronlardan daha küçüktür ve dendritler de daha ince olabilirler. A ve C'de oklar piramidal nöronların apikal dendritlerinde boyanmış proksimal kısımları, B'de ise bazal dendritleri göstermektedir. A) 40 X büyütme nedeniyle proksimal apikal dendritlere (oklar) ek olarak net bir şekilde görülebilen hücre çekirdeği * ile işaretlenmiştir. Ölçek: 50 μm. B) 10 X büyütme ile korteks 5. Katmanındaki piramidal nöronların soma ve proksimal dendritleri boyanmıştır. Glial hücreler yoğun Nissl cisimciği barındırmadıkları için noktasal olarak görünmektedir. Ölçek: 200 μm. C) Sol: Hipokampus CA1 bölgesindeki piramidal nöronların soma ve proksimal apikal dendritleri (oklar) Nissl boyama ile gösterilmiştir. Orta: Hipokampus CA3 bölgesindeki piramidal nöronların soma ve proksimal apikal dendritleri (oklar) Nissl boyama ile gösterilmiştir. Sağ: Hipokampus dentat girus bölgesindeki granül nöronların hücre gövdeleri Nissl boyama ile gösterilmiştir. Büyütme: 40 X, ölçek: 50 μm. Boyama ve fotoğraflar: Pınar Öz.

Mikrotübüller dendritik uzantılarda uzunlamasına yerleşirler ve genelde homojen olarak dağılırlar. Mikrotübülleri çevreleyen ve genel olarak mikrotübül-ilişkili proteinlerden oluşan ince ağsı yapı nörofilamentler ve bölümdeki organellerle mikrotübül arasında bağ kurar. Dendritlerdeki mikrotübüller aksondakiler gibi birbirlerine paralel olarak uzanır. Ancak, aksondan farklı olarak (+) ve (-) uçlarının yönelimleri karışıktır. Bazı mikrotübüllerin (+) uçları somaya doğru iken, bazılarınınki dendrit ucuna doğrudur. Mikrotübüller gibi, dendritik uzantıda uzunlamasına yerleşim gösteren nörofilamentler ise yoğunluk olarak mikrotübüllerden daha azdır.

Dendritler genel bir kural olarak miyelinsizdir. Ancak, bu duruma istisna oluşturulan miyelinlenmiş dendritler de balıklarda, amfibilerde, insan-dışı primatlarda ve insanlarda ender görülebilir. Dendritte görülen bu miyelin tabakası aksondakinden daha ince ve daha kısadır. Aksonda miyelinli kısımlar arasında bulunan Ranvier düğümleri ya da benzer bir yapı dendritte görülmez. Dendritik uzantılardaki miyelinlemenin rolü ise henüz bilinmemektedir.

B. Dendritik dikenler

İnsan beynindeki nöronların büyük çoğunluğunda dallar üzerinde çok sayıda dikensi çıkıntılar bulunur. Bu yapıların temel işlevi aksodendritik sinapsların oluşturulmasıdır. Dendritik diken oluşumu dinamiktir. Her bir diken olgun beyinde pek çok kez şekil değiştirebilir, hatta kaybolup tekrar oluşabilirler. Dendritik şekli organizmanın / nöronun yaşı, türü ve aktifliği ile ilişkilidir. Tek bir nöronda bile farklı şekillerde ve büyüklüklerde dikenler aktiviteye göre oluşup kaybolabilirler. Bu özelliklerine göre mantar şekilli, bodur ve ince yapıda olabilmektedirler. Yaşlanmada ilk kaybolan dendritik diken tipi ince dikenlerdir. İnce dikenlerde yoğun bir şekilde NMDA reseptörleri bulunmaktadır. Bu nedenle yaşlanmaya bağlı NMDA reseptör azalışıyla, ince dendritik diken kaybı ilişkilendirilmeketdir. Dendritik dikenler, gelişim ve sinaptik plastisite sırasında şekil değişikliğine uğrayabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda dendritik diken büyüklüğüyle AMPA reseptör sayısı arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda dendritik diken büyüklüğü arttıkça sinaps dayanıklılığın arttığı bulunmuştur.

Diken büyüklüğü postsinaptik yoğunluğu ve presinaptik yerleşik vesikül sayısına göre değişebilir. Postsinaptik yoğunluk reseptör sayısı ile ve presinaptik yerleşik vesikül miktarı ise salınmaya hazır nörotransmiter miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Dolayısıyla, dendritik diken büyüklüğü sinapsın gücü ile doğru orantılıdır ve sinaptik gücün dolaylı bir ölçüsü olarak değerlendirilebilir. Aktin ve miyozin aktivitesi ile yönlendirilen dendritik diken şekli ve büyüklüğündeki değişimler genç hayvanlarda daha sık ve hızlıdır. Ancak, yetişkinlerde de gözlenebilirler. Dendritik dikenin moleküler kompozisyonu türe ve nöron tipine göre değişiklik gösterir. Varolan dendritik dikenlerin yokoluşu sinaps azalmasını, yeni dikenlerin oluşumu ise yeni sinaps oluşumunu gösterir. Dolayısıyla, nöral ağların yeniden modellenme şekli ve sıklığı ile bir bölgede nöronların iletişim şekli ve sıklığı hakkında doğrudan bilgi verir.

Dendritik dikenlerin moleküler yapısında görev alan hücre iskeleti elemanları çeşitlilik gösterir. Dikendeki hücre iskeletini oluşturan temel eleman aktin filamentlerdir. Beta-aktin, dendritik dikenin baş bölgesinde daha yoğun olarak gözlenir. Aynı zamanda, aktinle ilişkili diğer proteinler de (örn. miyozin IIB, miyozin V, drebrin, α-aktinin, fodrin, spektrin, gelsolin, addosin, kofilin, spinofilin, sinaptopodin ve kortaktin) özellikle dikenlerin baş bölgesinde bulunabilir. Diken hücre iskeleti genelde mikrotübül içermez, ancak geçici mikrotübül uzantıları diken yapısında gözlenebilir. Bu geçici uzantılar diken oluşumu ve plastisitesinde görev alabilir. Nörofilamentler dendritik dikenlere girmez.

Dendritik diken yapısında aynı zamanda α-interneksin, MAP2, postsinaptik potansiyel oluşumunda görev alan iyonotropik ve/veya metabotropik reseptörler, nörotrofin reseptörleri (p75 ve TrkB), Ca^{2+} homeostazı ile ilişkilendirilen proteinler ve N-kadherin, E-kadherin, kadherin ilişkili nöronal reseptör (CNR), integrinler, nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM), densin-180, nöroligin-1 ve sindekan-2 gibi hücre adhezyon molekülleri sıklıkla bulunabilir.

Pek çok diken, diken aygıtı olarak bilinen bir organele sahiptir. Bu yapıya bakıldığında dönüşümlü olarak yoğun tabakalar içeren 2-4 katlı küçük sisternalar görülür. Bu yapı dendritik dikenlere uzanan

agranüler endoplazmik retikulumla devamlılık gösterir. Sinaptopodin sıklıkla bu diken aygıtı ile kolokalize olarak görülür. Diken aygıtı, Ca^{2+} depolayarak Ca^{2+} homeostazının lokal düzenlenmesinde ve Ca^{2+} sinyalleşmesinde görev alıyor olabilirler.

Polizomlar genellikle dendritik diken sapında görülür. Sinaptik bölge ile ilişkili proteinlerin bu polizomlarda üretildiği ve bulundukları yer itibariyle diken proteinlerinin üretiminin sinapslardan gelen elektriksel ve kimyasal sinyallerle düzenlendiği düşünülmektedir.

Dendritik diken oluşumunun spesifik olarak belirli bölgelerden uzanan aferent aksonlarla sinaps oluşturmaya yöneliktir ve diğer kaynaklardan olan aksonların dendritik sapta sinaps oluşturmasıyla gelen sinyalin lokal sınıflandırması yapılır.

Dikenin özelleşmiş dar boyun kısmı diken üzerinde oluşan sinapsın diğer sinapslardan gelebilecek elektriksel etkilerden izole edilmesi amacına hizmet edebilir. Buna ek olarak, diken boynu direncinin elektrikselden ziyade difuzyonel olma ihtimali de vardır. Yani, Ca^{2+} başta olmak üzere iyon akışının ve diken başındaki diğer moleküllerin dendritin ana gövdesine geçişinin kısıtlanması ile dendritik diken başında dendrit gövdesinden farklı ve özelleşmiş bir mikroçevre yaratılabilir. Dolayısıyla, bu mikroçevre dendritik gövdeden farklı iyon ve sinaptik molekül konsantrasyonları içerir. Bu çevrenin sinaptik yanıt oluşumunun hızı, farklılığı ve plastisitesini güçlendirmeye yönelik özelleşmiş bir molekül deposu görevi görebileceği de açıktır.

Dendritik dikenlerin yapısı sinaptik aktivitenin gücünün yanı sıra, yeni akson terminali oluşumu ve aynı zamanda varolan aksonların dejenerasyonu ile de düzenlenebilir. Yeni akson terminali oluşumu varolan dendritik dikenin genişletilmesi ya da güçlendirilmesi veya yeni dendritik diken oluşumuna neden olabilir. Aksonal dejenerasyon ise sinaps oluşturan dendritik dikenlerin kaybı veya yapısal olarak zayıflamasına neden olabilir.

Dendritik diken sayısı, şekli ve uzunluğunda görülen anomaliler Patau sendromu, Down sendromu, kırılgan X sendromu ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda, epilepsi hastalarında da bu tip anomalilere rastlanabilmektedir. Dendritik diken yapısı sinaptik aktivitelerin gücüne göre önemli değişiklikler gösterir. Dendritik diken plastisitesi, bu nedenle, beyindeki nöral ağların plastisitesini ve dinamizmini sağlayan en önemli faktörlerden biridir.

Dendritlerin farklı voltaj-kapılı iyon kanallarını içeren biyofiziksel yapısı, sinapsların nöron üzerindeki konumlarına bakılmaksızın, dağınık sinaptik girdilerin lineer integrasyon ile işlenmesine olanak sağlar. Buna ek olarak, piramidal ve diğer nöron tiplerindeki dendritik dallanmalar lokal olarak elektrojenezi destekleyebilir ve bu da lineer olmayan bilgi işleme süreçlerine olanak sağlar.

Piramidal nöronlarda dendritik potansiyeller (spike) üç ana gruba ayrılır: Na^{+}, Ca^{2+} ve NMDA potansiyelleri. Bu potansiyeller lineer olmayan ve "ya hep ya hiç" prensibi ile oluşturulan dendritik yanıtlardır. Aktif iletimle dendritik dal üzerinde belli bir mesafe boyunca ilerleyebilirler, ancak yayılımları genellikle bir dendritik dal ile sınırlıdır. Aktif iletim gelen sinyalin işlenebilmesi için gereken zaman penceresini pasif iletime göre genişletir. Kortikal dendritlerde bilgi işleme kapasiteleri dendritik dallarda homojen bir yayılma göstermez. Bir dendritik dalda distal kısımlara gelen uyarılar proksimal kısıma göre daha geniş zaman aralıklarında güçlendirilirler. Teorik çalışmalar bu farkın bir dendritik dalın ucundaki sinapsta oluşan NMDA-bağlantılı dendritik potansiyelden ötürü olabileceğine işaret eder. Dolayısıyla, somatik potansiyel üzerindeki etkisi normalde çok zayıf olan distal uyarıların distal sinapslardaki kooperatif aktivite sayesinde somaya ulaşması ve değerlendirilmesi sağlanır.

3. Akson yapısı ve fonksiyonel özellikler

Aksonun hücre altı yapısındaki özelleşmiş farklılıklar, bu farklılıklara paralel işlevler üreten alt bölümlerin oluşumunu sağlar. Aksonun üstlendiği dört ana işlev bulunur: (1) Nörona gelen uyarıların birleştirilmesi, (2) nörona gelen uyarılara yanıt olarak aksiyon potansiyelinin oluşturulması, (3) aksiyon potansiyelinin en verimli şekilde sinapslara iletilmesi ve (4) kimyasal sinaps oluşturan akson ucunda aksiyon potansiyelinin bir sonraki nörona aktarılmak üzere kimyasal sinyale çevrilmesi ve

salınımın gerçekleştirilmesi. Bütün bu işlevler, özelleşmiş alt bölümlerde gerçekleştirilir. Dolayısıyla, akson oluşumu sırasında bu bölgelerin düzgün ve tam bir şekilde örüntülenmesi gerekir.

Akson alt bölgelerinde, nöronun içinde bulunduğu sistem ile bu sistemin organizmada üstlendiği işleve göre temel farklılıklar görülebilir. Bu farklılıklar net bir şekilde sınıflandırılmasalar dahi, hücre altı düzeyde farklı akson tiplerinin bulunduğu ve her bir farklılığın hücre altı, hücresel ve sistemsel düzeydeki işlevlerde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, farklı akson tiplerinin anlaşılabilmesi için, akson alt bölgelerinin ve bu bölgelerdeki moleküler alt yapının incelenmesi gerekir.

İşlevsel olarak akson, uyarılabilen ve uyarılamayan alt bölümler şeklinde organize olur. Uyarılabilir bölümler akson başlangıç segmenti (ABS) ve Ranvier düğümünü (RD) içerir. Aksonun somayla birleştiği kısımda yer alan ABS sinaptik girdileri birleştirir ve aksiyon potansiyelini üretir. Oluşturulan bu aksiyon potansiyeli aksonda uzak mesafelere taşınırken hız veya genliğinde düşüş görülmez ve aynı zamanda, sinyal iletimi için gereken enerji minimize edilir. Enerji korunumu merkezi sinir sisteminde oligodendrositler ve periferal sinir sisteminde Schwann hücreleri tarafından aksonun çevresinde oluşturulan miyelin kılıfı ile sağlanır. Miyelin kılıf zar kapasitansını düşürürken zar direncini arttırır. Miyelinlenmiş bölgeler arasında boşluklu Ranvier Düğümü olarak isimlendirilir ve aksiyon potansiyellerinin iletimi sırasında yeniden üretilmesi ile aktif iletimde aralıklı güç yükleme sağlarlar. Miyelinli bölmelerde ise sinyal iletimi pasif olarak sitoplazmik iyon difüzyonu ile gerçekleşir.

PSS ve MSS'deki miyelinli nöronlarda aksonal örüntülenişi oluşturan iskele proteinler ankirin ve spektrindir. Bu iskele yapısı ABS ve RD oluşumunu ve bu bölümlerde voltaj-kapılı Na^+ kanalı kümelenmesini sağlar. Aksonda Na^+ kanallarının kümelenmesini yöneten en önemli dış sinyal nörofaskin 186 (NF186) üzerinden gerçekleşen nöron-glia etkileşimidir. Örüntülenişin en önemli iç sinyali ise IκBα fosforilasyonudur. ABS ve RD benzer mekanizmalar içerse de, RD oluşumunda dış sinyaller birincil önemdedir. PSS'deki nöronların aksonlarındaki Na^+ kümelenmesinin ilk dış sinyalleri Schwann hücrelerinin aksona uzanan mikrovilileri üzerindeki gliomedin ve NrCAM ile NF186'nın etkileşimidir. Oluşan ekstrasellüler kompleks NF186 üzerinden hücre içinde diğer iskele proteinlerin toplanmasını ve hücre dışında RD kanatlarında (paranodlarda) ekstrasellüler matriks bariyerlerinin oluşumunu tetikler. MSS'de oligodendrosit mikrovililerinde gliomedin bulunmaz. Paranod bariyerlerinin oluşumu NF186 kümelenmesinden önce gelir.

ABS ve RD oluşumunda, ankirin G proteinlerinin toplanması oldukça önemlidir. Yukarıda belirtilen süreçler, ankirin G komplekslerinin oluşturulması ile sonuçlanır. Ancak, bu süreçlerde bir sorun olması halinde aksonun diğer hücre dışı matriks elementlerini ya da hücre içi sinyal yolaklarını kullanarak ankirin G komplekslerinin belirli alanlarda kümelenmesini sağlaması mümkündür. Bütün farklı yolların ankirin G'de birleşmesi aksonal işlevin kurulmasındaki önemine işaret eder. Gerçekten de, ankirin G proteininin bir nedenden ötürü kullanılamaması Na^+ kanalı kümelenmelerinin oluşmamasına, dolayısıyla da, aksonun en önemli görevi olan nöral yanıt ve iletiminin bozulmasına yol açacaktır. Na^+ kanallarının intrasellüler kısımlarında ankirin G'ye bağlanabilen bir alan bulunur. Ankirin G ise βIV-spektrin proteini üzerinden hücre iskeletine bağlanır. Dolayısıyla, Na^+ kanalındaki bu intrasellüler alanlar Na^+ kanallarının hücre zarı üzerinde çapalanmasını ve stabil kümeler oluşturulmasını sağlar.

Özetle, aksonal örüntüleniş mekanizmaları, nöron-glia etkileşimi ile ankirin G ve βIV-spektrin gibi iskele proteinlerin tam ve verimli aksonal işlevin sağlanmasında kilit rol oynadıklarını vurgular. Gelişimsel süreçte aksonal örüntülenişte yaşanan herhangi bir bozukluk, bu mekanizmalarda kilit rol oynayan proteinlere ait genlerdeki mutasyonlar veya miyelinleme kaybı kısa dönemde nöral yanıt bozukluğuna, uzun dönemde ise aksonal dejenerasyon ve hatta apoptoza neden olabilir. Hücresel seviyedeki bu bozukluklar ise nöronun içinde yer aldığı nöral ağda ciddi problemlere ve dolayısıyla da önemli kognitif bozukluklara yol açabilir.

A. Akson başlangıç segmenti ve aksiyon potansiyeli üretimi

Konik yapıdaki akson tepeciği somada toplanan tüm girdilerin birleştirilerek ön bilgi işlemenin yapıldığı ve toplanan girdilerin akson başlangıç segmentine iletildiği bölümdür. Somanın daralarak

aksonu oluşturmaya başladığı ilk kısımda yer alır ve yaklaşık olarak 15-25 μm uzunluğundadır. Aksonun daralarak daha silindirik bir form aldığı kısımdan ilk miyelinli bölmeye kadar olan kısım ise akson başlangıç segmenti (ABS) adını alır. Aksiyon potansiyellerinin başlangıç merkezi miyelinli nöronlarda ABS'dir. Bu işlevi gerçekleştirebilmesini sağlayan özellik hücre altı örüntüleniş mekanizmaları ile bu bölgede kümelenen moleküler alt yapıdır.

ABS'nin oluşum mekanizmasında görevli proteinler bölgeye özgü iyon kanalı yoğunluklarının ve soma-akson hücrealtı filtresinin düzgün bir şekilde oluşturulmasından sorumludur. Hücre altı düzeyde karmaşık bir ağ oluşturan bu sistem elektron mikroskopu ile incelendiğinde hücre zarının hemen altında yoğun granüler madde, sitoplazmada yoğun sitoskeletal (özellikle mikrotübüler) yapılar ve dağınık ribozom kümeleri şeklinde gözlemlenir. Bu sıkıştırılmış yapı, aksiyon potansiyellerinin başlatılmasının yanı sıra soma ile akson arasında geniş parçacıklar için bir bariyer görevi görür. Aksonun miyelinli ya da miyelinsiz oluşu aksiyon potansiyeli başlangıcını etkileyebilir, ancak pek çok farklı organizmada ve pek çok farklı nöronda aksiyon potansiyeli başlangıcı ABS'ne özelleşmiştir **(Tablo 2)**.

B. Aksonların moleküler özellikleri

Akson başlangıç segmenti ve Ranvier düğümü benzer hücre iskeleti proteinlerine sahiptir. ABS somadan yaklaşık 17-40 μm uzaktadır ve yaklaşık 5-15 μm uzunluğunda bir bölümdür. ABS'nin distal bölümünde seyrek ekstrasellüler matriks ve hücre altı yapı gözlenir. Proksimal kısımda ise yoğunlaşmış bir sitoskeletal matriks ve bu matriksle etkileşim halinde voltaj-kapılı iyon kanalı kümeleri bulunur. Mikrotübüler yoğunluk ABS'de oldukça yüksektir. Buna ek olarak yoğun granüler materyal ve dağınık ribozom kümeleri bulunur. Bu yapının özeti **Şekil 3**'de verilmiştir.

ABS'nin yapısı aksiyon potansiyelinin oluşturulması için anlık potansiyel yükselişlerini yaratabilecek şekilde organize olur. Akson tepeciğinde toplanarak aktarılan girdiler ABS'e ulaştığında bölgedeki iki özellik ilk aksiyon potansiyelinin burada üretilmesini sağlar: (1) ABS'deki voltaj-kapılı sodyum kanalı yoğunluğu soma ve dendritlerden 3-10 kat daha fazladır, (2) voltaj-kapalı sodyum kanalları oldukça karmaşık bir protein ağıyla zar üzerindeki yerlerine tutturulmuş ve kümelenmiştir.

Tablo 2: Farklı organizma ve hücre tiplerinde aksiyon potansiyeli başlangıç noktası ile literatür örnekleri. ABS = akson başlangıç segmenti, RD = Ranvier Düğümü, SD = Somatodendritik.

Aksiyon Potansiyeli Başlangıç Noktası	Organizma	Hücrenin Bulunduğu Yer	Hücre Tipi	Miyelin	Çalışma
ABS	Kedi	Omurilik	Motor nöron	Var	Coombs vd., 1957
ABS	Sıçan	Substantia Nigra	Dopaminerjik nöron	Var	Hausser vd., 1995
RD	Sıçan (2-8 hafta)	Subikulum	Piramidal nöron	Var	Colbert ve Johnston, 1996
ABS	Sıçan	Neokorteks	Piramidal nöron	Var	Stuart vd., 1997
ABS, SD	Sıçan	Hipokampus, CA1	GABAerjik ara nöron	Var	Martina vd., 2000
RD	Sıçan	Neokorteks, 5. katman	Piramidal nöron	Var	Colbert ve Pan, 2002
RD	Sıçan	Serebellum	Purkinje hücresi	Var	Clark vd., 2005
ABS	Fare (14-28 gün)	Serebellum	Purkinje hücresi	Var	Khaliq ve Raman, 2006
Distal ABS	Sıçan (3-5 hafta)	Neokorteks, 5. katman	Piramidal nöron	Var	Palmer ve Stuart, 2006
ABS	Sıçan (12-18 gün)	Mezensefalon	Mezensefalik trigeminal nöron	Var	Saito vd., 2006

ABS	İnsan	Neokorteks	Piramidal nöron	Var	Inda vd., 2006
ABS	Dağ gelinciği (7-10 hafta)	Neokorteks	Piramidal nöron	Var	Shu vd., 2007
Distal ABS	Sıçan (22 gün)	Hipokampus, CA3	Piramidal nöron	Yok	Meeks ve Mennerick, 2007
ABS	Fare (yetişkin)	Hipokampus, Dentat girus	Granül nöron	Var	Schmidt-Hieber vd., 2008
Distal ABS	Sıçan (2-4 hafta)	Neokorteks, 5. katman	Piramidal nöron	Var	Kole vd., 2008
ABS		Hipokampus	CA3 piramidal nöron, DG granül nöron	Yok	Kress vd., 2008
Proksimal ABS	Fare (Yetişkin)	Hipokampus, Dentat girus	Granül nöron	Yok	Schmidt-Hieber ve Bischopberger, 2010
ABS	Sıçan	Neokorteks, 5. katman	Piramidal nöron	Var	Fleidervish vd., 2010

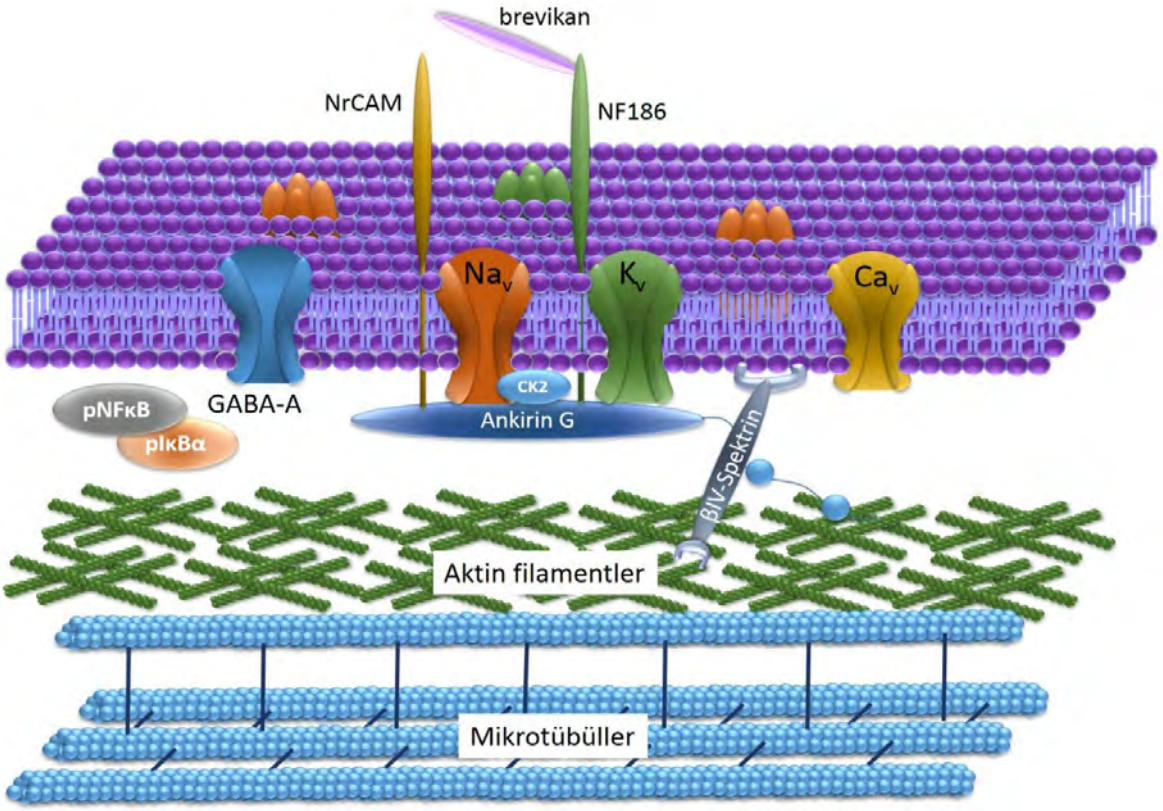
Aksonojenez başlangıcında bölgede birikmeye başlayan sinyal molekülleri, ilk miyelinli bölümün de oluşmasıyla ABS'e özgü olan hücre altı yapının oluşturulması için gerekli proteinleri bölgeye toplar. Bu yapı hem düzgün aksiyon potansiyeli ve dolayısıyla düzgün nöral yanıt oluşumu, hem de somatik ve aksonal sitoplazmanın düzgün ayrımı için gereklidir. Bu altyapıyı sağlayan mekanizmalardaki herhangi bir bozukluk ciddi sonuçlar doğurabilir.

Embriyolojik ve yetişkin nörojenezinde, nöronun olgunlaşmamış uzantılardan biri aksonal karakteri kazandığı andan itibaren ABS oluşumu da başlar. Bu oluşum ilk aşamalarındaki en belirgin olay ankirin G kümelenmesidir. Ankirin G'nin spesifik olarak ABS'yi oluşturacak alanda kümelenmesini sağlayan sinyalleşme ile ilgili bugüne kadar ortaya çıkarılmış iki sistem bulunmaktadır.

(a) Ankirin G'nin aksonojenez sırasında sadece proksimal kısımda kümelenmesinin bir nedeni, bir başka ankirin proteini, ankirin B ve spektrin ailesinden αII-spektrin ile βII-spektrinin oluşturduğu öncül sitoskeletal ağdır. Aksonun oluşmakta olan distal ucundan hücre gövdesine doğru yayılmaya başlar ve oluşan bu ağ ile etkileşime giremeyen ankirin G'nin sadece proksimal bölgede birikmesine neden olur. Ankirin B- ankirin G zıtlaşmasının moleküler detayları ise henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Akson-altı bölümlenmenin oluşmasında özellikle βII-spektrinin kritik önem taşıdığı ve bu proteini kodlayan gendeki mutasyonların sadece ABS oluşumunu değil, aynı zamanda paranodal ve Ranvier düğümü oluşumlarını da ortadan kaldırdığı görülmüştür.

(b) NFκB inhibitörü olan IκBα da erken dönem ABS farklılaşmasında oldukça önemlidir. IκBα'nın lokalizasyonu gelişmekte olan genç nöronların aksonlarında sadece proksimal kısım ile sınırlıdır. IκBα fosforilasyonunun önlenmesi AnkG birikimini ve dolayısıyla da ABS oluşumunu engeller, ancak bu ilişkinin detaylı mekanizmaları da henüz açıklanamamıştır.

Ankirin G kümelenmesi ABS'ye özgün yüksek voltaj-kapılı iyon kanalı yoğunluğunun da temelinde yatar. Ankirin G proteininin bölgeye çağrılması ile voltaj-kapalı kanallar ve ekstrasellüler matriksle bağlantı kuracak transmembran proteinlerin bir araya gelmesi için temel atılmış olur. Ankirin G aynı zamanda intrasellüler uzantılarını oluşturan alan üzerinden βIV-spektrinle etkileşime girer ve bu sayede hücre zarında çapalanan proteinleri bölgede birikmeye başlayan aktin filamentlerle bağlar. Ankirin G proteini olmayan transgenik farelerde ABS'de iyon kanalı kümelenmesinin oluşmadığı görülmüştür. Bu farelerde ataksi gelişmiş ve aksiyon potansiyeli oluşma güçlüğü görülmüştür. Beta-IV spektrini olmayan farelerde de benzer bulgulara ulaşılmıştır. Bu iki proteinin ABS'nin yapısını ve işlevini düzenleyen kilit iki protein olduğu söylenebilir.



Şekil 3: Akson başlangıç segmentinin hücre altı yapısı. Akson başlangıç segmentine özgü moleküler altyapıda aktin filamentlerin ve mikrotübüllerin ağırlıkta olduğu hücre iskeleti tarafından oluşturulan yoğun bir bariyer ve bu bariyere iskele proteinler (ankirin G ve βIV-spektrin) aracılığıyla tutturulan voltaj-kapılı iyon kanalları önemli bir yer tutar. Özellikle Na_v kanalları intrasellüler kısımları ile ankirin G'ye tutunur ve zar üstünde kümeler oluştururlar. Ankirin G aynı zamanda zar proteini olan nöral adhezyon molekülleri NrCAM ve NF186 ile etkileşim içerisindedir. Ankirin G üzerinde oluşturulan kompleksin yakınlarında GABAerjik yönlendirmeyi sağlayan GABA-A reseptörleri ile bölgedeki Ca^{2+} ilişkili yolakları düzenleyen voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları da bulunur.IκBα sinyalleri Ankirin G'nin bölgeye çağrılarak iskelenin oluşturulmasını sağlayan en önemli intrasellüler sinyaldir ve fosforilize formda NFκB ile etkileşim halinde bulunabilir. βIV-spektrin ankirin G'nin intrasellüler uzantılarına bağlanarak hücre zarı, ankirin G kompleksi ve aktin filament ağı arasında bağ kurar. Bu bağlantı zar proteinlerinin kümelenmesi ve sitoskeletal yapıya çapalanmasını sağlar. Bölgede birbirine paralel olarak uzanan mikrotübüller sadece bu bölgeye özgü olarak aralarında filamental bağlantılar kurar ve bariyer yapısını güçlendirirler. Hazırlayan: Pınar Öz.

Bu süreçte mikrotübüller akson boyunca uzamaya başlar ve aktin filamentlerle birlikte soma ile akson arasında çok sıkı dokunmuş bir hücre iskeleti bariyeri oluştururlar. Aksonal tubülin asetilasyonu bu bölgeye özel olarak başlatıldığında aynı zamanda aksonal gelişimin de ilk sinyallerini verir. Ankirin G voltaj-kapılı sodyum ve potasyum kanalları ile etkileşimdedir ve hangi bölgelerde yoğunlaşacaklarını belirler. Voltaj-kapılı iyon kanalları ile Ankirin G'nin oluşturduğu bu komplekste iki önemli protein daha bulunur: NrCAM ve nörofaskin 186 (NF186). Bu proteinler ABS'nin sınırlarının belirlenmesi ve ekstrasellüler matriksle bağın kurulması için gereklidir; NF186 ve ekstrasellüler brevikan arasındaki bağlantı ABS'nin sadece hücre içinde değil hücre dışında da sabitlenmesini sağlar. Bu sürece paralel olarak Ankirin G komplekslerinin yakınlarında GABA reseptör kümelenmeleri görülür. Şamdan hücreleri gibi ara nöronlardan gelen GABAerjik sinyallerin ABS'deki aksiyon potansiyelini doğrudan düzenlemelerinin yanı sıra ABS gelişiminin düzenlenmesinde de önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bu GABAerjik sinyallerin yokluğunda voltaj-kapılı iyon kanalı kümelenmelerinde bozulmalar gözlenmiştir. GABA reseptörlerine ek olarak, Ankirin G kompleksinin yakınlarında bulunabilecek bir diğer voltaj-kapılı iyon kanalı da kalsiyum kanallarıdır. Kalsiyum bu bölmede esas olarak hücre içi

aktivitelerin düzenlenmesini ve hücre iskeleti yapısı-iyon kanalı etkileşimlerinin korunması ya da bozulması yönünde sinyalleşme sağlar. Voltaj-kapılı sodyum kanallarının Ankirin G'ye bağlandıkları kısımda sodyum kanalının intrasellüler kısmına bağlanan CK2'nin ABS'nin gelişiminde önemli bir rolü vardır. CK2 mikrotübüllerin stabilizasyonunu ve mikrotübül-ilişkili proteinleri düzenler; mikrotübül yapısını ve stabilitesini düzenleyerek ABS gelişiminde önemli bir rol oynar. Akson uzamaya başladığında CK2 ABS'de kalır ve Ankirin G ile olan ilişkisinin ABS'de diğer aksonal bölgelerden daha stabil bir mikrotübüler yapı oluşumunu sağladığı düşünülür. CK2 düzenleyici işlevlerini KIF5C'nin fosforilizasyonu üzerinden sağlıyor olabilir. CK2 tarafından aktive edilen KIF5C tübülinlerin asetilasyon ve detirozinasyonunu gerçekleştirir; bu eylemler ise mikrotübüler stabiliteyi arttırır. Bu seçici stabilizasyon diğer bölümlere göre daha kalıcı ve hareketsiz bir sitoskeletal ağ oluşturur. Buna ek olarak, yine sadece ABS'de görülen bir başka olay mikrotübüllerin fasiküler bağlarla birbirlerine bağlanmalıdır. Bu bağlar mikrotübül stabilitesini daha da arttırırken bir yandan da sağlamlaştırılmış bir sitoskeletal bariyer oluşumuna katkı sunar.

Bu yapının herhangi bir elementindeki bozulma zincirleme reaksiyon halinde bölgede hızlı ve geri döndürülemeyebilecek bir yıkıma neden olabilir. Özellikle nöronal hasar sonrasında hücrede hızlı bir kalsiyum konsantrasyon artışı gerçekleşirse, programlanmış hücre ölümünden (apoptoz) bağımsız olarak ABS sitoskeletal yapı yıkımı tetiklenebilir. Aşırı kalsiyum konsantrasyonunda ABS'deki sitoskeletal yapı hızlı bir bozunma göstermesinin ana nedeni kalpain enziminin βIV-spektrin ve ankirin G proteinlerini proteolize etmesidir. Hücre ölümünün gerçekleşmesinden çok daha önce, örneğin iskemik durumun nöronu ilk etkilediği dönemde başlayan bu yıkımın bir dizi kritik sonucu olacaktır. İskemik koşullar altında ABS sitoskeletonunda ve voltaj-kapılı sodyum kanalları ile NF186 gibi ABS protein kümelerinde kayıp gözlenir. Erken iskemik evrede gerçekleşen bu bozulmalar nöronda aksiyon potansiyeli dalga formunda bozukluk ve ateşleme hızlarında düşüş şeklinde ölçülebilir. İyon kanalı kümelenmelerinin bozulması sonucunda aksiyon potansiyeli üretim mekanizmasında yaşanan aksaklıklara epilepsi, otizm, bipolar bozukluk gibi rahatsızlıklarda da rastlanır. Bunların yanı sıra herhangi bir moleküler veya hücre altı özelleşmenin kaybı; GABAerjik uyarımın kaybı; nöronal polaritenin kaybı; mikrotübül stabilitesindeki azalmaya bağlı olarak aksonal dejenerasyonun tetiklenmesi ve difüzyon bariyerinin yıkımı da gerçekleşebilecek diğer yıkıcı sonuçlardır. Nöral hasar gerçekleştiğinde ABS sitoskeletonu yıkıma özellikle duyarlıdır ve aksonda ilk önce bozulacak kısımdır. ABS hasarı programlı hücre ölümünde bağımsız olarak gelişir ve akson dejenerasyonunun bir sonucu değildir. Ancak, aksonal dejenerasyonu tetikleyen faktörlerden biri olabilir.

C. Aksonların genel fonksiyonel özellikler

Soma ve dendritlerdeki geniş kapasite ve ileti aksonda ilerledikçe azalır, böylece aksiyon potansiyelinin oluşumu için gereken akım miktarı da aksonda daha azdır. Aksiyon potansiyellerini üreten mekanizmalar soma ve dendritlerden elektriksel olarak izoledir. Dendritler ve somadaki çeşitli noktalardan gelen postsinaptik potansiyeller akson tepeceğine ulaşır ve buradan da doğrudan ABS'ye iletilirler. Dolayısıyla ABS sinaptik integrasyonun gerçekleştiği ilk bölgedir. Aksiyon potansiyellerini üreten moleküler mekanizmayı küçük bir hücrealtı bölüme yoğunlaştırmak, aksiyon potansiyelinin odaklanmış ve potansiyel olarak daha kuvvetli modülasyonuna olanak sağlar. Bu modülasyona en iyi örnek doğrudan ABS'de sinaps yapan GABEerjik şamdan nöronlardır. Bu nöronların komşu nöronların aktivitelerini inhibisyon ile senkronize etmesinin birincil nedeni aksiyon potansiyellerinin özelleşmiş tek bir merkezde üretilebiliyor olmasıdır. ABS aynı zamanda geri iletim sonucunda dendritlerde görülebilen aksiyon potansiyellerini üretmek için en elverişli noktadadır.

D. Aksiyon potansiyelini üreten hücre altı mekanizma

ABS'nin aksiyon potansiyellerinin başlatıldığı kısım olmasının temel nedeni bölgedeki voltaj-kapılı sodyum kanallarının (Na_v) dağılımı ve biyofiziksel özellikleridir. Na_v kümeleri ankirin G-βIV-spektrin aracılığıyla sitoskeletal yapıya çapalanmıştır ve lipid hücre zarı üzerinde difüze olamazlar. Dolayısıyla, hem bölgede kanal yoğunluğunun artmasında hem de kanalların kümeler halinde gruplaşmalarındaki en önemli rol ankirin G-βIV-spektrin protein kompleksindedir.

Na_v kanalları alfa kanal altbirimlerindeki sitoplazmik II-III halkalarındaki özel bir alan aracılığı ile ankirin G'ye bağlanırlar. Bunun yanı sıra, yine sadece ABS'de lokalize olan protein kinaz CK2 bu bağlanma bölgesini fosforilize ederek ankirin G ile olan etkileşimi kurmada önemli rol oynar.

Konuyla ilgili en son çalışmalar bölgede üç tip Na_v bulunduğuna işaret etmektedir: $Na_v1.1$, $Na_v1.2$ ve $Na_v1.6$. Ancak bu kanalların ABS'deki dağılımları incelendiğinde homojen bir dağılım göstermedikleri, aksine proksimal ve distal uçlarda farklı yoğunluklarda bulundukları görülebilir.

(1) ***$Na_v1.1$*** sadece kortekstеki hızlı-ateşleyen GABAerjik inhibitör ara nöronların ABS'lerinde saptanmıştır. ABS'de proksimal bölge başlangıcında dar bir şerit üzerinde yerleştikleri gözlenmiştir. Bu kanalı kodlayan gendeki fonksiyon-kaybı mutasyonun epilepsiye katkıda bulunduğu görülmüştür ve bu nedenle anti-epileptik ilaçlar için hedef iyon kanallarındandır.

(2) ***$Na_v1.2$*** erken gelişimsel süreçte son derece yüksek olan yoğunluğu ileri gelişimsel dönemlerde gittikçe azalır. Yetişkin sinir sisteminde kanal yoğunluğu ABS'nin proksimal ucunda daha fazladır ve distal uca doğru kademeli olarak azalır.

(3) ***$Na_v1.6$*** ise merkezi sinir sisteminde en sık rastlanılan Na_v izoformudur ve aynı şekilde ABS'de de baskın izoformdur. $Na_v1.1$ izoformları ile aynı bölgelerde bulunmaz ve yoğunluğu distal uca doğru kademeli bir artış gösterir. Ters yönlerde lokalize olan $Na_v1.6$ ve $Na_v1.2$ kanallarının aksiyon potansiyeli başlangıcını ABS'nin distal ucuna doğru konumlandırdığı elektrofizyolojik, moleküler görüntüleme ve modelleme çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bunun temel nedeni ise bu iyon kanallarının biyofiziksel özelliklerinde, özellikle de aktivasyon kinetiklerindeki farklılıktır. Aksiyon potansiyellerini ilk olarak tetikleyecek kanal $Na_v1.6$'dir. $Na_v1.2$ ise bu sinyalin geri iletiminden sorumlu gözükmektedir.

Aksiyon potansiyellerinin başlatılma süreci temelde Na_v kanal aktivitesi ile yönlendirilir. Ancak, ABS'deki voltaj-kapılı K^+ kanalları (K_v) ve voltaj-kapılı Ca^{2+} (Ca_v) da aksiyon potansiyelinin dalga formuna katkıda bulunurlar. Özellikle K_v kanalları aksiyon potansiyeli genliğini ve tekrarlı ateşleme özelliğini düzenler. KCNQ kanalı kümeleri de pek çok hücre türünde ABS'de görülen önemli bir voltaj-kapılı K^+ kanalıdır. Bu kanallar eşik-altı potansiyellerde aktive olurlar ve M-tipi K^+ akımlarını üretirler. M-tipi K^+ akımları pek çok nöron türünde nöral uyarılabilirliği düzenleyen en önemli faktördür. KCNQ2/3 heteromerik kanalları Na_v1 kanalları ile aynı AnkG-bağlanma alanına sahiptir. Dolayısıyla, Na_v ile birlikte AnkG üzerinde yerleşerek sitoskeletal yapıya çapalanabilir ve zar üstünde kümelenebilirler. K_v1 ise ABS lokalizasyonu için bir diğer iskele proteini olan PSD-93'ü kullanır. Bu proteinin ABS'ye lokalize olma süreci hakkında detaylı bilgi bulunmasa da, AnkG gibi spesifik bir lokalizasyon gösterdiği söylenebilir. $K_v1.1$ ve $K_v1.1$ de $Na_v1.6$ gibi ABS'nin distal kısımlarında bulunurlar ve $Na_v1.6$ ile benzer dağılım göstermeleri ve KCNQ kanalları gibi eşik-altı potansiyellerde aktive olmaları nedeniyle ABS'nin aksiyon potansiyelinin ilk üretildiği konum olmasına katkıda bulundukları düşünülür. Kv2.2 kanalları ABS'nin proksimal kısımlarında yoğrun olarak bulunur. Hipokampal ve neokortikal nöronlardaki ABS'de ise Kv2.1 kanalı da Kv2.2 ile birlikte bulunur. Dorsal kohlear çekirdek nöronlarında T- ve R-tipi voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları da ABS'de diğer bölgelerden daha yoğun olarak bulunur.

E. Miyelin kılıf ve Ranvier düğümü

Miyelin kılıf MSS'de oligodendrositlerin hücre gövdelerinden çıkan uzantıların genellikle birden çok aksonu birden çok bölümde sararak oluşturduğu yapılardır. PSS'de ise oligodendrositlerin yerini Schwann hücreleri alır. Her bir Schwann hücresi kendisini akson üzerinde konumlandırarak sadece tek bir bölümün etrafından defalarca saran uzantısı aracılığıyla miyelin kılıfı oluşturur. Dolayısıyla, PSS'deki miyelinli aksonlarda miyelinli her bir bölüm bir Schwann hücresi tarafından oluşturulur. Miyelinle kaplanmış bölümlerde, miyelin kılıfı oluşturan hücrelerin hücre zarları üzerindeki proteinler, kısıtlı miktardaki ekstrasellüler matriks proteinleri ve akson zarında bulunan proteinler üzerinde gerçekleştirilen etkileşim, akson zarı üzerindeki voltaj-kapılı kanal yoğunluklarının düzenlenmesini sağlar. Miyelinli bölmelerde voltaj-kapılı sodyum kanalı kümeleri görülmez ancak dinlenme potansiyelinde aktif olan bazı potasyum kanalları seyrek bir dağılımla bu bölmelerde görülebilir. Bunun so-

nucunda, miyelinli bölümlerde aktif iletim, yani aksiyon potansiyelinin tekrar üretilerek iletilmesi görülmez. Bunun yerine akzoplazmik iyon akışı üzerinden sağlanan pasif iletimle sinyal iletimi sağlanır. Aksonun başlangıcında oluşturulan aksiyon potansiyelinin akson ucuna varabilmesi ihtiyaç duyulan güç yenileme ise miyelinli bölmelerin arasında bulunan Ranvier düğümleri ile gerçekleştirilir.

Miyelinsiz aksonlarda iletim tipik olarak yavaştır ve akson uzunlukları da kısadır. Miyelinli aksonlar genellikle uzun aksonlardır, yerel bağlantı değil bölgeler arası bağlantı yapan projeksiyon nöronlarıdır. Merkezi sinir sistemindeki çoğu akson miyelinli olmasına karşın bazı ara nöronlar ve beyin kökündeki monoaminerjik nöronların aksonlarında miyelin bulunmaz. MSS'de oligodendrositlerden ve PSS'de Schwann hücrelerinden miyelinledikleri aksona gönderilen sinyaller nörofilament fosforilasyonu ve dizilimini, dolayısıyla da akson çapını düzenler. MSS'deki Ranvier düğümlerinin oluşumu da oligodendrositler tarafından sağlanan etkileşimlerle düzenlenir.

Ranvier düğümleri (RD) yaklaşık 1 μm uzunluğunda ve ağırlıklı olarak voltaj-kapılı Na^+ kanalı kümelerinden oluşan bir bölümdür. Ranvier düğümü ve akson başlangıç segmenti benzer moleküler özellikleri sahiptir. Moleküler altyapı yoğun voltaj kapılı iyon kanalları, hücre adhezyon molekülleri NF186, NrCAM ile iskele proteinleri Ankirin G ve βIV-spektrini içerir. Miyelinli bölgelerde azalan zar kapasitansı ile birlikte Ranvier düğümlerindeki yeniden yükleme aksiyon potansiyeli iletiminin hızını ve verimini önemli ölçüde arttırır.

İnsan ve diğer omurgalı türlerinde yapılan çalışmalar düğüm-arası (internodal) uzunluğun ve iletim hızının akson çapı ile doğru orantılı olarak arttığını göstermiştir; ancak internodal uzunlukları belirlemede akson çapı tek başına yeterli değildir. Örneğin, organizmanın yaşı ve büyüme ile orantılı olarak artan akson uzunluğu da PSS'de internodal uzunluğunu arttıran faktörlerdir. İnternodal uzunluğunun iletim hızı üzerinde etkisinin ise bir sınır vardır. Limit uzunluğa erişildikten sonra ise iletim hızı üzerindeki etkinin kaybolduğu gözlenir. MSS'de ise akson çapı ve büyümesine ek olarak, nöral aktivite de internodal uzunluğu etkileyen bir faktör olarak ortaya çıkar. Örneğin, beyin sapındaki kohlear çekirdekte, ses lokalizasyonu için interaural zaman aralıklarını belirleme görevine katılan nöronların aksonları yine beyin sapındaki ipsilateral ve kontralateral eşzamanlılık saptama nöronlarına uzanan iki ana dala ayrılır. Bu dalların uzunlukları ve internodal aralıkları farklıdır, aynı şekilde iletim hızları da farklıdır. Aynı aksonun iki dalında görülen bu temel farklılığın yerel aktivite-ilişkili akson-oligodendrosit iletişiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ranvier düğümlerinin dış ve iç sinyaller aracılığıyla belli örüntüler içerisinde özenle düzenlenmesi, bu bölümlerin sadece aksiyon potansiyelini yeniden üreten durağan yapılar değil, aynı zamanda aksonun yapısal ve işlevsel dinamizmine uyum sağlayarak iletim gücünü ve nöral yanıt kapasitesini düzenleyen dinamik yapılar olduğuna işaret eder.

Aksonal örüntülemenin en güzel örneği Ranvier düğümlerinin moleküler altyapısının oluşumudur. Bu örüntülemenin en ilgi çekici kısmı Ranvier düğümlerindeki voltaj-kapılı sodyum kanalı kümeleri olsa da, Ranvier düğümü gibi görece küçük bir alanda görülen hücre altı düzeyde farklı alt bölümler, sağlıklı nöral işlev için örüntülenişin önemini vurgular. Ranvier düğümündeki internodal uzaklık düzenlemesinin yanı sıra altyapıda paranodal ve jukstaparanodal olarak ek bir düzenleme sistemi daha bulunur. Paranodlar Ranvier düğümünün iki kanadını oluşturur. Bu kısımlar aksonal zar ile miyelin kılıfı oluşturan glial hücre zarı arasındaki hücre birleşim noktalarının kurulması için özelleşmiştir. Miyelin zarı aksona bu noktalarda tutturulur. Bunun yanısıra, nodal akımlar internodal bölümlerden izole eder ve akzolemmadaki zar proteinlerinin difüzyonunu sınırlayan bir bariyer oluşturarak özellikle de voltaj-kapılı Na^+ kanalları gibi iyon kanallarının düğümlerde kümelenmesini sağlar. Jukstaparanodlar ise Kv1 K^+ kanallarının yoğun olarak yerleştiği bölümlerdir. Bu bölümlerin miyelinleme süreçlerinde ve özellikle de aksonal hasar onarımı sonrasındaki yeniden miyelinleme süreçlerinde hücre zarı potansiyelinin stabilizasyonundan sorumlu olduğu düşünülür. Jukstaparanodal yapıların oluşumu için aksonal Casp2 ile glial TAG-1 proteinlerinin etkileşimi gerekir. Dolayısıyla, paranodal ve jukstanodal bölümler aksonal örüntülemede glial hücrelerin, özellikle de miyelinlemeyi sağlayan gliaların, katkısını vurgulayan örneklerdir.

F. Akson terminali

Aksonun diğer nöronlarla temas ettiği noktalarda oluşan ayakçıklara akson terminali veya akson ucu denilir. Memelilerdeki akson terminallerinin genel yapısında ortak olarak görülecek temel moleküler ve hücrealtı yapılara ek olarak, nöronun işlevine göre özelleşmiş yapılar da görülebilir. Akson hücre iskeletinde mikrotübül görülmez. Mikrotübüller terminallerin başlangıç noktasında sonlanır. Sitoplazmasında boylamasına uzandıkları aksona silindirik bir yapı veren mikrotübüllerin akson terminaline uzanmaması akson terminallerinin genelde gevşek bir ayakçık formunda olmalarını açıklar.

Akson terminali yoğun olarak enerji tüketilen bir bölgedir. Bu nedenle, yapısında çok sayıda mitokondri bulunur. Mitokondriler gelişim sürecinde akson terminallerine mikrotübüller üzerinden hızlı akzoplazmik taşıma ile iletilirler.

Akson terminalinin ana işlevi olan nörotransmiter salınımı için gereken en önemli iyon kalsiyumdur. Bu nedenle, akson terminali zarı üzerinde yoğun miktarda votlaj-kapılı kalsiyum kanalı bulunması şaşırtıcı değildir. Terminale ulaşan aksiyon potansiyeli sayesinde aktive olan bu kanallar sitoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonunda hızlı bir artışa neden olurlar.

Akson terminalde bulunan vesiküller, terminalden salınacak olan nörotransmiterleri taşır. İçlerindeki nörotransmiterlere göre yapısal farklılık gösterebilirler. Ancak, ortak özellikleri, akson terminaline uyarı ulaştığında nörotransmiter salınımını en hızlı şekilde gerçekleştirebilmek için akson terminalinde birikerek her zaman hazır bir nörotransmiter havuzu oluşturmalarıdır. Küçük molekül nörotransmiterleri (aminoasitler, monoaminler, asetilkolin vb.) taşıyan vesiküller elektron mikrograflarında küçük ve içi boş daireler şeklinde görülür. Nöropeptidler taşıyan vesiküller ise yoğun çekirdekleri olan geniş vesiküllerdir. Vesiküllerde ve akson terminali sitoplazmasında küçük molekül nörotransmiter sentezinin son aşamaları gerçekleştirilebilirken, nöropeptidler somada sentezlenip vesiküllere doldurulur ve mikrotübüller üzerinden akson terminaline gönderilir. Nörotransmiterlerin vesikül içerisine alınmaları vesiküler taşıyıcı proteinler aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu taşıyıcılar ya nörotransmitere (örn. vesiküler glutamat taşıyıcı protein, VGLUT) özeldir ya da nörotransmiterin ait olduğu yapısal aileye (örn. vesiküler monoamin taşıyıcı protein, VMAT) özeldir. Taşıyıcı proteinler genellikle değiştokuş yöntemi ile çalışırlar. Asidik vesiküllerde vesikül içerisindeki H^+ iyonu ile sitoplazmik glutamatın yer değişimi veya Na^+-bağımlı vesiküler taşıyıcılarda nörotransmiterle birlikte Na^+ bağlanmasına ihtiyaç duyulması buna örnektir. Tüm vesiküllerde nörotransmiter yükleme / boşaltma işlemleri için bir miktar ATP bulunur. İçerideki ATP vesikül füzyonu sonucunda nörotransmiterle birlikte sinaptik yarığa salınır. Bu nedenle, ATP klasik bir ko-nörotransmiter olarak değerlendirilir.

Hücre zarı üzerinde bulunan en önemli proteinler nörotransmiterleri taşıyan vesiküllerin hücre zarı ile birleşmesini ve sinaptik yarığa nörotransmiter salınımı sağlayan presinaptik protein kompleksleridir. Nöromüsküler kesişimlerden elektron mikroskobu ile elde edilen veriler bu proteinlerin organizasyonu ile ilgili önemli bilgiler sunmuştur. Kasları kontrol eden motor nöronların akson terminallerinde aktif bölge olarak adlandırılan ve vesikül füzyonunun bir bölgede yoğunlaşmasını sağlayan bir zar-altı protein ağı bulunur. Bu bölgede sintaksin ve SNAP-25 gibi transmembran proteinler vesikül üzerindeki sinaptotagmin ve sinaptobrevin gibi vesiküler proteinlerle bir kompleks oluşturarak vesiküllerin hücre zarına doğru çekilmesini ve fiziki güç ile vesikül zarının akson terminal zarı ile birleşmesini sağlarlar. Bu bölgede, aynı zamanda yüksek miktarda voltaj-kapılı kalsiyum kanalları da bulunur. Lokal olarak kalsiyum konsantrasyonunun arttırılması vesiküler füzyonun son aşamasında sinaptotagmine kalsiyum bağlanabilmesi için elzemdir. Vesiküler ve membran proteinlerinin oluşturdukları kompleks vesiküllerin hücre zarına tutunmasını ve vesiküler zarın hücre zarına birleşmesi sonucunda nörotransmiter salınımı sağlar.

4. Sinaps

Sinir sisteminin fonksiyonel olarak, nöronlar arasında hızlı iletişimi hedef hücrelerle sinaps adı verilen özelleşmiş hücre-hücre kontağı ile gerçekleşmektedir. Sinaptik süreçlerin düzgün işleyişi tüm kognitif fonksiyonlar için önemlidir. Kimyasal sinapslar asimetrik bir şekilde organizedir. Aksiyon po-

tansiyeline bağlı olarak presinaptik nöronun aktif bölgesinde nörotransmitter salınımı ve postsinaptik nöronda bu sinyalin alımı gerçekleşir. Sinaptik vesiküller, presinaptik nöronda büyük miktarda birikir.

Sinapslar nöronal iletişimin temel ünitesidir ve sinaptik yapıların bozulması birçok nörolojik hastalığın ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Omurgalı beyininde, kimyasal sinaps, sinaptik iletinin başlıca formudur. Presinaptik ve postsinaptik nöron arasında nörotransmitterın salınımı ve alımı üzerine oluşan bir yapıdır. Kimyasal sinapslarda, öğrenme ve bellekte rol oynayan nöronal devrelerin gelişimi sırasında kısa süreli ve uzun süreli modifikasyonlar meydana gelmektedir. Postsinaptik nöronda, sinaptik modülasyon sırasında, sinaptik reseptörlerin sayısında değişiklikler meydana gelmektedir. Çoğu nörolojik hastalık, sinaptik iletide oluşan değişikliklerle ilişkilidir. Bu nedenle, sinaptik gelişim ve plastisitenin altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmaların anlaşılması, fizyolojik ve patolojik şartlarda kompleks beyin fonksiyonlarının anlaşılması için önemldir.

Sinaptik özelleşme, birbirleriyle etkileşimde bulunan proteinlerin kompleks organizasyonuna bağlıdır. Sinaptozomal- ilişkili protein of 25 kDA (SNAP-25), SNARE protein kompleksinin bir üyesidir ve sinaptik ileti sırasında nörotransmitterın ekzositozla salınımında rol oynar. Sinaptik vesikülün, presinaptik membranla birleşmesine aracılık eder. Bu proteinin gen ifadesinin baskılanması, sinaptik iletinin bloke olmasına neden olmaktadır. SNAP25a ve SNAP25b olmak üzere 2 izoformu bulunmaktadır. Embriyonik dönemde SNAP25a ifade edilirken, postnatal dönemde SNAP25b ifade edilmektedir.

Snap25 geninin nöronal fonksiyonlardaki rolü dikkat eksikliğine bağlı hiperaktivite bozukluğu (ADHD), şizofreni hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. SNAP25 ayrıca, çeşitli voltaj kapılı Ca kanallarını modüle ettiği gösterilmiştir. SNAP25, voltaj kapılı Ca kanallarını inhibe ederek, depolarizasyonda nöronal Ca yanıtını negatif yönde düzenler. SNAP25'in baskılanmasının, glutamaterjik nöronlarda voltaj kapılı Ca kanallarının aktivitesinin artmasına neden olduğu bulunmuştur.

SNAP25'in aynı zamanda hipokampal sinapslarda, clathrine bağlı endositozda rol oynadığı gösterilmiştir. Endositozdaki bu rolünün mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. SNARE proteinleri sinaptobrevin, SNAP25 ve sintaksindir.

SNAP25'in NMDA ve kainat reseptör aktivitesini kontrol ettiği gösterilmiştir. Primer hipokampal kültürlerinde SNAP25 ifadesinin azaltılması, dendritik dikenlerin olgunlaşmamış fenotipte olmasına neden olurken, bu proteinin aşırı ifadesi ise olgunlaşmış diken yoğunluğunun artmasını sağladığı gösterilmiştir.

5. Sinaptik plastisite

Sinaptik plastisitenin sinaylizasyon mekanizmaları, sinaps ve uyarı tiplerine göre çeşitlilik gösterir. Bu farklılıkların bir kısmı presinaptik nörondan salınan nörotransmittera bağlıdır. Diğer kısmı ise daha çok postsinaptik nörondaki reseptör sayısına ve özelliklerine bağlıdır. Bununla birlikte LTP ve LDP oluşumlarının bazı ortak özellikleri de bulunmaktadır. Hepsinde potansiyasyon ve depresyon, geçici bir uyarıyla başlatılır ama bu potansiyasyon ve depresyon uzun süre devam eder. LTP ve LDP'nin uzun süre korunması için translasyonel ve transkripsiyonel değişimler olması gerekmektedir.

Serebellar sistemde paralel fibril-Purkinje hücre (PF-PC) sinapsları çok sayıda girdi sinyallerinin taşındığı bir alandır. Her mossy lifi yaklaşık 500 granül hücresine sinyal iletir. PF-PC sinapslarındaki LTD, en iyi karakterize edilmiş sinaptik plastisite formudur. Özellikle motor öğrenme için önemlidir.

Glutamat reseptörleri, merkezi sinir sisteminde en önemli eksitatör amino asit reseptörüdür. Sinapsların oluşumu, nörotransmitterların taşınımı ve salınımı, sinaptik plastisite, öğrnme ve bellek süreçlerinde oldukça önemli rol oynamaktadırlar. N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörü, nöronal plasitisitenin gelişimi, uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve bazı nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamakatadır.

Presinaptik nörondan glutamat salınımı, postsinaptik nöronda NMDA reseptörünü aktive ederek, Mg iyonunun kaldırılmasına ve Ca iyonunun girişine yol açmaktadır. Ca iyonu kalmoduline bağlanarak, kalmoduline bağlı protein kinaz, protein kinaz A ve C'nin aktive olmasına neden olur. Bu en-

zimler mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) için gereklidirler. Aktive edilmiş MAPK, nukleusa taşınabilir ve CREB'i aktive eder. CREB aktivasyonu, doku tipi plazminojen aktivatör (tPA) ve BDNF gibi faktörlerin ifadesinin artmasına yol açar. Bu da sinapsın büyümesine ve yeni sinaps oluşumuna yol açmaktadır.

NMDA reseptör aktivasyonu, aşırı Ca akışı ve serbest radikal üretimi, sinaptik fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir. Aşırı gluatamat, Ca girişi ile ilişkilidir ve mitokondri fonksiyonlarının zayıflamasına yola açar. Tüm glutamat reseptörleri dört ortak membran alt ünitelerine sahiptir. Hücre dışı amino-terminal domain (ATD), hücre dışı ligand bağlanma domaini (LBD), transmembran domain (TMD) ve hücre içi karboksil-terminal domain (CTD)'dir. LBD domaini glutamatın bağlandığı bölgedir. S1 ve S2 olmak üzere iki bölgeden oluşur. Bu iki bölge M3 ve M4 arasında bulunur. TMD ise M1, M3 ve M4 olmak üzere 3 segment ve içeri doğru kuvrılmış M2'den oluşur. M2 aynı zamanda kanal porunun bir parçasıdır ve asparagin bulunan bölümü, Mg blokajına aracılık eder ve Ca permeabilitesini kontrol eder. NMDA reseptörlerinin 7 alt ünitesi tanımlanmıştır. NR1'in 1, NR2'nin 4 (A, B, C, D) ve NR3'ün 2 (A, B)alt üniteleri bulunur. NMDA reseptöründe glisinin bağlandığı 2 NR1 ve glutamatın bağlandığı 2 NR2 alt ünitesinin oluşturduğu NR1-NR2 dimerleri reseptörün temel fonksiyonel yapısını oluşturur.

NMDA reseptörlerinin alt tipleri voltaj kapılı ya da ligand kapılı kanallar olabilirler. Presinaptik glutamatın bağlanmasıyla uyarılabildikleri gibi, postsinaptik depolarizasyon da aktive olmalarına yol açabilir. Glutamat salındığı zaman hem α-postsinaptik amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asit (AMPA) reseptörü hem de NMDA reseptörüne bağlanabilir. Normalde Mg tarafından NMDA reseptörleri bloke edildiği için başka bir iyonun geçişi oldukça nadir meydana gelebilir. Diğer yandan, AMPA reseptörlerine Na ve K geçişi olabilmektedir. Bu da postsinaptik memranda depolarizasyona yol açar. Depolarizasyon akımı, Mg'un NMDA reseptöründen çıkışına, NMDA reseptörlerinin açılmasına ve Ca girişine neden olabilir. Ca, LTP oluşumu ve aktivitesinin korunması sağlayan önemli faktörlerden biridir.

Piramidal hücrelerin dendritlerinde glutamatın, hücre içi Ca düzeyini arttırdığı, ancak bu reaksiyonun NMDA reseptör antagonisti olan AP-5 ya da hücre dışı Mg ile inhibe edilebildiği gösterilmiştir. Hücre içi Ca düzeyini arttıran bir diğer önemli Ca deposu endoplazmik retikulumdur. Postsinaptik nöronda Ca konsantrasyonunun artması, hücre yapısında görev alan proteinlerin yeniden düzenlenmesi için oldukça önemlidir. Postsinaptik alanın artışı, sinaptik ileti sırasında oluşan direncin azalmasına ve LTP oluşumuna yol açar. Ca aynı zamanda hücre içinde ikinci haberci olarak görev alır ve protein kinaz A, Kalsium/Kalmoduline bağlı protein kinaz II (CaMK II) ve MAPK'i aktive eder.

Postsinaptik yoğunluk, yüksek elektronik yoğunluğa sahip bir alandır. Postsinaptik yoğunluğun başlıca elemanları, CaMK II ve postsinaptik yoğunluk 95 (PSD-95) reseptör tipleridir. CaMK II ve PSD-95'in, NR2B'ye bağlandığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, hipokampal sinaptik plastisitenin, NR2A'nın karboksi ucunun ya CaMK II ya da PSD-95'e kompetetif bağlanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

PSD-95, postsinaptik nöronda en önemli yapısal proteindir. NMDA reseptörü ile ona bağlı hücre içi sinyalizasyon arasında köprü görevi görmektedir. Nöron olgunlaşmasında ve sinaps gelişiminde rol oynar. Ayrıca Src, Pyk2, SynGAP ve nNOS gibi düzenleyici proteinlere bağlanır. PSD-95'in aşırı ifadesinin hipokampal nöronlarda glutamat reseptör aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. PSD-95 benzeri membranla ilişkili guanilat kinaz (PSD-MAGUK) enzimlerinin NMDA reseptörü yakınındaki sinyalleyici moleküllerin kümelendmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. BDNF reseptörlerinden biri olan TrkB, PSD-95'in postsinaptik membranda lokalizasyonunu 3 yolak üzerinden düzenler. Bu yolaklar: fosfotidilinositol-3-kinaz (PI3K), fosfolipaz Cγ (PLCγ) ve MAPK/hücre dışı sinyal düzenleyici kinazlar (ERK)'dir.

CaMK II, Ca'un NMDA reseptörlerinden girişi üzerinden oluşturulan LTP'de rol oynayan bir serin/treonin kinaz enzimidir. Hücre içine giren Ca'un kalmodulinle birleşerek oluşturduğu CaM katalitik domaini CaMK II'deki Thr286'nın otofosforilasyonuna yol açmaktadır. Aktive olmuş CaMK II, PSD'ye

taşınarak LTP oluşumuna katkıda bulunur. CaMK II/NMDAR kompleksi ve N-cadherin dimerleri sinaptik dayanıklılığı sağladığı gösterilmiştir. CaMK II proteini α-aktinin, PSD-95, sinaptik adezyon molekülü vedensin-180'e bağlanarak LTP'nin korunmasında rol oynar. Aynı zamanda mikrotübülle ilişkili protein 2 (MAP2) ve nörofilamentin aktivitesine neden olarak yapısal sinaptik plastisite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CaM ile ilişkili serin kinaz (CASK) proteininin mutasyonunun nörolojik bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca CASK proteininin CaMK II'nin otofosforilasyonunda düzenleyici rol oynadığı bulunmuştur.

PSD-93, çok sayıda sinaptik proteinle etkileşime girerek, sinaptik dayanıklılığın kontrolünde rol oynarlar. Aktive olmuş ERK2'nin PSD-93'ü fosforile ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle sinaptik ERK'nın PSD-93 ve PSD-95 aracılığıyla sinaptik iletiyi düzenleyebileceği düşünülmektedir.

Kadherin ile ilişkili protein ailesinden olan δ-katenin nöronlar tarafından spesifik olarak ifade edilmektedir. Sıçan beyininde yapılan deneysel çalışmalarda MAPK'lerin olası substratlarından biri olarak tanımlanmıştır.

Hipokampal CA1 piramidal nöronların ve diğer birçok nöron tipinin dendritlerinde $Kv4.2K^+$ kanalı bulunmaktadır. Özellikle distal dendritlerde lokalizedirler. $Kv4.2K^+$ kanalı aracılığıyla gerçekleşen geçici K akımı, sinaptik ağ aktivitesine ve plastisiteye etki etmektedir. Yapılan çalışmalarda MEK inhibitörleri olan PD98059 ve U0126'nın hipokampal nöronlarda ve spinal dorsal boynuz nöronlarında Kv4.2 akımını arttırdığı gösterilmiştir. Farmakolojik ve biyokimyasal çalışmalar Kv4.2'nin ERK tarafından fosforile edildiği gösterilmiştir.

Grup I mGluR (mGluR1/5) reseptörleri G proteinine bağlı reseptörlerdir ve fosfolipaz Cβ1'i aktive ederek, diaçilgliserol ve inositol-1,4,5-trifosfat (IP3)'ı arttırarak Ca ve protein kinaz C sinyal yolaklarını aktive ederler. Beyinin birçok bölümünde ifade edilen bu reseptörler, nöronal aktivite ve eksitatör sinaptik iletinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Grup 1 metabotrofik glutamat reseptörleri, diğer metabotrofik glutamat reseptörlerine göre daha fazla presinaptik ve postsinaptik alanlarda ifade edilirler.

Sinaptik uyarının sinaptik reseptörleri uyarılması ile Ca ve Diaçilgliserol (DAG) sinyalleyici moleküllerin düzeyi artar. DAG ve Ca'un katıldığı sinyalizasyon mekanizmaları LTP ve LDP'nin bazı formları için gerekli olduğu gösterilmiştir. DAG düzeyi, genellikle G proteinine bağlı resptörlerin aktivasyonundan sonra, fosfotidilinositol-4,5-bifosfatın, fosfolipaz C tarafından metabolize edilmesiyle artar. DAG'in hedef molekülü protein kinaz C'dir. DAG konsantrasyonunun düzenlenmesi, LTP ya da LDP oluşumun düzenlenmesi için oldukça önemlidir.

DAG sinyalizasyonunun sonlandırılması için diaçilgliserol kinaz (DGK) tarafından DAG'nin fosfotidik asite dönüştürülmesi gerekmektedir. Bügne kadar 10 DGK izoformu tanımlanmış ve bunlardan 8 tanesi memeli beyininde gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, her izoformun beyinde ifade düzeyi ve hücre içindeki lokalizasyonları farklıdır.

DGKe izoformunun ifade edilmediği farelerde, dentat granüler hücrelerde sinapsların zayıfladığı gösterilmiştir. Bunun olası nedenlerinden birinin, DGKe'un lipid metabolizmasını düzenlemesi nedeniyle platelet aktive edici faktörün sentezinin baskılanması ve buna bağlı olarak LTP'nin zayıfladığı düşünülmektedir.

Hipokampal Schaffer-kollateral (SC)-CA1 sinapslarında, LTP ve LDP postsinaptik olarak ifade edilmektedir. SC-CA1 sinapslarında hem LTP hem de LTD oluşumunda, postsinaptik nöronda protein kinaz C'nin rol oynadığı, bu nedenle DAG düzeyinin düzenlenme mekanizmalarının önemli olduğu gösterilmiştir. DGKz izoformu başlıca post sinaptik alanda bulunmaktadır ve PSD-95 ailesinin proteinleri ile etkileşir. Yapılan in vivo çalışmalarda DGKz'nın ifade edilmediği farelerde SC-CA1 sinapslarında LTP'nin arttığı ancak LTD'nin azaldığı gösterilmiştir. DGKz'nın, DAG düzeyinin aşırı artışını düzenlediği ve hipokampal SC-CA1 sinapslarındaki sinaptik plastisitede protein kinaz C akticitesini düzenlenmesinde rol oynar.

Ayrıca DGKβ'nın da SC-CA1 sinapslarında, LTP'nin düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir. Ancak DGKz'nın aksine, DGKβ'nın ifade edilmediği farelerde LTP'nin azaldığı gösterilmiştir. Hipokampal piramidal hücrelerde DGKβ yüksek düzeyde ifade edilir. Her iki izoform arasında, fonksiyonel olarak bazı farklılıklar vardır. DGKβ eksikliği, herhangi bir yarı olmaksızın fosfotidik asit düzeyinde azalmaya ve DAG düzeyinde artmaya neden olur. Diğer yandan DGKz'nın eksikliği sadece uyarı olduğu zaman fosfotidik asitin düzeyinde önemli azalmaya yol açmaktadır. Bu sonuçlar DGKβ'nın DAG düzeyini bazal duruma düşürmektedn sorumlu olduğunu, DGKz'nın ise sinaptik uyarıdan sonra DAG'yi fosfotidik asite dönüştürdüğünü göstermektedir.

DGKz ve DGKi izoformları postsinaptik alanlar dışında akson terminallerinde de bulunmaktadır. Aynı zamanda presinaptik plazma membranı ve sinaptik vesiküllerde de bulundukları tespit edilmiştir. DGKi ifade edilmeyen farelerde ise hipokampal SC-CA1 sinapslarında postsinaptik LTP ve LTD'de herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Diğer yandan bu sinapslarda presinaptik LTD baskılanmıştır.

DGK'ların bir diğer izoformu olan DGKk'nın ifadesinin baskılanmasının hipokampal SC-CA1 sinapslarında LTP'yi azaltırken, LTD'yi arttırdığı gösteriliştir. DGKk'nın DGKβ ile birlikte DAG'nin bazal şartlar altında düşük düzeyde tutulmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Sonic hedgehog (Shh), embriyonik gelişim sırasında akson büyümesini kontrol eder. Shh, plazma membran reseptörü olan Patched (Ptch) reseptörüne bağlanır. Aynı zamanda membran G proteinine bağlı reseptör benzeri protein olan Smoothened (Smo) proteinini aktive eder. Ptch'nin Shh'yi inhibe eder. Shh knockout deney hayvanlarında nörogenezin azaldığı gösterilmiştir. Dendritlerde Shh sinaylizasyonunun aktivasyonunun hipokampal nöron akson uzamasında rol oynadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda Shh'nin presinaptik terminallerin büyüklüğünü arttırdığı bulunmuştur. Shh'nin hem presinaptik hem de postsinaptik terminallerde bulunması nedeniyle, sinaptik vesiküller ve endozomlarla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Kalpain 1 ve kalpain 2; lokal protein sentezi ve dendritik yapını düzenlenmesinde rol oynarlar. Kalpainin LTP'de önemli rol oynayan ERK'nin negatif düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. BDNF'in kalpain 2'yi aktive ettiği bulunmuştur. Kalpain 2 aktivasyonu, LTP oluşumuna dahil olan lokal protein sentezini arttırdığı gösterilmiştir.

İnsanda 1000'den fazla proteinin fonksiyonları için çinko gereklidir. Beyin fonksiyonlarında çinko içeren metalloproteinler oldukça önemlidirler. Çinko konsantrasyonu infant beyinde 8.2±0.8 μg/g iken, yetişkin beyininde 13.3±0.3 μg/g'a ulaşmaktadır. Sıçan beyininde yapılan çalışmalarda özellikle hipokampal CA3, dentat girus ve amigdalada yüksek düzeyde bulunduğu gösterilmiştir. Çinkonun beyine taşınması kan beyin bariyeri ve kan-serebrospinal sıvı aracılığıyla olmaktadır ve çinko homeostazı sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Bu homeostazın bozulması birçok nörolojik hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Çinko salınımının olduğu sinapslarda hem hücre içinde hem de hücre dışında çinko sinyal faktörü olarak rol oynamaktadır. Öğrenme ve kognitif fonksiyonların gerçekleşmesinde sinaptik eksitasyon sırasında presinaptik ve postsinaptik nöronların Ca'a geçirgen kanallarından geçer. Hücre içi alanlarda sinyaş faktörü olarak rol oynar. Çinko, CA1 nöronlarında sinaptik plastisiteyi modüle eder.

Zrt-Irt-benzeri proteinler (ZIP), sitoplazmaya çinkonun (Zn) taşınmasından sorumludur ve çinko taşıyıcı (ZnT) ailesinini oluşturur. Plazmada Zn konsantrasyonu yaklaşık 15 μM'dır. Plazmadan hücre dışı alana ve kan-beyin bariyeri tarafından düzenlenen serocrospinal sıvıya taşınır. Serebrospinal sıvıda Zn konsantrasyonu yaklaşık olarak 0.15-0.38 μM'dır. Beyinde hücre dışı alanda Zn konsantgrasyonunun 1 μM'dan daha az olduğu tahmin edilmektedir. Beyinde Zn homeostazı kan beyin bariyeri sistemi üzerinden çok sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Sinaptik aktivite, özellikle de glutamaterjik sinaps aktivitesi tarafından, sinaptik Zn taşınması değiştirilir. Glutamaterjik nöron aktivitesi sinaptik Zn ve Ca dinamiği ile yakından ilişkilidir. Glutamaterjik nöronlardan sinaptik aralığa Zn salınımı, sinaptik aralıktaki glutamat sinyalizasyonu ve hücre içi Zn sinyaklizasyonu için oldukça önemlidir.

Gliklokortikoidler, fizyolojik ve patolojik şartlarda glutamaterjik nöron aktivitesi için önemlidirler ve sinaptik Zn sinyalizasyonunu modifiye ederler. Glutamat ve glikokortikoidler tarafından arttırılan Zn'nin kognitif aktiviteyi düzenleyebileceği düşünülmektedir. Zn homeostazı, kognitif aktivite gibi önemli beyin fonksiyonları için oldukça önemlidir. Beyin yaşlanması ve nöronal hücre kaybı Zn homeostazının bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir. Zn taşıyıcı-3 (ZnT3) proteini, presinaptik vesiküllere Zn taşınmasından sorumludur ve hipokampüse bağlı bellekten sorumludur. Çünkü yaşlanmayla ZnT3 proteinin azaldığı gösterilmiştir. Zn konsantrasyonunun artması, kan beyin bariyerinde ZnT1, ZnT2 ve Zn bağlayan proteinlerin ifadesini değiştirir.

Glutamatın neden olduğu eksitotoksisite,nöronal hücre ölümüne ve temporal lob epilepsisi gibi patolojik süreçlerin başlamasına neden olabilmektedir. Nöronal hücre ölümü, postsinaptik nörona aşırı Zn girişi yol açmaktadır. Bu aynı zamanda Ca girişine de neden olmaktadır. Hipokampal CA1 ve CA3, glutamat eksitotoksisitesine bağlı nöronal hücre ölümüne duyarlıdırlar. GluR2 AMPA reseptörleri Zn aracılı nörodejenerasyonda anahtar rol oynuyor olabilir. Bu çalışmalar temel alınarak Zn şelasyonu tedavi stratejisinin, Zn aracılı nörodejenerasyonu bloke edebileceği düşünülmektedir. Dentat granül hücrelerinin ise Zn nörotoksisitesine daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. GluR1/GluR2 mRNA oranlarının yaşlanan hipokamopüste azaldığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Antonucci F, Corradini I, Fossati G, Tomasoni R, Menna E, Matteoli M. (2016). SNAP-25, a Known Presynaptic Protein with Emerging Postsynaptic Functions. Front Synaptic Neurosci. 8:7. doi: 10.3389/fnsyn.2016.00007.
2. Araki T ve Otani T. (1955) Response of single motoneurons to direct stimulation in toad's spinal cord. J Neurophysiol. 18:472-485.
3. Barnes AP ve Polleux F. (2009) Establishment of axon-dendrite polarity in developing neurons. Annu Rev Neurosci. 32:347-381.
4. Baudry M, Bi X. (2016). Calpain-1 and Calpain-2 The Yin and Yang of Synaptic Plasticity and Neurodegeneration. Trends Neurosci. 2016 Apr;39(4):235-45. doi: 10.1016/j.tins.2016.01.007.
5. Bean B. (2007) The action potential in mammalian central neurons. Nat Rev Neurosci. 8: 451-465.
6. Bender K ve Trussell L. (2009) Axon initial segment Ca2+ channels influence action potential generation and timing. Neuron. 61:259-271.
7. Clark B, Goldberg E, Rudy B. (2009) Electrogenic tuning of the axon initial segment. Neuroscientist. 15:651-668.
8. Colbert C, Johnston D. (1996) Axonal action-potential initiation and Na+ channel densities in the soma and axon initial segment of subicular pyramidal neurons. J Neurosci. 16:6676-6686.
9. Colbert C, Pan E. (2002) Ion channel properties underlying axonal action potential initiation in pyramidal neurons. Nat Neurosci.5:533-538.
10. Conradi S. (1966) Ultrastructural specialization of the initial axon segment of cat lumbar motoneurons, preliminary observations. Acta Soc Med Ups. 71:281-284.
11. Coombs J., Curtis D, Eccles J. (1957) The generation of impulses in motoneurones. J Physiol. 139:232-249.
12. Farinas I, DeFelipe J. (1991) Patterns of synaptic input on corticocortical and corticothalamic cells in the cat visual cortex.ii. the axon initial segment. J Comp Neurol. 304:70-77.
13. Fleidervish I., Lasser-Ross N, Gutnick M, Ross W. (2010) Na+ imaging reveals little difference in action potential-evoked Na+ influx between axon and soma. Nat Neurosci.13:852-860.
14. Grubb MS ve Burrone J. (2010) Building and maintainin the axon initial segment. Curr Opinion in Neurobiol. 20: 481-488.
15. Hausser M, Stuart G, Racca C, Sakmann B. (1995) Axonal initiation and active dendritic propagation of action potentials in substantia nigra neurons. Neuron. 15:637-647.
16. Hoxha E, Tempia F, Lippiello P, Miniaci MC. (2016). Modulation, Plasticity and Pathophysiology of the Parallel Fiber-Purkinje Cell Synapse. Front Synaptic Neurosci. 3;8:35.
17. Hu W, Tian C, Li T, Yang M, Hou H, ShuY. (2009) Distinct contributions of Na(v)1.6 and Na(v)1.2 in action potential initiation and backpropagation. Nat Neurosci. 12:996-1002.
18. Inda M, DeFelippe J, Munoz A. (2006) Voltage-gated ion channels in the axon initial segment of human cortical pyramidal cells and their relationship with chandelier cells. Proc Natl Acad USA, 103:2920-2925.
19. Johnston J, Griffin S, Baker C, Skrzypiec A, Chernova T, Forsythe I. (2008) Initial segment Kv2.2 channels mediate a slow delated rectifier and maintain high frequency action potential firing in medial nucleus of the trapezoid body neurons. J Physiol. 586: 3493-3509.
20. Kastellakis G, Cai DJ, Mednick SC, Silva AJ, Poirazi P. (2015) Synaptic clustering within dendrites: An emerging theory of memory formation. Prog in Neurobiol. 126:19-35.
21. Khaliq Z ve Raman I. (2006) Relative contributions of axonal and somatic Na channels to action potential initiation in cerebellar Purkinje neurons. J Neurosci, 26(7):1935-1944.
22. Kole M, Ilschner S, Kampa B, Williams S. Ruben P, Stuart G. (2008) Is action potential threshold lowest in the axon? Nat Neurosci.11:178-186.
23. Kole M ve Stuart g (2008) Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. Nat Neurosci.11:1253-1255.

24. Kress G, Dowling M, Meeks J, Mennerick S. (2008) High threshold, proximal initiation and slow conduction velocity of action potentials in dentate gyrus granule neuron mossy fibers. J neurophysiol, 100:281-291
25. KubaH, Ishii T, Ohmori H. (2006) Axonal site of spike initiation enhances auditory coincidence detection. Nature. 444:1069-1072.
26. Kuba H Oichi Y, Ohmori H. (2010) Presynaptic activity regulates Na+ channel distribution at the axon initial segment. Nature. 465:1075-1078.
27. Lasiecka ZM, Yap CC, Vakulenko M, Winckler B. (2009) Compartmentalizing the neuronal plasma membrane from axon initial segments to synapses. Int Rev Cell Mol Biol. 272:303-389.
28. Lee D, Kim E, Tanaka-Yamamoto K. (2016). Diacylglycerol Kinases in the Coordination of Synaptic Plasticity. Front Cell Dev Biol. 4:92. doi: 10.3389/fcell.2016.00092.
29. Lefebvre JL, Sanes JR, Kay JN. (2015) Development of dendritic form and function. Annu Rev Cell Dev Biol. 31:741-777.
30. Lei W, Omotade OF, Myers KR, Zheng JQ. (2016). Actin cytoskeleton in dendritic spine development in plasticity. Curr Opin Neurobiol. 39:86-92. doi: 10.1016/j.conb.2016.04.010.
31. Lorincz A ve Nusser Z. (2008) Cell-type-dependent molecular composition of the axon initial segment. J Neuroci.28:14329-14340.
32. Mao LM, Wang JQ. (2016). Synaptically Localized Mitogen-Activated Protein Kinases: Local Substrates and Regulation. Mol Neurobiol. 53(9):6309-6315.

Martina M, Vida I, Jonas P. (2000) Distal initiation and active propagation of action potentials in interneuron dendrites. Science. 287:295-300.

33. Meeks J ve Mennerick S. (2007) Action potential initiation and propagation in CA3 pyramidal axons. J Neurophysiol. 97:3460-3472.
34. Ogawa Y ve Rasband M. (2008) The functional organization and assembly of the axon initial segment. Curr Opin Neurobiol. 18:307-301.
35. Palay S, Sotelo C, Peters A, Orkand P. (1968) The axon hillock and the initial segment. J Cell Biol. 38:193-201.
36. Palmer L ve Stuart G. (2006) Site of action potential initiation in layer 5 pyramidal neurons. J Neurosci. 26:1854-1863.
37. Petzoldt AG, Lützkendorf J, Sigrist SJ. (2016). Mechanisms controlling assembly and plasticity of presynaptic active zone scaffolds. Curr Opin Neurobiol. 39:69-76. doi: 10.1016/j.conb.2016.04.009.
38. Ramaswamy S ve Markram H. (2015) Anatomy and physiology of the thick-tufted layer 5 pyramidal neuron. Front Cell Neurosci. 9:233.
39. Rochefort NL ve Konnerth A. (2012) Dendritic spines: from structure to in vivo function. EMBO Reports. 13: 699-708.
40. Saito M, Murai Y, Sato H, Bae YC, Akaike T, Takada M, Kang Y. (2006) Two opposing roles of 4-AP-sensitive K+ current in intiation and invasion of spikes in rat mesencephalic trigeminal neurons. J Neurophysiol. 96:1887-1901.
41. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. (2008) Action potential initiation and propagation in hippocampal mossy fibre axons. J Physiol. 586: 1849-1857.
42. Schmidt-Hieber C ve Bischofberger J. (2010) Fast sodium channel gating supports localized and efficient axonal action potential initiation. J Neurosci. 30:10233-10242.
43. Shu Y, Duque A, Yu Y, Haider B, McCormick D. ('007) Properties of action potential initiation in neocortical pyramidal cells: evidence from whole cell axon recordings. J Neurophysiol. 97:746-760.
44. Stuart G, Schiller J, Sakmann B. (1997) Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. J Physiol. 505:617-632
45. Takeda A, Tamano H. (2016). Insight into cognitive decline from Zn2+ Dynamics through extracellular signalling of glutamate and glucocorticoids. Arch Biochem Biophys. 611:93-99. doi: 10.1016/j.abb.2016.06.021.
46. Tamano H, Koike Y, Nakada H, Shakushi Y, Takeda A. (2016). Significance of synaptic Zn2+ signaling in zincergic and non-zincergic synapses in the hippocampus in cognition. J Trace Elem Med Biol. 38:93-98. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.03.003.

Tavosanis G. (2012) Dendritic structural plasticity. Develop Neurobiol. 72: 73-86.

47. Van Beuningen SFB, Hoogenraad CC. (2016) Neuronal polarity:remodeling microtubule organization. Curr Opinion in Neurobiol. 39:1-7.
48. Wang H, Peng RY. (2016). Basic roles of key molecules connected with NMDAR signaling pathway on regulating learning and memory and synaptic plasticity. Mil Med Res. 2016 Aug 31;3(1):26. doi: 10.1186/s40779-016-0095-0.
49. Wang X, Sterne GR, Ye B. (2014) Regulatory mechanisms underlying the differential growth of dendrites and axons. Neurosci Bull. 30:557-568.
50. Wefelmeyer W, Puhl CJ, Burrone J. (2016). Homeostatic Plasticity of Subcellular Neuronal Structures: From Inputs to Outputs. Trends Neurosci. 39(10):656-667. doi: 10.1016/j.tins.2016.08.004.
51. Yao PJ, Petralia RS, Mattson MP. (2016). Sonic Hedgehog Signaling and Hippocampal Neuroplasticity. Trends Neurosci. 39(12):840-850. doi: 10.1016/j.tins.2016.10.001.
52. Yogev S ve Shen K. (2014) Cellular and molecular mechanisms of synaptic specifity. Annu Rev Cell Dev Biol. 30:417-437.
53. Yoshimura T ve Rasband MN. (2014) Azon initial segments: diverse and dynamic neuronal compartments. Curr Opinion in Neurobiol. 27:96-102.
54. Zhang Y, Li P, Feng J, Wu M. (2016). Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. Neurol Sci. 37(7):1039-47. doi: 10.1007/s10072-016-2546-5.

4

Hücre Altı Düzeyde Protein Sentezi, Hücre İskeleti Oluşumu ve Fonksiyonel Özellikleri

Belkıs Atasever Arslan, Kaan Yılancıoğlu

Giriş

Proteinlerin, mRNA'larının hücrealtı lokalizasyonu ve translasyonu yoluyla asimetrik olarak ifade edilmesi, tüm hücrelerde bulunan ve evrimsel olarak korunmuş bir mekanizmadır. *Escherichia coli* bakterisinde bazı transkriptler, protein ürünlerinin varacağı noktalara göre sitoplazma ve iç zar arasında farklı açılarda lokalize olmuştur. Drosophila embryolarında yapılan in situ hibridizasyon analizi, analizi yapılan üç bini aşkın transkriptin %71'inin spesifik olarak lokalize olduğunu ve bunların dağılımının protein ürünlerinin ifadesel örüntüsüyle ilintili olduğunu göstermiştir. Sıçanların hipokampal nöronlarındaki toplam mRNA içeriğinin %50'den fazlasının, nöritlerde lokalize olduğu tahmin edilmektedir.

Nöronların birbirleri ile haberleşmesi ve çevresel faktörlere organizmanın verdiği cevapların uygun olması, nöronlarda protein sentezinin düzenli ve doğru bir şekilde gerçekleşmesine bağlıdır. Nöronlar, uzun mesafeler bilgi taşıyabilen özelleşmiş hücrelerdir. Nöronlar aldıkları çok sayıda uyarıya, hücresel yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler yaparak yanıt oluşturmaktadırlar. Bazı uyarılar nöronlarda, lokal kısa süreli adaptasyonlara neden olurken, diğerleri uzun süreli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Uzun süreli değişikliklerin çoğu, nukleusta transkripsiyonu tetikleyen sinyal iletici kaskadların başlatılmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla protein sentezinin düzenlenmesi birçok yüksek kognitif fonksiyonları gerçekleştirebilmeleri için temeldir. Protein sentezinde, transkripsiyon, translasyon ve post-translasyon aşamalarında özelleşmiş düzenlenme mekanizmaları bulunmaktadır. Sinaptik aktivasyonun oluşturduğu sinyal transkripsiyonun başlamasına ya da inhibe olmasına yol açabilir. Ancak burada önemli bir konu, sinaptik alan ve nukleus arasındaki mesafedir. Transkripsiyonun başlayabilmesi için sinyalin mukleusa taşınması ve bu taşıma sırasında mesajcı proteinlerin korunması gerekmektedir.

Sinaptik alanda başlatılan aktivasyon sinyali taşınma sırasında çeşitli modifikasyonlara maruz kalarak farklı sinyal süreçlerini de başlatabilmektedir. Nöronların etkin bir şekilde fonksiyonlarını ya-

pabilmeleri için hücre iskeleti organizasyonu, hücre iskeletini düzenleyen proteinler ve taşıyıcı motor proteinler hayati rol oynamaktadırlar.

Sinaptik aktivasyonla başlatılan uyarı sinyalinin transkripsiyonu tetiklemesi ve nukleus içindeki düzenlemelerle haberci RNA (mRNA) oluşturulmaktadır. Sitoplazmaya taşınan mRNA nöronlara spesifik çeşitli vesiküller içerisinde hem stres faktörlerine karşı korunmakta hem de uzun mesafeli hedef noktaya taşınması sağlanmaktadır.

Dendritik dikenlerin dinamik yapısında, hücre iskeletinin düzenlenme mekanizmaları önemli rol oynamaktadır. Özellikle hücre iskeleti komponenetlerinden biri olan aktin, sinaptik iletinin hızını arttırabilmekte ve azaltabilmektedir. Protein sentezi ve hücre iskeleti düzenlenmesinde görev alan her faktörde meydana gelebilecek modifkasyonlar ve patolojiler, birçok nörolojik hastalığın altında yatan moleküler mekanizmada temek rol oynamaktadırlar. Bu bölümde protein sentezinin transkripsiyon, translasyon ve post-translasyon süreçlerinde düzenlenme mekanizmaları, kodlanmayan RNA'lar, özellikle mikroRNA'ların düzenlenme mekanizmaları ele alınacaktır. Ayrıca farklılaşma ve bellek gibi birçok hayati nöronal fonksiyonun oluşmasını sağlayan hücre iskeleti elemanları ve düzenleyici faktörler de bu bölümün ikinci kısmında anlatılacaktır.

1. Hücre altı düzeyde protein sentezi

Protein sentezinin temel mekanizması vücuttaki tüm hücrelerde ortaktır. Genel olarak, protein sentezi mesajcı ribonükleik asit (mRNA) sentezi ile başlamaktadır. mRNA'lar ribonükleotidlerin belirli bir sekansta bir araya geldiği yapılardır. Ribonükleik asit (RNA) sentezi, nükleusta deoksiribonükleik asit'i (DNA) kalıp olarak kullanarak gerçekleşir. Transkripsiyon faktörleri, DNA'nın konformasyonunu değiştirerek veya RNA sentez enzimlerini spesifik bölgelere taşıyarak RNA transkripsiyonunu düzenlerler. Post-transkripsiyonel modifikasyonlar sonucunda, sentezlenen pre-mRNA'lar protein kodlanmasında kullanılmayan intronik bölgelerden arındırılarak (splicing), RNA bağlayan koruyucu proteinler ile sarılırlar. Bu proteinler mRNA'lar ile beraber mesajcı ribonükleoprotein (mRNP) ismini alırlar sonunda bu yapılar nükleer porlar yardımı ile nukleustan, sitoplazmik bölgeye taşınırlar.

Sinaptik plastisitenin sinyalizasyon mekanizmaları, sinaps ve uyarı tiplerine göre çeşitlilik gösterir. Bu farklılıkların bir kısmı presinaptik nörondan salınan nörotransmittera bağlıdır. Diğer kısmı ise daha çok postsinaptik nörondaki reseptör sayısına ve özelliklerine bağlıdır. Bununla birlikte uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LDP) oluşumlarının bazı ortak özellikleri de bulunmaktadır. Hepsinde potansiyasyon ve depresyon, geçici bir uyarıyla başlatılır ama bu potansiyasyon ve depresyon uzun süre devam eder. LTP ve LDP'nin uzun süre korunması için transkripsiyonel ve translasyonel değişimler olması gerekmektedir. Bu bölümde sinaptik aktivasyona bağlı olarak nöronlarda farklı fonksiyonların gerçekleşmesi için sentezlenen proteinlerin transkripsiyon, translasyon ve post-translasyondaki düzenlenme mekanizmaları ele alınacaktır.

1.1. Nöronlarda transkripsiyonun düzenlenmesi

Nöronlar aldıkları çok sayıda uyarıya, hücresel yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler yaparak yanıt oluşturmaktadırlar. Bazı uyarılar nöronlarda, lokal kısa süreli adaptasyonlara neden olurken, diğerleri uzun süreli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Uzun süreli değişikliklerin çoğu, nukleusta transkripsiyonu tetikleyen sinyal iletici kaskadların başlatılmasını sağlamaktadır. Nöronlarda bu uyarılarla transkripsiyonun başlaması için ise sinaptik girdinin başlattığı sinyalin nukleusa taşınması gerekir. Ancak nöronlar diğer hücrelerin aksine, spesifik polarizasyonları nedeniyle sinyal iletisinin çok daha uzun bir yol katetmesi gerekmektedir.

Sinaps ve nukleus arasında köprü oluşturarak bu iletinin sağlanması için, hem akson hem de dendritlerde çeşitli uzun mesafeli sinyal ileti mekanizmaları bulunmaktadır. Sinaps ve nukleus arasındaki hızlı iletiye örnek olarak kalsiyum (Ca) sinyalizasyonunu verebiliriz. Sinaps aktivasyonuyla, aksiyon potansiyelinin başlaması soma ve nukleusta Ca konsantrasyonunun hızlı artışına yol açabilir.

Sinaps aktivitesi, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasına yol açıp transkripsiyonu düzenlemesini sağlayan sinyal transdüksiyon yolaklarını aktive edebilmektedir. Transkripsiyon faktör kombinasyonları, tipik olarak herhangi bir genin transkripsiyonuna etki edebilmek için gerekli olmakla birlikte, herhangi bir transkripsiyon faktörünün gerçekleştirdiği eylem de birçok genin transkripsiyonuna etkileyebilir. Yani transkripsiyonun baskılanmasına da yol açabilirler. Örneğin nörotransmitterler, siklik adenozin monofosfata (cAMP) dayalı protein kinaz A'yı (PKA) aktive edebilirler; bunun sonucunda PKA, yerini değiştirerek cAMP'a-yanıt veren elemente-bağlanan protein (CREB) adındaki transkripsiyon faktörünü aktive etmek için nukleusa gelir.

Sinaptik aktivasyonun başlamasıyla, somaya sinyal ileten çeşitli mesajcı proteinler bulunmaktadır. Özellikle nöronların sinaptik fonksiyonlarında Jacob sinapto-nukleer protein mesajcısı olarak görev almaktadır. Jacob proteininin, kemirgen hipokampal nöronlarında NMDA reseptör aktivasyonuna yanıt olarak uzun mesafeli sinapstan nukleusa sinyal taşıdığı gösterilmiştir. Nöronal Ca sensör proteini olan Caldendrin, Jacob proteini ile ilişkilidir.

Jacob proteininin nukleusa translokasyonu için nükleer adaptör proteini olan importin α'ya bağlanır. Caldendrin ve importin α molekülleri, Jacob proteinine bağlanmak için rekabet ederler. NMDA reseptör aktivasyonu olduğunda, postsinaptik alanda lokal Ca girişi başladığı zaman Caldendrin proteini, Jacob proteininden ayrılır. Böylece importin α, Jacob proteinine bağlanabilir ve onun nükleer lokalizasyon sinyali oluşturmasını sağlar.

Jacob proteininin farklı transkripsiyon aktiviteleri bulunmaktadır. Bu farklı aktivasyonlarını gerçekleştirebilmesi fosforillenme bölgesi olan Ser180'in, fosforile olup olmamasına bağlıdır. Eğer Jacob proteininin Ser180 bölgesi, sinapsta ERK1/2 tarafından fosforile edilirse, Jacob proteini nukleusa girerek CREB aktivasyonunu başlatır ve sinaptik plastisite ile ilişkili transkripsiyonu artmasına yol açar. Ancak, Jacob proteininin, Ser180 bölgesinin fosforile edilmeden nukleusa girmesi durumunda hücre ölümü yolağı aktive edilmektedir. Bu nedenle Jacob proteininin translokasyon sırasında fosforilasyonun korunması ve defosforilasyonun engellenmesi, nöronların sinaptik fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için oldukça önemlidir. Jacob proteininin, sinaptik alanda nukleusa uzun mesafeli translokasyonunda, defosforile olmasını engelleyen α-internexin proteini ile etkileşir. Yapılan çalışmalarda, Schaffer-kollateral yolağında uzun süreli potansiyasyon sırasında, CA1 nöronlarının nukleusunda Jacob proteininin biriktiği gösterilmiştir. Deney hayvanlarıyla yapılan modelleme çalışmalarında da, Jacob knockout farelerde CA1 sinapslarında LTP'nin azaldığı ve hipokampüse bağlı öğrenmenin zayıfladığı gösterilmiştir.

CREB proteinini düzenleyici transkripsiyonel koaktivatör 1 (CRTC1), nöronlarda sinaps aktivitasyonuna bağlı olarak, CREB aracılığıyla transkripsiyonun aktivasyonunu sağlayacak nukleus sinyalini taşıyan proteindir. CRTC1 proteini, sitoplazmik bağlayıcı (anchoring) protein 14-3-3ε tarafından fosforillenmektedir. Glutamaterjik reseptöre bağlı sinaptik aktivasyon gerçekleştiği zaman CRTC1 kalsinörin tarafından defosforile edilir. Bu da CRTC1'in sinaptik alandan nukleusa translokasyonuna neden olur. Translokasyon sırasında taşınmasından ise dinein motor proteini sorumludur. Yapılan çalışmalarda, kemirgen hipokampal nöronlarında CRTC1'in LTP'yi arttırdığı gösterilmiştir.

TAR DNA'ya bağlanan 43 kDA (TDP-43) ve füzyon edilmiş sarkoma (FUS) proteinleri, mRNA'nın bütün aşamalarını kontrol eden temel düzenleyici proteinlerdir. Aynı zamanda nöronların fonksiyonları için önemli olan çoğu genin düzenlenmesinden sorumludurlar. Bu proteinler başlıca nukleusta bulunmaktadırlar. Pre-mRNA'ların uzun intronlarına bağlanırlar ve onların splice edilerek mRNA oluşturulmasında düzenleyici rol oynarlar. FUS proteini aynı zamanda promoterlara bağlanarak da çoğu genin transkripsiyonunu düzenler.

TDP-43 ve FUS proteinleri nukleustaki miktarlarına göre, daha az miktarda sitozolde bulunurlar ve çoğu mRNA'nın 3' translasyon olmayan bölgesine (3'UTR) bağlanarak mRNA'ların stabilitesini, lokalizasyonu ve translasyonunu düzenlerler. Yapılan çalışmalarda, TDP-43 proteininin; önemli nöronal fonksiyonlar için gerekli olan Vegfa, Grn ve Add2c mRNA'larının stabilitesini sağladığı, Futsch/Map1b ve Rac1 mRNA' larının da translasyonunu kontrol ettiği gösterilmiştir. Diğer yandan, FUS proteininin

ise GluA1 mRNA' larının stabilitesini, aktin stabilize edici proteini kodlayan Nd1-L mRNA' sının da dendritik taşınmasını kontrol ettiği bulunmuştur.

1.2. Nöronlarda translasyonel düzenlenme

Nöronların spesifik olarak kalıcı moleküler, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri sağlayan posttranskripsiyonel gen düzenlenmesi, pre-mRNA'nın splicing ile oluşturulan RNA transkriptleri, RNA'nın taşınması ve translasyon süreçleridir. Transkripsiyonel kontrol, gen ifadesi kontrolü altındadır. Ancak, birçok nöronal fonksiyonun gerçekleşmesi için mRNA translasyonunun kontrolünde anahtar rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Translasyon düzeyinde kontrol, proteinlerin hızlı ve spasyal olarak spesifik sentezlenmesini sağlar. Nöronlarda proteinlerin translasyonu ve yıkımı hem homeostazın korunması, hem de sinaptik fonksiyonun gerçekleşmesi için temeldir. Sinapslarda anormal protein düzeylerinin, sinaptik ileti ve plastisiteyi etkileyen patojenik bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Translasyon düzeyinde kontrol ile ilgili yapılan çalışmalar, özellikle ökaryotik translasyon başlama faktörü 4E (eIF4E) üzerine yoğunlaşmaktadır. eIF4E'nin izoformları arasında, mitojenle aktive edilen protein kinazla etkileşen kinaz (MNK) tarafından fosforile edilen tek izoform eIF4E1'dir. Fosforile olan eIF4E1, nöronlarda farklılaşma, migrasyon, sinaptik plastisite gibi süreçlere katılan proteinlerin spesifik mRNA translasyonunu düzenler.

Translasyonel başlatıcı kompleksin oluşması için eIF4E1, mRNA'ların 5'ucundaki cap yapısına bağlanır. Ayrıca eIF4E1'in eIF4G'ye bağlanması translasyonun başlaması için oldukça önemlidir. Diğer yandan, eIF4E'ye bağlanan protein (4E-BP)'nin ise translasyonu inhibe edici özelliği vardır. Bu inhibe edici etki, Rapamisin kompleksin memeli hedefi 1 (mTORC1)'in 4E-BP'yi fosforillemesiyle engellenebilir. İnhibisyonun engellenmesi translasyonun başlamasını sağlar. Translasyonun kontrolünde mTORC1 ve 4E-BP arasındaki denge oldukça önemlidir. Çünkü eIF4E1'in aşırı artması transformasyona ve tümör oluşumuna yol açabilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, bu dengesizlik otizm benzeri nörolojik hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir. Tuberöz skleroz kompleks hastalığının, mTORC1'i baskılayan TSC1 ve TSC2 proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Nöronlar oldukça polarize hücrelerdir. Akson ve dendritler için gerekli proteinler hücre gövdesinde sentezlendikten sonra vesiküller ya da protein kompleksleri halinde nöritlere taşınırlar. Buna ilaveten, aksonlarda ya da distal dendritlerde lokal protein sentezi tetiklenebilir. Bunun olabilmesi için, mRNA'lar translasyonel olarak baskılanmış halde nöronal taşıma granülleri içinde aksonlara ve dendritlere taşınırlar. Spesifik sinyallere yanıt olarak, mRNA'lar granüllerden salınabilirler ve translasyon gerçekleşebilir. Lokal protein sentezinin amacı, presinaptik ve postsinaptik alanda protein düzeyinin akut olarak yükseltilmesi için gerekli sinyal yolaklarını arttırmaktır.

RNA bağlayan proteinler (RBP), bu süreçlerin düzgün gerçekleşmesi için çok önemlidirler. Mesajcı ribonukleoprotein yapılarını (mRNP) oluşturmak için mRNA'larla birlikte ilişki içindedirler. Sitoplazmaya taşınan mRNA'nın translasyonunun olup olmayacağı mRNP'ler tarafından belirlenir. Nöronlarda sitoplazmik mRNA' ların çoğunluğu ribonukleoproteinler ve RNA bağlayan protein granülleri ile ilişkilidir. Granüller, hücresel taşıma, nukleazlardan korunma ve translasyon kontrolü gibi posttranslasyonel RNA düzenlenmesinde rol oynarlar. Her ribonukleoprotein granülünde sadece bir mRNA bulunur.

Dendritlerde mRNA'nın lokalizasyonu ve lokal translasyonu ilk olarak, çoğunlukla 3' UTR'da lokalize olan, cis-acting, nukleusta RBP'lere trans-acting tarafından bağlanır ve mRNP'yi oluşturur. Daha sonra mRNP, ilave RBP'lerle birlikte sitoplazmaya taşınır. Translasyonel olarak baskılanmış olan mRNP'ler, nöronal transport granülleri olan daha büyük mRNP granüllerine dahil olurlar. Kinesin süperailesinden motor proteinler, bu granüllerin taşınmasına aracılık ederler. Sinaptik aktivasyon sırasında, mRNP'ler aktin filamentleri ya da dinamik mikrotübüller aracılığıyla dendritik dikenlere taşınır ve transkriptler mRNP'lerden salınır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, mRNP'lerin stres granülleri, P cisimciği, nöronal transport granülleri gibi yüksek organizasyonlu mRNP granüllerinde translasyonel olarak inaktif formda bulunduğu bilinmektedir. Bu granüller, hücresel stres ve hücre dışı uyarılara karşı dinamik olarak mRNA'ların yanıt oluşturması için depolanmasını kontrol eder. Aynı zamanda nöronlarda bulunan bu granüller mRNA'ların taşınması ve lokal translasyonu için de önemlidir.

Stres granülleri; translasyonel olarak sessiz mRNP granülleridir. Stres granüllerinde, hücresel stres sırasında geçici olarak translasyonel olarak sessiz mRNA'lar depolanır. Şaperonların sentezi sırasında ya da onarım enzimlerin hasarında strese yanıt olarak oluşturulur. Yani mRNA geçici olarak stres granülünde saklanır. Stres granülünde poli A içeren mRNA, 40S ribozom alt ünitesi, translasyon başlama faktörleri (eIF4E, eIF4G, eIF4A, eIF4B, eIF3 ve eIF2), poliA bağlayan protein (PABP) ve diğer mRNA ile ilişkili RBP'ler bulunmaktadır.

Stres granüllerinin ana komponenti olan G3BP, aynı zamanda nöronal RNA granüllerinde de bulunur. Akson ve dendrtilere translasyonel olarak baskılanmış mRNA'ların taşınmasını sağlarlar. Deney hayvanaları ile yapılan çalışmalarda, G3BP knockout farelerin hipokampüsünde sinaptik ileti ve plastisitenin bozulduğu gösterilmiştir. Hücresel strese yanıt olarak ayrıca sitoplazmik poliadenilasyon elementine bağlanan protein (CPEB), SMN, FMRP ve ZBP1'in nöronal RNA granüllerinden dendritik stres granüllerine transfer edilebildiği gösterilmiştir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) ve Amyotrofik lateral sklerozis (ALS)'de mRNP granüllerinde fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. RBP'lerin sitozolik agregasyonu tüm FTLD ve ALS hastalarında görülmektedir. ALS/FTLD hastalarında aynı zamanda stres granüllerinde bulunan PABP-1 ve TIA-1 agregatlar oluşturmaktadırlar. TDP-43 ve FUS proteinleri, ALS/FTLD hastalarının büyük bir çoğunluğunda nöronal sitoplazmada anormal şekilde depolanmaktadırlar.

TDP-43 proteini nukleusta bol miktarda bulunmakla birlikte daha az miktarda sitozolde, dendritlerde ve aksonlardaki granüllerde de bulunduğu gösterilmiştir. BDNF uyarısının TDP-43 düzeyini arttırdığı ve akson boyunca taşındığı bulunmuştur. Aksonal TDP-43 granüllerde, taşıma ve lokal translasyonu düzenleyen FMRP ve SMN ile birlikte bulunmaktadır. Bu nedenle fonksiyonel olarak onlarla benzer bir rolü olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda farelerde yapılan çalışmalarda presinaptik terminallerde de TDP-43'ün bulunduğu gösterilmiştir. Farelerde aksotomi yapıldığında ise aksonal TDP-43 düzeyinin geçici olarak 3-7 gün artması, sonra tekrar nukleusta lokalize olduktan sonra, 14-28 gün sonra orijinal lokalizasyonuna dönmesi sonucu, FTLD/ALS hastalarında, nöronal hasara yanıt olarak TDP-43 düzeyinde artış olduğunu düşünüdürmektedir.

TDP-43'ün dendritlerdeki bir diğer önemli rolü ise aktin hücre iskeletini modüle eden Rho GTPaz'ı kodlayan Rac1'in düzenlenmesinde görev almasıdır. Bu da TDP-43'ün diken morfogenezi ve fonksiyonunda rol oynadığını göstermektedir. TDP-43, Rac1'in translasyonunun baskılanmasına aracılık ederek, diken gelişimi ve korunmasını etkiler.

FUS proteininin PSD-95'in olduğu dendritik dikenlerde bulunduğu gösterilmiştir. FUS proteininin bulunduğu granüllerin 2 yönlü hareket ettiği gözlenmiştir. Mikrotübüle bağlı motor protein kinesin 5 (KIF5), FUS içeren RNA granüllerine bağlanır ve bu granülleri mikrotübül boyunca taşınmasını sağlar. Aktine bağlı motor protein miyozin-Va ise FUS proteininin dendritik dikenlere salınmasından sorumludur. R521C, R521H, P525L gibi ALS ile ilişkili FUS mutasyonlarının kültüre edilmiş nöronlarda aksonal bozukluklara yol açabildiği gösterilmiştir.

Sinapslarda bulunan mRNP granüllerinde LC domainine bağlı agregatların oluşması, mRNA'ların lokal translasyon için salınmalarını engeller. Bu da sinaptik plastisitenin zayıflamasına ve homeostazın bozulmasına yol açar. Ayrıca, oligomerize olmuş FUS ve TDP-43 proteinleri anormal protein-protein etkileşimlerine de yol açabilirler.

Hücresel stres durumunda, stres granülleri mRNA translasyonunu düzenlemesinin dışında ayrıca gen ifadesini, miRNA süreçlerini ve apoptozu da düzenler. Örneğin, mRNA'yı splice eden hnRNP-A/B

ailesi proteinleri de stres sırasında stres granüllerinde saklanır. Bu nedenle stres sırasında mRNA'ya alternatif splicing yapılmasına yol açabilir. Diğer yandan yine stres granüllerinde yer alan PACT ve Ago2 gibi Dicer komponentleri miRNA düzeylerinin düzenlenmesinin bozulmasına neden olabilir. Ayrıca stres granülleri, TRAF2 ve RACK1 gibi proapoptotik faktörleri içererek, stres sırasında hücre canlılığını korur. Hücre büyümesi ve metabolizması için ana düzenleyici olan mTORC1'in fonksiyonu, stres sırasında stres granülleri tarafından geçici olarak inhibe edilir. Bu da protein sentezinin baskılanmasına, katabolik süreçlerin artışına ve otofajiye neden olur.

1.3. Nöronlarda post-translasyonel düzenlenme

Nöronlar gibi post mitotik hücrelerin, protein kalite kontrol süreçleri onların homeostazı ve canlılığı için önemlidir. Yanlış katlanmış proteinler, hücresel makromoleküller, protein agregatları ve hasarlı organellerin kaldırılması, nöronların fizyolojik fonksiyonlarının korunması için oldukça önemlidir. Otofaji, hücresel homeostazın korunmasında temel rol oynamaktadır. Memeli hücrelerinde çeşitli stres faktörleri otofajiyi tetikleyebilir. Lizozomlar, proteinlerin yıkımını sağladığı için, fonksiyonlarının zayıflaması otofajinin başarısız olmasına neden olur. Otofaji aktivitesine göre, makrootofaji, şaperon aracılı otofaji ve mikrootofaji olmak üzere 3 tipe ayrılır.

Makrootofajide sitozolik organeller, otofagozom oluşturur ve lizozomla birleşir. Nöronlarda otofagozom ve lizozomların lokalizasyonları farklıdır. Otofagozomlar sitoplazmaya dağılmışken, lizozomlar jukstanukleer sitoplazmada bulunurlar. Dendritik, aksonal ve sinaptik alanlarda oluşturulan otofagozomların, lizozomlara taşınması gerekmektedir. Dendritler ya da aksonlar amiloid β ya da fosforile edilmiş tau proteinleri gibi protein agregatları ile dolarsa, otofagozomlar lizozomlara taşınamazlar. Bu da lizozomal sindirimin zayıflamasına neden olur ve protein agregatları daha da artar.

Şaperon aracılı otofajide, yanlış katlanmış, hasar görmüş ya da yaşlanmış proteinleri tanıyan Hsp70.1 ve onunla iş birliği yapan diğer şaperonlar, lizozomla ilişkili membran protein tip 2 (Lamp-2A)'ye bağlanır ve lizozomal membrana taşınır. Hsp70.1'in fonksiyonunun bozulması lizozomal otofajinin zayıflamasına yol açar. Mikrootofajide ise lizozomal membran tarafından direkt olarak sitoplazmik kargo sindirilmek üzere alınmaktadır.

Lizozomların intraluminal membranları, lizozoma spresifik anyonik fosfolipid olan bis (monoaçilglisero) fosfat (BMP) ile karakterize edilir. BMP, lizozomların ve geç endozomların iç membranlarında bulunur ve sfingolipid yıkımı için gereklidir. Asit sfingomiyelinaza (ASM) bağlanarak onu aktive eder ve sfingomiyelini, seramid oluşturmak için hidrolize etmesini sağlar. Lizozomal membranda seramid, kolesterolden daha etkin olarak lipidleri stabilize edebilir. Seramidin artması lizozomun diğer hücre içi vesiküllerle füzyonunu kolaylaştırır.

Beyin, reaktif oksijen türlerinin artışına karşı oldukça duyarlıdır. Çünkü bütün organlar arasında en yüksek metabolik hıza ve oksijen tüketimine sahiptir. Ayrıca doymamış yağ asiti içeriğinin fazla olması, zayıf antioksidan kapasitesinin olması ve yüksek düzeyde demir içermesi, bu hassasiyetinin ana nedenlerini oluşturmaktadır.

Oksidatif stresin artışı lipid peroksidasyonuna ve membran fosfolipidlerindeki polidoymamış yağ asitleri (PUFA) hasarına yol açmaktadır. Kan akışı geçici ya da kalıcı olarak kesildiğinde, akut stroke ve kronik hipoksi, nöronlarda oksidatif strese bağlı eksitotoksisite, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, asidotoksisite, iyonik dengesizlik ve inflamasyon gibi çok sayıda moleküler reaksiyonların gerçekleşmesine neden olur.

Hidroksinonenal (HNE), oksidatif stres tarafından oluşturularak spesifik karbonilasyon hasarına yol açmaktadır. İskemi sonrası maymun beyininde Hsp70.1'in Arg469 bölgesinden karbonilasyon hasarı meydana geldiği gösterilmiştir. Oksidartif hasarda Hsp70.1'in moleküler ağırlığının 157.20'den 113.12'ye azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca iskemi sonrası CA1 nöronlarında Hsp70.1'in ve aktive edilmiş μ-kalpainin lizozomlarda birlikte lokalize olduğu bulunmuştur. HNE ve Hsp70.1'in karbonilasyonu, μ-kalpain tarafından Hsp70.1'in bölünmesine neden olur. Spesifik kalpain inhibitörü olan N-acetyl-

Leu-Leu-Nle-CHO (ALLN), Hsp70.1'in bölünmesini bloke etmektedir. Bu nedenle Hsp70.1'in karbonilasyondan sonra aktive edilmiş μ-kalpain tarafından Hsp70.1'in bölünmesinin arttığı düşünülmektedir. Postmortem ve deneysel çalışmalarda Alzheimer hastalarında özellikle HNE tarafından oksidaitf stresin oluştuğu ve HNE konsantrasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir. Nöronların ölümünde HNE'nin neden olduğu Hsp70.1'in karbonilasyonu, bu mekanizmanın anlaşılmasında yeni bir hedef olabilir.

Alzheimer hastalığının kompleks yapısı nedeniyle oluşum mekanizması ile ilgili çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezlerden bir grubunu "post-translasyonel" hipotezler oluşturmaktadır. Genetik olarak ailesel Alzheimer hastalığı, amiloid prekürsör proteini (APP), presenilin izoformları olan PSEN1 ve PSEN2'yi kodlayan genlerin çeşitli varyasyonlarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu sonuçlar Alzheimer hastalığı ile ilgili genetik olarak 2 hipotezin oluşmasına yol açmıştır. Bunlar; amiloid hipotezi ve presenilin hipotezidir. Ayrıca apolipoprotein Eε4 allelinin de Alzheimer riskini arttırdığı gösterilmiştir. PSEN; γ-sekretazın katalitik ünitesidir. Bu nedenle, APP ve PSEN'in Alzheimer için genetik risk faktörü oluşturmaları, bu hastalık için amiloid hipotezini desteklemektedir.

1.4. Mikro RNA'lar

Memelilerde protein kodlayan gen sekanslarına bakıldığında, genomun %2'sinden daha az, oldukça küçük bir fraksiyonunu oluşturdukları gözlenmektedir. Bununla birlikte genomun yaklaşık %85'ini kodlanmayan RNA'lar oluşturmaktadır. MikroRNA'lar (miRNA), siRNA'lar, piwi ile etkileşen RNA'lar (piRNA), küçük nukleolar RNA'lar, büyük intergenik ncRNA'lar (Lin-cRNA) ve uzun ncRNA (lncRNA)'lar kodlanmayan RNA'lardır.

MikroRNA'lar endojen olarak ifade edilen 20-25 nukleotid uzunluğunda RNA moleküleridir. Gelişimden, hücre proliferasyonu, büyümenin düzenlenmesi ve apoptoza kadar birçok biyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynadığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. MiRNA'lar, RNA polimeraz II tarafından genellikle birkaç kilobaz uzunluğunda ve lokal kök-halka yapıları içeren pri-miRNA olarak transkript edilirler. MiRNA'ların olgunlaşması yapısındaki U şeklinde bulunan (hairpin) bölgesinden daha küçük hairpin oluşturulmasıyla başlar. Bu yeni yapıya pre-miRNA denir. Nukleusta gerçekleşen bu süreçten sonra pre-miRNA nüklear transport reseptör (Exportin 5) ile sitoplazmaya taşınır. Dicer enzimi tarafından kesilen RNA'lar 3' uçlarında 2nt'lik çıkıntı (overhang) kalacak biçimde 18-25nt uzunluğunda kısa çift iplikli olgun miRNA'lara dönüşürler. Çift katlı miRNA, argonaute ve diğer aksesuar proteinlerin oluşturduğu protein kompleksine dahil olarak, pre-miRNA'nın indüklediği susturucu kompleks (pre-RISK) yapısını oluşturur. Çift iplikli miRNA'ların bir ipliği Argonuate-2 (Ago-2) bağlı RISC enzim kompleksine bağlı bir şekilde hedef mRNA'nın 3'UTR, 5›UTR, ORF bölgelerine ya da promotör bölgelerine bağlanarak translasyonu ya mRNA'yı baskılayarak ya da mRNA'yı parçalayarak engeller.

Dicer enzimi, miRNA'ların biyolojik fonksiyonlarını geçekleştirmeleri için çok önemlidir. Dicer knockout farelerde, embriyonil letalite gözlemlenmiştir. Omurgalılarda beyinin gelişimi sırasında miR-9, oldukça yüksek ifade edilen miRNA'lardan biridir.

Yetişkin sıçanların spinal kordunda 3361 miRNA tanımlanmıştır ve bunlardan 60 tanesinin spinal kord hasarında düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca miR-124, miR-129 ve miR-1'in sıçan spinal kordunda hasarlanan bölgede ifadelerinin azaldığı, miR-21'in ise arttığı bulunmuştur. Yine sışan spinal kord hasarı modeliyle yapılan mikroarray çalışmalarında 343 miRNA'nın hasarı takiben modüle edildiği ve hasardan 7 gün sonra çoğunun düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Spinal kord hastalığında anormal ifade edilen miRNA'ların bu hastalığın patogenezine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Memelilerde, ortabeyin dopaminerjik nöronlarında ise spesifik olarak miR-133b'nin ifade edildiği ve Parkinson hastalarının ortabeyin dokusunda ifadesinin azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda miR-133b'nin kortikal nöronlarda ve PC12 hücrelerinde nörit oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir.

2. Hücre iskeleti oluşumu ve fonksiyonel özellikleri

Nöronlar spesifik fonksiyonları için gerekli olan özelleşmiş şekillere farklılaşmışlardır. Uzun aksonları ve dallanmış dendritleri, diğer hücrelere elektro-kimyasal sinyal iletimi ve bu hücrelerden sinyalin alınması için önemlidir. Nöron gelişiminin erken aşamasında, polarizasyonla ilişkili faktörler, akson ve dendrit oluşumu için çok önemlidirler. Bu faktörlerin çoğunun hedef bölgeleri taşınması gerekmektedir ve hedef bölgelere taşındıktan sonra çeşitli sinyal yolakları üzerinden nöron polarizasyonunu etkilerler. Nöronların bu özelleşmiş yapıları nedeniyle proteinlerin ve çeşitli vesiküllerin taşınmasında hücre iskeleti, hücre iskeletini modüle eden proteinler ve taşıyıcı motor proteinler nöronların fonksiyonlarını gerçekleştirebilmeleri için önemli rol oynamaktadırlar. Özelleşmiş bir taşıma sistemleri bulunmaktadır. Bu bölümde proteinlerin lokal olarak translasyona uğramaları, nöronların uzamsal ve zamansal olarak düzenlenen protein sentezi gerçekleştirmeleri için kullandıkları hücre iskeleti düzenlenme mekanizmaları ele alınacaktır.

Hücre iskeleti, hücre şeklini belirleyen hücre içi ana komponenttir. Mikrotübüller, mikrofilamentler ve nörofilamentler olmak üzere 3 ana filament sisteminden oluşur. Mikrotübüller ve aktin filamentleri, nörofilamentlerden farklı olarak oldukça dinamik yapılardır. Her ikisi de nöronal plastisitenin süreçlerinde ve korunmasında önemli rol oynarlar. Nöronların uzun aksonlara sahip olması nedeniyle motor proteine bağlı taşıma sistemi, onların birçok fonksiyonunu yapabilmeleri için gereklidir. Hücre iskeleti dinamiklerinde küçük bir dengesizlik, nöronların yapısal stabilitesi üzerinde büyük etki yaratır.

Aktin filamentleri, ATP bağlayan aktin monomerlerinden, mikrotübüller ise GTP bağlayan α-tubulin ve β-tubulin heterodimerlerinden oluşmaktadır. Hem aktin filamentleri, hem de mikrotübüller polarize polimerlerdir. Polimerlerin bir ucu, diğer tarafına göre daha fazla oranda polimerizasyon gösterir.

LTP ve LTD süreçlerinde dendritik diken ve nörit yapısının ana komponenetlerini aktin ve mikrotübüller oluşturmaktadır. Aktin ve mikrotübül ağının düzenlenmesi, nöronal gelişim, plastisite ve bu yapıların uzun süreli stabilitesi için oldukça önemlidir. Reelin adaptör protein (DAB1)'in hücre iskeleti ile ilgili proteinlerin sentezinde rol oynadığı düşünülmektedir. DAB1, özellikle kortikal piramidal nöronların dendritik dikenlerdeki sinapslarda ifade edilmektedir. Reelin (RELN), dendritik dikenlerin kontrolünde ve sinaps yapısında rol oynar.

Korteks ve hipokampüste GABAerjik ara nöronlar tarafından sentezlenir ve salınır. Ancak sepet ve chandelier hücreleri genel olarak RELN ifade etmezler. Serebellumda ise glutamaterjik granül nöronları tarafından ifade edilirler. RELN'nin VLDL, APOE2 ya da integrin reseptörleri ile etkileşimi Fyn-kinazın aktivasyonuna neden olur. Fyn-kinaz DAB1'i fosforile eder. Beyinde RELN ifadesinin anormal ifadesinin otizm, Alzheimer, şizofreni, bipolar bozukluk gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.1. Aktin

Nöronlarda aktin hücre iskeleti neredeyse her hücresel fonksiyon için önemli rol oynar. Bu nedenle aktin hücre iskeletinin, sıkı bir şekilde kontrol edilmesi, sinaptik fonksiyonların düzgün bir şekilde gerçekleşmesi için hayati önem taşımaktadır. Aktin filamentlerinin düzenlenmesindeki kompleks sinyal yolaklarının anlaşılması, normal ve patolojik sinaptik iletinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması için önemlidir.

Aktin, monomerik G (Globular) ve polimerik F (Filamentöz) olarak bulunabilir. Bazı monomerik G aktinler, ADP'yi ATP ile değiştirerek, zayıf kovalent olmayan etkileşimlerle stabil G aktin oligomerleri oluşturabilirler. Bazı oligomerler ise aktin çekirdeği oluşturur. Aktin çekirdeği, multimerik G Aktinlerin stabil bir formudur. Presinaptik alanda, aktin hücre iskeleti nörotransmitter salınımı ve geri alımı için önemli rol oynamaktadır. Postsinaptik alanda ise nörotransmitter reseptörlerinin taşınması için önemlidirler.

Bellek oluşumu, bellek için spesifik olan bölgelerde sinaptik bağlantıların yeniden düzenlenmesi ile ilişkilidir. Sinaptik yeniden düzenlenme uyarıya yanıtta dendritik dikenlerin sayı, volüm ve şekillerinin değişmesiyle meydana gelir. Bu morfolojik plastisite sinaptik membranda AMPA reseptörlerinin

trafiği ve stabilitesi, dendritik dikendeki aktin hücre iskeletinin dinamik özellikleri ile desteklenir. Nöronal bağlantılardaki değişiklikler bu nedenle belleğin aktive edildiği devrelerde, eksitatör nöroiletinin miktarındaki değişikliklerle ilişkilidir.

Dendritik dikenler şekillerine ve sinaptik ileti etkinliklerine göre çeşitlere ayrılırlar. Genel olarak olgun dikenlere mantar dikenler denir. Mantar dikenlerin ince bir boyunla birlikte diğer dendritik diken çeşitlerine göre daha büyük kafaları bulunmaktadır. Olgun olmayan dikenler ise daha incedirler. Bu çeşitlilik nöronal aktivite ve gelişimden kaynaklanıyor olduğu düşünülmektedir ve aynı zamanda yapılan çalışmalar dendritik dikenlerin morfolojisinin patolojik durumlardan etkilendiğini göstermiştir.

Büyük dikenler daha büyük post sinaptik yoğunluk (PSD) alanlarına sahiptir ve bu alanda daha fazla reseptör bulunmaktadır. Dendritik dikenlerin ana hücre iskeleti komponenti aktin olması nedeniyle dendritik dikenlerin dinamiği ve morfolojisinde aktin önemli rol oynamaktadır. Uzun süreli potansiyasyonda (LTP) dendritik diken kafasının büyüklüğü artabilmektedir. Bu artış 3 aşamada meydana gelir. İlk olarak diken içerisinde aktin hücre iskeletinin hemen yeniden organize olması, ikinci olarak yeni oluşan yapıların stabilizasyonu ve son olarak PSD iskele proteinleri stabilizasyonu için modüle edilen PSD'nin yapısına dahil olurlar. Burada globuler ve filametöz aktinlerin oranı önemlidir. Uzun süreli depresyonda (LTD), denge tam tersine monomerik G aktinine doğru kayar ve dendritik dikenin baş kısmının büyüklüğü azalır.

Aktin fonksiyonel olarak dinamik aktin ve stabil aktin olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Dinamik aktin havuzu hızlı bir şekilde yeniden şekillenebilmektedir. Bu da dendritik dikenlerde sinaptik bağlantıların yeniden düzenlenmesi için oldukça önemlidir ve dendritik dikenler, dinamik aktin hücre iskeleti tarafından düzenlenirler. Dikenlerde filamentöz ve monomerik aktinlerin bulunması stabiliteleri ve dinamizmlerinde rol oynar. Diğer yandan aktin hücre iskeletinin bu fonksiyonlarını gerçekleştirmesini sağlayan çeşitli düzenleyici proteinler bulunmaktadır. Aktin hücre iskeletinin kontrolünde görev alan bu proteinler, aynı zamanda dendritik dikenlerin düzenlenmesinde de rol oynamalarını sağlar. Böylece aktin hücre iskeletini düzenleyen proteinlerin aynı zamanda sinaptik modülatör olduklarını söyleyebiliriz.

Aktin ayrıca presinaptik protein havuzunda da bol miktarda bulunmaktadır ve vesiküllerin taşınmasında aktif rol oynar. Sinaptik vesiküllerin taşınmasını arttırabilme ya da sınırlayabilme özellikleri birçok nöronal fonksiyonun düzenlenmesinde önemlidir. Aktin hücre iskeleti, vesikül zar proteinlerinden sinapsine bağlanabilir ve sinapsin fosforile edildiği zaman nöronal aktiviteyi arttırmaktadır. Aktin-sinapsin-vesikül etkileşimi depolanan havuz ve salınma yapmaya hazır havuz arasında vesiküllerin organizasyonu sağlar. Aktinin sinapsin aracılığıyla vesikül ile olan etkileşimi, vesikül salınımını kolaylaştırabilmektedir. Aynı zamanda ekzositozun geri dönüşümü için de aktinin hızlı bir şekilde düzenlenmesi nöronal aktivitenin artışına neden olur. Aktinin bu fonksiyonları, sinaptik etkinliğin arttırılmasında ya da azaltılmasında önemli bir rol oynar.

Aktin hücre iskeleti çok sayıda protein tarafından düzenlenmektedir. Çok sayıda aktin düzenleyici proteinler, aktinin farklı hücresel fonksiyonlarını gerçekleştirebilmesi için, ayrı ağlar içinde organize edilmelerini sağlarlar. Omurgalıların hücrelerinde yüzlerce aktin bağlayan protein bulunmaktadır. Ancak bunlardan kaçının dendritik dikenlerde bulunduğu ve fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir.

2.1.1. Aktin hücre iskeletini düzenleyen proteinler

Aktin hücre iskeleti, ona yapısal ve fonksiyonel çeşitlilik kazandıran çok sayıda aktin bağlayan proteinler tarafından düzenlenir. Tropomiyozinler (Tpm), aktin hücre iskeletinin düzenlenmesinde başlıca rol oynayan aktinle ilişkili proteinlerin bir ailesidir. Pre-mRNA'dan intronların kesilip, ekzonların birleştirilerek mRNA oluşturulmasına RNA splicing denmektedir. Yüksek ökaryotik canlılarda ekzonlar farklı sıralarda birleşebilir. Buna alternatif splicing denmektedir ve bu da farklı transkriptlerin oluşmasına neden olmaktadır. Memelilerde bulunan TPM1, TPM2, TPM3 ve TPM4 olmak üzere 4 Tpm geni alternatif ekzon splicing ile 40 farklı Tpm izoformu oluşturabilmektedir.

Farklı Tpm izoformları hücre iskeleti ile etkileşir ve aktin filamentinin dinamiğinin spasyal ve temporal olarak düzenlenmesinde rol oynarlar. Tpm izoformları aynı zamanda farklı aktin bağlayan proteinlerle (ABP) etkileşerek, normal hücre fonksiyonlarının korunmasını sağlayan Tpm-aktin-ABP kompleksini oluştururlar. Nöronal hücrelerde TPM1, TPM3 ve TPM4 genlerinin izoformları bulunmuştur. TPM1 geninin beyinde ifade edilen 5 izoformu Tpm1.8, Tpm1.9, Tpm1.10, Tpm1.11 ve Tpm1.12'dir. TPM3 geninin ise beyinde alternatif splicing ile çok daha fazla sayıda izorformları bulunmaktadır. Bu izoformlar: Tpm3.1, Tpm3.2, Tpm3.3, Tpm3.4, Tpm3.5, Tpm3.7, Tpm3.8 ve Tpm3.9'dur. TPM4 geninin ise beyinde gen ürünü olarak Tpm4.2 bulunmuştur.

Beyinde ifade edilen Tpm1 izoformları arasında yüksek moleküler ağırlığa sahip olanlar Tpm1.8, 1.9 ve 1.10 iken, düşük moleküler ağırlığa sahip olanlar Tpm1.11 ve 1.12'dir. Spasyal olarak, Tpm1.12 beyinin birçok bölgesinde ifade edilirken, Tpm1.10 ise başlıca korteks, hipokampüs, olfaktör bulbus ve talamusta ifade edilmektedir.

TPM3 geni gelişim için oldukça önemlidir. Tpm3.1 ve 3.2 gelişim sırasında yüksek düzeyde ifade edilmektedir. Ancak olgunlaşan farelerde düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Tpm4.2 ise embriyonik beyinde, yetişkin beyine göre daha yüksek düzeyde ifade edilmektedir.

Tpm1.12, kültüre edilmiş hipokampüs nöronlarında presinaptik alanda ifade edildikleri gösterilmiştir. Tpm3 ve Tpm4'ün izoformları ise postsinaptik alanda daha fazla ifade edildikleri bulunmuştur. Bu da Tpm izoformlarının, aktin filament popülasyonlarının düzenlenmesinde farklı etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Bir diğer önemli düzenleyici protein, aktinle ilişkili protein 2/3 (Arp 2/3)'dir ve aktinin yeni dallanmalar yapmasında rol oynar. Aktin çekirdeğinin oluşturulması, filament oluşumunun hız sınırlayıcı aşamasıdır. Bu nedenle sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Bunu kontrol eden proteinler Arp 2/3 kompleksi ve formin molekülleridir. Tpm1.6, Tpm1.8, Tpm1.9 ve Tpm3.1'in Arp2/3 aracılı aktin filamentinin dallanmasını inhibe edebildikleri gösterilmiştir. Tpm'in, Arp2/3 ile aktinde aynı bağlanma bölgelerine bağlanıyor olabildikleri ve birbirleriyle bağlanmak için yarıştıkları düşünülmektedir. Tpm 1.8 ve Tpm 1.9'un susturulmasının, Arp2/3 düzeyini arttırdığı, tam tersine Arp2/3'ün inhibe edildiğinde ise Tpm 1.8 ve Tpm 1.9'un ifadelerinin arttığı gösterilmiştir. Diğer yandan, Tpm1.12'nin ise Arp2/3 aracılı aktin filamentinin dallanmasını desteklediği bulunmuştur.

Tropomodulinler (Tmod), aktin filamentinin hem uzamasını hem de depolimerizasyonunu engelleyerek onu stabilize eden aktinle ilişkili proteinlerdir. Tmod1 ve Tmod2'nin nörit büyümesinde düzenleyici rol oynadıkları gösterilmiştir. Tmod2, nörit uzamasını inhibe ederken, Tmod1 ise varolan nöritleri etkilemeden yeni nörit oluşumunu engeller.

Profilin proteini de aktin bağlayan proteinlerden biridir. Farelerin beyin gelişiminde profilin1 proteininin aktin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle, serebellar granül nöronlarının radyal migrasyonu ve onların nöroglia hücreleri ile adezyonu için profilin1'in gerekli olduğu bulunmuştur. Profilin1 eksikliğinin direkt olarak Miller-Dieker lizensefali otozomal dominat hastalığı ve kalıtsal serebellar hipolazi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Küçük GTPaz süperailesi; Ras, Rho, Rab, Sar1/ARF ve Ran aileleri olmak üzere 5 alt aileden oluşmaktadır. Bu aileler ayrı hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Rho, Rac ve Cdc42, hücre morfolojisi ve hareketini kontrol eden başlıca hücre iskeleti düzenleyicileridir. Özellikle Rho ve Ras aileleri direkt olarak aktinin yeniden şekillenmesiyle ilişkilidirler. Rho ve Ras aracılı sinyalizasyon yolakları dendritik dikenlerin morfolojisi ve fonksiyonel plastisiteleri için oldukça önemlidirler. Rho ailesi üyelerinden en fazla araştırması yapılanlar Rac1 ve RhoA proteinleridir. RhoA proteininin aşırı ifadesinin denritik diken kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Genel olarak Rac1 aktivasyonunun ise F-aktin polimerizasyonunu uyardığı kabul edilmektedir.

Guanin değiştirici faktör (GEF) ve GTPaz aktive edici protein (GAP) gibi Rho GTPaz düzenleyicilerinin mutasyonları ya da fonksiyonlarında bozukluk olması otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilen-

dirilmektedir. Yutma ve hücre hareketliliği 1 (ELMO1) proteini, Rac GEF ve DOCK180 ile etkileşerek bir kompleks oluşturur. Bu kompleks, Rac1 proteinini aktive eder. Rac1 özellikle hücre migrasyonu ve fagositoz için önemli bir proteindir. Hipokampal nöronların sinaptik alanlarında ELMO1 ve DOCK180 birlikte bulunur ve dendritik diken oluşumunda rol oynar. Elmo1 geninin kaybının dendritik diken sayısında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle olgun dikenlerin oluşumunda ve korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, ELMO1 proteininin farklı sinyallere yanıt olarak Rac1 aktivasyonu üzerinden aksonal ve dendritik dallanmayı düzenlediği gösterilmiştir.

Rac1 proteininin aşırı ifadesi dendritik dikenin olgunlaşmasına yol açarken, RhoA proteininin aşırı ifadesi ise diken kaybına neden olduğu gösterilmiştir. F aktinin stabilize olması için, LIM kinaz 1 (LIMK1), aktin bağlayan protein konfilin ve kinazla aktive edilmiş p21 (PAK) proteinleri, Rac1 proteinine bağlanırlar. Rho ile ilişkili protein kinaz (ROCK) ise LIMK1'in fosforilasyonunu kontrol ederek onun aktivitesini düzenleyebilmektedir.

Sinaptik Ras GTPaz aktive edici protein 1 (SYNGAP1) geni, PSD-95 ile ilişkili olan sinaptik spesifik Ras/Rap GAP proteinini kodlamaktadır. SYNGAP1 proteininin diken morfolojisi ve sinaptik fonksiyonlar üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Ca/kalmoduline bağlı protein kinaz II (CaMKII)'nin fosforilasyonuna yanıt olarak Ras/Rap aktivitesini düzenlemektedir. Ras/Rap aktivasyonu dendritik diken stabilitesinin korunması için hücre içinde MAPK sinyalizasyonunun modüle edilmesini sağlar. SYNGAP1 proteininin aşırı ifadesi ise AMPA reseptörü aracılı akımı ve AMPA reseptörünün yüzeydeki ifadesini azaltır. SYNGAP1 geninin delesyonu ya da gen ifadesinin azalması ise sinaptik dayanıklılığı ve mantar diken sayısını arttırır.

Fosfotidilinositol (3,4,5) trifosfat (PIP3), Rho GTPazlar aracılığıyla Fosfotidilinositol-4,5-bifosfat-3-kinazı (PI3K) aktive ederek daha fazla PIP3 oluşumunu sağlayabilmektedir. PI3K inhibitörleri ise bu pozitif geribildirimin bozulmasına ve nöronların asimetrik polarizasyonunun azalmasına yol açar. Bu da PIP3'ün nöronal polarizasyonda çok önemli olduğunu göstermektedir. Kültüre edilmiş hipokampal nöronlarda, PIP3'ün en uzun nöritlerde biriktiği bulunmuştur. Kinesin ailesi üyesi 13B (KIF13B), PIP3'ün taşınmasını sağlayan motor proteindir. KIF13B motor proteininin, proteaz aktive edici reseptör 1 (Par1) ile fosforile edilmesi PIP3'ün taşınmasını azaltabilir. Diğer yandan Par3, Par6 ve atipik PKC, nöronal hücre gelişiminde Par3/Par6/ atipik PKC (aPKC) polarite kompleksini oluştururlar ve Par1'i inaktive edilebilmektedirler. Polarite kompleksinin lokalizasyonu, nöron polarizasyonunda temel rol oynar. Par3'ün ve onun KIF3A ile etkileşiminin inhibisyonu, Par3/Par6/aPKC kompleksinin bozulmasına ve nöronal polarite gelişiminin durmasına neden olabilir. Bu kompleks düzenlenme mekanizmaları, nöronal fonksiyonların gerçekleşmesinde rol oynayan hücresel sinyalizasyon ve motor proteinlerin taşıma süreçleri arasında çok sayıda bilinmeyen bağlantılar olduğunu göstermektedir.

Par3'ün ya da Par6'nın anormal ifadesi, nöron polaritesinin ve akson özelleşmesinin bozulmasına yol açar. Par6, küçük GTPaz ailesinden Cdc42'ye bağlanır. Par3 ise Rac GEF proteinine bağlanır. Bu nedenle Par3/Par6/aPKC kompleksi Cdc42'nin neden olduğu Rac aktivasyonuna aracılık eder. Bu da PI3K'nın aktive olarak PIP3 oluşmasına neden olur. Sıçan hipokampal nöronlarında, gelişen aksonda Par3'ün biriktiği bulunmuştur.

Shootin1, nörit büyümesi ve nöronal polarizasyon için gerekli olan iç asimetrik sinyallerin oluşumuna katılmaktadır. Bu nedenle Shootin1'in ifadesinin azalmasının, nöronal polarizasyonun inhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, aynı zamanda Shootin1'in, PIP3'ün asimetrik olarak birikimini düzenlediği bulunmuştur. Bu sonuçlar hem Shootin1, hem de PIP3'ün nöron polarite yolaklarına dahil olduklarını göstermektedir. Shootin1, hücre gövdesinden nöritlere doğru KIF20B motor proteini tarafından taşındığı gösterilmiştir. Bu taşınmanın bozulması, nöritlerde PI3K aktivitesinin asimetrik olarak dağılmasını da etkilemektedir.

SH3 ve çoklu ankirin tekrar alanları 3 (Shank3) proteini, postsinaptik bir protein olmasına rağmen presinaptik alandaki aktin-sinapsin sinyal yolağını indirekt olarak etkileyebileceği düşünülmektedir. Shank3 proteini, postsinaptik protein olan nöroglin3'ün sitoplazmik kuyruğu ile etkileşebilir. Nörog-

lin3 proteini postsinaptik bir protein olmakla birlikte, presinaptik nörondaki nöroksin ile etkileşir. İkisinin bu etkileşimi sinaptik morfogenezi etkilemektedir. Postsinaptik alanda Shank3 proteininin artması, presinaptik alanda sinapsin artışına yol açar. Shank3 geninde meydana gelen mutasyonlar nöroksin-nöroglin transsinaptik yolağını etkilemektedir. Ayrıca, erken nöronal gelişim sırasında, Shank3 proteininin presinaptik alanda, aktin sinyalizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir.

2.1.2. Aktin hücre iskeletinde taşıyıcı motor proteinler

Nöronlar oldukça polarize hücrelerdir. Hücre gövdesi, akson ve dendritten oluşur. Protein ve RNA gibi makromoleküller nöronal hücre gövdesinde sentez edilir ve daha sonra akson ve dendritlere taşınır. Hücre iskleleti motor proteinleri biyolojik süreçlerde rol oynayan çeşitli moleküllerin taşınması için çok önemlidir. Motor proteinler ise taşıyacağı kargoları hücre iskeleti üzerinde yürüyerek taşırlar ve mekanik enerji için ATP'yi hidroliz ederler.

Nöronların yapısıyla ilgili yapılan çok sayıda çalışma, hücre iskeletinde görev alan motor proteinlerin nöronal fonksiyonların anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır. Miyozin süperailesi proteinleri, aktin filamentleri üzerinde aktin ya da taşınması gereken yapıların hareketini sağlamak için ATPaz aktivitesine sahip motor proteinlerdir. Bu proteinler taşıma işlemini, F-aktin filamentleri üzerinde gerçekleştirirler. Miyozin gen sekansı homolojisine göre sınıflandırıldığı zaman, ökaryotlarda 35 sınıfa ayrılmaktadır. Memeliler, 40 miyozin genine sahiptirler ve gen ifadelerinde ortaya çıkan ürünler 13 sınıfa ayrılmaktadır. Miyozinin motor domaininde aktin bağlayan alan ve nükleotid bağlayan alan bulunmaktadır. Miyozin motor proteinlerinin aralarındaki en temel fark, bu proteinlerdeki C-terminal globular kuyruk domain (GTD)'leridir. Miyozin motro proteinlerin GTD domaini sıklıkla adaptör proteine bağlanmaktadır.

Bazı miyozin izoformları, nörit büyümesi ve dendritik dikenlerin yapısal plastisitesinin düzenlenmesinde temel rol oynarlar. Bütün miyozin izoformları arasında özellikle MYO16 otizm spektrum bozukluğuyla ilişkilendirilmektedir. MYO16, korteks ve serebellum tarafından ifade edilir. Nöronal gelişiminin erken döneminde MYO16'nın fosforilasyonu ve düzeyi oldukça yüksek olduğu için nöronal migrasyon ve nörit uzamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda PI3K ve WAVE kompleksi ile etkileşerek nöronlarda adezyona bağlı nörit dış büyümesini düzenler.

Motor proteinlerde meydana gelen mutasyonlar çeşitli nörolojik hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Usher sendromu 1 (USH1) hastalığında miyozin VIIa'nın kuyruk bölgesinde mutasyonlar bulunmuştur. Miyozin VIIa'nın kuyruk bölgesinde MyTH4-FERM domaini, bir adaptör proteini olan Sans proteininin merkez domainine bağlanır. Sans hem miyozin VIIa'nın kuyruk bölgesine hem de hormonine bağlanarak oluşturduğu kompleks, duysal nöroepitel stereosilya oluşumunda önemli rol oynamaktadır. USH1 hastalarında miyozin VIIa'nın kuyruk bölgesindeki MyTH4-FERM domaininde lokalize olan E1327K, A1340P, E1349K gibi mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. Bu bölgede meydana gelen mutasyonlar, motor protein ile Sans arasındaki etkileşimi etkileyerek iç kulağın nöroepitel stereosilyasını hedefleyen hormoninin bozulmasına ya da bu etkileşimin zayıflamasına neden olabileceği düşünülmektedir.

2.2. Mikrotübüller

Mikrotübüller, hücre bölünmesi, hücre şeklininin oluşturulması, organellerin taşınması gibi birçok sürece katkıda bulunurlar. Yaklaşık 25 nm kalınlığında ve uzunlukları 1-100 μm arasında değişmektedir. Heterodimer yapısını oluşturan a-tubulin ve β-tubulin alt üniteleridir.

Mikrotübüller, hücrenin toplam protein komponentlerinin %3'ünü oluşturur. Beyinde bu %10'a kadar çıkabilir. Türler arasında karşılaştırma yapıldığında tubulinlerin oldukça korunmuş olduğu gözlenmektedir. Yüksek ökaryotik canlıların genomunda tubulin, çok sayıda tubulin izotiplerini oluşturan multigen ailesi olarak organize olmuştur. Farelerde 7a ve 5β fonksiyonel tubulin geni kodlanırken, insanda 8a ve 7β fonksiyonel tubulin geni kodlanmaktadır. Bu da çok sayıda heterotubulin izotiplerinin oluşmasına neden olur. Beyindeki tubulin heterojenitesi, diğer dokularla karşılaştırdığımızda oldukça yüksektir.

Nöronlardaki özelleşmiş polarizasyon nedeniyle hücre iskeleti yapısı diğer hücrelerden farklıdır. Sitoplazmada aktin ve ara filamentler bulunmasına rağmen, uzun mesafeli organel taşınması başlıca mikrotübül hücre iskeletine dayanmaktadır. Olgun nöronlarda mikrotübüller, ana organize edici merkezden ortaya çıkmazlar. Bu da, onların tek formda ya da karışık oryantasyondaki formlarda organize olabilmelerini sağlar.

Aksonal ve somatodendritik mikrotübül düzenlenmesi birbirlerinden farklılık gösterir. Aksondaki mikrotübüller tek formda oryante olmasına rağmen, proksimal ucu daha stabil, distal ucu ise oldukça dinamiktir. Mikrotübülün proksimal tarafta bulunan kısmındaki stabilitede kalmodulin düzenleyici spektrinle ilişkili protein ailesi üyesi 2 (CAMSAP2) rol oynamaktadır. Mikrotübülle ilişkili protein TRIM46, paralel mikrotübülleri kapsayan paketlerin organizasyonunda önemlidir. Dendritlerde ise mikrotübüller, aksondaki kadar polarizasyon göstermezler.

Kortaktin bağlayan protein 2 (CTTNBP2) geni, kortaktin ile etkileşen CTTNBP2 proteinini kodlamaktadır. Özellikle dendritik dikenlerde yüksek düzeyde ifade edilir. Dendritik dikenlerin oluşumunda ve düzenlenmesinde rol oynar. CTTNBP2 bu fonksiyonları için kortaktin, Ca'a bağlanan bir protein olan striatin ve serin/treonin protein fosfotaz 2A (PP2A) ile etkileşir. Yapılan çalışmalarda, CTTNBP2 geninin bazı mutasyonları, otism spektrum bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

Aktiviteye bağlı nörokoruyucu protein (ADNP), nöroglia ve nöronlardan salınan homeobox içeren bir proteindir. ADNP, kromotinin yeniden şekillendirici kompleks (SWI-SNF) ile etkileşerek beyin fonksiyonlarını modüle eden yüzlerce genin düzenlenmesinden sorumludur. ADNP proteini, transkripsiyondaki rolünün yanı sıra mikrotübülün sonuna bağlanan proteinlerle etkileşerek dendritik düzenlemeye katılır. ADNP protein ifadesinde meydana gelen değişimler ve mutasyonları, şizofreni ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmektedir.

2.2.1. Mikrotübülleri düzenleyici proteinler

Mikrotübüle bağlanan mikrotübülle ilişkili proteinler (MAP), genellikle aksonlarda daha yoğun bulunmaktadırlar. MAP1, MAP2 ve MAP4 proteinleri, aktin ve mikrotübüller arasında köprü oluşturma potansiyeline sahiplerdir. Akson başlangıcında sadece MAP2 proteininin bulunduğu gösterilmiştir. MAP2 izoformları arasında MAP2c izoformu, aksonlarda ifade edilen tek MAP2 izoformudur. Yapılan çalışmalarda MAP2c izoformunun nöronlarda mikrotübüllerin yeniden düzenlenmesini koordine ettiği gösterilmiştir.

Tau proteini de bir diğer mikrotübüllerle ilişkili proteindir ve başlıca aksonlarda ifade edilmektedir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu için oldukça önemlidirler. Ancak, tau proteinlerinin anormal şekilde hiperfosforile olmaları durumunda, mikrotübüllerin bozulmasına yol açarlar. Alzheimer hastalığında, tau proteini mikrotübüllerden ayrılarak, hem fibriler hem de prefibriler oligomerik agregatlar oluşturmaktadırlar. Tau proteininin agregasyonu ve agregat halinde birikmesi, mikrotübülerin taşıyıcı motor proteinlerinden kinesine bağlı hızlı aksonal transportun inhibisyonuna neden olur. Hsp70.1, tau proteinin agregasyonunu engeller ve agregat oluşturmuş tau proteinlerinin yıkımını kolaylaştırır. Bu nedenle Hsp70.1'in oksidatif stresle karbonilasyonu sadece nöronlarda lizozomal fonksiyon bozukluğuna yol açmaz, aynı zamanda tau proteinlerinin agregasyonuna da neden olmaktadır.

Nörotrofinler, nöron canlılığı, gelişimi ve nöroplastisitede rol oynayan protein ailesidir. Nörotrofin ailesinin sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4 (NT-4) olmak üzere 4 üyeden oluşur. Nörotrofinler, plazma membranındaki nörotrofin reseptörleri olan Trk ve $p75^{NTR}$' ye bağlanarak nöronal canlılığı düzenlerler. TrkA reseptörü NGF'ye bağlanırken, TrkB ise BDNF ve NT-4'e bağlanmaktadır. TrkC ise spesifik olarak NT-3'e bağlanırken, $p75^{NTR}$ reseptörü bütün nörotrofik faktörlere ve onların prekürsörlerine bağlanabilir. Nörotrofin ailesi nöronların hücre iskeletinin düzenlenmesinde rol oynarlar.

Aktive olmuş nörotrofinler ve reseptör kompleksi gen ifadesini düzenleyerek nöron büyümesinde rol oynamaktadırlar. Ancak bu kompleksin akson terminalinden ya da presinaptik alandan, somaya

taşınması gerekmektedir. Nörotrofinler ve reseptörleri endositozla hücre içine alınır ve daha sonra da sitoplazmik dineinle etkileşerek nukleusa taşınır. Buradaki moleküler mekanizma henüz tam olarak açık değildir. BDNF/TrkB kompleksinin dineinle etkileşimini ve aksonal taşınmasını sağlayan adaptör proteinin Snapin olduğu gösterilmiştir. Sinapin proteininin ve dinein etkileşiminin bozulması anormal BDNF/TrkB hareketine ve dendritik büyümenin azalmasına yol açar.

2.2.2. Mikrotübüllerde taşıyıcı motor proteinler

Kinesin ve dineinin her ikisi de mikrotübüller üzerinden taşıma yapan mikrotübül motor proteinleridir. Sinir sisteminde kinesin ve dinein motor proteinlerinin fonksiyonlarının bozulması çok sayıda nöronal hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Kinesinler (KIF), presinapsta mikrotübül boyunca taşıma yapan motor proteinlerdir. Memeli genomunda yaklaşık 45 KIF geni bulunmaktadır. Kinesin proteinleri, Kinesin 1'den Kinesin 14'e kadar isimlendirilen 14 alt gruba sınıflandırılmaktadır. Bütün kinesinlerde mikrotübüle bağlanma bölgesi içeren ve ATP bağlayan bölgelerin bulunduğu globuler motor domaini bulunur. Ayrıca taşıyacağı kargoyu tanımasını ve ona adaptör proteinler aracılığıyla bağlanmasını sağlayan alanların olduğu kuyruk domaini bulunmaktadır. Kinesinin hareketi sağlaması için gerek enerji ise ATP hidrolizinden sağlanır. Aktin motor proteini olan miyozinin motor domaini daima N-terminalinde bulunmaktadır. Oysaki kinesinlerin motor domaini 3 farklı alanda bulunabilir. N terminalinde bulunanlara (N-tip), ortada bulunanlara (M-tip), C terminalinde bulunanlara (C-tip) denmektedir. N-tip kinesinler, mikrotübülde ileri doğru taşıma yaparken, C-tip kinesinler ters yöne doğru taşıma yaparlar. M-tip kinesinler ise mikrotübüller üzerindeki yönlerinin stabilitesini değiştirebilirler.

Presinapsta, nörotransmitter içeren sinaptik vesiküllerin uzun akson boyunca taşınmasından KIF1A ve KIF1Bβ motor proteinleri sorumludurlar. Yapılan çalışmalarda, Miyozin V'in de sinaptik vesiküllerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Aksonal gelişim sırasında fosfotidilinositol (3,4,5)-trifosfat (PIP3) içeren vesiküller, polarizasyon faktörü olarak fonksiyon yaparlar ve aksondan hücre gövdesine taşınmaya ihtiyaç duyarlar. Kinesin III ailesinden olan KIF13B, Centaurin-a1 (CENTA1) adaptör proteinini kullanarak PIP3'e bağlanır ve onun taşınmasını sağlar.

Mikrotübüle bağlı bir diğer motor protein sitoplazmik dineindir. Miyozin ve kinesin ile karşılaştırıldığında daha büyük ve daha kompleks bir yapıya sahiptir. Ancak çalışma mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Dineinin motor domaini C terminal bölgesinde bulunur ve bu domaininde 6 adet ATPaz ile ilişkili hücresel aktivite (AAA) domainleri bulunmaktadır. C terminal bölgesinde bulunan 6 AAA domainleri arasında AAA1 ve AAA3, ATP'ye bağlanmaktan ve onun hidrolize edilmesinden sorumludurlar. AAA2 ve AAA4 ise düzenleyici olarak rol oynamaktadırlar. Ancak AAA5 ve AAA6'nın fonksiyonları henüz tam olarak açık değildir.

Kuyruk domaini ise N terminal alanındadır. Dineinin kuyruk domaini ise dineinin diğer alt üniteleri ile bağlanma bölgelerini içerir. Bu alt üniteleri; ara zincir (IC), hafif ara zincir (LIC), hafif zincir 8 (LC8), hafif zincir 7 (LC7) ve T-kompleks testis spesifik protein 1 (TCTEX1) oluşturur ve adaptör proteinlerle etkileşimde bulunarak hedef kargonun taşınması için köprü sağlarlar.

Dinein aktivatörü olan dinaktin, dineinin en önemli adaptörlerinden biridir ve 11 farklı alt üniteden oluşur. Dinaktin, dineinin N-terminal kuyruk bölgesine bağlanabildiği gibi aynı zamanda mikrotübüle de bağlanabilir. Dinein, dinaktin ve mikrotübülün oluşturduğu kompleks, dendritik polarizasyon oluşumu ve aksonal mikrotübül gelişimi için gereklidir.

Dinaktin proteini; sivri uç, filament, dikenli uç ve omuz olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır. Sivri uçta p25, p27, p62 ve aktinle ilişkili protein olan Arp11 bulunur. Filament kısmı, Arp1 ve β-aktin içermektedir. Dikenli uç kısmında ise aktin başlığını oluşturan proteinler CapZa ve CapZβ bulunmaktadır. Son olarak omuz kısmında p150, p50 ve p24 bulunmaktadır. Dinaktinin sivri ucu kargoya bağlanırken, filament kısmı dinein kuyruk domainine bağlanır ve motor adaptör proteini Bikaudal D2 (BICD2) tara-

fından korunur. Bu adaptör protein dinein kuyruk bölgesi ve dinaktin arasındaki bağlantının stabilitesini sağlar. Dineinde meydana gelen mutasyonlar duysal, motor ve kognitif fonksiyon bozukluklarına yol açan çok sayıda nörolojik hastalıkla ilişkilidir.

Nöron gelişimi ve olgunlaşması oldukça karmaşıktır. Polarizasyon faktörleri ve nörotrofik faktörler, nöroileti ile birlikte nöronal gelişim ve olgunlaşma süreçlerinde temel rol oynarlar. Ancak hücre iskeleti motor proteinlerinin bu süreçlerdeki rollerinin ne olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Alkam D, Feldman EZ, Singh A, Kiaei M. (2016). Profilin1 biology and its mutation, actin(g) in disease. Cell Mol Life Sci.
2. Alvarez, J., A. Giuditta and E. Koenig (2000). Protein synthesis in axons and terminals: significance for maintenance, plasticity and regulation of phenotype. With a critique of slow transport theory. Prog Neurobiol 62(1): 1-62.
3. Baleriola, J. and U. Hengst (2015). Targeting axonal protein synthesis in neuroregeneration and degeneration. Neurotherapeutics 12(1): 57-65.
4. Bramham CR, Jensen KB, Proud CG. (2016). Tuning Specific Translation in Cancer Metastasis and Synaptic Memory: Control at the MNK-eIF4E Axis. Trends Biochem Sci. 41(10):847-58. doi: 10.1016/j.tibs.2016.07.008.
5. Bowden HA, Dormann D. (2016). Altered mRNP granüle Dynamics in FTLD pathogenesis. J Neurochem. 138 Suppl 1:112-33. doi: 10.1111/jnc.13601.
6. Brettle M, Patel S, Fath T. (2016). Tropomyosins in the healthy and diseased nervous system. Brain Res Bull. 126(Pt 3):311-323. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.06.004.
7. Britt DJ, Farías GG, Guardia CM, Bonifacino JS. (2016). Mechanisms of Poliarized Organelle Distribution in Neurons. Front Cell Neurosci. 10:88. doi: 10.3389/fncel.2016.00088.
8. Cajigas, I. J., G. Tushev, T. J. Will, S. tom Dieck, N. Fuerst and E. M. Schuman (2012). The local transcriptome in the synaptic neuropil revealed by deep sequencing and high-resolution imaging. Neuron 74(3): 453-466.
9. Clark JA, Yeaman EJ, Blizzard CA, Chuckowree JA, Dickson TC. (2016). A Case for Microtubule Vulnerability in Amytrophic Lateral Sclerosis: Altered Dynamics During Disease. Front Cell Neurosci. 10:204. doi: 10.3389/fncel.2016.00204.
10. Costa-Mattioli, M., D. Gobert, E. Stern, K. Gamache, R. Colina, C. Cuello, W. Sossin, R. Kaufman, J. Pelletier, K. Rosenblum, K. Krnjevic, J. C. Lacaille, K. Nader and N. Sonenberg (2007). eIF2alpha phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short- to long-term synaptic plasticity and memory. Cell 129(1): 195-206.
11. Crispino, M., C. Cefaliello, B. Kaplan and A. Giuditta (2009). Protein synthesis in nerve terminals and the glia-neuron unit. Results Probl Cell Differ 48: 243-267.
12. Edbauer, D., J. R. Neilson, K. A. Foster, C. F. Wang, D. P. Seeburg, M. N. Batterton, T. Tada, B. M. Dolan, P. A. Sharp and M. Sheng (2010). Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132. Neuron 65(3): 373-384.
13. Ge, J., C. W. Zhang, X. W. Ng, B. Peng, S. Pan, S. Du, D. Wang, L. Li, K. L. Lim, T. Wohland and S. Q. Yao (2016). Puromycin Analogues Capable of Multiplexed Imaging and Profiling of Protein Synthesis and Dynamics in Live Cells and Neurons. Angew Chem Int Ed Engl 55(16): 4933-4937.
14. Genheden, M., J. W. Kenney, H. E. Johnston, A. Manousopoulou, S. D. Garbis and C. G. Proud (2015). BDNF stimulation of protein synthesis in cortical neurons requires the MAP kinase-interacting kinase MNK1. J Neurosci 35(3): 972-984.
15. Giuditta, A., B. B. Kaplan, J. van Minnen, J. Alvarez and E. Koenig (2002). Axonal and presynaptic protein synthesis: new insights into the biology of the neuron. Trends Neurosci 25(8): 400-404.
16. Gong, R., C. S. Park, N. R. Abbassi and S. J. Tang (2006). Roles of glutamate receptors and the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in activity-dependent dendritic protein synthesis in hippocampal neurons. J Biol Chem 281(27): 18802-18815.
17. Gumy, L. F., C. L. Tan and J. W. Fawcett (2010). "The role of local protein synthesis and degradation in axon regeneration." Exp Neurol 223(1): 28-37.
18. Gutala, R., J. Wang, S. Kadapakkam, Y. Hwang, M. Ticku and M. D. Li (2004). Microarray analysis of ethanol-treated cortical neurons reveals disruption of genes related to the ubiquitin-proteasome pathway and protein synthesis. Alcohol Clin Exp Res 28(12): 1779-1788.
19. Hengst, U., A. Deglincerti, H. J. Kim, N. L. Jeon and S. R. Jaffrey (2009). Axonal elongation triggered by stimulus-induced local translation of a polarity complex protein. Nat Cell Biol 11(8): 1024-1030.
20. Hernandez, A. and T. S. Work (1972). Protein synthesis by the mitochondria of neurons. Biochem J 127(2): 6P.
21. Hillefors, M., A. E. Gioio, M. G. Mameza and B. B. Kaplan (2007). Axon viability and mitochondrial function are dependent on local protein synthesis in sympathetic neurons. Cell Mol Neurobiol 27(6): 701-716.
22. Hornberg, H. and C. Holt (2013). RNA-binding proteins and translational regulation in axons and growth cones. Front Neurosci 7: 81.
23. Hsu, W. L., H. W. Chung, C. Y. Wu, H. I. Wu, Y. T. Lee, E. C. Chen, W. Fang and Y. C. Chang (2015). Glutamate Stimulates Local Protein Synthesis in the Axons of Rat Cortical Neurons by Activating alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptors and Metabotropic Glutamate Receptors. J Biol Chem 290(34): 20748-20760.
24. Iketani, M., A. Iizuka, K. Sengoku, Y. Kurihara, F. Nakamura, Y. Sasaki, Y. Sato, M. Yamane, M. Matsushita, A. C. Nairn, K. Takamatsu, Y. Goshima and K. Takei (2013). Regulation of neurite outgrowth mediated by localized phosphorylation of protein translational factor eEF2 in growth cones. Dev Neurobiol 73(3): 230-246.
25. Jones SL, Svitkina TM. (2016). Axon Initial Segment Cytoskeleton: Architecture, Development and Role in Neuron Polarity. Neural Plast. 2016:6808293. doi: 10.1155/2016/6808293.
26. Jung, H., C. M. O'Hare and C. E. Holt (2011). Translational regulation in growth cones. Curr Opin Genet Dev 21(4): 458-464.

27. Kaplan, B. B., Z. S. Lavina and A. E. Gioio (2004). Subcellular compartmentation of neuronal protein synthesis: new insights into the biology of the neuron. Ann N Y Acad Sci 1018: 244-254.
28. Kar, A. N., M. A. MacGibeny, N. M. Gervasi, A. E. Gioio and B. B. Kaplan (2013). Intra-axonal synthesis of eukaryotic translation initiation factors regulates local protein synthesis and axon growth in rat sympathetic neurons. J Neurosci 33(17): 7165-7174.
29. Kelleher, R. J., 3rd, A. Govindarajan, H. Y. Jung, H. Kang and S. Tonegawa (2004). Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory. Cell 116(3): 467-479.
30. Kepp KP. (2016). Alzheimer's disease due to loss of function: A new synthesis of the available data. Prog Neurobiol. 143:36-60. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.06.004.
31. Kiebler, M. A. and G. J. Bassell (2006). Neuronal RNA granules: movers and makers. Neuron 51(6): 685-690.
32. Kim, S. and K. C. Martin (2015). Neuron-wide RNA transport combines with netrin-mediated local translation to spatially regulate the synaptic proteome. Elife 4.
33. Kindler, S., H. Wang, D. Richter and H. Tiedge (2005). RNA transport and local control of translation. Annu Rev Cell Dev Biol 21: 223-245.
34. Kirkland, R. A. and J. L. Franklin (2007). Rate of neurite outgrowth in sympathetic neurons is highly resistant to suppression of protein synthesis: role of protein degradation/synthesis coupling. Neurosci Lett 411(1): 52-55.
35. Klein ME, Monday H, Jordan BA. (2016). Proteostasis and RNA Binding Proteins in Synaptic Plasticity and in the Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders. Neural Plast. 2016:3857934. doi: 10.1155/2016/3857934.
36. Krichevsky, A. M. and K. S. Kosik (2001). Neuronal RNA granules: a link between RNA localization and stimulation-dependent translation. Neuron 32(4): 683-696.
37. Lei W, Omotade OF, Myers KR, Zheng JQ. (2016). Actin cytoskeleton in dendritic spine development and plasticity. Curr Opin Neurobiol. 39:86-92. doi: 10.1016/j.conb.2016.04.010.
38. Li P, Teng ZQ, Liu CM. (2016). Extrinsic and Intrinsic Regulation of Axon Regeneration by MicroRNAs after Spinal Cord Injury. Neural Plast. 2016:1279051.
39. Lim AF, Lim WL, Ch'ng TH. Activity-dependent synapse to nucleus signaling. (2016). Neurobiol Learn Mem. pii: S1074-7427(16)30124-1. doi: 10.1016/j.nlm.2016.07.024.
40. Lin YC, Frei JA, Kilander MB, Shen W, Blatt GJ. (2016). A Subset of Autism-Associated Genes Regulate the Structural Stability of Neurons. Front Cell Neurosci. 10:263.
41. Liu-Yesucevitz, L., G. J. Bassell, A. D. Gitler, A. C. Hart, E. Klann, J. D. Richter, S. T. Warren and B. Wolozin (2011). Local RNA translation at the synapse and in disease. J Neurosci 31(45): 16086-16093.
42. Maus, M., Y. Torrens, C. Gauchy, S. Bretin, A. C. Nairn, J. Glowinski and J. Premont (2006). 2-Deoxyglucose and NMDA inhibit protein synthesis in neurons and regulate phosphorylation of elongation factor-2 by distinct mechanisms. J Neurochem 96(3): 815-824.
43. Mengesdorf, T., S. Althausen, I. Oberndorfer and W. Paschen (2001). Response of neurons to an irreversible inhibition of endoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase: relationship between global protein synthesis and expression and translation of individual genes. Biochem J 356(Pt 3): 805-812.
44. Miyata, S., Y. Mori, T. Fujiwara, K. Ikenaka, S. Matsuzaki, K. Oono, T. Katayama and M. Tohyama (2005). Local protein synthesis by BDNF is potentiated in hippocampal neurons exposed to ephrins. Brain Res Mol Brain Res 134(2): 333-337.
45. Moschner, K., F. Sundermann, H. Meyer, A. P. da Graca, N. Appel, A. Paululat, L. Bakota and R. Brandt (2014). RNA protein granules modulate tau isoform expression and induce neuronal sprouting. J Biol Chem 289(24): 16814-16825.
46. Naqib, F., C. A. Farah, C. C. Pack and W. S. Sossin (2011). The rates of protein synthesis and degradation account for the differential response of neurons to spaced and massed training protocols. PLoS Comput Biol 7(12): e1002324.
47. Neve, R. L. and D. L. McPhie (2007). Dysfunction of amyloid precursor protein signaling in neurons leads to DNA synthesis and apoptosis. Biochim Biophys Acta 1772(4): 430-437.
48. Pacheco A, Gallo G. Actin filament-microtubule interactions in axon initiation and branching. Brain Res Bull. 126(Pt 3):300-310. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.07.013.
49. Palanca, A., I. Casafont, M. T. Berciano and M. Lafarga (2014). Proteasome inhibition induces DNA damage and reorganizes nuclear architecture and protein synthesis machinery in sensory ganglion neurons. Cell Mol Life Sci 71(10): 1961-1975.
50. Palop, J. J. and L. Mucke (2010). Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. Nat Neurosci 13(7): 812-818.
51. Penazzi L, Bakota L, Brandt R. (2016). Microtubule Dynamics in Neuronal Development, Plasticity and Neurodegeneration. Int Rev Cell Mol Biol. 321:89-169. doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.09.004.
52. Pinkstaff, J. K., S. A. Chappell, V. P. Mauro, G. M. Edelman and L. A. Krushel (2001). Internal initiation of translation of five dendritically localized neuronal mRNAs. Proc Natl Acad Sci U S A 98(5): 2770-2775.
53. Radhakrishnan B, Alwin Prem Anand A. (2016). Role of miRNA-9 in Brain Development. J Exp Neurosci. 10:101-120.
54. Ratti A, Buratti E. (2016). Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins. J Neurochem. 138 Suppl 1:95-111. doi: 10.1111/jnc.13625
55. Reddy, P. H. (2013). Amyloid beta-induced glycogen synthase kinase 3beta phosphorylated VDAC1 in Alzheimer's disease: implications for synaptic dysfunction and neuronal damage. Biochim Biophys Acta 1832(12): 1913-1921.
56. Sarowar T, Grabrucker AM. (2016). Actin-Dependent Alterations of Dendritic Spine Morphology in Shankopathies. Neural Plast. 2016:8051861.
57. Schratt, G. M., F. Tuebing, E. A. Nigh, C. G. Kane, M. E. Sabatini, M. Kiebler and M. E. Greenberg (2006). A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. Nature 439(7074): 283-289.
58. Smith, W. B., G. Aakalu and E. M. Schuman (2001). Local protein synthesis in neurons. Curr Biol 11(22): R901-903.
59. Soulavie F, Sundaram MV. (2016). Auto-fusion and the shaping of neurons and tubes. Semin Cell Dev Biol. 60:136-145. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.07.018.
60. Spillane, M., A. Ketschek, C. J. Donnelly, A. Pacheco, J. L. Twiss and G. Gallo (2012). Nerve growth factor-induced formation of axonal filopodia and collateral branches involves the intra-axonal synthesis of regulators of the actin-nucleating Arp2/3 complex. J Neurosci 32(49): 17671-17689.
61. Swanger, S. A. and G. J. Bassell (2011). Making and breaking synapses through local mRNA regulation. Curr Opin Genet Dev 21(4): 414-421.
62. Swanger, S. A. and G. J. Bassell (2013). Dendritic protein synthesis in the normal and diseased brain. Neuroscience 232: 106-127.
63. Takei, N., M. Kawamura, Y. Ishizuka, N. Kakiya, N. Inamura, H. Namba and H. Nawa (2009). Brain-derived neurotrophic factor enhances the basal rate of protein synthesis by increasing active eukaryotic elongation factor 2 levels and promoting translation elongation in cortical neurons. J Biol Chem 284(39): 26340-26348.
64. Tojima, T. and E. Ito (2004). Signal transduction cascades underlying de novo protein synthesis required for neuronal morphogenesis in differentiating neurons. Prog Neurobiol 72(3): 183-193.

65. van Zundert B, Brown RH Jr. (2017). Silencing strategies for therapy of SOD1-mediated ALS. Neurosci Lett. 636:32-39. doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.059.

66. Wang, D. O., S. M. Kim, Y. Zhao, H. Hwang, S. K. Miura, W. S. Sossin and K. C. Martin (2009). Synapse- and stimulus-specific local translation during long-term neuronal plasticity. Science 324(5934): 1536-1540.

67. Woolfrey KM, Srivastava DP. (2016). Control of Dendritic Spine Morphological and Functional Plasticity by Small GTPases. Neural Plast. 2016:3025948. doi: 10.1155/2016/3025948.

68. Xiao Q, Hu X, Wei Z, Tam KY. (2016): Cytoskeleton Molecular Motors: Structures and Their Functions in Neuron. Int J Biol Sci. 2016 Jul 18;12(9):1083-92. doi: 10.7150/ijbs.15633.

69. Yamashima T. (2016). Can "calpain-cathepsin hypothesis" explain Alzheimer neuronal death? Ageing Res Rev. 32:169-179. doi: 10.1016/j.arr.2016.05.008.

70. Zheng, J. Q., T. K. Kelly, B. Chang, S. Ryazantsev, A. K. Rajasekaran, K. C. Martin and J. L. Twiss (2001). A functional role for intra-axonal protein synthesis during axonal regeneration from adult sensory neurons. J Neurosci 21(23): 9291-9303.

5

Membran ve Aksiyon Potansiyelleri, Elektrotonik Bilgi İşleme ve İletim Mekanizmaları

Ecem Özyaprak, Hale Yapıcı Eser

Sinir sistemi de diğer tüm organlarımız gibi, hücreler ve bu hücrelerin aralarında bulunan hücre dışı maddeler ve destek hücrelerinden oluşur. Ancak sinir sistemini oluşturan hücreler, diğer hücrelerden farklı olarak özelleşmiş elektriksel iletim sağlama işlevine de sahiptirler. Bu yolla önümüze çıkan cisimler hızlıca görülür, fark edilir ve gerekli durumlarda harekete geçilir. Yine bu yolla, gördüğümüz insanların yüzleri tanınır ve duygusal yanıtlar oluşur. Kısacası, sinir sistemi işlevlerinin temelinde sinir hücrelerinin elektriksel bilgi oluşturabilme ve iletebilme mekanizmaları yer almaktadır. Bu bölümde, nöronlarda membran ve aksiyon potansiyeli ve iletim mekanizmaları üzerinde durulacaktır.

18. yüzyıl içerisinde, her ne kadar kas ve sinir dokularının dış etmenlerden tarafından uyarılarak yanıt oluşturabildiğine inanılsa da, bu değişikliğin elektriksel bir yolla olduğuna inanılmamakta idi ve hücrelerde kimyasal olarak dengesiz bir durum olmaması gerektiğine inanılıyordu. Ancak, 1780 ve sonrasında Galvani isimli araştırmacı, sinir sistemini araştıran kurbağa bacağı üzerinde yürüttüğü elektrofizyolojik çalışmaları ile, sinir sisteminin elektrik taşıyan ve ileten bir yapı olabildiğini gösterdi.[1,2] Galvani, kullandığı çeşitli yöntemlerle, elektriğin hücreler arasından geçebildiğini, hücre işlevini değiştirebildiğini ve hücrelerin elektrik taşıma özelliği olduğunu gösterebildi.[1,2] Sonraki dönemlerde, gelişen çeşitli laboratuvar teknikleri sayesinde, bu elektrik taşıma özelliği, daha detaylı olarak da incelenebildi ve nöronların istirahat hali potansiyeli ve aksiyon potansiyeli tanımlandı.

Galvani sonrasındaki çığır açan bulgular H-H modeli olarak da bilinen Hodgkin ve Huxley adlı araştırmacıların mürekkep balığının dev aksonları üzerinde yürüttüğü araştırmalar ile geldi. İkilinin bulgularını yayınladığı makale günümüzde 20327 kez alıntılanmıştır.[3] Araştırmalarının sonucunda, nöron hücre membranı davranışının, örnek olarak gösterdikleri bir elektriksel devre şekli ve matematiksel bir model ile modellenebileceğini önermişlerdir ve membran potansiyelinin Na^+ ve K^+ iyonlarının hücre membranında dağılımı, membran arasından geçişi ve klor ve diğer iyonların sızıntı şeklinde geçişleri ile düzenlendiğini önermişlerdir.[3] Günümüzde, hücre membranındaki iyon hareketleri ile belirlenen bu elektriksel gradient, hücre membran potansiyeli olarak adlandırılmaktadır ve istirahat/dinlenim potansiyeli ve aksiyon potansiyeli olarak iki ayrı hali kapsar.[1,4-6] Aşağıda bu durumlar ve belirleyen elektriksel özellikler sıra ile sunulacaktır.

İstirahat/dinlenim potansiyeli

Hodgkin, 1951 ylındaki makalesinde, hücrelerin istirahat hali durumunda özellikle Na^+, K^+ ve Cl iyonlarının hücrenin içinde ve dışında belirli bir denge konsantrasyonunda tutulmaya çalışıldığını, bu iyonların hücre içi ve dışında farklı konsantrasyonlarda bulunmaları sayesinde de uyarılabilir hücrelerde genellikle 50-100 mV aralığında bir istirahat membran potansiyeli sağlandığını, Na^+'un daha çok hücre dışında, K^+'un daha çok hücre içinde tutulduğunu, iyonlar arasındaki bu yoğunluk farkının ne şekilde sürdürülebildiğinin ise henüz tam keşfedilemediğini vurgulamıştır.[7] Günümüzde ise bu yapılar ve eşlik eden hücre ilişkili sistemler çok daha iyi bilinmektedir. Örneğin, elektriksel ölçümler, piramidal nöronlarda yaklaşık -65 mV gibi bir değerde hücre istirahat membran potansiyelinin korunduğunu göstermektedir.[4] Hücre zarı, hücre içi ve dışı sıvıların iyonik konsantrasyonları ve termodinamik özellikleri, voltaj bağımlı, ATP kullanan ve sızıntı şeklinde işlev yapan kanallar ve elektriksel akım ilkeleri bu potansiyelin belirlenmesinde rol almaktadır.

Nöronlarda hücre zarı, fosfolipidlerden oluşan, iç tarafı hidrofobik, dış tarafı hidrofilik özellik gösteren, seçici geçirgen bir yapıdan oluşur. Hücre içi ve dışı sıvılar ise, bir çözücü olarak da rol alan su molekülünden ana temel madde olarak oluşur. Bu hücre dışı ve içi sıvılar içerisinde iyonlar adı verilen, elektrik yüklü atomlar yer alır. Yukarıda bahsedildiği üzere, membran potansiyeli üzerine etki eden asıl iyonlar, monovalent katyonlar yanı tek pozitif yüklü iyonlar olan Na ve K ile divalent katyon Ca ve monovalent anyon Cl'dür.[1,4-6] Hogdkin'in modelinde tanımladığı üzere, membran potansiyeli, bu iyonların hücre zarının her iki yanında belirli konsantrasyonlarda tutulabilmesi ile sağlanır. İyonlar, membran etrafında, difuzyon ile konsantrasyon farklarına göre ve elektriksel potansiyel farkı yani voltaj değişikliklerine göre hareket edebilirler.

Difuzyon durumunda, iyonlar, yüksek konsantrasyonda bulundukları alandan düşük konsantrasyonda bulundukları alana hareket ederler. Ancak yukarıda bahsedilen fosfolipid yapıdaki hücre membranı, iyonlar için geçirgen olmaz. Bir molekülün hücre zarından kolaylıkla geçebilmesi için hidrofobik özellik göstermesi gerekir, bunun dışındaki moleküllerin taşınması için ise çeşitli moleküllerin aracılık etmesi gerekmektedir. Çeşitli iyon kanalları, iyonların hücre membranından bu geçişine aracılık ederler. İyon kanalları, açık oldukları durumda, iyon kanallarının dış kısmı, hücre membranı ile uyum gösterecek şekilde hidrofobik, iç kısmı ise sıvılarla temasta geçişe izin verecek şekilde hidrofilik özellik gösteren, çoğunlukla tek bir iyona özgül özellik gösteren bir protein yapı oluştururlar.[8] Bu iyon kanallarının bir kısmı, voltaj değişiklikleri ile açılırlar ve difuzyon gradienti yönünde iyonların, hücre membranını kat etmesini sağlarlar. Bazı iyon kanalları ise, iyonların difuzyonda beklenen hareket yönünün tersine iyon taşınması gerektiği durumlarda, ATP enerjisini kullanarak iyonların difuzyon graidentinin tersine taşınmasını sağlayabilirler. İyonların hücre membranı etrafında taşınması bir elektriksel akım oluştur ve belirli bir alandan geçen elektrik akım miktarı da elektriksel potansiyeli oluşturur.[4-6]

İstirahat hali membran potansiyeline katkıda bulunan her iyon için, normal koşullarda belirli bir denge potansiyeli vardır. Bu denge potansiyelleri, iyonun yükü, iyonun bulunduğu ortamın sıcaklığı, içerideki ve dışarıdaki iyon konsantrasyonları, gaz sabiti ve faraday sabiti göz önünde bulundurularak, Nernst denklemi adı verilen bir formül ile hesaplanır.[9] Örneğin, nöronlarda K, hücre içinde hücre dışına göre daha çok bir konsantrasyonda bulunur ve difuzyon gradienti ile hücre dışına çıkma eğilimindedir. K hücre dışına çıktıkça hücre içi daha negatif hale gelmiş ve sonunda hücrenin membran içi ve dışında iyonlar dengelenir ve o iyon için denge oluşmuş olur.

Canlı organizmalar için ise iyonlar arasındaki dengeyi sağlayan süreç bu kadar kolay değildir. Hücre zarı etrafında farklı denge potansiyelleri olan birden çok elektriksel yüklü iyon vardır, ayrıca difuzyon gradienti tersine iyon hareketini sağlayabilen iyon kanalları da mevcuttur. Bu nedenlerle, membran potansiyeli, tek bir iyonun denge potansiyeline eşit olamaz ve farklı iyonların denge potansiyellerinden ve aktif iyon kanallarının işlevlerinden etkilenen yeni bir denge değerinde yer alır. Bu potansiyelin hesabı için de Goldman denklemi kullanılır. Bu denklem, Nerst denkleminden farklı olarak tek bir iyonun değil, hem sodyum, hem potasyum hem de klor iyonlarının geçirgenliğini göz önünde bulundurarak oluşturulmuş olan bir denklemdir.[6-9]

Tipik bir memeli nöronunda, Na^+ konsantrasyonu, hücre içine göre hücre dışında yaklaşık 9-10 kat, K^+ iyonu hücre içinde hücre dışına göre yaklaşık 32-33 kat, klor iyonları ise hücre dışında hücre içine göre yaklaşık 24 kat daha yüksek değerlerde bulunur.[9] Ayrıca, hücre membranının istirahat potansiyeli, K^+ iyonunun istirahat denge potansiyeline en yakındır ve potasyum iyonları, istirahat membran potansiyelini belirleyen ana iyon olarak kabul edilir.[6]

İyonların farklı dağılımlarına şu örnekler verilebilir: K^+ iyonu hücre içinde yoğun bulunurken Na^+ ve Ca^{++} iyonu ise hücre dışında yoğunlaşmıştır. Difuzyon gradientine karşı olarak hücre membran istirahat potansiyelini bu şekilde koruyabilmek için Na^+-K^+ pompası ve Ca^{++} pompası olarak adlandırılan iki ATP kullanan iyon pompası çalışır. Na^+-K^+ pompası, Na^+-K^+-ATPaz olarak da bilinir ve ATP'yi yıkarak 3 adet Na^+ iyonunu dışarı çıkartırken 2 adet K^+ iyonunu içeri alır. Ca^{++} pompası ise Ca^{++} ATPaz olarak da bilinir ve ATP'yi yıkarak Ca^{++} iyonunu dışarı atar. Yani, istirahat halinde iken hücrenin dışı pozitif, içi negatif iyon yüklü olarak kabul edilebilir ve istirahat halindeki dinlenim potansiyeli yaklaşık $^-$65 mV civarında bir değere eşittir. Bu değer, hücrenin içinin, dışına göre 65 mV daha negatif durumda olduğunu göstermektedir.[2-9] Ca^{++} iyonlarının dağılımı, bir sonraki bölümde daha detaylı anlatılacağı üzere, nörotransmitterleri taşıyan veziküllerin salınımının tetiklenmesi açısından çok önemlidir.

Sinir sisteminde istirahat hali membran potansiyeli, tüm nöronlar için eş değildir. Birçok nöron farklı bir dinlenim potansiyeli ve elektriksel değişkenlik özelliği gösterebilmektedir. Bu konuda daha detaylı bilgi için, 'Allen Cell Types Database' veri tabanına 'http://celltypes.brain-map.org' web adresinden ulaşılabilir. Bu veri tabanında çeşitli transgenik modeller kullanılarak elde edilen veriler üzerinden, farklı nöronların elektrofizyolojik özellikleri derlenmiştir.[10] Genetik etki ve hücre tipinin etkisi dışında, çeşitli nörotransmitter ve nöromodulatörler de, kanalların iyon iletimlerini etkileyerek hücre membran potansiyelini değiştirebilir ve hücre uyarılabilirliğini değiştirebilirler.[11] Ayrıca, hücre istirahat membran potansiyelini korumak enerji gerektirir, bu nedenle hücre içi enerji metabolizmasının uygun şekilde çalışabilmesi de potansiyelin korunabilmesi için önemlidir.[12] Bunun dışında, astrositler de hücre dışındaki potasyumu tamponlayıcı etkileri ve nöronlar için enerji kaynaklarını iletici rolleri ile, difuzyon gradientini değiştirerek istirahat hali membran potansiyelini etkileyebilirler.[13]

Aksiyon potansiyeli

Nöronlara, bir elektriksel uyarı verildiği zaman, nöronlar nörotransmitter aracılığı ile bir diğer nöron tarafından uyarıldığı zaman, ya da nöronlar diğer bazı mekanik yollar ile uyarıldıkları zaman, hücre membran potansiyelinde hızlı değişimler gözlenir ve bu değişimler nöronda akson boyunca iletilebilen hızlı akım değişikliklerini tetikleyen ve nöronlar arasında iletimi sağlayan aksiyon potansiyeli olarak adlandırılır. Aksiyon potansiyeli durumunda, istirahat hali membran potansiyelinden farklı olarak, ani bir şekilde iyonlar yer değiştirirler ve hücrenin dışı negatif içi pozitif iyon yüklü hale gelir ve aniden membran potansiyeli $^+$40 mV civarında bir değere yükselir. Bu ilk evrede, pozitif iyonlar hızlıca içeri akar ve depolarizasyon gerçekleşir. Ardından repolarizasyon ve hiperpolarizasyon fazları gerçekleşir.[2-9]

Aksiyon potansiyelinin gerçekleşebilmesi için, hücre membran potansiyelinin çeşitli mekanik, kimyasal vb. yollar ile $^-$40 mV gibi bir değere yükselmesi gerekir. Bu değer, her nöron için farklılık gösterebilir. Membran potansiyelindeki bu değişiklik, bazen yavaş bir şekilde kendiliğinden ya da hücre içi ve dışındaki spontan akımların bir araya gelmesi ile sağlanabilir.[2-9]

Günümüzde aksiyon potansiyelinin gelişiminden sadece Na^+ iyonları sorumlu tutulmamaktadır4. P-tipi Ca^{++} kanalları ise dendritik spaykların yaratılmasında görev alır. Düşük eşik değerlidir ve nöronların ateşlenme paternleriyle ilişkili olarak modüle edilir. Yavaş ve uzun süreli Ca^{++} dalgalarından bu tip kanallar sorumludur. Hızlı Na^+K^+ bağımlı aksiyon potansiyellerinin hızlı frekanslı patlama şeklindeki aksiyon potansiyellerinin oluşumunda P-tipi Ca^{++} kanalları çok önemlidir.[2-9] Özellikle serebellumun ana hücreleri olan Purkinje hücrelerinde, hücre içerisindeki spontan Ca^{++} iyon değişikliklerinin, hücrenin depolarizasyonunu tetikleyebilecek düzeyde membran potansiyeli değişikliklerini sağlayabildiği gösterilmiştir.[14] Hipokampal ve kortikal piramidal nöronların bazıları ve yine bazı talamik nöronlarda da benzer aktivasyon gösterilmiştir.[8]

Membran potansiyelindeki artış, voltaj bağımlı Na^+ kanallarının açılmasını sağlar.[6] Aksiyon potansiyelinin ilk fazı olan depolarizasyon fazı, çoğunlukla Na^+ kanallarının açılması ile tetiklenir. Bu aşama, çok hızlı bir şekilde gerçekleşir ve Na^+ kanalları birbirlerinin açılmasını daha da kolaylaştırır ve hızlandırır bir etki gösterir.[15] Bu kanalların açılması, Na^+ iyonlarının hücre içine akışını sağlar ve hücre membranını depolarize eder. Ancak bu iyon akışının, hücre membran potansiyelinde belirli bir eşik değere ulaşabilen bir değişiklik yaratması halinde aksiyon potansiyeli oluşur. Eşik değeri, nörondan nörona farklılık gösterebilir ve büyük oranda Na^+ kanal yoğunluğu, inaktivasyonu ve K^+ kanalları tarafından belirlenir. Ayrıca bu eşik, tekrarlayan uyaranlar sonrasında da dinamik olarak değişiklik gösterebilir.[16] Eşik değere ulaşıldığında, ya hep ya hiç prensibine uygun şekilde nöron ateşlemeye başlar.

Nöron membranında, bir dahaki bölümde daha detaylı anlatılacağı üzere, çeşitli uyaranlara yanıt olarak inhibitör ya da eksitatör sinaptik potansiyeller olarak adlandırılan potansiyel değişiklikleri gözlenebilir.[2-9] Bu potansiyel değişiklikleri, yukarıda tanımlandığı üzere, ancak belirli bir eşik değere ulaşmayı sağlayabilirlerse, aksiyon potansiyeli gelişimini tetikleyebilirler.

Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon evresinden sorumlu olan Na^+ kanalları, tetradotoxin duyarlı Na^+ kanalları olarak tanımlanır. Na^+ kanallarının farklı alt tipleri vardır. Bunun dışında, bu kanallara göre çok daha yavaş aktive ve deaktive olan Tetradotoxin dirençli Na^+ kanalları üzerinden olan kanallar da tanımlanmıştır.[17] Aksiyon potansiyeli gelişiminde rol alan sodyum kanalları, istirahat membran potansiyeli sırasında kapalı halde bulunur ve voltaj değişiklikleri ile açılarak, sodyum geçişine izin verir. Ancak zaman içerisinde voltaj ve difuzyon gradienti değişiklikleri ile önce inaktif hale gelir, daha sonra tekrar istirahat halindeki kapalı durumlarına geri döner.[6] Na^+ kanal alt tipleri, inaktivasyon ve aktivasyon süreçleri ve zamanı açısından farklılık gösterebilir, yakın zamanda yayınlanmış bir çalışma, bu alt tiplerin febril nöbete yatkınlık için de önemli olduğunu göstermiştir.[18] Yani, bu alt tipler nöron uyarılabilirliğinin önemli bir belirleyicisidir.

Akson başlangıç alanları, moleküler bileşenleri nedeni ile aksiyon potansiyelinin oluşması için uygun bir alan oluşturur. Bu alandaki Na^+ ve K^+ kanallarının özellikleri, serotonin gibi nörotransmitterler tarafından da module edilebilir ve aksiyon potansiyeli için gereken eşik değeri değiştirilebilir.[19] Geçmişte aksiyon potansiyelinin, sadece akson hiloğunda başlayabilen bir mekanizma olduğu düşünülse de, günümüzde nöronların dendrit parçalarında da aksiyon potansiyeline benzer elektriksel değişikliklerin olabildiği, ancak düşük eşik nedeni ile aksiyon potansiyelinin akson hiloğunda başladığı savunulmaktadır.[20]

Depolarizasyonun başlangıcında, hücre içine geçen Na+ iyonları, daha fazla voltaj bağımlı Na^+ kanalının uyarılmasını ve açılmasını sağlayarak depolarizasyonu güçlendirir ve hücre içinin daha pozitif elektrik yükü taşımasını sağlar[21], ancak depolarizasyonun ilerleyen zamanlarında, eşik değerin aşılması ile de birlikte, Na^+ kanalları kapanmaya başlar. Depolarizasyon sırasında ayrıca, yavaş K kanalları açılmaya başlar. Na^+ kanallarının kapalı olduğu K^+ kanallarının açık olduğu bir süre daha depolarizasyon devam eder. Bir noktada içeri giren Na^+ iyonlarının etkisi çıkan K^+ iyonları ile sıfırlanır. Bu noktada aksiyon potansiyeli tepe noktasına ulaşır.[2-9]

Kısacası, Hücre membran potansiyelindeki bu hızlı yükseliş, Na^+ iyon akımlarının voltaj ve zaman bağımlı olarak inaktive olması, Na^+'un gradient yönünde itiliminin azalması ve potasyum kanallarının voltaj bağımlı olarak aktivasyonlarının başlaması ile sınırlandırılır ve sonlandırılır.[6]

Bundan sonra repolarizasyon başlar. Repolarizasyon evresi, hücre membran potansiyelinin eski dinlenme membran potansiyeline yakın değerlere tekrar geri dönüşünü ifade eder. Ancak, repolarizasyon süreci membran potansiyeli dinlenim potansiyelinin altına düşene kadar devam eder. Bu evrede rol alan potasyum kanallarına, sodyum kanallarına göre daha geç aktive olmaları ve hücre membran potansiyelin istirahat durumuna geri döndürmeyi sağlaması nedeni ile gecikmiş ve geriye döndüren potasyum kanalları da denmiştir.[17] Bu evrede, potasyum iyonlarının akımı daha da artar, hatta beklenen dinlenme membran potansiyelinin daha altındaki seviyelere kadar voltaj değişikliğine neden olur. Bu evre hiperpolarizasyon evresi olarak adlandırılır. Bu evrede yavaş K^+ kanalları henüz kapanmamış

ve dışarı K^+ akışı azalsa da devam etmektedir. Ayrıca inaktive olan Na^+ kanalları da tekrar açılabilir hale henüz gelmemiştir. Bu noktada nöron uyarının boyutu ne olursa olsun ikinci bir aksiyon potansiyeli oluşturma kabiliyetine sahip değildir. Bu nedenle bu evrenin ismi mutlak refrakter dönem olarak da adlandırılır ve hücreye ulaşan yeni bir uyarı, voltaj bağımlı Na^+ kanallarının inaktive durumda olması nedeni ile yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturamaz. Hiperpolarizasyon sonrası önce K^+ kanalları kapanacaktır. Na^+ kanallarının deinaktivasyonu bir süre daha alır. Bu dönem ise rölatif refrakter periyot olarak adlandırılır. Bu dönemde hücrelerin uyarılması daha zordur.[2-9] 1 ms'den daha kısa sürede gerçekleşen aksiyon potansiyeli sırasında gözlenen voltaj değişiklikleri ve ilişkili iyonlar **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Aksiyon potansiyeli sırasında gözlenen voltaj değişiklikleri ve ilişkili iyonlar

Sinir sisteminin farklı hücrelerinde farklı elektrofizyolojik davranış biçimleri ve aksiyon potansiyeli özellikleri bulunabilir ve farklı istirahat hali potansiyelleri saptanabilir. Örneğin, serebellumda bulunan purkinje hücreleri yüksek frekanslı ve aniden yükselen kalsiyuma bağlı dalgaların araya girdiği aksiyon potansiyelleri oluşturur.

Aksiyon potansiyelinin iletimi

Aksiyon potansiyeli, bir kez aksonda geliştikten sonra, akson üzerinde iyonların dağılımı ile iletilerek, genellikle tek bir yönde dağıtılır. Bu dağılımı, iyonların hızlı bir şekilde en yakın alana dağılımı sağlar. İyonlar, akson boyunca ilerlerken geride bulunan alan, sodyum kanallarının inaktive olması nedeni ile refraktör dönemdedir ve aksiyon potansiyeli bu alana geri yayılamaz.[2-9] Aksiyon potansiyelinin yayılım hızını belirleyen faktörler, aksonun çapı, aksonun miyelinli olup olmaması, sıcaklık, basınç, hipoksi, iyon kanallarının dağılımı ve aktivite durumu ve sayısıdır.[22] Bu noktada, iletim hızını belirleyen en önemli faktör, aksonun miyelinli olup olmamasıdır. Miyelin, lipid içerikli, yalıtkan ve aksonların etrafını saran bir kılıftır. Santral sinir sisteminde oligodendrositler tarafından, periferik sinir sisteminde de schwann hücreleri tarafından kendi etraflarında dönerek birbirini saran zarf benzeri membran yapılar oluşturulur. Miyelin kılıf arasında ranvier boğumları adı verilen boşluk alanları mevcuttur. Depolarizasyon akımları, miyelinli aksonlarda, miyelinli alanı atlayarak bir sonraki ranvier boğumunu uyararak ilerler. Bu çeşit iletime saltatuar iletim adı verilir. Saltatuar iletim normal iletimden oldukça hızlıdır ve aksiyon potansiyelinin hızlı bir şekilde, bir sonraki bölümde tarif edilecek olan presinaptik alana ulaşımını sağlar.[2-9] Gulliain-Barre sendromu ve Multiple skleroz gibi hastalıklarda, miyelin kılıf ile ilişkili patolojiler mevcuttur.

Beyindeki diğer iletim yolları ve bilgi işleme sistemleri, aksiyon potansiyeli ile hücre içerisinde gerçekleşen kalsiyum iyon değişiklikleri ve nörotransmitter salınımı ilişkisi bir sonraki bölümde bahsedilecektir.

KAYNAKLAR

1. Piccolino M. Luigi Galvani's path to animal electricity. Comptes rendus biologies. 2006;329(5-6):303-18.
2. Bear MF, Connors BW, Paradiso M. Neuroscience-Exploring the Brain, Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, MD. 2016, 4th edition
3. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of physiology. 1952;117(4):500-44.
4. Winn HR. Youmans and Winn Neurological Surgery E-Book. Elsevier Health Sciences; 2016.Chapter 58
5. Byrne JH, Heidelberger R, Waxham MN, editors. From molecules to networks: an introduction to cellular and molecular neuroscience. Academic Press; 2014.
6. Vanderah T, Gould DJ. Nolte s The Human Brain E-Book: An Introduction to its Functional Anatomy. Elsevier Health Sciences; 2015.
7. Hodgkin AL. The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biological Reviews. 1951;26(4):339-409.
8. Squire L, Berg D, Bloom FE, Du Lac S, Ghosh A, Spitzer NC, editors. Fundamental neuroscience. Academic Press; 2012.
9. Wright SH. Generation of resting membrane potential. Advances in Physiology Education. 2004;28(4):139-42.
10. Teeter C, Iyer R, Menon V, Gouwens N, Feng D, Berg J, Szafer A, Cain N, Zeng H, Hawrylycz M, Koch C. Generalized leaky integrate-and-fire models classify multiple neuron types. Nature Communications. 2018;9(1):709.
11. Nicola SM, Surmeier DJ, Malenka RC. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. Annual review of neuroscience. 2000;23(1):185-215.
12. Katsu-Jiménez Y, Alves RM, Giménez-Cassina A. Food for thought: Impact of metabolism on neuronal excitability. Experimental cell research. 2017.
13. Bellot-Saez A, Kékesi O, Morley JW, Buskila Y. Astrocytic modulation of neuronal excitability through K+ spatial buffering. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2017;77:87-97.
14. Boyden PA, Pu J, Pinto J, ter Keurs HE. Ca2+ transients and Ca2+ waves in Purkinje cells: role in action potential initiation. Circulation research. 2000;86(4):448-55.
15. Naundorf B, Wolf F, Volgushev M. Unique features of action potential initiation in cortical neurons. Nature. 2006;440(7087):1060.
16. Platkiewicz J, Brette R. A threshold equation for action potential initiation. PLoS computational biology. 2010;6(7):e1000850.
17. Baranauskas G. Ionic channel function in action potential generation: current perspective. Molecular neurobiology. 2007;35(2):129-50.
18. Ye M, Yang J, Tian C, Zhu Q, Yin L, Jiang S, Yang M, Shu Y. Differential roles of Na V 1.2 and Na V 1.6 in regulating neuronal excitability at febrile temperature and distinct contributions to febrile seizures. Scientific reports. 2018;8(1):753.
19. Petersen AV, Cotel F, Perrier JF. Plasticity of the axon initial segment: Fast and slow processes with multiple functional roles. The Neuroscientist. 2017;23(4):364-73.
20. Stuart G, Spruston N, Sakmann B, Häusser M. Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS. Trends in neurosciences. 1997;20(3):125-31.
21. Barnett MV, Larkman PM. The action potential. Pract Neurol 2007; 7: 192-197
22. Fry CH, Jabr RI. The action potential and nervous conduction. Surgery-Oxford International Edition. 2010;28(2):49-54.

6

Nörotransmitterler: Tipleri, Salınımı, Dağılımı, Reseptörleri, Sinyalizasyon Mekanizmaları

Hale Yapıcı Eser, Yağmur Çetin Taş

Beynimiz hem kimyasal hem de elektriksel iletim mekanizmalarını kullanarak, hücreler arasındaki iletişimi sağlar. Bu iletim mekanizmaları, beyin hücrelerinin birbirleri ile hem fiziksel hem de fonksiyonel bir ağ oluşturmasını sağlayarak, insanın düşünce, duygu, davranış ve hatta fiziksel belirtilerini kontrol eden bir sistem oluşturur. Beynimizde gerçekleşen olaylara ilişkin hem fizyolojik hem de patolojik mekanizmaları anlayabilmek için beyindeki iletim mekanizmalarının anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu bölümde, öncelikle kısaca beyindeki iletimin sistemlerinin tarihçesinden, kimyasal iletimin temeli olan sinaps yapısından ve türlerinden bahsedilecek, sonrasında nörotransmitterler, reseptörler ve ikincil mesajcı sistemleri ve ilişkili diğer özellikleri tartışılacaktır.

1. Tarihçe

Günümüze kadar birçok araştırmacı, beynin çalışma prensiplerini hücresel düzeyde araştıran çalışmalar yürütmüştür. Gelişen teknolojik yöntemler, mikroskopi teknikleri ve hücreleri tanımlayabilen ve daha iyi görselleştirebilen bir takım immunhistokimya tekniklerinin gelişimi ile birlikte ancak beynin hücresel yapıları ve işlevsel özellikleri anlaşılabilmiştir. Onaltıncı ve onyedinci yüzyılda Galen, Descartes, Borelli ve Fontana'nın özellikle kas uyarımı üzerinden yürüyen sinirbilim araştırmaları olmasına rağmen, ancak 1837 yılında, Çek asıllı bir anatomist ve fizyolog olan Jan Evangelista Purkyně tarafından nöron tanımlanmıştır.[1] 1886 yılında Golgi, gümüş boyama yöntemi ile hipokampusun CA3 bölgesi üzerinde yaptığı araştırmalarda akson ve dendritleri, birbirleri ile devamlılık gösteren yapılar olarak göstermiştir.

Bu dönemde, nöronların dendrit ve akson gibi uzantıları da tanımlanmış olmasına rağmen, bu uzantıların, fiziksel olarak bağlı retiküler bir ağ olduğu düşünülmüştür. Cajal, daha sonra bu tekniği serebellum nöronları üzerinde uygulamış ve akson ile dendritler arasında bir boşluk olduğunu ve aslında hücrelerin işlevsel bağlantı için fiziksel bir bağlantı içinde olmayabileceğini fark etmiştir. Nörodejenerasyon modellerinde, bir nöron kaybedilse de karşı nöronun uzantılarının korunabildiğini görmesi onu bu konuda yönlendirmiştir. 'Nöron doktrini' olarak anılan bu buluşa göre, nöronların uzantılarının birbiriyle kaynaşmadıklarını, ancak birbirlerine bitişik olduğunu göstermiştir.[2] Bu bul-

gu, nörobilim araştırmalarında önemli bir mihenk taşı olmuştur.[3] Sherington, bu özelleşmiş dendrit ve akson yapıları sayesinde, aksiyon potansiyelinin tek yönlü olarak iletilebildiğini öne sürmüştür ve daha sonra bu özelleşmiş iletim bölgelerine 'sinaps' adının verilebileceğini önermiştir.[1] Elektron mikroskopunun keşfinden sonra ise George Palade, Eduardo de Robertis ve George Bennett'in çalışmaları ile 1954'te sinaptik aralık gösterilebilmiştir. Bu boşluğun işlevi ve sinaptik iletimin ne şekilde olduğunu inceleyen ileri araştırmalar sonucunda elektriksel sinapslar tanımlanmıştır. Kimyasal sinapsların temeli olan nörotransmitterin kesin kanıtı ise 1921 yılında, Alman farmakolog ve psikobiyolog Otto Loewi'nin kurbağa kalpleri üzerinde yürüttüğü çalışmaları ile sağlanmıştır.[3-5] Sinaps yapısının keşfinin tarihçesi ile ilgili ayrıntılı bilgi için, Bennett, 1999 incelenebilir.

Bu bulguları, nöron ve iskelet kas sistemi arasındaki kimyasal iletim ile ilgili araştırmalar takip etmiş ve kimyasal aracılı sinapsların memeli santral sinir sistemindeki (SSS) sinapsların çoğunluğunu oluşturduğunu ortaya konmuştur. Bölümün ilerleyen kısımlarda bu mekanizmalar açıklanacaktır.

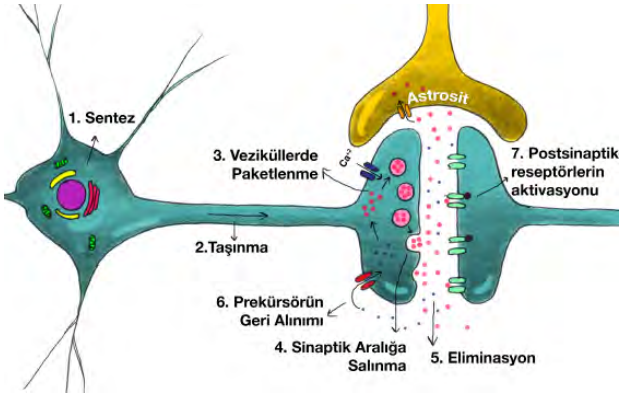
2. Sinaptik iletim ve sinaps çeşitleri

Beyinde hücrelerin birbirlerine bilgi aktarmalarını ve birbirleri ile bağ kurmalarını sağlayan sinaptik yapılar, elektriksel ve kimyasal sinapslar olarak iki başlık altında incelenecektir.

2.1. Elektriksel sinapslar

Elektriksel sinapslar, 'gap junction' adı verilen, postsinaptik ve presinaptik membranlar arasında bağ kuran ve iyonlara özelleşmiş bir geçirgenlik sağlayan kanallardan oluşurlar. Hücrelerin birbirleri ile bu bağlantıyı kurabilmeleri için, aralarındaki mesafenin 3 nm kadar yakın olması gerekir. Gap junction adı verilen bu bağlantılar, konneksin adı verilen alt ünitelerden altı tanesinin bir araya gelmesi ile oluşan konneksonların, 2 tanesinin uçuca eklenmesi ile tamamlanan, hücre membranını kat eden bir yapı şeklindedirler. Uçuca eklenen konneksonlar, iki hücrenin sitoplazmalarını da direkt olarak birbirlerine bağlamakta ve çift yönlü olarak 1-2 nm'den küçük organik moleküllerin (küçük peptidler, inozitoltrifosfat, cAMP gibi ikincil haberciler gibi) ve sodyum, kalsiyum gibi iyonların, hücreler arasında kimyasal iletime göre çok hızlı bir şekilde yer değiştirmesine zemin hazırlamaktadır.[6] Böylece bu küçük moleküller, difuzyon ile hücreler arasında geçiş gösterebilir.[3-5,7] Gap junctionlarda, postsinaptik nöronlar, çoğunlukla çevrelerindeki pek çok nöronla elektriksel sinaps oluştururlar ve böylece diğer hücrelerde gelişen aksiyon potansiyeli, postsinaptik nöronda da aksiyon potansiyeli gelişmesini sağlayabilir.[8] Ayrıca gelişimsel dönemlerde, sinaptogenez, nöronal farklanma, hücre göçü ve nöral devrelerin oluşması ve farklılaşmasında da rolleri vardır.[9]

İnsan beynindeki nöronlarda ana konneksin, konneksin 36'dır.[10] Konneksin 36 nakavt hayvan modellerinde, kimyasal sinapsların da etkilendiği ve hipokampal LTP'nin bozulduğu, öğrenme ve hafıza defektlerinin gerçekleştiği gösterilmiştir.[11] Ayrıca konneksin 36, erken postnatal gelişim dönemlerinde yüksek seviyelerde eksprese edilirken erişkin yaşamda miktarında belirgin olarak azalma gözlenir. Ancak erişkin dönemde beyin hasarına sebep olan durumlar mevcudiyetinde de miktarında artış olduğu gösterilmiştir.[9] Bu yönü ile hücre ölümünde de rolü olabileceği tartışılmaktadır.



Şekil 1: Aksiyon potansiyeli voltaj değişikliği

Gap junctionların alt yapı kompozisyonları, hangi beyin hücrelerinde yer alacakları ve hücredeki yerleşimleri konusunda da belirleyici olabilmektedir. Gap junctionlar, hücrelerde dağılımları açısından moleküler bir asimetri gösterebilirler.[12] Nöronlar, astrositler, oligodendrositler, schwann hücreleri gibi sinir sisteminin birçok hücresinde gap junction yapıları tanımlanmıştır.[13] Elektriksel iletimi sağlayan bu yapılardaki bozulmalar, santral sinir sisteminde, sirkadyen aktivitede, motor kontrolde, rod bazlı görmede, ödüllendirme sisteminde, birtakım davranış sistemlerinde, öğrenme ve hafızada birçok bozukluk ile de ilişkilendirilmiştir. Bu bozuklukların, karşılık gelen SSS bölgelerindeki nöronlarda senkronize aktivitenin kaybolmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.[9] Schwann hücresinde eksprese edilen konneksin genlerinden birinde (konneksin 32) meydana gelen mutasyon sonucu demyelinizasyonla giden Charcot-Marie-Tooth'un X kromozomuna bağlı formu oluşur.[14] Gelişimsel dönemde bu kanallar, düz kas ve kalp kası hücreleri, epitelyal hücreler, glial hücreler gibi hücrelerde de iletimde rol alırlar.[3-5,7,15] Erişkin dönemde de ödül yolakları, bellek ve öğrenme, duygu düzenlenmesi ile ilişkili işlevlerde yer aldıkları bazı çalışmalar ile gösterilmiştir.[13]

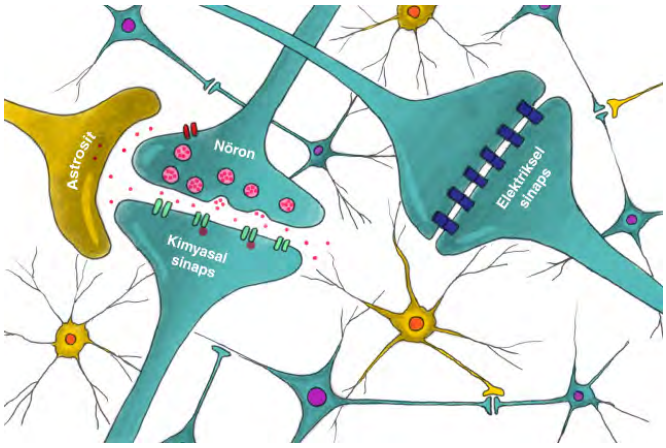
Bunun yanısıra elektriksel sinapslar, aşağıda bahsedilecek olan kimyasal sinapslar ile de çift yönlü bir etkileşim gösterirler, kimyasal sinapslar tarafından kontrol edilirler[9], aynı zamanda kimyasal sinapsları da etkileyebilirler.[16]

2.2. Kimyasal sinapslar ve sinaps yapısı

İnsanın sinir sistemindeki sinapsların çoğu kimyasal tipte olup, bu sinapslarda, nörotransmitter adı verilen aracı moleküler sayesinde, presinaptik ve postsinaptik iletişim sağlanır.[17] Kimyasal sinapslarda birbirleri ile fiziksel bağlantısı olmadığı kabul edilen en az iki nöron görev alır: kimyasal uyaranın salındığı presinaptik sonlanması olan nöron ve kimyasal uyaran tarafından etkilenen ve elektriksel ya da yapısal değişiklik gösteren postsinaptik sonlanması bulunan nöron. Kimyasal sinapslarda elektriksel sinapslardan farklı olarak iletim tek yönlüdür ve oldukça yavaştır. Bu sinapslarda, presinaptik ve postsinaptik membran arasındaki uzaklık, elektriksel sinapslardan farklı olarak daha geniş ve 20-50 nm aralığındadır.[3-5]

Presinaptik alanda nörotransmitter adı verilen maddeler, sentezlendikten sonra içine alındıkları çapları yaklaşık 50 nm civarında olan vezikül adı verilen kesecikler içerisinde yerleşiktir. Bu veziküller, embriyonik dönemde akson ve dendrit yakınlaşması oluşur oluşmaz gözlenmeye başlanır.[18] Bir vezikülün içerisinde birden çok nörotransmitter de bulunabilir.

Veziküllerin hücre membranı ile ilişkisi ve salıverilmesi, özelleşmiş bazı proteinler ve iyonlar sayesinde gerçekleşir. Sitoplazmada serbest bulunan sinaptik veziküllerden bazıları, üzerlerindeki sinaptobrevin sayesinde presinaptik membranın iç yüzeyinde bulunan SNAP25 ve sintaksine bağlanarak salınmaya hazır bir çekirdek kompleks oluştururlar. Aynı zamanda veziküllerin üzerinde bulunan v-SNARE'ler ve membranda bulunan t-SNARE'ler birbirlerine anahtar kilit gibi bağlanarak aktif zonda çekirdek komplekslerin tutunmasını kolaylaştırır. SNARE proteinlerinin, veziküllerin düzenlenmesi, yerleştirilmesi ve füzyonu aşamalarında yer alan farklı türleri olabilir.[19] Presinaptik alandaki membranın postsinaptik alana bakan kısmı genişlemiştir ve bu alana 'aktif zon' denir. Aktif zonlara aksiyon potansiyeli ulaştığında, voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır, artan kalsiyum iyonları sinaptotagmine bağlanarak veziküllerin membrana yaklaşmasına ve salınmasına aracılık eder. Enerji gerektiren bu dışa salınım mekanizmasını sağlamak için, mitokondriler de presinaptik alanda mevcuttur. Presinaptik ve postsinaptik alan arasında ise, sinaptik aralık adı verilen, ekstraselüler madde ile dolu ve etrafında astrosit gibi nörotransmitterleri temizleyen ve nöronlar için enerji sağlayan önemli işlevleri olan glia hücrelerinin bulunduğu bir boşluk vardır. Bu alanın genişliği sinapsların türüne göre değişiklik gösterebilir. **Şekil 2**'de kimyasal sinaps yapıları betimlenmiştir.



Şekil 2: Kimyasal sinaps yapılarının şematik görünümü

Farklı tipteki sinapslar, postsinaptik membranın yerine göre adlandırılır, örneğin, postsinaptik membran dendritin üzerindeyse aksodendritik, hücre gövdesinde ise aksosomatik, başka bir aksonun üzerindeyse aksoaksonik olarak isimlendirilir. Bazı özelleşmiş sinir hücrelerinde dendritler de birbirleriyle sinaps yapabilir, bu sinapslara dendrodendritik sinaps denir. Postsinaptik membranın üzerinde bulunan ve nörotransmitter reseptörlerini içeren bölüm ise, postsinaptik dansite olarak adlandırılır. Postsinaptik dansite, salınan nörotransmitterlerin etkisini hücre içi sinyallere dönüştürme özelliği taşıyan reseptörler içerir. Motor nöron ve iskelet kası arasında da kimyasal bir sinaps bulunur ve bu özelleşmiş yapıya nöromüsküler bileşke adı verilir. Postsinaptik reseptörlerin yoğun olduğu bölge ise motor son plak olarak adlandırılır.

Kimyasal sinaptik iletimde bir sinaptik vezikülün sinaptik aralığa boşalmasıyla binlerce nörotransmitter molekülü sinaptik aralığa bırakılır. Böylece birçok iyon kanalı açılabilir, aşağıda daha detaylı bahsedilecek olan metabotropik tip reseptörler aktive olarak hücre içindeki birçok sinyal yolağını etkileyebilir ve oluşan değişikler sayesinde iletim, daha büyük bir etki gücü ile karşı tarafa aktarılmış olur.[3-5,7,17] Sinaptik iletim sayesinde, hücreler arası bağlantılar daha da güçlenebilir, bağlantıların sayısı artabilir ya da azalabilir.[19]

Santral sinir sisteminde ayrıca nitrik oksit gibi difuzyon ile salınan ve tipik nörotransmitter özelliği göstermeyen moleküller de vardır ve nöromodulatörler olarak adlandırılırlar.[5] Bu moleküllerden ileride daha detaylı olarak bahsedilecektir..

3. Nörotransmitterler

3.1. Genel prensipler

Bir nöron tarafından sinaptik aralığa salınan ve başka bir nöronu ya da bir efektör organı özelleşmiş bir şekilde etkileyen kimyasal maddeler, nörotransmitter olarak adlandırılır. Bir maddenin nörotransmitter olarak sınıflandırılabilmesi için şu özellikleri yerine getirmesi gerekir:

1. Madde, presinaptik nöron tarafından sentezlenebilir ve depolanabilir olmalıdır.
2. Uyarım sonucunda (örneğin, aksiyon potansiyeli) madde, presinaptik akson terminali tarafından hücre dışı alana salınabilmelidir.
3. Salınan madde, bir postsinaptik nöron veya efektör organ üzerinde tanımlanmış bir etki gerçekleştirebilmelidir.
4. Madde, deneysel bir yöntem ile dışarıdan uygulandığında, presinaptik nörondan salındığı zamanki etkisine benzer şekilde postsinaptik hücrede oluşturulan etkiye benzer bir etkiyi gerçekleştirebilmelidir.[3-5,7]

Aşağıda nörotransmitterlerin genel sentez ve salınım mekanizmaları özetlenecek, sonrasında daha detaylı olarak her nörotransmitter incelenecektir.

Nörotransmitterlerin sentez ve salınımı

Nörotransmitterler çoğunlukla sitozolda sentezlenirler. Her nörotransmitterin sentezi aşamasında rol alan özgül enzimler ve düzenleyici moleküller vardır. Sentez sonrasında, nörotransmitterler presinaptik alanda veziküller içerisinde paketlenirler. Veziküler paketlenme, nörotransmitterin hücre içi yıkımdan korunmasını ve aksiyon potansiyeli gibi bir uyarım sonrasında organize bir salınım gerekleştirilebilmesini sağlar. Asetilkolin gibi en bilinen nörotransmitterler, küçük veziküller içerisinde paketlenirken, nöropeptid transmitterler daha büyük çaplı veziküller içerisinde paketlenirler. Bu paketlenmeyi, enerji kullanımını gerektiren bir mekanizma ile, çeşitli vezikül içine taşıyıcılar (vesicular transporters) sağlar. Her nörotransmitter için birden fazla veziküler taşıyıcı olabilir, bazı durumlarda bir taşıyıcı, birden fazla nörotransmitterin taşınmasında da rol alabilir. Örneğin, glutamat için 3 ayrı vezikül içine taşıyıcı tanımlanmıştır.[5] Öte yandan hem GABA hem de glisin transportundan sorumlu tek bir taşıyıcı (VGAT) da tanımlanmıştır. Eskiden, her vezikül içerisinde tek bir nörotransmitterin depolandığı kabul edilmekte iken, günümüzde birden çok nörotransmitterin aynı vezikül içerisinde depolanabildiği ve eş-salınım (co-release) olarak tanımlanan sistem sayesinde sinaptik iletimde çok daha ince düzenlemeler yapılabildiği bilinmektedir.[20]

Peki, vezikül içine taşınan ve presinaptik alanda bekletilen veziküller nasıl salınır? Bu süreçte, presinaptik nöronda oluşan aksiyon potansiyeli presinaptik membranda bulunan *voltaj kapılı kalsiyum kanallarını* açar. Bu kanalların açılması, akson terminalinde kalsiyum iyonlarının artışına sebep olur. Akson terminalinde artan kalsiyum konsantrasyonu, aktif zonda ve presinaptik membranın iç yüzeyine kenetlenmiş olan sinaptik veziküllerin membranındaki *sinaptotagmine* bağlanarak veziküler membranın presinaptik membranla füzyonunu tetikler ve nörotransmitter salınımını başlatır. Kalsiyum aynı zamanda kalmodulinle birleşerek kalsiyum kalmodulin kinaz 2'yi aktive eder ve bu enzim vezikül membranında bulunan *sinapsin ve sintaksini* fosforile ederek vezikülün membranla füzyonuna yardımcı olur, bu yolla veziküller hücre membranı ile birleşir ve nörotransmitter sinaptik aralığa salınmış olur. Vezikül füzyonunu düzenleyen bu proteinlerin bir kısmı SNARE kompleksi adı verilen bütünü oluşturur. Değişik $Ca^{+}2$ seviyeleri, farklı SNARE proteinlerini uyararak füzyonu kontrol eder.[21] Nörotransmitter salınımı ve ilişkili proteinler ile ilgili ayrıntılı bilgi için Südhof, 2014 makalesinden yararlanılabilir.

Bazı durumlarda, aksiyon potansiyelinden bağımsız olarak da spontan olarak veziküller, düşük bir hızda ekstraselüler alana salınırlar. Bu mekanizmadan da aksiyon potansiyeli ile indüklenen $Ca^{+}2$ artışından daha düşük eşik seviyelerinde $Ca^{+}2$ artışının sorumlu olduğu düşünülmektedir, ancak aksiyon potansiyeli ile indüklenen vezikül füzyonu için gereken sinaptik membran ilişkili proteinlerin rolü çok daha düşüktür. Bu salınım sayesinde, postsinaptik nöron ile olan sinaptik bağlantılar güçlü bir şekilde tutulur ve homeostaz sağlanır. Spontan salınan veziküllerin biriktiği bölgeler ile stimülasyon ile salınan veziküllerin bulunduğu bölgeler farklılık gösterebilir.[22]

Nöronlar, sinaptik iletimi en efektif şekilde gerçekleştirme eğilimindedirler. Veziküller, füzyon sonrasında geri dönüşüme tabii tutulur. Sinaptik veziküllerin salınımı sırasında presinaptik membrana eklenen veziküller, klatrin aracılı endositoz, öp-kaç tarzı vezikülün membran ile sadece uç bölgesinden birleşmesi ancak tam bir birleşme olmadan hızlıca nörotransmitteri saldıktan sonra tekrar boş bir vezikül halinde presinaptik alana dönmesi gibi yöntemler ile geri dönüşümleri sağlanarak tekrar kullanılır. Geri alınan veziküler membranlar, yeniden nörotransmitterle doldurulabilirler.

Nörotransmitter salındıktan sonra çevreye yayılır ve sinaptik boşluğu geçerek postsinaptik membranda yer alan reseptörüne bağlanır. Nörotransmitterlerin hücre içi birçok fonksiyonu etkileyebilen farklı reseptör yapıları olabilir. Postsinaptik nöron, nörotransmitter ve reseptörün cinsine bağlı olarak inhibe ya da eksite olabilir, bu değişiklik hücre membran potansiyelleri üzerinden tespit edilir. Genel olarak, eğer nörotransmitterin bağlandığı kanal bir iyon kanalı ise, Cl- iyonuna geçirgen olan nörotransmitter reseptörleri, postsinaptik nöronda hiperpolarizasyona sebep olarak, inhibitör postsinaptik potansiyele (IPSP) sebep olurken, Na^{+} iyonuna geçirgen olan nörotransmitter reseptörleri, depolarizasyona sebep olarak, postsinaptik nöronda eksitatör postsinaptik potansiyele (EPSP) sebep olur. Bu potansiyellerin zamansal ve mekansal olarak birikimi sonucunda akson birleşim alanında aksiyon po-

tansiyeli gelişebilir, ya da gözlenen iyonik değişiklikler hücre içi sinyal mekanizmalarını değiştirebilir. Bunlar dışında aşağıda daha detaylı bahsedilecek olan ikincil mesajcı sistemleri ile kenetlenmiş olan reseptörlere bağlanan nörotransmitterler ise, hücre içerisinde yeni protein sentezine kadar birçok ikincil ve uzun süreli etki gösterebilmektedir.

Nöronlarda, salınan nörotransmitterlere almaçları olan postsinaptik bölge, özel bir yapılanma gösterir. Glutamat veziküllerinin presinaptik alanda yoğun olduğu, postsinaptik alanın postsinaptik dansite adı verilen birçok reseptör ve PSD-95, shank, homer gibi pekçok efektör proteinin yoğun olarak gözlendiği postsinaptik dansite olarak adlandırılan bir özellik gösterdiği, eksitatör nitelik taşıyan ve presinaptik-postsinaptik bölgeler karşılaştırıldığında asimetrik bir görünüm gösteren sinapslara Golgi tip 1 sinaps adı verilmiştir. Presinaptik alanda GABA nörotransmitterini depolayan vezikülleri barındıran, presinaptik ve postsinaptik alan arasında belirgin asimetri göstermeyen ve postsinaptik dansitenin gözlenmediği sinaps türüne ise Golgi tip 2 sinaps adı verilmiştir. Günümüzde bu ayrımın gerçekçi olmadığını savunan yazarlar da mevcuttur.[23]

Sinaptik boşlukta nörotransmitterlerin mevcudiyeti, çeşitli mekanizmalar ile kontrol altında tutulmaktadır, çünkü nörotransmitterlerin sadece presinaptik aktivasyona bağlı etki yapabilmesi ve etkilerinin kısa sürmesinin sağlanması gerekmektedir. Bazı durumlarda, nörotransmitterler presinaptik uçta bulunan otoreseptörlerine bağlanarak kendi salınımlarını kontrol ederler ve salınımlarını azaltırlar[3-5,7] Nörotransmitterlerin ekstrasinaptik alandan temizlenmelerinin diğer yolları ise şunlardır:

1. Nörotransmitter sinaptik boşlukta bulunan bir enzim tarafından parçalanırlar.
2. Nörotransmitter yeniden kullanılmak üzere endositozla presinaptik akson terminaline geri alınır.
3. Nörotransmitter, özgül taşıyıcılar sayesinde presinaptik nöron içerisine geri alınırlar. Serotonin taşıyıcısı, bu tür etki sonlandırma yöntemlerine en iyi örneklerden biridir. Depresyon tedavisinde ilk sıra ajanlar olarak önerilen fluoksetin, sertralin gibi serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin taşıyıcısını inhibe ederek, serotoninin ekstrasinaptik alanda daha uzun süre ve miktarda yer alabilmesini sağlarlar. Benzer şekilde etki eden noradrenalin ya da dopamin taşıyıcıları da mevcuttur. Geri alım taşıyıcıları, membranı geçen 12 hidrofobik ünitenin bir araya gelmesinden oluşur. Glutamatın taşınmasından sorumlu olan EAAT taşıyıcılarından ileride bahsedilecektir.[24]

Sinaps yapısı ve nörotransmitter salınım ve yıkım kontrol sistemleri **Şekil 2**'de şematize edilmiştir.

3.2. Nörotransmitterler reseptörleri

Nörotransmitterler postsinaptik alanda iki ayrı reseptöre bağlanabilirler: iyonotropik reseptörler ve metabotropik reseptörler. Aşağıda iyonotropik ve metabotropik reseptörlerin özellikleri özetlendikten sonra, her nörotransmitter sistemi ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

3.2.1. İyonotropik reseptörler

İyonotropik reseptörler, bir nörotransmitterin bağlanmasına yanıt olarak membrandan Na^+, K^+, Ca^+2 veya Cl- gibi iyonların geçişine izin veren bir transmembran protein grubu olup, genelde 3-5 subunitenin biraraya gelerek oluşturduğu por benzeri yapılardan oluşurlar. Porun, hidrofilik ve hidrofobik bölgeleri mevcuttur. Bu reseptörlerde, çoğunlukla nörotransmitterin bağlandığı bölge, agonist-antagonist moleküllerin bağlandığı bölgeler ve porun daha iç kısmında bulunan bir giriş kapısı mevcuttur.[25] Nörotransmitter çoğunlukla iyon kanalının ekstraselüler yüzeyine bağlanır, kanal nörotransmitter bağlı kaldığı sürece açık kalır ve spesifik iyonların geçişine izin verir. Nikotinik asetilkolin reseptörleri, NMDA tipi glutamat reseptörleri, GABA reseptörleri, iyonik reseptörlere birkaç örnektir.[24]

3.2.2. Metabotropik reseptörler (G protein ile kenetli reseptörler, 7-transmembran reseptörler, serpentin reseptörleri)

Metabotropik reseptörler, hücre membranını geçen 7 ünitenin bir araya gelmesi ile meydana gelen, hem presinaptik hem de postsinaptik hücre membranında yerleşebilen, yapısında direkt olarak iyon geçişine izin veren bir bölge bulunmayan ve etkilerini membranın iç yüzeyinde kendilerine kenetli olan ve enzimatik aktivitesi olan G proteinleri aracılığıyla gösteren reseptörlerdir. G proteinleri α, β

ve γ olmak üzere 3 subunitten oluşurlar. Uyarı olmadığı yani nörotransmitterin bağlanmış olmadığı durumlarda tüm üniteler bir arada bulunurken, nörotransmitterin reseptöre bağlanması ile birlikte, normal süreçte GDP bağlı bulunan α subunitesi GTP ile bağlanır. A subunitine GDP bağlı olduğu sürece α, β ve γ subunitleri inaktif trimerik bir protein şeklinde birbiriyle kenetli kalır. Ancak, metabotropik reseptörün ekstraselüler kısmına bağlanan bir nörotransmitter reseptörde konformasyonel bir değişikliğe yol açar ve bu α subunitine bağlı olan GDP'nin GTP ile değiştirilmesine neden olur. G proteini bu sayede aktifleşir. GTP bağlı α subunit β-γ kompleksinden ayrılır. Aktive olan G proteini membran boyunca hareket ederek ya da bulunduğu yerde membranın intraselüler yüzeyinde yer alan bazı enzimlerin aktivasyonunu tetikleyerek (adenilil siklaz/guaninin siklaz gibi) ikincil efektör habercilerin üretimini tetikleyebilir. Ayrılan β-γ kompleksi ise direkt olarak K kanalları gibi yakındaki bir iyonotropik kanala bağlanıp onun aktivasyonuna yol açabilir. Zaman içerisinde G proteinleri kendilerini tekrar deaktif hale getirir ya da GTPaz aktive eden proteinlerce deaktif hale getirilebilir. Her nörotransmitter sisteminin, nöronlarda birlikte çalıştığı özgül metabotropik reseptörleri ve hücre içi efektörleri bulunabilir.[1-5]

Günümüzde bilinen, 800 farklı G proteini kodlayan gen ve yaklaşık 16 çeşit de α subunitini kodlayan gen insan genomunda bildirilmiştir. Ancak G proteinlerini α subunitlerine göre ve ilişkili oldukları ikincil mesajcı ağlarına dayanarak, birbirine benzer alt grupları olan 4 büyük aileye ayırmak mümkündür: Stimüle edici G proteinleri, inhibe edici G proteinleri, fosfolipaz C ilişkili G proteinleri, retinada bulunan transdusin ilişkili G proteini. Burada ilk 3 G proteininden detaylı olarak bahsedilecektir.[2-5]

1. Gαs: (s: stimüle edici) Bu α subunit, membranın iç yüzündeki adenilat siklaz enzimini uyararak ATPden siklik AMP (cAMP) üretimine neden olur. Hücrelerde, cAMP seviyeleri de adenilat siklaz ile sentezlenme ve cAMP fosfodiesteraz ile yıkılma şeklinde sıkı şekilde kontrol edilir. Oluşan, cAMP protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder. PKA sadece cAMP varlığında aktive olan bir enzimdir. Adenilat siklazın, etkileşimde bulunduğu subunite ve hücre içi moleküllere dayanarak 4 alt tipi tanımlanmıştır. Ayrıca, olfaktör sistem üzerinde a olf olarak da adlandırılan ve Gαs benzeri etki gösteren bir Gαs de tanınmaktadır. Bu yolak ve ilişkili cAMP, öğrenmede önemli bir role sahiptir.

Bu reseptörü uyaran moleküller arasında, adrenalin, glukagon, lüteinizan hormon (LH), paratiroid hormonu (PTH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi birçok hormon bilinmektedir.

2. Gαi: (i: inhibitör) Bu reseptörler, iki yol üzerinden nöron aktivitesi üzerinde inhibi edici bir rol üstlenirler. Metabotropik reseptörün α subunitesi, membranın iç yüzündeki adenilat siklaz enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP miktarında azalmaya ve PKA aktivitesinde azalmaya sebep olur. Reseptörün ayrılan β-γ subunitleri ise G protein-kenetli içeriye doğru rektifiye olan potasyum kanallarını (G protein coupled inwardly-rectifying potassium channels) açarak hücre içi potasyum konsantrasyonunu arttırır ve dolayısı ile hücrenin daha hiperpolarize olmasına neden olurlar. Her iki mekanizma sayesinde inhibi edici etki gözlenir. Bu reseptör sistemine örnekler, D2-benzeri dopamin reseptörleri (D2, D3, D4), metabotropik glutamat reseptörleri, opioid reseptörleri (δ, μ, κ), kannabinoid reseptörler (CB1, CB2), GABABR, 5-HT1 sınıfı serotonin reseptörleri ve muskarinik asetilkolin reseptörleri (M2, M4)dir.[26-30]

3. Gαq: Bu reseptör, fosfatidil inozitol sinyal yolağı ile ilişkilidir. Bu α subunit, fosfolipaz C'yi aktive ederek, hücre membranında yer alan fosfolipidlerden fosfatidil inozitolden bir hidroksil bağının koparılmasını sağlayarak, inozitol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserole (DAG) oluşumunu tetikler. DAG ikincil bir haberci olarak davranır ve fosfolipaz A2'yi uyarır. Fospolipaz A2'de K kanalları ya da diğer bazı fosfolipazları uyarabilir. Diğer yandan, oluşmuş olan IP3 da hücre içi kalsiyum depolarını açarak intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesine sebep olur. Kalsiyum seviyeleri, hücre içerisinde kontrol altındadır ve konsantrasyon değişiklikleri birçok fizyolojik mekanizma ile ilişkilidir. Hücre içinde artan kalsiyum, Ca-Kalmodulin kompleksindeki gibi ilişkiler kurarak intraselüler birçok proteinin fosforilasyonuna neden olur ve aktivitelerini değiştirir. Dirençli depresyon ve bipolar bozukluklar tedavileri yanısıra günümüzde nöroprotektif etkileri nedeni ile birçok nörodejeneratif hastalığın tedavisinde de gündemde olan lityum tuzunun etki mekanizması da bu yolak üzerinden açıklanmaktadır.

Metabotropik reseptörlerin etkileri doğrudan olmadığından etkileri daha yavaştır ve genelde sebep olduğu depolarizasyon daha uzun sürer. Metabotropik reseptörlerin etkileri, özellikle adaptasyon, plastisite, uyarana özgül yanıtların oluşturulması ve alınan sinyallerin artırılması ya da azaltılması gibi modulasyon basamakları ile yakından ilişkilidir.

4. Nörotransmitter sistemleri ve patolojileri

Nörotransmitterlerin çeşitli sınıflama sistemleri mevcuttur. Bunlardan en çok kabul edilen sınıflama sistemlerinden biri kimyasal sınıflamadır ve nörotransmitterleri 3 ayrı sınıfa ayırır:

1. Aminoasit nörotransmitterler: glutamat, gama amino butirik asit (GABA), glisin
2. Amin nörotransmitterler: Asetilkolin, dopamin, epinefrin, norepinefrin (noradrenalin), serotonin (5-hidroksitriptamin), histamin,
3. Peptid nörotransmitterler: Kolesistokinin, dinorfin, enkefalin, N-asetil aspartil glutamat (NAAG), nöropeptid Y, somatostatin, P maddesi, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), Tirotiropin salgılatırıcı hormon (TRH) başta olmak üzere diğer peptidler

Bu bölümde nörotransmitterlerin sentezi ve salınmasını açıklayan mekanizmaları anlamayı kolaylaştırması sebebi ile bu sınıflama kullanılacaktır. Aminoasit ve amin nörotransmitterler küçük moleküllerdir. Sentezleri akson terminalinde öncül moleküllerin özgül enzimlerce transformasyonu sonucu gerçekleşir. Özgül enzimlerin sentezi, nöron somasında yapılır ve enzimler sentez sonrası mikrotübüller aracığıyla akson terminaline taşınır. Nörotransmitterler sentez sonrasında çeşitli veziküle taşıyıcılar aracılığı ile sinaptik veziküllere depolanır ve aksiyon potansiyeli uyarısı sonrasında hızlıca salınırlar. Prekürsör moleküller, nörotransmitterin yıkımından sonra tekrar tekrar kullanılabilir.

Peptid nörotransmitterler ise büyük aminoasit zincirleri olup sekretuvar granüllerden salınırlar. Sentezleri, endoplazik retikulum aracılığıyla somada gerçekleşir. Golgi aparatında paketlendikten sonra prepeptid prekürsörler ve onları nörotransmittere çevirmek için gerekli olan enzimler mikrotubuller aracılığıyla akson terminaline taşınır. Prepeptid prekürsörler peptid nörotransmitterleri oluşturmak üzere akson terminalinde işleme tabii tutulur. Peptid nörotransmitterler salındıktan sonra sinaptik aralıkta proteolitik enzimlerce yıkılırlar ve yeniden kullanılamazlar.

Bu bölümde glutamat ve asetilkolin üzerinde daha fazla durularak, spesifik nörotransmitterler ve onların kendi sentez, depolanma, salınım, reseptörleri, eliminasyon mekanizmaları ve patolojileri incelenecektir.

Bu bölümde glutamat ve asetilkolin üzerinde daha fazla durularak, spesifik nörotransmitterler ve onların kendi sentez, depolanma, salınım, reseptörleri, eliminasyon mekanizmaları ve patolojileri incelenecektir.

1. Glutamat

Glutamat nörotransmitter sistemi, son yıllarda hem hızlı antidepresan etki gösteren ilaçların glutamat reseptörleri üzerinden etki ettiğinin gösterilmesi 31, hem de şizofreni gibi bozukluklarda değişikliğinin, şizofreninin çekirdek belirtlerinden sorumlu olduğunun gösterilmesi 32 gibi sebeplerden ötürü en çok çalışılan nörotransmitter sistemlerinden birisidir. Beyindeki eksitatör iletimin %75'inden glutamaterjik nöronlar sorumludur. Bu yönü ile hem öğrenme gibi fizyolojik durumlar hem de epilepsi gibi bozukluklarda da önemli bir rolü vardır.

Glutamat, tüm hücrelerce yaygın olarak sentezlenebilen bir moleküldür, ancak beyinde nöronlar tarafından lokal olarak üretilmesi gerekir. Çünkü glutamat molekülleri, kan beyin bariyerini geçemez. Nöronlar tarafından glutamat sentezi için, astrositler tarafından nöronlara glutamin verilmesi gerekir. Glutamin presinaptik nöron tarafından alınır ve mitokondrial bir enzim olan glutaminaz ile glutamata çevrilir. İkinci bir yol olarak da a-ketoglutarattan glutamat sentezlenebilir. Sentezlenen glutamat, veziküler glutamat transporterları ile (VGLUT) sinaptik veziküllere taşınır. Tanımlanmış olan 3 VGLUT alt tipi, çoğunlukla birbirleri ile aynı hücreler üzerinde çakışmayan bir ekspresyon paterni gösterirler.

Yapısal olarak çok benzer özellik gösterirler, ancak inhibitörleri birebir aynı değildir. Korteks ve serebellumda en yaygın olarak VGLUT1 bulunurken, hipotalamus, talamus ve nukleus akumbenste en yaygın bulunan VGLUT2'dir. VGLUT3 ise birçok bölgede yaygın olarak bulunmasına rağmen, striatal nöron dendritlerinde bulunan yegâne taşıyıcılardandır. Glutamaterjik olmayan bazı nöronlarda da bu taşıyıcıların ekspresyonu gösterilmiştir ve özellikle GABA gibi inhibitör nörotransmitterler ile eş salınımından sorumlu olabilecekleri öne sürülmüştür. Bu taşıyıcılar, eksitatör aminoasitlerden glutamata özgüldür, vezikül içerisinde glutamat yanısıra hidrojen iyonu da taşır ve enerji gerektiren, ATP yıkımını gerektiren bir mekanizma ile çalışırlar.[33]

Glutamatın salındıktan sonra, sinaptik aralıktan geri hücre içine taşınması ve bu yolla postsinaptik aktivitesinin sonlandırılması da eksitatör aminoasit transporterları ile (EAAT'ler) sağlanır.[34] EAAT'ler, nörotransmitterlerin taşınmasından sorumlu olan solute carrier 1 (SCL1) ailesinin bir üyesidirler. EAAT'lerin günümüzde bilinen 5 ana alt tipi vardır. EAAT1 ve 2, astrositler üzerinde bulunan ve glutamatın sinaptik aralıktan temizlenmesinde asıl rolü üstlenen taşıyıcılardır. EAAT2 beyinde en yaygın bulunan taşıyıcıdır. Astrositlere alınan glutamat, glutamin sentetaz enzimi ile glutamine geri çevrilir ve ekstraselüler aralığa geri salınır. Ekstraselüler aralığa salınan glutamin yeniden presinaptik nöron terminalleri tarafından geri alınarak orada glutamata çevrilir.[3-5,7,34,35] Glial hücreler ve nöronlar arasındaki bu döngüye glutamat-glutamin döngüsü adı verilir. EAAT3 postsinaptik nöronlarda, EAAT4 purkinje hücrelerinde, EAAT5 ise retinadaki fotoselüler nöronlarda bulunur. Ayrıca eser düzeyde de olsa çeşitli başka nöronlarda da bulunabilirler.[34,35]

Glutamat, presinaptik alana salındıktan sonra postsinaptik nöron üzerindeki etkisini 2 ana reseptör sistemi üzerinden gösterebilir: a. iyonotropik glutamat reseptörleri, b. metabotropik glutamat reseptörleri. Aşağıda bu sistemler daha detaylı olarak incelenektir.

a. İyonotropik glutamat reseptörleri

NMDA, AMPA ve kainat reseptörleri bu grubu oluşturur. Bu reseptörler, 1980'lerde tanımlanmış olan, farklı derecelerde Na^+, K^+, Ca^+2 ve Mg^+2 gibi katyonlara geçirgenlikleri olan ligand bağımlı iyon kanallarıdır. Her bir reseptör, 4 farklı alt ünitelerin bir araya gelmesinden oluşur ve bu alt üniteler, iyonotropik glutamat reseptörlerinin, nörotransmitter bağlama, agonist ve antagonist bağlama, iyon geçirgen porları ve desensitizasyon alanlarının oluşturulmasından sorumludur. NMDA (NR1, NR2A-D, NR3A-B), AMPA (GluR1-GluR4) ve kainat (GluR5-GluR6, KA1-KA2) alt ünitelerinin bir araya gelmesinden oluşur.[36] Uyarılmaları, erişkin dönemde eksitatör postsinaptik potansiyellere sebep olur.[37] NMDA ve AMPA reseptörleri, nöronlarda genellikle bir arada bulunurken, kainat reseptörleri daha farklı bir dağılım gösterebilir.

A1. NMDA (N-metil-d-aspartat) reseptörü, alt ünitelerindeki ve sayısındaki değişimler ile, özellikle LTP ve LTD olarak kısaltılan uzun süreli potansiyasyon ve uzun süreli depresyon öğrenme ve söndürme mekanizmalarındaki rolü nedeni ile önemli bir iyonotropik glutamat reseptörüdür.[38] Desensitize olabilmesi, glisin, serin ve Mg bağlanma bölgelerinin olması ve kalsiyum iyonlarına da geçirgen olabilmesi ile diğer iyonotropik glutamat reseptörlerinden farklılık gösterir. Aktive olabilmesi için glisin molekülünün de reseptöre bağlı olması gerekir. Nöron hiperpolarize durumda iken, NMDA reseptörü Mg iyonlarını bağlar ve desensitize durumda olur, katyon geçişine izin vermez. Ancak postsinaptik hücre depolarize olduğunda, Mg^+2 iyonu kanaldan uzaklaşır ve NMDA reseptörünün poru, Na^+, K^+ ve Ca^+2 katyonlarının geçişine izin verir duruma gelir. Hücre içine giren Ca^+2, hücre içindeki birçok ikincil enzimatik reaksiyonu da başlatabilir. Kalsiyum hücre içinde kalmoduline bağlanarak kalsiyum kalmodulin kompleksini (CaCK) oluşturur. CaCK kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMK) da dahil olmak üzere birçok protein kinazı aktive eder. CaMK membrandaki AMPA reseptörlerini fosforile ederek sodyum geçirgenliklerini arttırır, bunun yanı sıra daha fazla AMPA reseptörünün üretilerek membrana entegre edilmesini sağlar.[3-5,7] Hücre içi kalsiyum miktarının fazla artması ise eksitotoksisite olarak anılan hücre ölümüne yol açan kaskadı başlatır 39. Astrositler üzerinde de NMDA reseptörlerinin olduğu ve onlarında benzer şekilde kalsiyum toksisitesinden etkile-

nebildiği de gösterilmiştir.[40] Ayrıca, sadece postsinaptik nöronda değil presinaptik alanda da NMDA reeptörleri gösterilmiştir.[41]

A2. AMPA (α-amino-3-hidroksil-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit) reseptörleri, genelde NMDA reseptörleri ile aynı sinapslarda bulunur. Her iki reseptör de katyon kanallarına geçirgen olduğu halde, presinaptik nöronun zayıf bir şekilde uyarılması sonucunda aktive olan reseptörler AMPA reseptörleridir. AMPA reseptörleri, NMDA reseptörleri gibi glisin ve Mg bağlanma bölgeleri içermez ve desensitize olmaz. Dolayısı ile nöron uyarıldığında ilk aktivite gösteren AMPA reseptörleridir ve AMPA reseptörlerinin aktivitesi sayesinde sağlanan membran depolarizasyonu, NMDA reseptörlerinin de aktive olabilmesini sağlar.[3-5,7] Bu nedenle, bu reseptörlerin postsinaptik bölgedeki dağılımı ve sayısı, sinaptik plastisite ve öğrenme için çok önemlidir.[42] AMPA reseptörlerinin alt unite kompozisyonları da nörondan nörona değişiklik gösterir. GluR2 alt ünitesine sahip olan AMPA reseptörleri, kalsiyuma geçirgen değildir.[42] Ayrıca, her ne kadar AMPA reseptörleri desensitize olmuyor olarak kabul edilse de fosforillenme yolu ile aktiviteleri kontrol edilir.

A3. Kainat (kainik asit) reseptörleri, çoğunlukla NMDA reseptörlerinin yoğun olmadığı hücrelerde ve tekrarlayan uyarı durumunda belirgin rol alırlar. Sodyum ve kalsiyuma geçirgendirler. Glutamat için yüksek afiniteli olan ve düşük afiniteli olan formları mevcuttur.[43] Bu reseptör, birçok hücre içi enzim, postsinaptik dansite proteini ve mikrotübüler yapı ile de ilişki içerisindedir ve AMPA reseptörlerine göre glutamat uyarısına daha yavaş bir yanıt verir. GABA salınımını kontrol eder. Ayrıca bir takım metabotropik reseptörler ile de ilişkili olabildiği ve fosfolipaz C yolağını uyarabildiği bilinmektedir. Bu gendeki bazı polimorfizmler, duygudurum bozuklukları ve şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Epilepsi, mental retardasyon, Huntington hastalığı ile de ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.[44]

b. Metabotropik glutamat reseptörleri

Bu reseptörler, glutamatın, iyonotropik reseptörlerine göre, daha yavaş etkisinin görüldüğü, ancak sinaptik plastisite, öğrenme ve hücresel uyarılabilirliği uzun vadeli olarak düzenleyebilme kapasitesi gösterdiği reseptörleridir.[3-5,7,45] Günümüzde bilinen 8 metabotropik gutamat reseptörü vardır ve etkileşimde bulundukları ikincil mesajcı sistemleri gözönünde bulundurularak 3 gruba ayrılmaktadırlar. Çoğunlukla hepsi nöronlarda yaygın olarak bulunurken mGluR6 retinada belirgindir, mGluR3 ve mGluR5 astrositlerde de bulunur. mGluR1 ve mGluR5, 1. grubu oluşturur ve Gq ile kenetlidir, fosfolipaz C'yi aktive eder. mGluR2 ve mGluR3 2. grubu, mGluR4,6,7 ve 8 ise 3. grubu oluşturur. 1.grup dışındaki reseptörler, Gi ile kenetlidir ve adenilat siklazı inhibe eder, kalsiyum kanallarını inhibe eder ve potasyum kanallarını stimüle ederler. mGluR6 ayrıca cGMP fosfodiesterazı stimüle eder.[45] Son yıllarda metabotropik glutamat reseptörlerinin başta şizofreni ve epilepsi olmak üzere pek çok hastalığın patogenezindeki rolü araştırılmaktadır.

2. Gama amino butirik asit (GABA)

GABA, beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Gelişimsel dönemlerde eksitatör bir etkisi olabildiği gösterilmiş olsa da[46], erişkin yaşamda inhibitör etkili olduğu bilinmektedir.[47] Beyinde, GABA sentezleyen ve salan hücrelere GABAerjik nöronlar adı verilir ve internöronların büyük kısmı yine GABAerjik nöronlardır.[3-5,7]

GABA da glutamat gibi kan beyin bariyerini geçemez. Nöronlarda, pridoksal fosfat kofaktörlüğünde, glutamat dekarboksilaz enzimi aracılığı ile glutamattan sentezlenir. Sentezi sonrasında, veziküler GABA taşıyıcıları ile vezikül içine taşınır ve uyarı sonrasında presinaptik alana salınır. Veziküler GABA taşıyıcıları, fazla özgül değildir ve aynı zamanda vezikül içerisine glisin gibi nörotransmitterleri de taşıyabilir.

GABA'nın postsinaptik alanda iki farklı reseptör tipi olabilir. Birincisi iyonik bir reseptör olan klorür iyonlarına geçirgen olan, pentamerik yapıda GABAa reseptörleri ve metabotropik reseptörler olan, heterodimerik yapıda GABAb reseptörleri. Günümüzde tartışmalı olarak, retinada bulunan ve biku-

kulin ve baklofen gibi beklenen agonistlere yanıtsız olarak kabul edilen GABAc reseptörleri yine GABAa reseptörleri grubunda kabul edilmektedir.[3-5,7,48] GABAa reseptörleri, klor iyonlarına geçirgen olan ve inhibitör postsinaptik potansiyellere sebep olan reseptörlerdir. GABAb reseptörleri ise, Gi kenetli olan reseptörler olup, adenilat siklazı inhibe ederler, kalsiyum konduktansını azaltırlar ve potasyum konduktansını artırırlar. GABAb reseptörleri ayrıca presinaptik nöronlarda bulunarak GABA salınımını kontrol eden otoreseptörler olarak da görev alırlar.

Sinaptik aralıktaki GABA'nın ortadan kaldırılması ise nöronlarda ve glia hücrelerinde bulunan 4 farklı GABA taşıyıcı sayesinde gerçekleşir. Hücre içine alınan GABA ise GABA transaminaz ile a-ketoglutarat varlığında süksinik semialdehite dönüştürülerek ortadan kaldırılır.[3-5,7]

Alkol, özellikle anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan benzodiazepinler, beyinde GABA reseptörleri üzerinden etki gösterirler.[49]

3. Glisin

Glisin, serin hidroksimetiltransferaz enzimi aracılığı ile serinden sentezlenir. Sonrasında GABA taşıyıcılarına benzer bir taşıyıcı ile veziküller içerisinde depolanır. Uyarı sonrasında veziküller sinaptik aralığa salınır. Glisin, hem NMDA reseptörüne bağlanarak bir koagonist olarak görev alır, hem de kendi reseptörlerine bağlanarak membranın klor kanallarına geçirgenliğini artırırarak inhibitör bir etki gösterir. Sinaptik aralıktan, glisin taşıyıcılar, GLYT1 ve GLYT2'nin aracılığı ile nöronlar ve astrositler tarafından temizlenir.[3-5,7] GLYT1 hem astrositlerde hem de nöronlarda bulunurken, GLYT2 sadece glisin vezikülleri içeren nöronlarda mevcuttur.[50]

Glisin nöronları, beyinsapı, retina ve spinal kord dahil yaygın olarak bulunur. Glisin reseptör genlerindeki bazı mutasyonlar, startle bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir.[50]

4. Asetilkolin

Asetilkolin, bellek ve motor hareket gibi işlevler konusunda önemli rolü olan bir nörotranmitterdir. Kolinerjik nöronların, özellikle mezensefalotegmental alan, hipokampüs, amigdala, Meynert'in bazal nukleusu ve medial septal çekirdekte yoğun olarak bulunduğu kabul edilir.[3-5,7] Alzheimer hastalığına bağlı demansta, Meynert'in bazal nukleusundaki kolinerjik nöronlarda kayıp olduğu bilinmektedir.[51]

Asetilkolin, kolin molekülünden sentezlenir. Kolin, ekstraselüler alandan alınan bir molekül olduğu ve nöron içine sodyum aralıcılığında özel bir taşıyıcı aracılığı ile taşındığı için, asetilkolin sentezinde hız kısıtlayıcı bir basamak olarak kabul edilir. Ayrıca sentezi için kolinasetiltransferaz (ChAT) isimli özgül bir enzim gereklidir. ChAT, akson terminalinde Krebs döngüsünden üretilen asetil ko-A'nın asetil grubunu kullanarak kolin ile birleştirir ve asetilkolin üretilmiş olur. Üretilen asetilkolin, veziküler asetilkolin taşıyıcı aracılığı ile sekretuar granüller içerisinde biriktirilir.[52]

Asetilkolin, sinaptik aralığa salındıktan sonra, etkisini hem presinaptik hem de postsinaptik olarak yerleşim gösterebilen, iyonik reseptörler olan nikotinik reseptörler ya da metabotropik reseptörler olan muskarinik asetilkolin reseptörleri olmak üzere iki sistem üzerinden gösterebilir.

Nikotinik reseptörler hem nöromuskuler bölgede hem de beyinde bulunabilirler. Periferdeki nikotinik reseptörler, α, β, δ, γ alt ünitelerinin bir pentamer oluşturacak şekilde bir araya gelmelerinden oluşurken, santraldeki reseptörler sadece α, β alt ünitelerinden oluşan bir pentamer yapıdırlar.[24] Nikotinik reseptörler, genelde eksitatör özellik gösterirler. Yerleşimlerine göre farklı isimlendirilebilirler: Nm (ya da N1) olarak bilinen tip nöromüsküler bileşkede, Nn (ya da N2) olarak bilinen tip ise otonom ganglionlarda, santral sinir sisteminde ve adrenal medullada bulunur. Son yıllarda α alt unitesinin türleri ile patolojiler arasındaki bağı inceleyen artan sayıda araştırmalar mevcuttur. Bu araştırmalar, özellikle α7 alt ünitesinin, bilişsel bozukluklar, inflamasyon ve sigara bağımlılığı üzerine etkisinin olduğunu ve yeni bir terapötik hedef olarak kullanılabileceğini göstermektedir.[53-55]

Muskarinik reseptörler ise 5 tiptir (M1-2-3-4-5) ve kenetli oldukları G proteinin özelliklerine göre inhibitör ve eksitatör olabilirler. M1, M3 ve M5, Gq proteinine, M2 ve M4 ie Gi proteinine kenetlidirler. Beyinde, korteks, hipokampus, striatum, talamus gibi bölgelerde yaygın olarak bulunurlar.[56]

Bu reseptörler de öğrenme, bellek, amiloid plakların oluşumu, dopamin regulasyonu gibi işlevlerde görev alırlar. Özellikle M5 reseptörü, substantia nigra pars kompaktada bulunan dopamin nöronları üzerindeki inervasyonu nedeni ile önemli bir rol almaktadır ve hareket bozuklukların tedavisinde de hedeflenebilmektedir.[57]

Asetilkolinin yıkımı ise asetilkolinesteraz (AchE) tarafından gerçekleştirilir. AchE postsinaptik membranda, asetilkolin reseptörlerinin yakınında bulunur ve sinaptik aralığa salınan asetilkolini parçalar. Ürün olarak asetik asit ve kolin ortaya çıkar. Kolinin büyük kısmı presinaptik nörona özgül taşıyıcı proteinleriyle geri alınır ve yeniden asetilkolin sentezi için kullanılır.

5. Dopamin

Dopamin, norepinefrin ve epinefrin, katekolamin nörotransmitterler olarak anılır. Dopamin, hareket düzenlenmesi, emosyon regulasyonu ve ödül algısını belirleyen ana nörotransmitterlerden biri olarak kabul edilmektedir. Beyinde 4 ana dopamin yolağı tanımlanmıştır. Pek çok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukla ilişkili olmaları nedeni ile aşağıda bu yolaklardan kısaca bahsedilecektir:

Nigrostriatal yolak: substansia nigradan kaudat nukleus ve putamene uzanır. Parkinson hastalığında bu yolağın bozulduğu ve hareket bozukluklarının ortaya çıktığı, yine şizofreni bozukluğunda kullanılan antipsikotiklerin bu yolakta dopamin reseptörlerini bloke etmesi nedeni ile parkinsonizm belirtilerine neden olduğu bilinmektedir.

Tuberoinfundibuler yolak: hipotalamusun tuberal bölgesi olarka anılan arkuat çekirdekten median eminense uzanan yolaktır. Bu yolakta doğaminin bloke edilmesi, ön hipofizden prolaktin salınımına sebep olarak hiperprolaktinemiye sebep olur.

Mezokortikal yolak: ventral tegmentumdan prefrontal kortekse uzanan yolaktır. Şizofrenide nörobiyolojisinde bu yolağın aktivitesinin azaldığı ve prefrontal kortekste hipodopaminerjik bir durum geliştiği düşünülmektedir. Güncel tedaviler, bu yolağın dopaminerjik çıktısını artırabilmeyi ve bu yolla bazı bilişsel belirtileri iyileştirebilmeyi hedeflemektedir.

Mezolimbik yolak: bu yolak ventral tegmentumdan nukleus akumbensi içeren ventral striatuma uzanan yolaktır. Bu yolakta artan dopamin deşarjının şizofreninin, halusinasyon ve deluzyon gibi pozitif belirtileri ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir. Ayrıca, ödül sistemleri de bu yolak ile ilişkilidir, bu nedenle bağımlılık ile ilgili pekçok çalışma bu yolak üzerinde odaklanmaktadır.[3-5]

Dopamin sentezinin ilk ve hız kısıtlayan basamağı, L-tirozin üzerinden, oksijen ve tetrahidrobiopterin aracılığı ile tirozin hidroksilaz enzimi sayesinde L-Dopa'nın sentezidir.[58] Tirozin hidroksilaz, dopamin, noradrenalin ve adrenalini kapsayan katekolamin olarak adlandırılan nörotransmitteri içeren katekolaminerjik nöronlarda bulunan bir enzimdir ve tetrahidrobiyoptrein ve demir kofaktörlüğüne ihtiyaç duyar (FNS). Sentezlenen L-Dopa'da, pridoksal fosfat kofaktörlüğünde, aromatik asit dekarboksilaz enzimi tarafından dopamine çevrilir.[59] Sentezlenen dopamin, veziküler monoamin taşıyıcılar (VMAT) tarafından veziküller içerisinde depolanır. Aksiyon potansiyeli sonrasında, dopamin sinaptik aralığa salınır.

Dopaminin etkileyebileceği 5 tip reseptörü mevcuttur: D1-2-3-4-5. D1 ve D5, 1. grup dopamin reseptörlerini oluştururlar ve Gs ile kenetlidirler. D2-3-4 ise 2. Grup dopamin reseptörlerini oluştururlar ve Gi ile kenetlidir.

Postsinaptik alandaki dopamin, dopamin transporterları (DAT) aracılığı ile geri alınır ve ortamdan uzaklaştırılır.[60] Kokain maddesi, bu taşıyıcıyı bloke ederek etki eder. Geri alımdan büyük oranda nöronlar sorumludur ancak astrositlerin de düşük düzeyde bu özelliği gösterebildikleri kabul edilmektedir. Ayrıca hem somatodendritik hem de presinaptik alanda bulunan, D2 dopamin otoreseptörleri, dopamin salınımını, sentezini ya da presinaptik uyarıyı kontrol eder.[61] Hücre içine alınan dopamin, tekrar veziküller içerisinde depolanır ancak sitozolde kalmış olan dopamin, monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimleri aracılığı ile yıkılır.[62]

6. Norepinefrin (noradrenalin)

Norepinefrin, santral sinir sisteminde ponstaki lokus seruleus nöronlarında bulunur. Lokus seruleus beyinde amigdala ve prefrontal korteks gibi pekçok bölgeye yaygın projeksiyonlar gönderir ve bu projeksiyonları aracılığı ile uyarılma, korku koşullaması, dikkat, öğrenme ve bellek, uyku-uyanıklık döngüsü, anksiyete, ağrı, duygudurum ve beyin metabolizması gibi pek çok işlevde rol alır. Günümüzde noradrenerjik sistem, depresif dönemlerin tedavisi, başta dikkat ve konsantrasyon olmak üzere bilişsel işlev bozukluklarının tedavisi ve aynı zamanda sigara bırakma ile ilgili bir hedef olarak kullanılmaktadır.

Noradrenerjik nöronlarda sinaptik vezikül içerisinde bulunan dopamin, dopamin-β-hidroksilaz adlı enzim tarafından norepinefrine çevrilir. Bu vezikül içerisinde nöropeptid Y gibi nöromodulatörler de bulunabilir. Dayanıklılık ile ilgili yapılan çalışmalarda, vezikül içerisindeki NPY:norepinefrin oranının strese dayanıklılık için önemli bir belirleyici olabildiği bilinmektedir.

Vezikül içerisinde bulunan norepinefrin, aksiyon potansiyeli uyarısı sonrasında sinaptik aralığa salınır. Sinaptik aralıkta, norepinefrin, α ve β olmak üzere 2 gruptan oluşan reseptörlerini etkileyen işlev gösterir. α reseptörleri α1 ve α2 olmak üzere iki alttiptir. α1 reseptörü Gq ile, α2 reseptörü Gi ile kenetlidir. α1 reseptörü korteks, talamus, bazal ganglia gibi bölgelerde postsinaptik alanda yaygın olarak bulunurken, α2 reseptörünün daha çok presinaptik alanda yerleştiği ve otoreseptör olarak görev aldığı kabul edilir. β reseptörleri ise β1, β2, β3 olmak üzere üç alttipe sahiptir. Hem kardiyolojide hem de performans anksiyetesinde kullanılan propranolol, bir β reseptör blokörüdür. β reseptörleri Gs ile kenetlidir ve periferik dağılımı da yaygındır. Akut stres ve anksiyete bozukluklarında norepinefrin salınımında artış olduğu bilinmektedir.[63]

Norepinefrin de diğer katekolaminler gibi, presinaptik nöron terminallerine yeniden kullanılmak üzere geri alınır. Norepinefrin transporter (NET) presinaptik membranda bulunur ve hem dopamin hem norepinefrinin geri alımını sağlar. Venlafaksin, duloksetin gibi antidepresan ajanlar, bu taşıyıcıyı inhibe ederek sinaptik aralıkta bulunan norepinefrin miktarını artırabilir. Artan ve bu şekilde sinaptik aralıktan yok edilemeyen katekolaminler için ise yine COMT ve MAO enzimleri ile yıkılır.

7. Serotonin (5-hidroksitriptamin)

Serotonin, agresyon, duygudurum ve anksiyete bozuklukları konularında üzerinde çok çalışılmış olması ve sık kullanılan antidepresanların asıl etki mekanizmasının merkezi olması dolayısı ile günlük pratikte önemli yere sahip olan bir nörotransmitterdir. Beyinde serotoninin merkezi olarak beyinsapındaki rafe çekirdeği kabul edilir. Rafe çekirdeği de lokus seruleus gibi beynin birçok bölgesine projeksiyonlar gönderir ve difüz modülatör sistemlerden biridir. Ayrıca, locus seruleus ve rafe çekirdeği, uyku-uyanıklık döngüsünden sorumlu sistem olan kabul edilen retiküler aktive edici sistemin iki önemli parçasıdır.

Serotinin ayrıca trombositler ve gastrointestinal sistemdeki myenterik pleksus ve enterokromafin hücrelerde de yaygın olarak bulunması nedeni ile[64], zihin-beden etkileşimini de düzenleyen önemli bir nörotransmitter olarak ortaya çıkmaktadır.

Serotonin, triptofan üzerinden sentezlenir. Triptofan, büyük nötral aminoasit taşıyıcısı tarafından kan beyin bariyerinden beyine alınır.[65] Triptofan hidroksilaz, triptofanı bir hidroksil grubu ekleyerek 5-hidroksitriptofana dönüştürür. L-amino asit dekarboksilaz, 5-hidroksitriptofandan bir karboksil grubunu ayırarak 5-hidroksitriptamini oluşturur. Bu aşamada, pridoksal fosfat, L-amino asit dekarboksilaz için bir kofaktör görevi görür. 5-hidroksitriptamin, serotonin olarak anılmaktadır.

Serotonin de veziküler monoamin taşıyıcılar ile vezikül içerisine alınır ve aksiyon potansiyeli uyarısı ile postsinaptik alana salınır. Serononinin bilinen 7 reseptörü vardır, bunlardan sadece 5-HT3 iyonotropiktir, diğer tüm reseptörleri metabotropiktir. 5-HT1 ve 5HT-5 reseptörleri Gi ile, 5-HT2 reseptörü Gq ile, 5-HT4, 5HT6, 5HT7 reseptörleri ise Gs ile kenetlidir.

5HT1 reseptörleri, singulat korteks, hipokampus, serebellum, bazal ganglia gibi bölgelerde yoğundur. Özellikle anksiyete bozukluklarının tedavisinde bu reseptörü agonist etki gösteren buspiron bir güçlendirme tedavisi olarak kullanılmaktadır. 5HT2 reseptörleri, korteks, beyinsapı, bazal ganglia gibi birçok alanda yaygın olarak bulunur. Bu reseptörün çeşitli alttipleri özellikle ketiyapin, olanzapin gibi atipik antipsikotikler tarafından hedeflenmektedir. 5HT3 reseptörleri ise, amigdala, hipokampus, area postrema ve nukleus traktus solitariusta yaygın olarak bulunur. Diğer reseptörler de yine, korteks, striatum, hipokampus, hipotalamus ve talamus gibi bölgelerde yaygın olarak bulunabilirler.[3-5,65]

Serotonin sistemi, birçok antidepresan ve antipsikotik tedavi tarafından hedeflenir. Ayrıca liserjik asit dietilamid (LSD), psilozin, ekstazi gibi maddeler de serotonin sistemini etkileyerek hallusinojen ve öforik etki göstermektedir.

Sinaptik aralıktaki serotonin, serotonin taşıyıcı ile (SERT) ile geri alınır ve sinaptik aralıktan temizlenir. Sertralin, fluoksetin gibi sık bilinen serotonin geri alım inhibitörleri, bu taşıyıcı bloke ederek sinaptik aralıktaki serotonin miktarını artırır ve sonrasında sinaptik ve nörotrofik etkiler gözlenir. Aynı zamanda katekolamin eliminasyonunda görevli olan MAO enzimi ve aldehit oksidaz tarafından 5-hidroksiindolasetik asite çevirerek sitoplazmik serotonin eliminasyonunda da görev alır.[65]

8. Histamin

Histamin, periferik dokularda özellikle inflamasyon ilişkili süreçlerdeki rolü nedeni ile incelen, ancak beyinde posterior hipotalamusun tuberomamiller cisim olarak adlandırılan bölgesinden salınan ve tüm beyinde yaygın projeksiyonları sayesinde dağılımı olan ve farklı görevler üstlenen bir moleküldür.[66] Önemli bir nöromodülatör etkisi vardır. Uyanıklık ve özellikle hipotamalus üzerinden olan etkisi ile su ve besin alımının kontrolünde rol alır. Histaminerjik nöronlar, GABAerjik nöronlar tarafından da kontrol edilir.[67]

Histamin, L-histidin dekarboksilaz enzimi aracılığı ile histidinden sentezlenir. Histaminin, hepsi G proteini ile kenetli H1-4 olmak üzere 4 reseptörü vardır. Beyinde iyi tanımlanmış olan reseptörleri H1 ve H3'tür.[68] Ancak yapılan çalışmalarda hızlı postsinaptik membran potansiyeli değişiklikleri ile de ilişkilendirilmiştir. H3 reseptörleri, hiperemezisin kontrolünde hedeflenmektedir, otoreseptör olarak da görev alabilmektedirler. Tonik bir inhibisyon ve kalsiyum akımlarında azalmadan sorumludurlar ve böylece postsinaptik aralıkta histamin seviyesini artırabilirler.[67] H1 reseptörleri eksitabilite ile ilişkili bulunmuştur. H2 reseptörleri analjezi ile ilişkilendirilmiştir.[69,70] Sinaptik aralıktaki histamin ya da hücre içinde depolanmayan histamin, histamin-N-metiltransferaz aracılığı ile yıkılır.

9. Peptid nörotransmitterler

Önemli bazı peptid nörotransmitterler, opiodler, kolesistokinin, N-asetil aspartil glutamat (NAAG), nöropeptid Y, somatostatin, P maddesi, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), tirotiropin salgılattırıcı hormon (TRH), glukagon, glukagon benzeri peptid-1 ve oksitosindir. Bu nöromodulatörler, sosyal davranış, besin alımının kontrolü, strese dayanıklılık, duygudurum kontrolü, ağrı kontrolü, nöroproteksiyon gibi pekçok mekanizma ile ilişkilidir. Beyin-barsak aksı ilişkili peptidler, opioid peptidler, hipofiz ilişkili peptidler ve hipotalamustan salınan hormonlar gibi başlıklar altında sınıflanabilirler.

Peptid nörotransmitterler, yukarıda da bahsedildiği üzere, prohormonlar halinde hücre gövdesinde sentezlendikten sonra sekretuar granüller içerisinde depolanırlar ve bu granüller, aksonal transport ile axonal ayağına getirilir. Genellikle 3-36 aminoasitin bir araya gelmesinden oluşurlar ve benzer aminoasit dizilimleri içerebilirler. Diğer nörotransmitterler de olduğu gibi salınımları kalsiyum bağımlıdır ancak diğer nörotransmitterlere göre daha yüksek uyarıma ihtiyaç duyabilirler. Salındıktan sonra G proteini kenetli reseptör aracılığı ile etkilerini gösterirler. Nöropeptidlerin ortamdan kaldırılığı, geri alım yolu ile değil, enzimatik yıkım ya da difuzyon ile gerçekleşir. Ayrıca enzimatik yıkım sonucunda elde edilen ürünleri de aktif bir metabolit olabilir.[8,71]

KAYNAKLAR

1. Bennett, M. R. The early history of the synapse: From plato to sherrington. Brain Research Bulletin 50, 95-118 (1999).
2. Finger, S. Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function. (Oxford University Press, 1994).
3. Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. Neuroscience: exploring the brain. (Lippincott Williams & Wilkins, 2007).
4. Kandel, E. R., Schwartz, J. H. (James H. & Jessell, T. M. Principles of Neural Science. Neurology 4, (McGraw-Hill, Health Professions Division, 2000).
5. Squire, L. R. Fundamental neuroscience. (Elsevier/Academic Press, 2013).
6. Dere, E. et al. Aged endothelial nitric oxide synthase knockout mice exhibit higher mortality concomitant with impaired open-field habituation and alterations in forebrain neurotransmitter levels. Genes, Brain Behav. 1, 204-213 (2002).
7. Cooper, J. R. & Bloom, F. E. The biochemical basis of neuropharmacology. (Oxford University Press, 1996).
8. Purves, D. & Williams, S. M. (Stephen M. Neuroscience. (Sinauer Associates, 2001).
9. Belousov, A. B. & Fontes, J. D. Neuronal gap junctions: Making and breaking connections during development and injury. Trends in Neurosciences 36, 227-236 (2013).
10. Belluardo, N. et al. Expression of connexin36 in the adult and developing rat brain. Brain Res. 865, 121-138 (2000).
11. Wang, Y. & Belousov, A. B. Deletion of neuronal gap junction protein connexin 36 impairs hippocampal LTP. Neurosci. Lett. 502, 30-32 (2011).
12. Rash, J. E. et al. Molecular and functional asymmetry at a vertebrate electrical synapse. Neuron 79, 957-69 (2013).
13. Dere, E. & Zlomuzica, A. The role of gap junctions in the brain in health and disease. Neurosci. Biobehav. Rev. 36, 206-217 (2012).
14. Garcia, C. A. A clinical review of Charcot-Marie-Tooth. Ann N Y Acad Sci 883, 69-76 (1999).
15. Dermietzel, R. & Spray, D. C. Gap junctions in the brain: where, what type, how many and why? Trends Neurosci. 16, 186-92 (1993).
16. Bennett, M. Gap junctions as electrical synapses. Journal of Neurocytology 26, 349-366 (1997).
17. Burns, M. E. & Augustine, G. J. Synaptic Structure and Function: Dynamic Organization Yields Architectural Precision. Cell 83, 187-194 (1995).
18. Cohen-Cory, S. The Developing Synapse: Construction and Modulation of Synaptic Structures and Circuits. Science (80-.). 298, 770-776 (2002).
19. Brunger, A. T. Structure and function of SNARE and SNARE-interacting proteins. Q. Rev. Biophys. 38, 1 (2006).
20. Tritsch, N. X., Granger, A. J. & Sabatini, B. L. Mechanisms and functions of GABA co-release. Nat. Rev. Neurosci. 17, 139-145 (2016).
21. Südhof, T. C. The Molecular Machinery of Neurotransmitter Release (Nobel Lecture). Angew. Chemie Int. Ed. 53, 12696-12717 (2014).
22. Kavalali, E. T. The mechanisms and functions of spontaneous neurotransmitter release. Nat. Rev. Neurosci. 16, 5-16 (2015).
23. Klemann, C. J. H. M. & Roubos, E. W. The gray area between synapse structure and function-Gray's synapse types I and II revisited. Synapse 65, 1222-1230 (2011).
24. Brunton, L. L., Chabner, B. A. & Bjorn C. Knollman. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. (2012). doi:10.1017/CBO 9781107415324.004
25. Unwin, N. Neurotransmitter action: Opening of ligand-gated ion channels. Cell 72, 31-41 (1993).
26. Conn, P. J., Battaglia, G., Marino, M. J. & Nicoletti, F. Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit. Nat. Rev. Neurosci. 6, 787-798 (2005).
27. Jiang, G. & North, R. A. Pre-and Postsynaptic Inhibition by Opioids in Rat Striatum. J. Neurosci. 12, (1992).
28. Levey, A. I., Kitt, C. A., Simonds, W. F., Price, D. L. & Brann, M. R. Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. J. Neurosci. 11, 3218-26 (1991).
29. Mansour, A., Hoversten, M. T., Taylor, L. P., Watson, S. J. & Akil, H. The cloned mu, delta and kappa receptors and their endogenous ligands: evidence for two opioid peptide recognition cores. Brain Res. 700, 89-98 (1995).
30. Mátyás, F. et al. Subcellular localization of type 1 cannabinoid receptors in the rat basal ganglia. Neuroscience 137, 337-361 (2006).
31. Price, R. B., Nock, M. K., Charney, D. S. & Mathew, S. J. Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-Resistant Depression. Biol. Psychiatry 66, 522-526 (2009).
32. Moghaddam, B. & Javitt, D. From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. Neuropsychopharmacology 37, 4-15 (2012).
33. Liguz-Lecznar, M. & Skangiel-Kramska, J. Vesicular glutamate transporters (VGLUTs): the three musketeers of glutamatergic system. Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 67, 207-18 (2007).
34. Divito, C. B. & Underhill, S. M. Excitatory amino acid transporters: roles in glutamatergic neurotransmission. Neurochem. Int. 73, 172-80 (2014).
35. Amara, S. G. & Fontana, A. C. K. Excitatory amino acid transporters: keeping up with glutamate. Neurochem. Int. 41, 313-8 (2002).
36. Stawski, P., Janovjak, H. & Trauner, D. Pharmacology of ionotropic glutamate receptors: A structural perspective. Bioorg. Med. Chem. 18, 7759-7772 (2010).
37. Mayer, M. L. & Armstrong, N. Structure and Function of Glutamate Receptor Ion Channels. Annu. Rev. Physiol. 66, 161-181 (2004).
38. Asztély, F. & Gustafsson, B. Ionotropic glutamate receptors. Their possible role in the expression of hippocampal synaptic plasticity. Mol. Neurobiol. 12, 1-11 (1996).
39. Manev, H., Favaron, M., Guidotti, A. & Costa, E. Delayed increase of Ca2+ influx elicited by glutamate: role in neuronal death. Mol. Pharmacol. 36, 106-12 (1989).
40. Lee, M.-C. et al. Characterisation of the Expression of NMDA Receptors in Human Astrocytes. PLoS One 5, e14123 (2010).
41. Köhr, G. NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. Cell Tissue Res. 326, 439-446 (2006).
42. Song, I. & Huganir, R. L. Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. Trends Neurosci. 25, 578-88 (2002).
43. Nadler, J. V. in Encyclopedia of Stress 970-975 (Elsevier, 2007). doi:10.1016/B978-012373947-6.00151-3
44. Lerma, J. & Marques, J. M. Kainate Receptors in Health and Disease. Neuron 80, 292-311 (2013).
45. Niswender, C. M. & Conn, P. J. Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 50, 295-322 (2010).
46. Cherubini, E., Gaiarsa, J. L. & Ben-Ari, Y. GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. Trends Neurosci. 14, 515-9 (1991).
47. McCormick, D. A. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. J. Neurophysiol. 62, 1018-1027 (1989).
48. Bormann, J. The 'ABC' of GABA receptors. Trends Pharmacol. Sci. 21, 16-9 (2000).

49. Cryan, J. F. & Kaupmann, K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABAB receptors in anxiety and depression. Trends Pharmacol. Sci. 26, 36-43 (2005).
50. Lynch, J. W. Molecular Structure and Function of the Glycine Receptor Chloride Channel. Physiol. Rev. 84, 1051-1095 (2004).
51. Liu, A. K. L., Chang, R. C.-C. C., Pearce, R. K. B. B. & Gentleman, S. M. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. Acta Neuropathologica 129, 527-540 (2015).
52. Varoqui, H. & Erickson, J. D. Active transport of acetylcholine by the human vesicular acetylcholine transporter. J. Biol. Chem. 271, 27229-32 (1996).
53. Wang, H. et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature 421, 384-8 (2003).
54. Broide, R. S. & Leslie, F. M. The α7 nicotinic acetylcholine receptor in neuronal plasticity. Mol. Neurobiol. 20, 1-16 (1999).
55. Freedman, R., Adams, C. E. & Leonard, S. The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. J. Chem. Neuroanat. 20, 299-306 (2000).
56. Levey, A. I. Immunological localization of m1-m5 muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. Life Sci. 52, 441-8 (1993).
57. Eglen, R. M. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. Auton. Autacoid Pharmacol. 26, 219-233 (2006).
58. Daubner, S. C., Le, T. & Wang, S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. Arch. Biochem. Biophys. 508, 1-12 (2011).
59. Elsworth, J. D. & Roth, R. H. Dopamine Synthesis, Uptake, Metabolism, and Receptors: Relevance to Gene Therapy of Parkinson's Disease. Exp. Neurol. 144, 4-9 (1997).
60. Hitri, A., Karoum, F. & Wyatt, R. J. Questions about the dopamine terminals in human frontal cortex. J. Neurochem. 64, 1901-3 (1995).
61. Wolf, M. E. & Roth, R. H. Autoreceptor Regulation of Dopamine Synthesis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 604, 323-343 (1990).
62. Meiser, J., Weindl, D. & Hiller, K. Complexity of dopamine metabolism. Cell Commun. Signal. 11, 34 (2013).
63. Sun, Y., Hunt, S. & Sah, P. Norepinephrine and Corticotropin-Releasing Hormone: Partners in the Neural Circuits that Underpin Stress and Anxiety. Neuron 87, 468-470 (2015).
64. Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E. & Bertrand, P. P. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. Nutrients 8, 56 (2016).
65. Blows, W. T. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. J. Neurosci. Nurs. 32, 234-8 (2000).
66. Passani, M. B., Panula, P. & Lin, J.-S. Histamine in the brain. Front. Syst. Neurosci. 8, (2014).
67. Blandina, P., Munari, L., Provensi, G. & Passani, M. B. Histamine neurons in the tuberomamillary nucleus: a whole center or distinct subpopulations? Front. Syst. Neurosci. 6, 33 (2012).
68. Hill, S. J. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor. Pharmacol. Rev. 42, 45-83 (1990).
69. Nuutinen, S. & Panula, P. Histamine in neurotransmission and brain diseases. Adv. Exp. Med. Biol. 709, 95-107 (2010).
70. Hough, L. B. Histamine Actions in the Central Nervous System. (1999).
71. Snyder, S. H. Brain peptides as neurotransmitters. Science 209, 976-83 (1980).

7

Beyin Enerji Metabolizmasının Özellikleri ve Fonksiyonel Önemi

Işıl Aksan Kurnaz

Sinir sistemi vücudun tüm enerji üretiminin oldukça yüklü bir kısmını tüketmektedir-çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ki beyin tüm vücut ağırlığının sadece %2'sini temsil etmesine rağmen enerjinin %20'sini tüketmektedir; sinek retinasının ise toplam ATP tüketiminin %10'unu kullandığı görülmüştür (Harris ve ark., 2012). Her ne kadar beyindeki enerji tüketimi doğrudan bilgi işleme kapasitesi ile ilgiliyse de, harcanan enerjinin sadece yarıya yakın bir kısmı doğrudan sinir iletimi ve işlemesi ile ilişkili postsinaptik glumatat reseptörler, aksiyon potansiyelleri, presinaptik nörotransmitter salımı veya geri dönüşümü gibi işlemlere harcanmaktadır; diğer yarısı ise aktin ve mikrotübül dinamiği, lipid sentezi gibi sinyalle doğrudan ilişkili olmayan temel hücresel bakım-onarım işlemlerine gitmektedir (Engl ve ark., 2016; Howarth ve ark., 2012; Harris ve ark., 2012).

Beyin enerji muhasebesi

Beyin enerji tüketimi yukarıda bahsedildiği üzere genellikle sinir hücrelerinin bilgi işleme kapasiteleri ile ilişkili olarak çalışılmış olmakla birlikte, yapılan bazı araştırmalarda enerjinin çoğunun birincil olmayan nöronlar tarafından kullanıldığı hesaplanmıştır-beyincikte yapılan bir çalışmada, Purkinje hücrelerinin enerjinin sadece %18'ini kullandığı ve yapısal farklılıklara rağmen granüler hücreler ile moleküler katmanın benzer enerji tüketimine sahip olduğu görülmüştür (Howarth ve ark., 2010). Yine bu çalışmada, her ne kadar büyük hücrelerin saniyede ATP tüketimleri küçük boyutlu sinir hücrelerine göre çok daha fazla olsa da, toplam hücre sayısı ile çarpıldığında granül hücrelerinin diğer hücrelerden sayıca 274 kat daha fazla olmasının tüm serebellar kabuktaki enerji tüketiminin %67'sini kullanmalarına yol açmaktadır (Purkinje hücrelerine kıyasla oldukça yüksek bir enerji tüketimidir; Howarth ve ark., 2010). Ayrıca, serebellar kabuktaki enerjinin yarıya yakın bir kısmının dinlenme potansiyellerine ve postsinaptik reseptörlere harcanmakta, aksiyon potansiyelleri ise tüm enerji tüketiminin sadece %17'lik bir kısmını teşkil etmektedir (Howarth ve ark., 2012).

Astrositler hücre zarındaki Na^+ iyon gradyanını ikincil enerji kaynağı olarak kullanmaktadır ki zaren beyindeki enerjinin büyük kısmı bu iyon gradyanını sağlayabilmeye harcanmaktadır-beyinde

hidrolize olan toplam ATP'nin yarısından fazlası bu işe ayrılmaktadır (Chatton ve ark., 2016). Burada belirtmek gerekir ki astrosit ve oligodendrositler arayüzeyindeki geçiş bağlantısı (gap junction) proteinleri bu iki hücrenin işlevsel eşleşmesini sağlamaktadır ve bu eşleşme miyelin sürekliliği için önemlidir. Yüksek enerji tüketimi ve pek az enerji deposu olan beyin dokusu açısından bu oldukça kritik bir noktadır (Chatton ve ark., 2016).

Beyaz maddedeki enerji tüketiminin gri maddeye göre 3 kat daha az olması, temelde burada 80 kat daha az sinaps yoğunluğu olmasıyla açıklanabilir (Harris ve ark., 2012). Gelişmekte olan embryonik beyinde olduğu gibi erişkin beyinde de sinaptik kuvvet, plastisite ile azalma veya artma gösterebilir ki bu da enerji harcama dağılımını değiştirecektir. Örneğin uzun süreli potansiyasyon, hücre zarına daha çok AMPA reseptörü yerleştirilmesini sağlayarak enerji harcamasını iki katına çıkarabilirken, uzun süreli depresyon "sessiz" sinapslara yol açmak suretiyle daha az enerjiyle optimal bilgi depolanmasını sağlamaktadır (Harris ve ark., 2012).

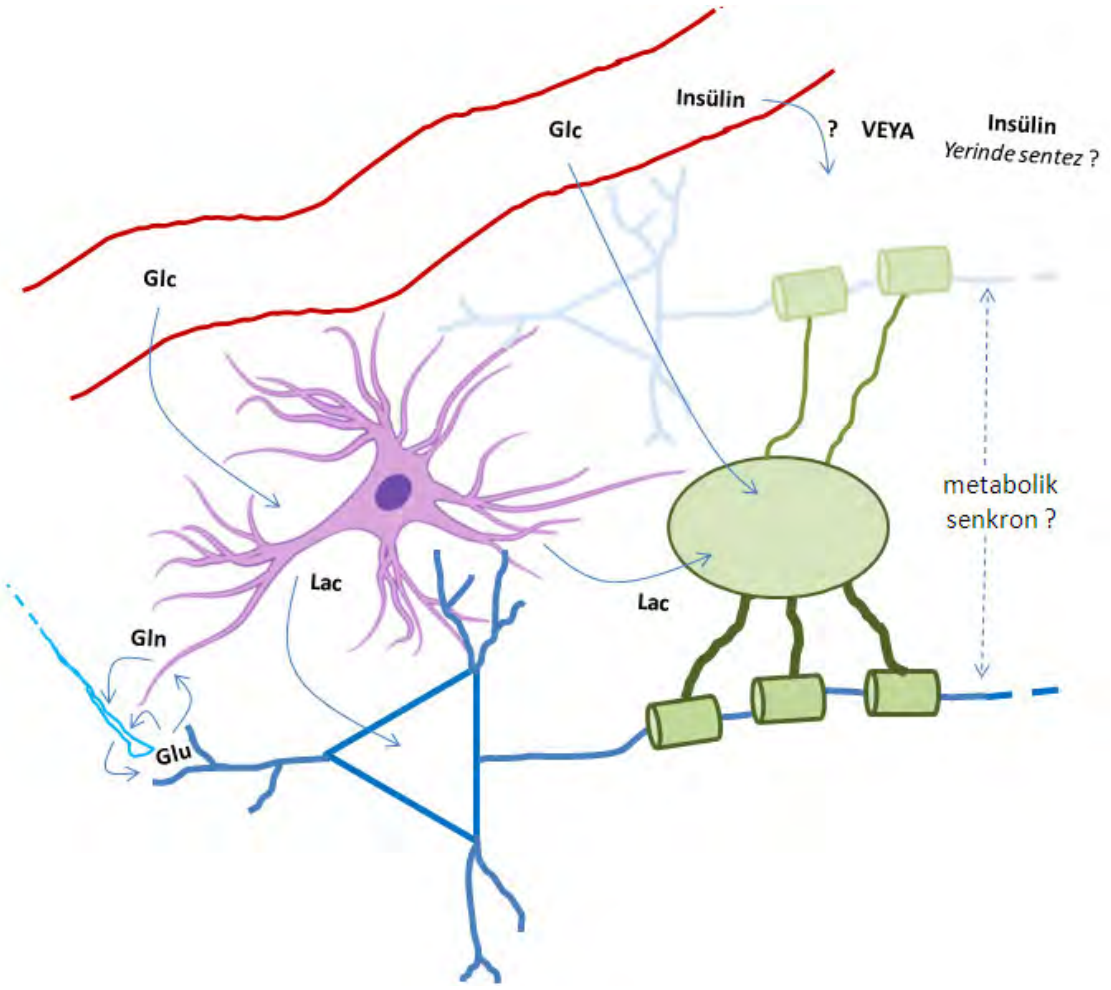
Benzer şekilde, uykunun da beyin enerji metabolizmasını dengeleyecek bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Uyanıkken neredeyse tüm enerji harcamasını doğrudan veya dolaylı şekilde elektrik ve kimyasal sinyal iletimine ayırmak zorunda kalan beynin, uyku sırasında azalan kimyasalları yerine koymak üzere biyosentetik yolakları aktifleştirdiği düşünülmektedir (Harris ve ark., 2012).

Temel enerji molekülü

Beyin enerji metabolizmasındaki temel tartışmalardan bir tanesi, sinir hücrelerinin tercih ettiği temel enerji molekülünün ne olduğu sorusudur. Çoğu araştırmacı klasik olarak kan dolaşımı ile beyne ulaşan glikozun sinir hücreleri de dahil tüm hücreler için temel besin kaynağı olduğunu söylerken, bazı araştırmacılar ise kandaki glikozun sinir hücreleri tarafından doğrudan kullanılamadığını ve astrositler tarafından laktata dönüştürüldükten sonra sinir hücrelerince kullanılır hale geldiğini söylemektedirler. Astrositlerin beyin kan damarlarını çevreleyen uç-ayakları, beyin parankimine giren glikozun ilk karşılaştığı hücresel yapı olduğundan glikoz alımının buralarda gerçekleşiyor olması gayet olası bir senaryodur (Pellerin ve Magistretti, 1994).

Öyleyse hangi model doğrudur-glikoz hem nöronlar hem astrositler tarafından benzer şekilde mi metabolize edilir, yoksa önce astrositlerde metabolize edildikten sonra nöronlara laktat olarak mı aktarılır?

Bu iki modeli araştırmak için ^{13}C-işaretli metabolik öncü moleküller kullanımı, multi-modal optic görüntüleme sistemi ile yüksek bölgesel ve zamansal çözünürlüğe sahip serebral metabolizma ve hemodinamik incelemeleri gibi çeşitli yöntemlere başvurulmaktadır (Dehghani ve ark., 2016; Yaseen ve ark., 2015). Örneğin, *Drosophila* fotoreseptörlerinin ışıkla uyarılmasını takiben rozet yapıyı çevreleyen glialarda ^{3}H-işaretli 2-deoksiglikoz alımında artış görülürken, fotoreseptörlerin kendilerinde görülmemiştir (Pellerin ve Magistretti, 1994). Üstelik memeli beyninde sürekli bir oksijen ve besin akışının gerekli olduğunu ve erişkin beyninde glikozun neredeyse zorunlu besin maddesi olmasına rağmen henüz gelişmekte olan beyinde ise keton cisimcikler, laktat, yağ asitleri ve amino asitler gibi başka besin maddelerinin de metabolize edilebildiği gösterilmiştir (Logica ve ark., 2016). Warburg etkisi olarak da bilinen aerobik glikoliz, oksidasyona yetecek kadar oksijen olması durumunda bile laktatın oluşturulması diye özetlenebilir ve çoklukla kanserlerde görülür; ancak beyin ve retinada da benzer durumla karşılaşılabilmektedir. Retinitis pigmentoza ismi verilen hastalıkta aerobik glikolizin, çubuk hücresi kaynaklı koni canlılığı faktörüne bağlı olarak koni hücresi sağkalımına yol açtığı da görülmüştür (Kolko ve ark., 2016). Bu ve benzeri çalışmalar, astrosit-nöron laktat mekik hipotezinin (ANLMH) de temelini oluşturmaktadır **(Şekil 1)**.



Şekil 1: Nörovasküler eşleşme ve astrosit-nöron laktat mekik hipotezi. Glikozun doğrudan nöron tarafından kullanılabildiğini söyleyenler yanısıra, glikozun kandan önce astrosit tarafından alındığını, daha sonra laktata dönüştürülerek nöron ve oligodendrositlere gönderildiğini gösterenler de olmuştur. Ayrıca sinapslarda astrositlerin glutamate geri dönüşümünde de aktif rol oynadığı bilinmektedir. Oligodendrositler birden fazla nöronu miyelinlendirebildiğinden, bunun bir metabolik senkrona neden olup olmadığı hala tartışılmaktadır. İnsülin hormonunun gerek nöron gerekse glia hücreleri için önemi bilinmekle birlikte, kan-beyin bariyerini nasıl geçebildiği hala tartışılmakta olup, beyin tarafından sentezleniyor olabileceği ihtimali de konuşulmaktadır; ancak insulin sinyalleşmesindeki bozuklukların beyinde çeşitli hasar veya hastalıklara yol açabildiği gösterilmiştir. Detaylar için metne bakınız. Glc, glikoz; Glu, glutamate; Gln, glutamine; Lac, laktat. Mor hücre astrositi, yeşil hücre oligodendrositi, maviler ise nöronları göstermektedir. Temsili kan damarı kırmızı hatlarla belirtilmiştir. Mavi oklar maddelerin giriş çıkış yönlerini temsil eder.

Nöroenerjetik araştırmalarda, nöron ve protoplazmik astrositlerin gri maddedeki bilgi işlemeyi kontrol ettiği ve astrositlerin yüksek enerji tüketimi gösterilmiştir. Her ne kadar önceden astrositlerin sadece glutamat transmitter döngüsüne katkıda bulunduğu düşünüldüyse de, nöronal aktivite sırasında astrositlerin de aktifleşiyor olması ve bu sırada artan serebral oksidatif metabolizmaları, ^{13}C çalışmaları ile gösterilen %30'luk enerji tüketimlerini açıklayamamaktadır. Dolayısıyla mevcut hesaplamalı modeller eksik kalmakta, nöron, astrosit, kan damarları ve hücre dışı kısımları içeren daha kapsamlı modellere ihtiyaç duyulmaktadır (DiNuzzo ve ark., 2016).

Gerek deneysel gerek hesaplamalı ANLMH modellerine göre, glutamat sinyali üzerine oluşan Na^+ girişine bağlı olarak astrositlerde koordine bir glikoz taşınması ve kullanımı gözlenmiştir (Magistretti ve Pellerin, 1999; Pellerin ve ark., 2007; Aubert ve Costalat, 2005; Genc ve ark., 2011; Genc ve ark., 2013a; Genc ve ark., 2013b). Bu şekilde astrositlerde üretilen laktatın hücre dışına taşınması ile gerek hücre içi

gerekse hücre dışı bölgede biriken laktat, nöronlar için aşırı enerji ihtiyacı arz eden durumlar için hazır enerji stoğu olarak kullanılır (Magistretti ve Pellerin, 1999). Bazı çalışmalarda ise astrositlerin hücre dışı glikoz miktarlarına tepki gösterdikleri, oysa hipotalamik nöronların laktat seviyelerine tepki verdikleri görülmüştür (Pellerin ve ark., 2007'de özetlenmektedir).

Beyin glikojen metabolizması öğrenme ve hafıza gibi işlemler için oldukça önemlidir ve gerek astrosit işlerliği gerekse nöronal aktivite (özellikle hipoglisemi ve iskemi gibi stress durumlarında) glikojen stoklarına sıkı sıkıya bağlıdır-öyle ki glikojen metabolizması ve glikojen yüklenmesindeki herhangi bir aksamanın nörodejenerasyına yol açtığı bilinmektedir (Mathieu ve ark., 2016). Nitekim, astrosiklerdeki glikojen yıkımı ve akabindeki astrosit-nöron laktat taşınımının beyindeki ileri bilişsel işlemler için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, fotouyarım sırasında nöronlarda artan oksidatif metabolizmanın glialarda artan glikojen yıkımı sonucu oluşan karbonhidratlar tarafından sürdürülebildiği de gösterilmiştir (Tsacopoulos ve ark., 1988).

ANLMH aktivitesinin çoğunlukla astrositlerdeki glutamat aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir-ancak gerek ANLMH gerekse klasik glikoliz/oksidatif fosforlanma sistemlerinin birlikte çalışıyor olabileceği düşünüldüğünde, glutamat taşınımının glikoliz artışına olan ilişkisinin indüklenebilir bir sistem olması gerektiği ortaya çıkar (Pellerin ve Magistretti, 1994; Robinson ve Jackson, 2016; Aubert ve Costalat, 2005; Genc ve ark., 2011).

Kortikal yayılan depresyon (cortical spreading depression, CSD), enerji talebini ciddi ölçüde artırmakta ve ilk etapta glikojen yıkımı ile karşılanmaya çalışılan bu enerji talebinin sürekliliği sonucunda ikinci etapta nöronlar tarafından yukarıda bahsedilen astrosit kaynaklı laktatın kullanılması ile karşılandığı görülmüştür (Feuerstein ve ark., 2016). Oksijen ve glikoz tüketimi geçici olarak artsa da tüm enerji tüketiminin çoğu hala oksidatif metabolizma kaynaklıdır. Fakat kortikal yayılan depresyon sırasında beyin tarafından salınan laktatın tüketileni hayli geçiyor olması, laktatın sadece geçici ve yan enerji sübstratı olduğu modelini desteklemektedir.

İskemi ve hipoksi

Astrosit ve nöronların aşırı oksijen ve enerji ihtiyacı sebebiyle beyin iskemiye karşı aşırı duyarlıdır; iskemik hasar sırasında nöronlardaki glikolitik aktivite artışı, sadece geçici bir koruma sağlayabilmektedir, zira aşırı glikolitik aktivasyon aynı zamanda istenmeyen bir sonuca, antioksidatif savunma mekanizmasının da artmasına sebep olur (Chomova ve Zitnanova, 2016).

Beyin enerji işlevsizliği, travmatik beyin hasarından (TBH) sonraki gelişmeyi belirleyen en önemli unsurlardan birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. TBH'nin ilk evrelerinde, serebral kan akış (SKA) kontrolünde meydana gelen hasara bağlı olarak yetersiz kan temini ve buna bağlı olarak enerji talebindeki dramatik artış (aynı miktarda Na^+/K^+ ATPaz aktivasyonu sağlayabilmek için çok daha fazla enerji ihtiyacı), önce koruma amaçlı olarak metabolik yolaklarda ayrılmaya (uncoupling), sonra da enerji işlev bozukluğuna yol açar (Patet ve ark., 2016). Bu durumda laktatın glikoza bir alternative olduğu hatta tercih edildiği gözlenmiştir; dolayısıyla yukarıda tartışıldığı üzere beynin temel enerji molekülü duruma bağlı olarak değişebilmekte ve yetersiz SKA veya iskemi/hipoksi durumlarında laktat kullanılabilmektedir (Patet ve ark., 2016). Hipoksik olmayan laktat kaynağının glutamate bağlı glikojenez olduğu ve astrositlerde oluşup depolandığı gösterilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak, serebral hemodinemiğe olan olumlu etkileri sebebiyle hipertonik laktat beslemesinin TBH tedavisinde kullanılabileceği önerilmektedir (Patet ve ark., 2016).

TBH'da olduğu gibi yenidoğanlarda hipoksik-iskemik ensefalopati veya perinatal asfiksiyanın gaz değişimini ve fetüse kan akışını engelleyerek beyin hasarı ve hatta ölüme yol açtığı bilinmektedir (Logica ve ark., 2016). Normal embryonik gelişim sırasında, anne-fetüs arasında oldukça hızlı kan değiştokuşu sağlanmasına rağmen yine de fetüsteki oksijen kullanımı yenidoğana göre oldukça mütevazidir; ilk aşamalarda laktatın tercih edilen besin kaynağı olması da bu mütevazi oksijen kullanımı ile açıklanmaktadır.

Beyin iskemisi, SKA'daki her türlü engelleme veya ani kısıtlanma olarak özetlenebilir. Bu durumda reperfüzyon ölümü yönleme ve beyin işlevlerini yeniden kazanma için gerekli bir adım olmakla birlikte aynı zamanda beyin enerji dengelerinde bozukluklara ve oksidatif fosforlanmadan glikolize doğru bir kaymaya yol açmaktadır (Logica ve ark., 2016; Chomova ve Zitnanova, 2016; Jha ve ark., 2016). İskemi/reperfüzyon sırasındaki yeniden oksijenlenme sürecinin ilk önce hücre zarlarında zarar oluşturduğu gösterilmiştir; ATP seviyelerindeki düşüş ve buna bağlı olarak zardaki iyon dağılımlarının korunamaması, zarda depolarizasyona sebep olur, bu da Ca^{++} homeostazını etkiler (Chomova and Zitnanova 2016). Mitokondrideki Ca^{++} yüklenmesi ise mitokondriyel işlev bozukluğuna yol açar.

İskemik travmatik penumbra, yayılan depolarizasyonlar (spreading depolarization, YD) ile benzeşmektedir, zira YD sırasında meydana gelen nöronal eksitasyon bir enerji arz/talep dengesizliğine yol açar ve yoğun bakımda YD sıklıkla beyin enerji metabolizmasındaki dengesizliğin bir belirteci olarak görülür (Balanca ve ark., 2016; Dreier ve ark., 2016). Travmatik beyin hasarlı hastaların penumbra bölgelerinde sensörler artan bir laktat/glikoz oranı tespit ederler; yüksek laktat/pirüvat oranı ile görülen "metabolik kriz" düşük prognoz ile eşleştirilir (Balanca ve ark., 2016). Yine bir çalışmada iskemik hasarda glial glikojenin hızlı bir şekilde glikoz veya laktata dönüştürülüyor olması, glia hücrelerinin glikojeni bir enerji depose olarak hazırda tuttuklarını düşündürmektedir (Hackett ve ark., 2016). YD durumundaki yüksek beyin glikoz ve laktat miktarlarının ise aşırı artış gösteren aerobik glikoliz ile açıklanabilir. Bunun yanısıra YD'nin astrosit komponenti de olduğu görülmüş olupmikrovasküler/hemodinamik tepkiler, mikroglia aktivasyonu ve inflamazom oluşumu gibi çeşitli olaylara eşlik ettiği gösterilmiştir (Dreier ve ark., 2016).

Dolayısıyla patolojik durumlardaki enerji metabolizma dengesine ait bazı moleküller diyagnostik belirteç olarak kullanılabilir; nitekim hasarlı beyin enerji metabolizmasını ölçmeye yönelik hem yüksek spesifisiteye sahip, hem hasta hareketlerinden kaynaklı ölçüm hatalarına izin vermeyen, hem de gerçek zamanlı ve hasta başında ölçüm yapmaya olanak tanıyan diyagnostik belirteçler geliştirilme çalışmaları bu açıdan önem taşımaktadır (Dreier ve ark., 2016).

Nöro-glia-vasküler ağ ve nörovasküler eşleşme

Nöro-glial-vasküler ağın, beyinde yerel kan akışını nöronların ihtiyacına göre düzenleyen kompleks bir mekanizma olduğu bilinmektedir.

Astrositlerdeki Ca^{++} artışının, damar çeperindeki astrosit uç-ayaklarından adenozin, nitrik oksit (NO) gibi damar genişletici maddelerin salgılanmasına yol açtığı ve böylece bölgesel kan akışını artırdığı bilinmektedir-bu da astrositlerin nöro-vasküler eşleştirmedeki kritik rolünü teyit eder (Jakovcevic ve Karder, 2007). Retina modelinde de aktif nöronlardan nörotransmiter yanısıra laktat da salgılandığı ve bunun sonucundaki Ca^{++} artışının yukarıda anlatılana benzer bir şekilde komşu perisitlere vazoaktif maddelerin gönderilmesine yol açtığı gösterilmiştir (Kolko ve ark., 2016).

Merkezi Sinir Sistemi boyunca nörometabolik ve nörovasküler değişiklikleri kontrol etmek suretiyle astrositlerin fMRI ve PET sinyallerinin fizyolojik temelini oluşturduğu, hatta PET ve fMRI görüntülerinin yorumlanmasının ciddi şekilde eksitatör sinaptik aktiviteye doğru meyilli olup, inhibitör (örn. GABAerjik) sinaptik değişiklikler veya azalan nörotransmiter döngüsünün (örn. "negatif aktivite") ihmal edildiği söylenebilir (Figley ve Stroman, 2011). Astrositler ve nöronlar arasındaki bu işlevsel eşleşme, işlevsel beyin görüntüleme verilerinin doğru yorumlanması açısından da büyük önem taşımaktadır (Aubert ve Costalat, 2005; Genc ve ark., 2011; Genc ve ark., 2013a; Genc ve ark., 2013b).

Erişkin beyinde bölgesel nöral aktivite neredeyse her zaman bölgesel kan akışında hızlanmayla birlikte görülmektedir (Kozberg ve Hillman, 2016). Ancak gelişmekte olan insan beyni ve yenidoğan beynindeki hemodinamik tepkiler erişkinlerdekinden ciddi anlamda farklılık göstermektedir ki gelişmekte olan beyinde nöronların laktat tercih etmelerinin bununla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Kozberg ve Hillman, 2016; Şekil 1). Bu nörovasküler ve nörometabolik değişiklikleri anlamak, bebek ve çocuklardaki hemodinamik problemlere tıbbi çözüm sağlamak için temel teşkil edecektir.

Beyin enerji metabolizması ve nörodejeneratif hastalıklar

Hipotalamustaki glikoz sinyalleşmesinin vücuttaki besin alımı ve tüketimini, dolayısıyla da enerji dengesini kontrol ettiği bilinmektedir. Ancak ortabeyindeki dopaminerjik nöronların da doğrudan kan glikoz seviyelerindeki değişimleri farkedebileceği, beynin glikoz alımı ve dopaminerjik tepkileri koordine edebileceğine işaret eder (Devarakonda ve Mobbs, 2016).

Glukagon-benzeri peptid (glucagon-like peptide-1, GLP-1) gerek periferik organlarda gerekse merkezi sinir sisteminde enerji dengesini kontrol eden bir beyin-barsak hormonudur. Yakın zamanda obeziteye karşı tedavi amaçlı kullanılan bu hormon, insulin salgılanmasını artırması veya glukagon salgılanmasını azaltmasının yanısıra hipokampüs, hipotalamus ve mezolimbik sistemler gibi çeşitli beyin bölgelerinde nöronal eksitasyona yol açar (Liu ve Pang, 2016).

İnsülinin temel çalışma mekanizması, kan ve yağ hücrelerine glikoz taşınmasını artırırken karaciğerden glikoz çıkışını önlemek suretiyle kan şekerini düşürmektir. Beyinde hipotalamus, hipokampüz ve serebral korteks gibi oldukça geniş anlatımı olan insulin reseptörünün ise insulin hormonunun beslenme davranışı, vücut ağırlığı dengesi, nöronal gelişim ve kognitif fonksiyonlar gibi çeşitli görevlerine ait metabolik kontrol için kullanıldığını düşündürmektedir (Lee ve ark., 2016).

İnsülinin ayrıca nöronal devre oluşumu, sinaptik bakım, nöronal sağkalım gibi çeşitli beyin faaliyetleriyle doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bozuk insulin mekanizmasının diyabet ve obezite yanısıra Alzheimer hastalığıyla da yakın ilişkili olması şaşırtıcı olmayacaktır-nitekim Alzheimer hastalığına Tip 3 diyabet adı da verilmektedir (Lee ve ark., 2016 Parimisetty ve ark., 2016). Obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik sendromlu hastalarda, süperoksit dismutaz gibi antioksidatif enzimlerdeki aktivite bozukluğundan kaynaklı demans veya nörodejeneratif hastalık görme sıklığı da daha yüksek bulunmuştur (Parimisetty ve ark., 2016). Öte taraftan, vücut-kitle endeksine gore düşük kilolu (BMI < 20 kg/m^2) kişilerde çok yüksek demans riski olduğu görülmüş, BMI 40 kg/m^2 ve üstü olan aşırı obez hastalarda ise sağlıklı normal kilolu bireylere gore daha düşük demans riski bulunmuş olması bir çelişki yaratmaktadır (Parimisetty ve ark., 2016).

Beyinde olduğu gibi retinada da laktat hücre zarlarından monokarboksilat taşıyıcıları aracılığı ile geçer (Kolko ve ark., 2016). Bu taşıyılardan biri, G-proteine bağlı reseptör olan GPR81, hem yağ dokusunda hem de sinir dokusunda cAMP'yi parçalamaktadır. Glokom ve diyabetik retinopati gibi bazı nörodejeneratif hastalıkların bu laktat homeostazındaki bozukluklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Beyinde oldukça fazla anlatılan ve beyin gelişiminde büyük öneme sahip bir diğer molekül ise İnsülin-benzeri Büyüme Faktörüdür (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1). İlk çalışmalar IGF-1 reseptör aktivitesinin azalmasının nörokorunmaya yardımcı olduğunu işaret ediyor olmakla birlikte, bu reseptörün ligandı olan IGF-1'in kendisinin de nörokorunmayı destekleyen bir hormon olması bir çelişki yaratmaktadır-ancak IGF-1 reseptörünün astrositlerdeki glikoz taşıyıcısı GLUT1'i baskılıyor olması, beynin aktif bölgesinde IGF-1 reseptörünün anlatımının azaltılması veya susturulmasının neden sinir hücreleri açısından faydalı olacağını göstermektedir (Hernandez-Garzon ve ark., 2016). İlginçtir ki insülin reseptörünün azaltılması ya da susturulması tam tersine astrositlerde glikoz taşınımının azalmasına yol açmaktadır.

Eldeki veriler insülin direnci ve diyabetin beyindeki glikoz metabolizmasını bozuyor olabileceğini göstermekle birlikte, bunun moleküler mekanizması hala tam bilinmemektedir. Ancak Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi çok bilinen nörodejeneratif hastalıklarda glikoz metabolizması ve mitokondriyel homeostaz bozuklukları ile oksidatif fosforlanmadan glikolize doğru kayış görüldüğü belgelenmektedir (Abolhassani ve ark., 2016; Jha ve ark., 2016). Beyindeki insülin miktarının, kandakinden 10 ila 100 kat daha yüksek olduğu ve beyin gelişimi sırasında değiştiği bilinmektedir. Ayrıca, beyindeki insülinin, periferdeki insülinden çok daha farklı bir regülasyona tabi olduğu ve Alzheimer hastalığında bu insülin üretiminde aksamalar olduğu gösterilmiştir (Abolhassani ve ark., 2016). Nor-

mal beyin gelişiminde insülin yanısıra insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü (IGF-1R) ve alt yolak elemanı insulin reseptör sübstratları IRS-1 ve IRS-2'nin de çok önemli olduğu bilinmektedir.

Son yıllarda çokça gündemde olan bir diğer konu da beyin-barsak ekseni ve barsak mikrobiyomunun beyin fonksiyonlarına olan etkisidir. Beyin kökünün enerji dengesini sağlamakta kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle glucagon-benzeri peptid (glucagon-like peptide, GLP-1) üzerinden besin alımı ve vücut ağırlığını kontrol etmektedir. Genelde bu tür çalışmalarda nöronlar üzerinde yoğunlaşılmakla birlikte astrositlerin de nöronlar gibi GLP-1 reseptörü anlatımı gösteriyor olması, astrositlerin de bu enerji dengesini sağlamada azımsanmayacak bir rolü olduğunu gösterir (Reiner ve ark., 2016).

Beyin enerji metabolizmasıyla ilişkili bir diğer sinyal yolağı da Wnt sinyalidir. Wnt sinyalleri, diğer dokularda olduğu gibi, merkezi sinir sisteminde de pek çok işleve sahiptir-özellikle sinaptik boşluk yapısı ve hasar karşısında nörokorunma erişkin beyinde en sık çalışılmış iki konudur. Gerek Wnt3a ligandı gerekse Wnt5a ligandı ile muamele edilen hayvanlarda glikoz alımında artış ve hücre metabolik sensörü olan Akt'de artış görülmüştür (Cisternas ve ark., 2016a; Cisternas ve ark., 2016b). Bu durum, Wnt sinyalinin kortikal sinir hücrelerinde artan enerji ihtiyacını karşılamak üzere glikoz kullanımı artırması olarak yorumlanmaktadır. Bu bakımdan, Wnt işlev-kaybı mutasyonlarının diyabet, kanser ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarla ilişkili bulunması ilgi çekicidir. Nitekim, Alzheimer hastalığı ile ilgili son çalışmalarda, mitokondriyel işlev bozukluklarından kaynaklı biyoenerji yoksunluğu ve glikoliz metabolizmasında aksaklıklar öne çıkmaktadır (Fong ve ark., 2016; Sarkar ve ark., 2006).

Alzheimer hastalığı model fareleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, serebral kabuk kesitleriyle yapılan çalışmalarda gliada herhangi bir asetat metabolizması değişikliği gözlenmezken, glutamin metabolizma kapasitesinde bir azalma ve AD modellerinden izole edilen mitokondrilerde ATP sentez hızında düşüş görülmesi, amiloid plak birikiminden çok önce meydana gelen metabolik bozukluklara sadece birkaç örnektir (Andersen ve ark., 2016). Benzer bir durum diğer nörodejeneratif hastalıklar için de gözlenmiştir-örneğin Huntington hastalığına neden olan huntingtin protein mutasyonlarının (muhtemelen dış mitokondriyel zar ile olan etkileşimler üzerinden) zar potansiyelinde düşüşe sebep olduğu ve gerek Huntington hastalıklı nöronlarda gerekse hayvan modellerinde mitokondride yüksek depolarizasyon olduğu, bunun yanısıra laktat/pirüvat oranının da yükseldiği gösterilmiştir (Liot ve ark., 2016).

Hepatik ensefalopati (HE), karaciğer hasarlarında sıklıkla görülen bir nörolojik bozukluktur. Bu hastalar incelendiğinde beyin enerji metabolizmalarında yukarıdakine çok benzer aksaklıklar göze çarpmıştır (Weiss ve ark., 2016). Depresyon için kullanılan bir sıçan modeli olan kronik öngörülemez stress (chronic unpredictable mild stress, CUMS) veya majör depresif bozukluk (major depressive disorder, MDD) gibi depresyon modellerinde yapılan proteomik ve benzeri çalışmalar, amino asit metabolizması, enerji metabolizması, lipid ve oksidatif stress metabolizması gibi pek çok metabolik yolakta yanısıra mitokondriyel fonksiyonlarda ciddi değişiklikler olduğunu göstermektedir (Cheng ve ark., 2016; Wu ve ark., 2016).

Benzer durum normal yaşlanma süreci ile ilgili de yaşanmaktadır-fare beyni ergenlikten yaşlılığa kadar incelendiğinde, yaşlı beyinlerde ciddi proteomik imbalans ve buna paralel zayıflamış enerji durumu gözlenmektedir (Ivanisevic ve ark., 2016). Bu zayıflamış mitokondriyel enerji metabolizması sonucunda nöronal aktivite ve plastisite de çiddi olarak etkilenmektedir ki bu da yukarıda bahsedilen nörodejeneratif hastalıkların temel belirteçlerinden kabul edilmektedir.

Uyku ile ilgili açıklamalardan bir tanesi, beyin enerji metabolizmasını dengeleme görevi gördüğüdür; nitekim uyanıklık halinde enerji depoları ciddi olarak azalmakta, uyku sırasında eski seviyesine dönmektedir. Bu enerji dengesini, uyanıklık halinde miktarı üç katına çıkan adenozin nörotransmiterinin dammar genişlemesini sağlayarak kontrol ettiği düşünülmektedir (Scharbarg ve ark., 2016). Uyku-uyanıklık döngüsünde glial glikojen metabolizmasına ait genlerde ciddi değişiklikler gözlenmiş, uyku mahrumiyeti durumunda ise enerji metabolizmasına ait glikoz taşıyıcısı GLUT1 gibi başak genlerin de değişiklik gösterdiği raporlanmıştır (Magistretti ve ark., 2006).

Beyin enerji metabolizması, cinsiyet farklılıkları ve beynin evrimi

Erkeklerde temporal kabukta kadınlara oranla çok daha yüksek sinaps yoğunluğu görülmüş olmakla birlikte beyin enerji muhasebesinde veya oksijen tüketiminde ciddi farklılıklar görülmemiş olması, cinsiyetler arasında bilinen sinaps yoğunluk farklılığının her bir sinapstaki aktivitede farklılık ile dengelendiği görüşünü doğurmaktadır (Aanerud ve ark., 2016).

Bununla birlikte evrimsel açıdan incelendiğinde insan ve diğer primatlar arasında kayda değer farklılıklar ortaya konmaktadır. Diğer primatlara oranla daha büyük beyne sahip olan insanda enerji metabolizmasıyla ilgili genlerin çok daha yüksek miktarlarda anlatılıyor olması, insan beyninin neredeyse tüm vücudun %20'sini bulan yüksek enerji ihtiyacı ile insana özel kognitif fonksiyonlar arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir (Inavisevic ve ark., 2016).

İnsandaki toplam enerji tüketimi (TET) şempanze, goril ve orang-utan gibi primatlarınkinden günde yaklaşık 400 ile 820 kcal daha fazladır. TET'teki bu artış çoğunlukla insandaki bazal metabolizma hızındaki artışa paralel olmanın yanısıra yağ oranındaki fazlalıkla da orantılıdır (Pontzer ve ark., 2016). Metabolik hızdaki ve enerjinin organlar arasında paylaştırılmasındaki bu durumun insan beyin evriminde de kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Beyin gibi oldukça karmaşık bir yapının enerji metabolizmasının da aynı şekilde karmaşık olması kaçınılmazdır-ve sadece sinir hücrelerine, gliaya ya da damar yapısına odaklanmak aynı bir fili tanımlamaya çalışan körler hikayesinde olduğu gibi bize tüm resmi vermeyecektir. Örneğin, oligodendrositlerin nöronları seçici olarak miyelinliyor olması, bazı nöron grupları arasında metabolik senkronizasyon sağlıyor olması ihtimalini doğurmaktadır. Doğal olarak, beyni ve enerji metabolizmasını anlamak ve moleküler düzeyden sistem düzeyine karşılaştırmalı araştırmalar yapmak pek çok farklı alanın birlikte çalışmasını gerektirmektedir. Ancak şurası aşikardır ki, özellikle barsak-beyin etkileşiminin ve barsak florası ile mikrobiyota çalışmalarının oldukça popular olduğu günümüzde beyin enerji metabolizmasına dair daha önce hiç bilinmeyen yeni bilgiler ve yepyeni sorular ile karşılaşacağız.

KAYNAKLAR

1. 1. Aanerud J, Borghammer P, Rodell A, Jonsdottir KY, Gjedde A (2016). Sex differences of human cortical blood flow and energy metabolism. J Blood Flow Metab DOI: 10.1177/0271678X16668536
2. Abolhassani N, Leon J, Sheng Z, Oka S, Hamasaki H, Iwaki T, Nakabeppu Y (2016). Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain. Mech Ageing Dev http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2016.05.005
3. Andersen JV, Christensen SK, Aldana BI, Nissen JD, Tanila H, Waagepetersen HS (2016). Alterations in cerebral cortical glucose and glutamine metabolism precedes amyloid plaques in the APPswe/PSEN1dE9 mouse model of Alzheimer's Disease. Neurochem Res. DOI 10.1007/s11064-016-2070-2
4. Aubert A and Costalat R (2005). Interaction between astrocytes ad neurons using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism. J Cereb Blood Flow Metab 25: 1476-1490.
5. Balanca B, Meiller A, Bezin L, Dreier JP, Marinesco S, Lieutaud T (2016). Altered hypermetabolic response to cortical spreading depolarizations after traumatic brain injury in rats. J Cereb Blood Flow Metab. doi: 10.1177/0271678X16657571
6. Chatton J-Y, Magistretti PJ, Barros LF (2016). Sodium signalling and astrocyte energy metabolism. Glia 64: 1667-1676.
7. Cheng K, Li J, Yang D, Yang Y, Rao C, Zhang S, Wang W, Guo H, Fang L, Zhu D, Han Y, Xie P (2016). 2D-gel based proteomics unravels neurogenesis and energetic metabolism dysfunction of the olfactory bulb in CUMS rat model. Behav Brain Res 313: 302-309.
8. Chih C-P and Roberts EL (2003). Energy substrates for neurons during neural activity: a critical review of the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis. J Cereb Blood Flow Metab 23: 1263-1281.
9. Chomova M, Zitnanova I (2016). Look into brain energy crisis and membrane pathophysiology in ischemica and reperfusion. Stress 19(4): 341 - 348
10. Cisternas P, Salazar P, Silva-Alvarez C, Barros LF, Inestrosa NC (2016a). Activation of Wnt signalling in cortical neurons enhances glucose utilization through glycolysis. J Biol Chem http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M116.735373
11. Cisternas P, Salazar P, Silva-Alvarez C, Barros LF, Inestrosa NC (2016b). Wnt5a increases the glycolytic rate and the activitu of the pentose pathway in cortical neurons. Neural Plast vol2016, article ID 9839348, http://dx.doi.org/10.1155/2016/9839348

12. Dehghani MM, Lanz B, Duarte JMN, Kunz N, Gruetter R (2016). Refined analysis of brain energy metabolism using in vivo dynamic enrichment of 13C multiplets. ASN Neuro March-April: 1-18; DOI: 10.1177/1759091416632342.

13. Devarakonda K and Mobbs CV (2016). Mechanisms and significance of brain glucose signalling in energy balance, glucose homeostasis and food-induced reward. Mol Cell Endoc 10.1016/j.mce.2016.09.012

14. DiNuzzo M, Giove F, Maraviglia B, Mangia S (2016). Computational flux balance analysis predicts that stimulation of energy metabolism in astrocytes and their metabolic interactions with neurons depend on update of K+ rather than glutamate. Neurochem Res doi:10.1007/s11064-016-2048-0

15. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, Shuttleworth CW, Dohmen C, Graf R, Vajkoczy P, Helbok R, Suzuki M Schiefecker AJ, Major S, Winkler MKL, Kang E-J, Milakara D, Oliveriea-Ferreira AI, et al (2016). Recording, analysis and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group. J Cereb Blood Flow Metab doi: 10.1177/0271678X16654496

16. Engl E, Jolivet R, Hall CN, Atwell D (2016). Non-signaling energy use in the developing rat brain. J Cereb Blood Flow Metab DOI: 10.1177/0271678X16648710

17. Feuerstein D, Backes H, Gramer M, Takagaki M, Gabel P, Kumagai T, Graf R (2016). Regulation of cerebral metabolism during cortical spreading depression. J cereb Blood Flow Metab 36(11):1965-1977. Doi: 10.1177/0271678X15612779

18. Figley CR and Stroman PW (2011). The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling and the production of functional neuroimaging signals. Eur J Neurosci 33: 577-588.

19. Fong S, Teo E, Ng LF, Chen C-B, Lakshmanan LN, Tsoi SY, Moore PK, Inoue T, Halliwell B, Gruber J (2016). Energy crisis precedes global metabolic failure in a novel Caenorhabditis elegans Alzheimer Disease model. Sci Rep 6:33781; doi.10.1038/srep33781

20. Genc S, Aksan Kurnaz I, Ozilgen M (2011). Astrocyte-neuron lactate shuttle may boost more ATP supply to the neuron under hypoxic conditions-experimental and in silico study in parallel. BMC Sys Biol 5: 162

21. Genc S, Ozilgen M, Sorguven E, Aksan Kurnaz I (2013) Unsteady exergy loss of the neurons under dynamic stress conditions. Energy 59: 422-431.

22. Genc S, Sorguven E, Aksan Kurnaz I, Ozilgen M (2013). Exergetic efficiency of neuronal glucose metabolism. Int J Exergy 13(1): 60-84

23. Hackett MJ, Sylvain NJ, Hou H, Caine S, Alaverdashvili M, Pushi MJ, Kelly ME (2016). Concurrent glycogen and lactate imaging with FTIR spectroscopy to spatially localize metabolic parameters of the glial response following brain ischemia. Anal Chem DOI: 10.1021/acs.analchem.6b02588

24. Harris JJ, Jolivet R, Attwell D (2012). Synaptic energy use and supply. Neuron 75: 762-777.

25. Hernandez-Garzon E, Fernandez AM, Perez-Alvarez A, Genis L, Bascunana P, de la Rosa RF, Delgado M, Pozo MA, Moreno E, McCormick PJ, Santi A, Trueba-Saiz A, Garcia-Caceres C, Tschoep MH, Aaraque A, Martin ED, Aleman IT (2016). The Insulin-like Growth Factor I receptor regulates glucose transport by astrocytes. Glia 64: 1962-1971.

26. Howarth C, Peppiatt-Wildman CM, Atwell D (2010). The energy use associated with neural computation in the cerebellum. J Cereb Blood Flow Metab 30: 403-414.

27. Howarth C, Gleeson P, Attwell D (2012). Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. J Cereb Blood Flow Metab 32: 1222-1232.

28. Ivanisevic J, Stauch KL, Petrascheck M, Benton HP, Epstein AA, Fang M, Gorantla S, Tran M, Hoang L, Kurczy ME, Boska MD, Gendelman HE, Fox HS, Siuzdak G (2016). Metabolic drift in the aging brain. Aging 8(5): 1000-1013.

29. Jakovcevic D and Harder DR (2007). Role of astrocytes in matching blood flow to neuronal activity. Curr Topics Dev Biol 79: 75-97.

30. Jha MK, Lee I-K, Suk K (2016). Metabolic reprogramming by the pyruvate dehydrogenase kinase-lactic acid axis: linking metabolism and diverse neuropathophysiologies. Neurosci Biobehav Res 68: 1-19.

31. Kolko M, Vosborg F, Henriksen UL, Hasan-Olive MdM, Diget EH, Vohra R, Gurubaran IRS, Gjedde A, Mariga ST, Skytt DM, Utheim TP, Storm-Mathisen J, Bergersen LH (2016). Lactate transport and receptor actions in retina: potential roles in retinal function and disease. Neurochem Res 41: 1229-1236.

32. Kozberg M and Hillman E (2016). Neurovascular coupling and energy metabolism in the developing brain, Chapter 10 (p213-242) in "Progress in Brain Research" vol 225, ISSN 0079-6123.

33. Lee S-H, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim Y-B (2016). Insulin in the nervous system and the mind: functions in metabolism, memory and mood. Molec Metab 5: 589-601.

34. Liot G, Valette J, Pepin J, Flament J, Brouillet E (2016). Energy defects in Huntington's disease: why in vivo evidence matters. Biochem Biophys Res Commun http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.065

35. Liu J, Pang ZP (2016). Glucagon-like peptide-1 drives energy metabolism on synaptic highway. FEBS J doi:10.1111/febs.13785

36. Logica T, Riviere S, Holubiec MI, Castilla R, Barreto GE, Capani F (2016). Metabolic changes following perinatal asphyxia: role of astrocytes and their interactions with neurons. Front Aging Neurosci 8:116.

37. Magistretti PJ (2006). Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. J Exp Biol 209: 2304-2311.

38. Magistretti PJ and Pellerin L (1999). Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. Phil Trans R Soc Lond B 354: 1155-1163.

39. Mathieu C, de la Sierra-Gallay IL, Duval R, Xu X, Cocaign A, Leger T, Woffendin G, Camadro J-M, Etchebest C, Haouz A, Dupret J-M, Rodrigues-Lima F (2016). Insights into brain glycogen metabolism-the structure of human brain glycogen phosphorylase. J Biol Chem 291(35): 18072-18083.

40. Parimisetty A, Dorsemans A-C, Awada R, Ravanan P, Diotel N, d'Hellencourt CL (2016). Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors-an emerging frontier in the neurodegenerative research. J Neuroinflamm 13: 67

41. Patet C, Suys T, Carteron L, Oddo M (2016). Cerebral lactate metabolism after traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep 16: 31

42. Pellerin L, Magistretti PJ (1994). Glutamate uptake in astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc Natl Acad Sci USA 91: 10625-10629.

43. Pellerin L, Bouzier-Sore A-K, Aubert A, Serres S, Merle M, Costalat R, Magistretti PJ (2007). Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. Glia 55: 1251-1262.

44. Pontzer H, Brown MH, Raichlen DA, Dunsworth H, Hare B, Walker K, Luke A, Dugas LR, Durazo-Arvizu R, Schoeller D, Plange-Rhule J, Bovet P, Forrester TE, Lambert EV, Thompshon ME, Shumaker RW, Ross SR (2016). Metabolic acceleration and the evolution of human brain size and life history. Nature 533: 390-393.

45. Reiner DJ, Mietlicki-Baase EG, McGrath LE, Zimmer DJ, Bence KK, Sousa GL, Konanur VR, Krawczyk J, Burk DH, Kanoski SE, Hermann GE, Rogers RC, Hayes MR (2016). Astrocytes regulate GLP-1 receptor-mediated effects on energy balance. J Neurosci 36(12): 3531-3540

46. Robinson MB and Jackson JG (2016). Astroglial glutamate transporters coordinate excitatory signalling and brain energetics. Neurochem Int 98: 56-71.

47. Sarkar S, Jun S, Rellick S, Quintana DD, Cavendish JZ, Simpkins JW (2016). Expression of microRNA-34a in Alzheimer's disease brain targets genes linked to synaptic plasticity, energy metabolism, and resting state network activity. Brain Res 1646: 139-151.
48. Scharbarg E, Daenens M, Lemaitre F, Geoffroy H, Guille-Collignon M, Gallopin T, Rancillac A (2016). Astrocyte-derived adenosine is central to the hypogenic effect of glucose. Sci Rep 6:19107
49. Tsacopoulos M, Evequoz-Mercier V, Perrottet P, Buchner E (1988) Honeybee retinal glial cells transform glucose and supply neurons with metabolic substrate. Proc Natl Acad Sci USA 85(22): 8727-8731.
50. Weiss N, Saint Hilaire PB, Colsch B, Isnard F, Attala S, Schaefer A, del Mar Amador M, Rodler M, Lamari F, Sedel F, Thabut D, Junot C (2016). Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. J Hepat http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.046
51. Wu Y, Fu Y, Rao C, Li W, Liang Z, Zhou C, Shen P, Cheng P, Zeng L, Zhu D, Zhao L, Xie P (2016). Metabolomic analysis reveals metabolic disturbances in the prefrontal cortex of the lipopolysaccharide-induced mouse model of depression. Behav Brain Res 308: 115-127.
52. Yaseen MA, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Boas DA, Sakadzic S (2015). Multimodal optical imaging system for in vivo investigation of cerebral oxygen delivery and energy metabolism. Biomed Optics Exp 6(12): 4994-5007.

8

Serebral Korteksin Mimari Özellikleri

Sibel Çırpan, Mete Edizer

Serebral korteks substantia griseadan oluşur ve beyin hemisferlerinin dış yüzlerini örter. Korteks dokusunun dışa doğru gyrus denilen katlantılar ve içe doğru sulcus denilen girintiler ile yüzey alanı arttırılır. Korteks dokusunun kalınlığı gyrus tepesinde en kalın, sulcusta en ince olmak üzere 1.5-4.5 mm arasındadır. Korteks sinir hücrelerini, sinir liflerini, nöroglia ve kan damarlarını içerir.[6, 12, 16]

Serebral korteks büyük bir isokorteks veya neokorteks, daha küçük allokorteks (formatio hippocampi ve olfaktor korteks) ve bunların arasındaki geçiş bölgesine (mesokorteks) bölünebilir.[17]

Serebral korteksin tarihçesi

Sinir hücresi gövdelerinin bulunduğu farklı tabakalar veya kortikal yüzeye paralel myelinli aksonlar 175 yıl önce serebral kortekste tespit edildi.[11] Altı farklı tabaka ilk olarak Baillarger tarafından 1840'da tanımlandı.[2]

İlk kortikal haritalar 20. yüzyılın başlarında yayınlandı.[17] Alfred Campbell serebral korteksi 14 bölgeye ayırdı.[4] Grafton Elliot Smith 1907'de 50 bölgeye ayırdı.[5] En ünlü ve hala yaygın olarak kullanılan kortikal harita ise, Korbinian Brodmann tarafından 1909'da tanımlandı.[3] Nissl ile boyanmış preperatları inceleyerek, serebral korteksi, kortikal tabakaların sayı ve görünürlüğüne, bir katmandaki hücre gövdelerinin yoğunluğu ve büyüklüğüne ve tüm kortikal tabakalar üzerinde ortalama, özelleşmiş hücre tiplerinin oluşumuna ve her katmanın diğer katmanlara göre genişliğine bağlı olarak 52 alana ayırdı.[17,22]

Yirminci yüzyıl başlarının büyük anatomisti Vogt (1903) insan serebral korteksinin homojen olmadığını farketti.[18]

Nissl ile boyanmış bölümler esas alınarak, memeli serebral korteksi Vogt (1910) tarafından, korteksin büyük kısmını oluşturan homojen isokorteks ve homojen olmayan allokorteks olmak üzere iki ana kısma ayrılmıştır.[9,19] Isokorteks altı ana tabakadan oluşur ve insan korteksinin en büyük kısmını oluşturur. Isokorteksin kalınlığı farklı yerlerde önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Buna karşılık allokorteks

güçlükle görünenden (örn. induseum griseum, retrobulber bölge) kolaylıkla farkedilen (entorhinal alan) değişen laminar bir yapıya sahiptir.[22] Isokorteks aynı zamanda neokorteks olarak adlandırılır, çünkü memeli evriminde çarpıcı değişim gösterir.[14]

Ariëns-Kappers (1909) kabaca allokorteks ile aynı olan archikorteks ve paleokorteksi tanımlamıştır.[1] Archikorteks hipokampus ve ilgili yapıları içerirken, paleokorteks rhinencephalonu (koku beyni) içerir.[9] Diğer memelilerde allokortikal yapılar korteksin büyük kısmını oluştururken, insanda bu kısım belirgin ölçüde azalmıştır.[9] Broadmann (1909) insandaki bütün periallokorteks bölgelerini isimlendirdi ve hepsinin ana özelliklerini tanımladı: Presubiculum (PrS), Parasubiculum (PaS) ve entorhinal korteks (EC).[3]

Filimonoff (1947) allokorteks tarafından çevrilmiş ve isokorteks ile allokorteks arasında yer alan bölgeye periallokorteks adını verdi.[7] Periallokorteksin temel ve ayırıcı özelliği allokorteksten daha çok sayıda tabakalarının olmasıdır.[9] Periallokorteksin hafıza ve uzaysal konumlama ile ilişkili olduğuna dair deneysel ve klinik kanıtlar vardır.[8,10,15]

Kortekstеki hücre tipleri

Piramidal hücreler: Piramid şeklinde olup, apikal dendritleri moleküler tabakada horizontal dallar vererek sonlanırlar. Bazal dendritler hücre gövdesi hizasında yer alır ve yüzeye paralel seyreder. En büyük piramidal hücreler olan Betz hücreleri, lobus frontalisin gyrus precentralisinde yer alırlar.[6,12,16]

Granül veya yıldız hücreleri: Her yönde uzanan dendritleri, küçük bir hücre gövdesi, poligonal şekilleri ve kısa bir aksonu olan hücreler, korteksi terk etmez ve yüzeye ya da derine doğru ilerleyerek, piramidal hücrelerin çevresinde sonlanırlar.[6,12,16]

Fuziform hücreler: Uzun eksenleri yüzeye dik olup, mekik şeklinde hücrelerdir. Dendritler, hücre gövdesinin her bir kutbundan çıkarken, akson gövdenin alt kısmından çıkar.[6,12,16]

Cajalın horizontal hücreleri: Küçük, mekik şeklinde olup, korteksin en yüzeyel tabakasında bulunurlar.[6,12,16]

Martinotti hücreleri: Aksonları korteksin yüzeyine dik uzanan, küçük multipolar hücrelerdir. Serebral korteksin tüm tabakalarında bulunurlar.[6,12,16]

Nissl ile boyanan kesitlerde, genellikle iki ana hücre tipi piramidal ve granüler hücreler tanımlanabilir. Piramidal hücrelerin üçgen şeklindeki hücre gövdeleri kolaylıkla ayırt edilirken, buna karşılık granüler hücreler boyutları küçük olduğundan kolay fark edilemezler.[22] Von Economo ve Koskinas (1925) pek çok granüler hücrenin üçgen şeklinde ve piramidal hücreye çok benzer olduğunu ve küçük piramidal hücre olarak adlandırıla bilineceğini belirtti.[20] Diğer granüler hücreler yuvarlak ve değişik boyutlardadır.[22]

Serebral korteksin tabakaları

Nöronların yoğunluğu, tipleri, aksonların seyri kortekste farklılık gösterdiği için, histolojik kesitlerinde tabakalı bir görünümü vardır. Buna göre altı farklı tabaka tanımlanmıştır.[6,12,16]

1. Moleküler tabaka: Korteksin en yüzeyinde yer alır, hücreden fakirdir ve yoğun bir sinir lifi ağından oluşur.[6,12,16]

2. Dış granüler tabaka: Çok sayıda küçük piramidal ve yıldız hücre bulunur.[6,12,16]

3. Dış piramidal tabaka: Hücre gövdesi büyüklüğü yüzeyden derine doğru artan orta ve büyük boy piramidal hücreler ile az sayıda yıldız hücre içerir.[6,12,16]

4. İç granüler tabaka: Sıkı bir şekilde kümelenmiş yıldız hücrelerden oluşur. Horizontal uzanan miyelinli aksonlar Baillargerin dış çizgisini yapar.[6,12,16]

5. İç piramidal tabaka: Betzin piramidal hücreleri burada gözlenir. Horizontal uzanan myelinli aksonlar Baillargerin iç çizgisini yapar. Orta ve büyük boy piramidal hücre ile az sayıda yıldız hücre içerir.[6,12,16]

6. Multiform tabaka: Korteksin en derin tabakası olup, en çok fusiform hücreler gözlenir. Orta boy piramidal hücreler de yer alır.[6,12,16]

Thalamusdan primer duyu yollarını alan kortikal alanlar özellikle II ve IV. tabakalardaki iyi gelişmiş granüler korteksi oluşturur.[17]

Serebral korteksin fonksiyonel alanları

Serebal kortekste motor alanlar, duyu alanları ve assosiasyon alanları tanımlanmıştır.[12,16]

Duyu bölgeleri

Primer somatik duyu merkezi: Gyrus postcentralis ile lobulus paracentralisin arka kısmında yer alır. Hemisferlerin dış yüzündedir. Broadman'ın 3,1,2 nolu alanlarına karşılık gelir. Primer somatik duyu merkezine thalamusun nucleus ventralis posterolateralis ve nucleus ventralis posteromedialisinden gelen ve vücudun karşı yarımı ile ilgili somatik duyu impulsları ulaşır.[12,16]

Sekonder somatik duyu merkezi: Bu bölge operculum parietaleyi içerir. Aynı taraf thalamustan ve karşı taraf somatik duyu merkezinden impuls alır.[12,16]

Primer görme merkezi: Broadman'ın 17 no'lu alanı olarak bilinen bu bölge lobus occipitaliste yer alır. Afferentlerini corpus geniculatum lateraleden alır.[12,16]

Sekonder görme merkezi: Broadman'ın 18, 19 ve 39 no'lu alanlarını içeren bu bölge, primer görme merkezinden gelen impulsları değerlendirerek, renk tonlarının fark edilmesini, objelerin şeklinin tanımlanmasını, hareket eden objelerin izlenmesini sağlar.[12,16]

Primer işitme merkezi: Broadman'ın 41 no'lu alanı olarak bilinen bu bölge, gyri temporales transverside yer alır. Afferentlerini corpus geniculatum medialeden alır.[12,16]

Sekonder işitme alanı (işitme assosiasyon bölgesi): Broadman'ın 22 no'lu alanı olarak bilinen bu bölge, sulcus lateraliste primer işitme alanının arkasında ve gyrus temporalis superiorda yer alır. İşitilen kelimelerin anlamlandırılması ile ilgilidir.[12,16]

Tat merkezi: Broadman'ın 43 no'lu alanı olarak bilinen bu bölge, operculum parietalede yer alır. Afferentlerini thalamusun nucleus ventralis posteromedialisinden alır.[12,16]

Motor bölgeler

Primer motor bölge: Broadman'ın 4 no'lu alanı olarak bilinen bu bölge, gyrus precentralis ile lobulus paracentralisin ön kısmında yer alır. Bu bölge, vücudun belirli bölgelerine hareket yaptıran impulsları üretir.[12,16]

Premotor bölge: Hemisferlerin dış yüzünde ve Brodman'ın 6 no'lu sahasının alt kısmında yer alır. İstemli motor hareketlerin başlatılmasında ve planlanmasında etkin olduğu düşünülmektedir.[12,16]

Yardımcı motor bölge: Hemisferlerin medial yüzünde yer alır ve Broadman'ın 6 no'lu sahasının üst kısmına denk gelir. Motor hareketin planlanması ve başlatılması ile ilgilidir.[11,15]

Frontal göz sahası: Broadman'ın 8 no'lu sahasının alt kısmında ve premotor bölgenin önünde yer alır. Bu bölge gözlerin istemli hareketlerini kontrol eder. [12,16]

Motor konuşma merkezi: Broadman'ın 44, 45 no'lu sahalarında ve lobus frontaliste yer alır. Dominant hemisferdedir.[12,16]

Dominant hemisfer: Bazı fonksiyonların oluşmasında sağ veya sol hemisferden ön planda olanına "dominant hemisfer" denilir. Kişinin sağ veya sol elini kullanması dominant hemisfere bağlıdır.[12,16]

Assosiasyon bölgeleri: Duyuların entegre edildiği ve motor hareketlerin planlandığı yerlerdir.[12,16]

Serebral korteks hasarında gözlenen durumlar

Beyin lezyonları, prosopagnosia olarak bilinen yüz tanıma bozukluğuna neden olabilir.[17] Beyin görüntüleme yöntemleri yüz tanıma sırasında her iki hemisferin aktif olduğunu, ancak sağ hemisferin daha özel bir rol oynadığını göstermiştir.[13]

Primer görme merkezi lezyonlarında, görme kayıpları ortaya çıkarken, sekonder görme merkezi lezyonlarında nesneleri tanıma yeteneğinde kayıp gözlenir.[12,16]

Aphasia, lisanın anlama veya kullanılmasındaki bozukluk ya da her ikisinin birlikte görüldüğü bir durum olabilir.[17] Lisan konusunda hem sağ eli hem de sol eli baskın olanlarda sol hemisferin baskın olduğu gözlenmiştir. Sağ elini kullananlarda sağ hemisfer lezyonlarına bağlı aphasia oldukça seyrektir.[21]

Brodman'ın 44 ve 45 no'lu motor konuşma alanını etkileyen lezyonlarda motor aphasia, dominant hemisferdeki 22 no'lu alanın harabiyetinde ise duyu tipi aphasia gözlenir. Bu iki merkez arsındaki bağlantıyı sağlayan fasciculus arcuatus lezyonlarında ise, iletim tipi aphasia ortaya çıkar.[12,16]

Primer motor korteks hasarı, kontralateral ekstremitelerin paralizisine yol açarken, sekonder motor alan harabiyeti sadece bir miktar güç kaybına neden olur.[12,16]

Primer somatik duyu alanının hasarında iki nokta ayrımı, pozisyon, vibrasyon gibi duyuların algılanmasında bozukluklar gözlenir.[12,16]

KAYNAKLAR

1. Ariëns-Kappers CU. The phylogenesis of the paleocortex and archicortex compared with the evolution of the visual neocortex. Arch. Neurol. Psychiatry 1909; 4: 161-173.
2. Baillarger JGF. Recherches sur la structure de la couche corticale des circonvolutions du cervau. M_em. Acad. R. M_ed. 1840; 8: 149-183.
3. Brodmann K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth, Leipzig, English translation by LJ Garey Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex. Imperial College Press, London,1999.
4. Campbell AW. Histological studies on the localization of cerebral function. University Press, Cambridge, 1905.
5. Elliot Smith G. A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship to the cerebral sulci. J Anat (Lond) 1907; 41:237-254.
6. Eşrefoğlu Mukaddes. Özel Histoloji. İstanbul Tıp Kitabevi.2. baskı. 2016; 274-277.
7. Filimonoff, IN. A rational subdivision of the cerebral cortex. Arch. Neurol. Psychiatry 1947; 58: 296-311.
8. Glasgow SD. and Chapman CA. Local generation of thetafrequency EEG activity in the parasubiculum. J. Neurophysiol 2007; 97: 3868-3879.
9. Insausti R, Muñoz-López M, Insausti AM, Artacho-Pérula E. The Human Periallocortex: Layer Pattern in Presubiculum, Parasubiculum and Entorhinal Cortex. A Review.Front Neuroanat 2017; 11(84): 1-10.
10. Miller JF, Fried I, Suthana N, Jacobs J. Repeating spatial activations in human entorhinal cortex. Curr. Biol. 2015; 25: 1080-1085.
11. Palomero-Gallagher N, Zilles K. Cortical layers: Cyto-, myelo-, receptor- and synaptic architecture in human cortical areas, NeuroImage 2017; 1-26.
12. Snell RS. Klinik Nöroanatomi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2011; 8:284-302.
13. Sorger B, Goebel R, Schiltz C, Rossion B. Understanding the functional neuroanatomy of acquired prosopagnosia. Neuroimage 2007; 35:836-852
14. Stephan, H. Allocortex. Berlin: Springer, 1975.
15. Suthana NA, Donix M, Wozny DR, Bazih A, Jones M, Heidemann R M, et al. High-resolution 7T fMRI of human hippocampal subfields during associative learning. J Cogn Neurosci 2015; 27: 1194-1206.
16. Taner D. 2008. Fonksiyonel Nöroanatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.7.Basım 2008; 255-273.
17. Donkelaar HJ. Clinical Neuroanatomy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011; 711-793.
18. Vogt O. Zur anatomischen gliedwrung des cortex cerebri. J Psychol Neurol 1903; 2: 160-180.
19. Vogt O. Die myeloarchitektonische Felderung des menschlichen Stirnhirns. Journal fuŕ Psychologie und Neurologie 1910; 15: 221-232.
20. Von Economo C, Koskinas GN (1925) Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Springer, Heidelberg, English translation by LC Triarhou. Atlas of Cytoarchitectonics of the Adult Human Cerebral Cortex. Karger, Basel, 2008.
21. Zangwill OL. Two cases of crossed aphasia in dextrals. Neuropsychologia 1979; 17:167-172.
22. Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K. Cytoarchitecture and Maps of the Human Cerebral Cortex. Elsevier Amsterdam ISBN: 9780123970251. BrainMapping Encyclopedic Reference 2015; 115-136.

9

Hipokampus

Gökşin Nilüfer Yonguç, Esat Adıgüzel

Giriş

Bu bölümde hipokampusun yapısal ve fonksiyonel özellikleri ele alınacak, konunun bütünlüğü kaybolmayacak ölçülerde tarihsel süreçteki bilgi birikimine de atıf yapılmaya çalışılacaktır.

Telensefalon loblarının dış kısmını oluşturan korteks, yani gri madde yapısı her ne kadar uniform gibi atfedilse de hücre mimarisi açısından loblar arasında oldukça belirgin farklılıklar gösterir. Temporal lobun medialindeki hipokampus, prepiriform korteks, unkal semilunar gyrus, parahipokampal gyrus gibi kortikal yapılar buraya özgü biçimde üç tabakalıdır. Bu bölümün konusu olan hipokampus lateral ventrikülün alt boynuzunun tabanında uzanır.[1-3] Bu yapı embriyolojik gelişim sırasında aldığı özel şekli nedeni ile denizatına benzetildiği için "hippocampus" olarak adlandırılmıştır.[11] İlk defa 16. yüzyılda Julius Caesar Aranzi (veya Arantius, 1587) tarafından terim olarak kullanılan hipokampusun fonksiyonel önemi ancak limbik sistem içinde değerlendirilmesi ile anlam kazanmıştır.[5,6] Hipokampus ile ilgili ilk belirgin çizimler Bartolomeo Eustachio'nun (veya Eustachius, 1552) çizimlerinde yer almasına rağmen bu çizimler 1714'de Lancisi tarafından yayımlanıncaya kadar karanlıkta kalmıştır.[1,7] Vicq d'Azyr'in (1786) çizimleri de önemli detaylar içermektedir.[1,7]

Limbik sistem ile ilgili ilk tanımlamayı yapan Paul Brocca hipokampusun da içinde olduğu bu yapıları lob olarak tanımlamış, "le grand lobe limbique" terimini kullanmıştır. Ancak 1878'de yapılan bu tanımlama 1936'da James Papez'in fizyolojik çalışmaları ile ortaya koyduğu fonksiyonel açıklamalara kadar fonksiyonellik kazanamamıştır.[5,6]

Hipokampusun kısa ve uzun erimli belleğin oluşmasının yanı sıra yön tayini ve konumun farkındalığından sorumlu uzamsal (veya bazı kaynaklarda yazdığı üzere uzaysal) bellek ile ilişki olduğu kesin olarak bilinmektedir.[8,9,10,1-14] Diğer bir deyişle, kişinin deneyimlerindeki birbiri ile ilişkilendirilen ögeler ve olayların uzamsal bir çerçevede saklanmasında en önemli rolü oynayan çekirdek yapıdır. Bu yapılar arasındaki karmaşık ve karşılıklı bağlantılar, fonksiyonların ayırt edilebilmesi için araştırmaya açık konulardır.[8,12] Bir tür bilişsel haritalandırma yapan hipokampusun fonksiyonu ile ilgili tanımlama

daha detaylı ve başka biçimlerde de yapılabilir. Ancak bu bölümde hipokampusun yapısı üzerinde yoğunlukla durulacaktır. Fonksiyonu üzerinden yapılan tartışmalar ve ortaya atılan teoriler bellek ve öğrenme gibi oldukça geniş bir alanı ilgilendirdiği için kısa bilgilerin ötesine geçilmeyecektir.

Terminoloji:

Yüz yılı aşkın süredir yapılan bilimsel çalışmalara ve yazılan makalelere rağmen bu konudaki terminoloji kullanımında yine de yalın bir terminoloji ortaklığı sağlandığı söylenemez.[4] O yüzden hipokampus ve formatio hippocampi gibi iki farklı alan tanımı söz konusudur. Gyrus dentatus ve gerçek hipokampus (hippocampus proper, Ammon boynuzu) olmak üzere iki kısımdan oluşan hipokampusa, bağlantıları esas alınarak subikular kompleks ve entorhinal korteks de dahil edildiği zaman ortaya çıkan fonksiyonel yapı bütünlüğüne "formatio hippocampi" adı verilir. Bu klasik tanımlamaya göre formatio hipokampi; gyrus dentatus, hippocampus proper, subiculum, presubiculum, parasubiculum ve entorhinal korteksi kapsamaktadır.[1-3,11]

Bir fikir vermesi açısından günümüzde de modern baskıları devam eden, Henry Gray tarafından 1858'de ilk baskısı yayımlanan anatomi kitabındaki terminolojik değişim ele alınacak olursa hipokampus ile ilgili terminolojinin evrilmesindeki süreç daha iyi anlaşılabilir.[15] İlk baskılarda hipokampus terminolojisi bu günün tanımlamalarının yanı sıra "gyrus hippocampalis, hippocampus major, hippocampus minor" gibi terimleri de içermektedir. Hipokampusun lateral ventrikül alt boynuzu tabanında meydana getirdiği kabartı "gyrus hippocampalis" olarak tanımlandığı eski baskılarda, hipokampus proper ise "hippocampus major" olarak tanımlanmıştır. "Hippocampus minor" ise günümüzde calcar avis olarak adlandırılan lateral ventrikül arka boynuzunun yan duvarında yer alan kabartı için kullanılmıştır. Şunu açıklamak gerekir ki eski sürümlerde de bu tanımlamaların yanında bu gün tercih edilen terminolojiye de yer verilmektedir. Burada "calcar avis" gibi fonksiyonel açıdan hipokampus veya ilişkili olduğu limbik sistem yapıları ile hiçbir fonksiyonel bütünlüğü olmayan bir yapıya "hippocampus minor" denilmesinin altında sadece morfolojik benzerlik yatmaktadır. Calcar avisin "hippocampus" olarak anılması günümüz fonksiyonel nöroanatomi yaklaşımına uygun olmadığı, özellikle öğrenci eğitimi açısından karışıklığa yol açabileceği açıktır, bu nedenle de bu terim daha az kullanılmaktadır.[11,15] Bir diğer terim de gyrus dentatus için kullanılan "fascia dentata" terimidir. Yapının bir "fasya" olmadığının anlaşılmasından dolayı giderek daha az kullanılmasına rağmen yine de bazı kaynaklarda bu ifade ile karşılaşmak mümkündür.[15]

Bir diğer terminolojik tartışma da beyin dokusunun histolojik yapısı ile ilgilidir. Pallium olarak da adlandırılan serebral korteksin tabakalı yapısı allokorteks (heterojenik korteks) ve neokorteks (izokorteks) olmak üzere iki farklı bölüme ayrılmaktadır. Şimdilerde modern evrim çalışmalarının pek de desteklemediği bu yaklaşımla, aslında bir tabaka hücre içeren ve diğer katmanlar ile üç tabakalı olan allokorteks yapısı da kendi içinde ayrılıp evrimsel olarak daha eski kabul edilerek piriform kortekse "paleokorteks", hipokampusun korteksine de ise "arkikorteks" denmiştir.[1,2,16,17] Altı tabakalı izokorteks yapısı da neokorteks olarak nitelenmektedir. Sadece memeli beyninde gelişmiş olarak bulunan neokorteksin yanı sıra, hipokampus gibi yapılar memelilerde de diğer canlılarda da varlığını ve fonksiyonunu benzer şekilde sürdürmektedir.[15] Bu farklı sayıda tabakalı beyin yapılarının birbirine geçiş bölgeleri ise jukstallokorteks veya mezokorteks olarak adlandırılır. Kronolojik olarak beyinde eski ve yeni yapılar olduğu kanıtlanmamış olsa da bu terminoloji kitaplarda yer almaya bir süre daha devam edecek gibi görünmektedir.[1,2,3,11,12,17]

Hipokampusun yerleşimi:

Oldukça karmaşık olan hipokampusun yapısını ve yerleşimini anlamak şekil veya fotoğraf olmadan zordur. Ancak bu kitabın formatı gereği şekil olmaksızın hipokampusun yerleşimi tarif edilmeye çalışılmıştır. Okuyucunun konuyu daha iyi kavrayabilmesi için referans listesindeki kaynaklara ulaşarak özellikle görseller üzerinden hipokampusun yerleşimi ve yapısını anlamaya çalışması daha sağlıklı olacaktır. Genel hatları ile bakılacak olursa sağ ve sol hipokampus arasında karşılıklı ayna görüntüsü gibi yerleşimin dışında önemli bir anatomi fark olmadığı gibi cinsiyetin de kaba anatomik yapı açısından bir fark yaratmadığı söylenebilir. Hipokampus proper ve gyrus dentatus olmak üzere

iki laminadan oluşan hipokampusun başından kuyruğuna kadar her seviyesinden alınacak kesitlerde aynı formun devam ettiği görülür. Gyrus dentatusun dış yüzünde görülen diş benzeri çıkıntılar yani dentikülasyonun nedeni gelişim sırasındaki etkiler olabilir.[1,2,11] Diğer vertebralılar ile karşılaştırıldığında insan telencephalonu diğer türlere göre aşırı büyümüş olduğundan, hipokampusun konumlamasında farklılık görülür. Örneğin sıçan hipokampusu koronal düzlemde yerleşim gösterirken insanda horizontal düzleme daha yakın yerleşimli olup, sıçandaki konumunun yatay düzlemdeki ayna görüntüsü gibi bulunmaktadır.[1] Bu yüzden sıçan ile deneysel çalışacak araştırmacıların, beyin morfolojisinin iki tür arasındaki farklılığını anlayacak düzeyde karşılaştırmalı anatomi öğrenmesi yerinde olur.[16,17]

Serebral hemisferlerin medialinde yer alan limbik lob yapılarının bir bölümü olan hipokampus, subiculum ve medial gyrus parahipokampalise paralel olarak lateral ventrikülün alt boynuzunun tabanında yerleşmiştir. Arka kısmı daralarak ventrikül boşluğuna kavisli şeklini verecek şekilde açıklığı yukarı bakan bir kıvrım gösterir. Ventrikülün ucuna doğru genişleyen ön kısmı pençe gibi görünen çıkıntılara sahip olduğu için "pes hippocampi" olarak adlandırılır.[1,2,11] Ventrikülün içinden bakıldığında üzeri epandim tabakası ile örtülü olan hipokampusun corpus mamillare ve septal alanla bağlantısını sağlayan liflerin oluşturduğu alveus, yukarı doğru ventrikül eğimine uygun olarak kıvrılır ve fimbriayı oluşturur. Her iki hipokampusdan kalkan fimbria yapıları 3. ventrikülün tavanına doğru uzanırken bir araya gelerek fornixi oluştururlar ve birbirlerine doğru yaklaşarak birleşirler. O yüzden beyin hemisferleri median düzlemde kesilerek birbirinden ayrılacak olur ise 3. ventrikülün tavanında fornixin sagittal olarak kesilmiş yüzü görünür.[11]

Daha iyi anlaşılması bakımından hipokampus üç kısma ayrılır; ön parça (veya baş, caput), orta parça (veya gövde, corpus), arka parça (veya kuyruk, cauda). Toplamda 4-4.5 cm uzunluğunda olan bu yapının en geniş yeri baş kısmı (1.5-2 cm) olmak üzere ortalama genişliği 1 cm'dir.[2,11] Hipokampusun gövdesinin lateral ventrikül alt boynuzunun tabanını oluşturan bölümü derin veya intraventriküler parça olarak adlandırılır, üzerinde ışınsal olarak dağılan birçok subependimal ven bulunmaktadır. Ventrikül tabanı boyunca eminentia collateralis dıştan, fimbria ise içten bu parçayı sınırlar. Ventrikülün tavanını oluşturan stria terminalis, nucleus caudatusun kuyruğu ve temporal stem olarak adlandırılan, ventrikül ile sulcus temporalis superiorun tabanı arasında uzanan beyaz cevher yapısı ise intraventriküler hipokampus bölümünün üstünde uzanır. Ventrikülün içindeki plexus coroideus ise ventrikül duvarlarını oluşturan bu yapıların arasında bulunur.[1,11] Hipokampus gövdesinin yüzeyel veya ekstraventriküler bölümü ise temporal lobun medialinde çok dar bir alandan görülebilir. Bu alanda gyrus dentatusun dışardan görünen kenarı margo denticulatus olarak adlandırılır. Margo dentikulatus arkaya doğru uzanır ve fasciola cinerea adını alır. Dışındaki yaklaşık on beş çıkıntı sayesinde kolaylıkla ayırdedilebilen bu dentikulasyon sadece gelişmiş primat türlerine özgüdür.[1,2,17] Margo dentikulatusun unkusa yakın ucunda sulcus hipokampalis superficialis alttan, fimbriodentat sulkus ise üstten bu yapıyı sınırlar. Önde subiculumu margo denticulatusdan ayıran sulcus hipokampalis superficialis, arkaya doğru fasciola cinereanın altında seyreder ve bu yapıyı Andreas Retzius girusundan ayırır. Andreas Retzius'a atfedilen bu gyrus aslında CA1'in kortikal yüzeyde oluşturduğu kabartı iken, gyrus fasciolaris de CA3'ün kabartısıdır. Kısaca Giacomuni bandı (aşağıda bahsedilecek), margo denticulatus ve fasciola cinerea da gyrus dentatusun korteks yüzeyinde oluşturdukları kabartılardır.[1-3,6,11] Bu yapılar fissura transversa cerebrinin lateral parçasının dip kısmında bulunurlar. Diğer bir adlandırma ile cisterna ambiensin lateral çıkmazlarını oluştururlar.

Hipokampus başının "pes hippocampi" veya "digitationes hippocampi" parçası ventrikülün tabanında yer alırken, unkal parçası ventrikül dışında bulunur. İntraventriküler bölümde görülen çıkıntılar (digitationes) ekstraventriküler bölümde de görülür, bu çıkıntıları Retzius (1896) tarafından eksternal digitasyonlar olarak tanımlamıştır.[1,2] Lateral ventrikülün temporal boynuzunun ön kısmında plexus choroideus bulunmadığı için açılmış ventrikül tabanında intraventriküler digitatyonları rahatça görmek mümkündür. Temporal lobun ucuna doğru uzayan ventrikül uzantısı unkal resessus olarak adlandırılır ve burada amigdalanın ventrikül duvarında uzanan bazal ve lateral nukleusları hipokampus başının üzerini kaplar.[1,2,11] Hipokampus başının ventrikül dışında kalan unkal parçası unkusun poste-

rior segmentininin bir bölümünü oluşturmaktadır. Unkusun anterior segmenti ise piriform loba aittir. Hipokampus ve subiculumun oluşturduğu arka segment, unkal sulkus ile parahipokampal gyrustan ayrılır. Bu bölümün alt yüzü ancak burayı örten parahipokampal gyrusun kaldırılmasından sonra görülebilir. Unkusun üzerinde yer alan sulcus hipokampalisin superfisial bölümünden arkaya doğru sırası ile Giacomini bandı, hipocampusun eksternal digitasyonu ve unkal apeksi içerir. Esas olarak Giacomini bandı gyrus dentatusun unkus üzerinde yapmış olduğu çıkıntıdır, bu yapının önünde yer alan sulcus hipokampalis superficialisin derine doğru uzanan vestigeal parçası, embriyolojik katlanmanın da sınırını işaret etmektedir. Bu nedenle bu sulkusun vestigeal parçasına komşu olan yapılar gerçekte yüzeyelde olan yapılardır, ancak kıvrılıp katlama sonucunda derinde kalmışlardır.[1,2,11,17]

Hipokampal alanın hücresel mimarisi:

Hipokampusun hücresel mimarisi ile ilgili olarak ilk önemli veriler Camillo Golgi'nin (1843-1926) ve Santiago Ramón y Cajal'ın (1852-1934) Golgi tarafından geliştirilen boya tekniği ile boyanmış kesitlerden elde edilen mikroskop görüntülerine ait özgün çizimlerdir. Bu çizimler günümüz teknolojisi kullanılarak elde edilen görüntülere yakın ayrıntıda çizilmiştir. Golgi'nin kendisi de bu bölgeye ait hücreleri gayet iyi tanımlayan çizimler yapmasına rağmen Cajal'ın çizimleri daha gerçeğe yakın ve bilimsel alanda daha çok dikkat çeken çizimlerdir. Aynı dönemde yaşamış olan bu bilim insanları Nobel Ödülünü de paylaşmış olmalarına rağmen, Golgi sinirlerin devamlı bir ağ olduğunu, Cajal ise sinirlerin devamlı değil aralarında bağlantılarla (sinaps kavramı henüz bilinmediği için) ilişki kurduklarını ileri sürmüştür.[2,5]

Hipokampus yapısı beynin diğer kortikal (veya pallium) alanlarından hem üç tabakalı olması, hem de gelişim sırasında gyrus dentatusun gösterdiği sıra dışı katlanma nedeni ile farklılık gösterir. Gelişim sırasındaki palliumun koronal kesitinde medial kenarın (distalden proksimale doğru sıralı olarak gyrus dentatus, hipokampus, subiculum ve parahipokampal gyrusu oluşturacak bölümler) lateral ventrikülün alt boynuzunun tabanına doğru kıvrıldığı görülür. Her iki temporal lobun medialinde birbirine bakan, S harfine benzer kıvrılma sonucu gyrus dentatus subiculumun başlangıcına yaslanarak aralarında "sulcus hippocampalis" adı verilen oluğu oluştururlar, bu oluğun yüzeyel parçası dışardan görünürken, derin (vestigeal) parçası ancak kesitlerde görülebilir.[1,2,11,12] Gyrus dentatusun gelişim sırasında bir devamı olduğu cornu ammonisden ayrılıp ikinci bir lamina gibi bu yapının kenarına konveks bir şekilde konumlanması sonucu hipokampusun kesitlerinde cornu ammonis ve gyrus dentatus birbiri içine geçmiş karşılıklı iki C harfi gibi görünürler. Bu halin tüm hipokampus boyunca devam etmesi nedeni ile herhangi bir seviyeden yapılacak hipokampus kesiti benzer görüntünün elde edilmesine neden olur.[1,2]

Hipokampus, öncelikli olarak bir tip temel nöronun oluşturduğu orta tabaka ve bu tabakanın derininde, yüzeyelinde bulunan ara nöronların oluşturduğu üç tabakalı kortikal yapının bir örneğidir. Üç tabakalı yapının orta tabakasında temel nöronlar yoğunlaşmış oldukları için ışık mikroskobunda bu tabaka gayet net olarak ayırdedilebilir. Serebral korteksin altı tabakalı yapısında ise tabakaların ayrımı bu kadar rahat değildir. Entorhinal korteksin altı tabakalı kompleks yapısından hipokampusun arkikorteksine geçişi hipokampusun koronal kesitlerinde görmek mümkündür.[1,2,5,11] Bu geçiş alanlarında tabakalanma sayısı altı ile üç tabaka arasında geçiş gösterir.

Lorente de No (1934) hipokampus properi Cornu Ammonis'e atfen CA kısaltması ile adlandırmıştır ve CA1-4 numaralandırması ile dört bölgeye ayırmıştır. Subicular alanı da cornu ammonisden entorhinal kortekse doğru prosubiculum, subiculum, presubiculum ve parasubiculum, olarak yine dört bölgeye ayırmıştır.[11] Bu yaklaşıma göre hipokampus poroperin horizontal kesitlerinde C harfi gibi görünen yapısının gyrus dentatusdan uzak olan uç (regio superior) bölümüne CA1, gyrus dentatusa yakın olup hilumuna doğru sokulan (regio inferior) bölümüne ise CA2-3 denmiştir. İnsan dışındaki vertebralılarda bu durumun yerleşimden dolayı farklılık göstereceği, sıçan gibi hayvanlarla araştırma yapacak araştırmacıların dikkate alması gereken önemli bir durumdur.[17] Tartışmalı olan bir konu CA3 ve CA2 bölgelerinin benzer olmasıdır. CA2 bölümü CA3'ün hücre yapısı açısından birbirinden ayrılamayan bölümler olmasına rağmen bağlantı farklılıkları vardır. Gyrus dentatusdan mossy lifler alan

CA3'ün aksine CA2 bu bağlantıya sahip değildir.[1,2,23] Bu alanların bağlantı özelliklerine aşağıda kısaca değinilmiştir.

Bu alanların adlandırılmasında hücre yapısından çok patolojik durumlardaki özelliklerinden dolayı bazı eponimler de kullanılmaktadır. Örneğin CA1 bölgesi bazı patoloji kaynaklarında "Sommer Sektörü" olarak da adlandırılır. Bu bölgenin idiopatik epilepsi ve bazı zehirlenmeler gibi durumlarda zedelenmeye karşı daha hassas olduğundan şüphelenilmektedir.[1,11,18,19] Örneğin kronik epilepside 200 yıl önce bile tanımlanmış olan hipokampal sklerozis özellikle CA1 bölgesi olmak üzere, CA4 (veya hilus), CA3 bölgesinin yanı sıra subiculum bazı bölgelerini kapsamaktadır. Bu hastaların yaklaşık yüzde ellisinde gyrus dentatusun da hücre kaybına uğradığı bilinmektedir.[20] Diğer alanlarla ilgili olarak da kullanılan terimler vardır, örneğin CA3 bölgesi için "resistant sector" veya Spielmeyer sektörü, gyrus dentatusun hilum bölgesi için "CA4 Bratz" terimlerinin kullanıldığı kaynaklara rastlamak mümkündür.[1,21]

Kısaca hücresel özelliklere bakılacak olursa Cornu Ammonis'in koronal kesitlerinde piramidal hücreler açısından heterojen bir yapıya sahip olduğu görülür. Lorente de No'nun adlandırmasında da temel aldığı bu farklılıklar türler arasında da fark gösterir, örneğin CA1'deki piramidal hücre tabakası sıçanda dar iken insanda geniştir. İnsandaki CA1 iki alt tabaka içerir, bunlardan birkaç piramidal nöron içeren stratum profundum derindedir ve stratum oriens ile temas halindedir, yüzeyelde olan stratum superficiale diğerine göre daha çok hücre barındırır.[1,8,16,22] CA2 ise geniş oval ve yoğun dizilimli hücre gövdelerinden oluşan dar stratum piramidale tabakası ile daha geniş dizilimli hücrelere sahip CA1'den rahatlıkla ayrılır. CA3 gyrus dentatusun konkav açıklığına doğru uzanan dirseklenmeyi yapar, hücre yapılanması piramidal tabakada CA2'ye benzer, ancak yoğunluğu biraz daha azdır. CA3'ün karakteristik özelliği yukarda da bahsedildiği gibi gyrus dentatusdan başlayıp stratum radiatum ve stratum piramidale arasında seyreden, stratum lucidumu oluşturan miyelinsiz mossy (veya yosunsu) liflerin burada sonlanmasıdır. Stratum lucidum tabakası sadece CA3'e ait olması nedeniyle tipiktir.[2,11] CA3'ün bu tabakası ayrı tutulmak kaydı ile yukarda da belirtildiği gibi sulcus hipokampalisin derin (vestigeal) parçasına komşu olan yüzeyel tabakadan ventrikül içine yani derine doğru sıralanacak olursa, hipokampus proper tabakaları; stratum moleculare, stratum lacunosum, stratum radiatum, stratum pyramidale ve alveusdan oluşmaktadır. Gyrus dentatus ise yine aynı yönelimle stratum moleculare, stratum granulosum ve polimorfik (hilus veya CA4) tabakadan oluşmaktadır.[1,2,11] CA yerine bazı kaynaklarda H1-10 kısaltması (hipokampusun H'si) ile yapılan numaralandırmalar da vardır. Bu ismlendirmeye göre kriter olarak fonksiyonel bağlantılar alınmıştır. Genel olarak CA kısaltması ile yapılan adlandırma kullanıldığı için burada H ile yapılan adlandırmaya yer verilmemiştir.

Hipokampus bağlantıları:

Tek yönlü ve buraya özgü olan bağlantıların tanımlanması ilk başlarda "trisinaptik çevrim" olarak isimlendirilmiştir. Bu kavrama göre üç noktada sinaps oluşmaktadır; entorhinal korteksten gyrus dentatusa olan yolağın uluşturduğu 1. sinaps, dentat gyrusdan CA3 bölgesine olan yolağın oluşturduğu 2. sinaps ve CA3 bölgesinden CA1 bölgesine olan yolağın oluşturduğu 3.sinaps. Aslında bu üçlü devre hippokampal bağlantıların sadece bir bölümünü oluşturmaktadır.[1,9,10] Yeni bilgiler subikulumun subkortikal alanlara, entorhinal korteksin de neokortekse projekte olan yapılar olduğunu doğrulamaktadır. Ancak trisinaptik yaklaşımın önemsenmesinin altındaki neden tarihsel olarak hipokampus fonksiyonlarının ortaya konulmasında önemli bir yerinin olmasıdır.[1,11,22,23] Temel olarak hipokampusun afferentlerinin giriş kapısı gyrus dentatusdur. Gyrus dentatusun belli başlı afferentlerinden entorhinal korteksten başlayan liflere perforan yolak adı verilir ve bu projeksiyon da tek yönlüdür.[1,2,8,22] Entorhinal korteksin formatio hipokampalisin bölümü olarak kabul edilmesinin altında bu gerçek yatar. Ancak hipokampustan farklı olarak entorhinal korteks üç tabakalı değildir. Göz önüne alınan kriterler açısından burada kullanılan terminolojinin kabul görmediği literatür bilgileri de bulunmaktadır. Bazı yazarlar tek yönlü bağlantıyı anahtar tanımlayıcı olarak kabul ederek entorhinal korteks, presubiculum ve parasubiculum alanlarını formatio hipokampalise dahil ederler, bazen de subiculum, presubiculum ve parasubiculum yapılarını "subiculer kompleks" olarak adlandırırlar.[1,2,5,8]

Gyrus dentatusun temel tabakası olan granüler tabakadaki granüler hücrelerin bazal dendritleri polimorfik tabaka yani hilus içinde uzanarak CA3'te sonlanan stratum lucidumu oluşturur. Gyrus dentatusun polimorfik tabakasını CA3'ün parçası gibi kabul eden bazı yazarlar burayı CA4 diye adlandırırken, polimorfik tabakanın nöronlarının sadece gyrus dentatusa projekte olması gerekçesiyle polimorfik tabakanın gyrus dentatusun derin tabakası olduğunu da iddia eden yazarlar da vardır.[11,22] Tek yönlü bağlantı formatio hipokampalisin CA3'ten CA1'e ve CA1'den subiculuma olan diğer intrinsik bağlantıları için de geçerlidir. Bazı CA3 hücreleri gyrus dentatusun derinine veya polimorfik tabakasına kollateral aksonlar gönderse de bu aksonlar granüler hücreleri innerve etmezler.[1,2,23] Benzer şekilde Kortikokortikal bağlantıların çoğunun resiprokal olmasına rağmen formatio hipokampalisteki yapılar için tek yönlü bağlantı temel prensip olarak kabul edilir.

Gyrus dentatusun granüler hücrelerinden afferenler alan CA3'ün pyramidal hücreleri ve bu afferentleri almayan CA2'nin pyramidal hücreleri tek yönlü olarak hipokampusun bütün bölümlerine çeşitli derecede projekte olur, CA3'ün, CA3 ve CA2'ye projeksiyonları, assasiaosyonal bağlantılar; CA3'ün CA1'e projeksiyonları, Schaffer kollateralleri olarak adlandırılır.

Hipokampus properin piramidal nöronlarından ve subiculumdan başlayan aksonlar ventriküler yüzeyde alveus adı verilen tabakayı meydana getirirler.[14,22,23] Bu lifler subkortikal sonlanma alanlarına veya kontralateral formatio hipokampalise doğru seyrederler, hipokampusun yüzeyinden uzanırken tedrici olarak artarlar, hipokampusun üzerinde dışardan da görülen fimbria hipokampiyi oluştururlar. Fimbria hipokampi arkada crus fornicis olarak devam eder.[1,2,11] Fornix içinde seyreden aksonlar corpus mamillare ve septal nükleuslarda sonlanırlar. Bazı lifler ise her iki forniksin 3.ventrikül tavanında birleştiği yerde çapraz yaparak karşı hemisferdeki corpus mamillare ve septal nükleuslara giderler.

Bağlantıların karmaşık ve yaygın olması nedeni ile hipokampusun dışındaki limbik sistem yapılarının bağlantıları göz önüne alınmadan hipokampus fonksiyonuna yönelik bağlantı temelinde yorum yapmak zor olacaktır. Ancak bu kitap bölümünün hipokampus ile sınırlı olması nedeni ile limbik sistem bütünlüğü içindeki bağlantıların konu edilmesi içeriğin ana konu dışına çıkmasına sebep olacağından burada ayrıntılı bağlantılara yer verilmemiştir.

Hipokampus hasarında insanda ortaya çıkabilecek durumlar:

Papez'in hipokampusun emosyonel fonksiyondaki rolü üzerine 1937'de yapmış olduğu yorum Heinrich Klüver ve Paul Bucy'nin yaptıkları deneylerle desteklenmiştir.[5,24] Bu deneyde temporal lobun çıkartılması ile gözlenen davranış değişiklikleri bu gün de Klüver-Bucy sendromu olarak adlandırılmaktadır. Sanger Monroe Brown (1852-1928) ve Edward Albert Schäfer'ın (1850-1935) daha önce yine maymunlar üzerinde yaptığı deneylerle benzer semptomları saptadıkları da bilinmektedir. Buna rağmen Klüver-Bucy'e atfedilen bu sendromunun fizyopatolojisinin duygusal davranış ve duygudurumu modüle eden kortikal ve subkortikal düzeydeki limbik bağlantıların bozulmasından kaynaklandığı bilinmektedir.[2,24] Klasik deney Rhesus maymunlarında ortaya çıkardığı hiperoralite (yalama, emme, çiğneme hareketleri ile nesnelerin ağıza alınarak incelenmesi, gıda olmayan nesnelerin ağıza alınması), sakinlik, hipermetamorfoz (sürekli etrafı araştırma ve yeni uyaranlara karşı uygunsuz dikkat) gibi kalıcı belirtilerin yanı sıra, diyet değişiklikleri (hiperfaji, pika, koprofaji), değişmiş cinsel davranışlar (otoseksüel, heteroseksüel, homoseksüel) ve duyusal agnozi ("psişik körlük") gibi geçici belirtiler ortaya çıkarmıştır.[24] İnsanda görülen belirtiler de maymundaki ile aynı olmasına rağmen sendromun tam belirtilerinin ortaya çıktığı söylenemez. Sendromun ortaya çıkmasında bahsedilen alanların destruksiyonuna yol açan herhangi bir neden rol oynayabilir.[25]

Birçok hastalıkta, diğer kortikal yapılarla birlikte etkilenmiş hipokampus olmasına rağmen asıl olarak hipokampusun izole olarak tutulduğu hastalık nadirdir.[12,18,31] Korteksi etkileyen her türlü patolojik olayın hipokampusu da etkileyeceği açıktır. Ancak travma, hipoksi veya hipoglisemi gibi durumlara karşı hipokampusun hassasiyeti unutulmamalıdır. Hipokampus tutulumunun kritik olduğu hastalıklar arasında Alzheimer hastalığı ve temporal lob epilepsisi önemli bir yer tutar.[17] Bunların dışında limbik ensefalit ve izole hipokampus sklerozu ile seyreden demans gibi durumlarda hipokampus hasarı

asıl patolojiyi oluşturur.[26,27] Şizofrenide de hipokampus tutulumu artık gösterilebilen bir durumdur. Limbik sistemin tutulumuyla giden ensefalit durumunda kan damarları çevresinde lenfosit toplanması ile seyreden nöronal hücre kayıpları ve gliozis başta hipokampus olmak üzere tüm beyin yapılarının yanı sıra özellikle limbik lob yapılarını tutmaktadır. Kanserle ilişkilendirilen bu patolojinin yol açtığı klinik durum ise etkilenen beyin bölgelerinin genişliği ve fonksiyonuna bağlı olarak değişmektedir.[2] Hipokampusta meydan gelen hücre kaybı ve gliosis hacim azalmasıyla seyretmektedir. Yine de şizofrenide hacim azalmasının hücre kaybından daha çok hücre hacimlerindeki azalmadan kaynaklandığını bildiren çalışmalar da vardır.[28] Yaşlılıkta görülen demanstan da sorumlu tutulan hipokampal sklerozis, mezial temporal epilepside de lobektomi yapılan olguların yarısında görülmektedir.[2,29,30] Alzheimer hastalığında ortaya çıkan hipokampal sklerozun tek başına görülmesi de oldukça nadir görülen bir durumdur.[31] Özellikle temporal lob epilepsisinde görülen skleroz durumu hipokampus dışında amygdala ve entorhinal korteksi de tuttuğu için mezial temporal lob sklerozu olarak da adlandırılır. Nöronal kaybın derecesine göre CA1, CA3 ve CA4'ü tutan skleroz Tip 1, sadece CA1'İ tutan Tip 2, sadece CA4'ü tutan ise Tip 3 hipokampal skleroz olarak değerlendirilir.[30,32] Sadece reaktif gliozis olup, hücre kaybı olmayan veya çok az olan patolojik durum ise "no-hippocampal sclerosis" olarak sınıflandırılır.[32]

Son söz

Anatomik şekli ve yerleşimi açısından bilim insanlarının her çağda ilgisini çekmiş olan hipokampus asıl olarak limbik sistemin bir parçasıdır. Türler arasında, özellikle memelilerde fonksiyon ve yapı olarak türün evrimsel gelişiminden bağımsız olarak benzer yapı ve bağlantı özellikleri göstermesi, fonksiyonlarının yaşama ait önem taşıdığının göstergesidir. Bir sincabın sakladığı cevizlerin yerini bulması gibi bir insanın da işinden çıkıp evini bulması aynı yapının, yani hipokampusun fonksiyonudur. Ancak tek başına hipokampusun bu fonksiyonu yerine getirdiğini iddia etmek mümkün değildir. Hipokampusun tek yönlü bağlantılarının limbik sistem içinde bir çevrimi tamamladığını düşünürsek, hipokampusta oluşacak bir hasar elbette ki bu çevrimin bozulmasına neden olacaktır. Hafıza ile ilişkilendirilecek her olay için gerekli olan bu anahtar yapının önemi bellidir, ancak hafızanın saklanması, koruması ile ilgili alanların da bu yapı kadar önemli olduğu unutulmamalıdır. Her hafızaya atılan veya geri çağrılan "şey" için bu yapıda gerçekleşen fizyolojik olayların kavranması için okuyuculara bu konuya özel ileri sinirbilim araştırmalarının okunmasını tavsiye ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Duvernoy H, Cattin F, Risold PY. The human hippocampus. 4th ed. New York Dordrecht London; Springer; 2013.
2. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. The Hippocampus Book. Oxford Neuroscience Series. USA; Oxford University Press; 2006.
3. Taner D (editör). Nöroanatomi. Ankara; Metu press. 1999.
4. Lewis FT. The significance of the term hippocampus. The Journal of Comparative Neurology 1923; 35(3):213-230.
5. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;7(1):103-12.
6. Riva A, Conti G, Solinas P, Loy F. The evolution of anatomical illustration and wax modelling in Italy from the 16th to early 19th centuries. Journal of Anatomy 2010;216(2):209-222.
7. Pessoa L, Hof PR. From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. The Journal of comparative neurology. 2015;523(17):2495-2500.
8. Bubb EJ, Kinnavane L, Aggleton JP. Hippocampal-diencephalic-cingulate networks for memory and emotion: An anatomical guide. Brain and neuroscience advances. 2017;1(1):1-20 doi:10.1177/2398212817723443.
9. Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, Fried I. Cellular networks underlying human spatial navigation. Nature 2003; 425:184-188 .
10. O'Keefe J, Nadel L. The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford University Press; 1978.
11. Standring S (Ed). Gray's anatomy (39th Ed). London: Elsevier; 2005.
12. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Essentials of neural science and behavior. Connecticut, USA: Appleton & Lange; 1995.
13. Harvey CD, Collman F, Dombeck DA, Tank DW. Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. Nature. 2009;461(7266):941-946.
14. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition. London: Lippincott Williams-Wilkins; 2007. pp:196.
15. Henry F. R. S. Gray. Gray's Anatomy (The Classic First Edition,). New York: Barnes&Noble; 2010.pp:625-633.
16. Stephan H, Evolutionary trends in limbic structures. Neurosci Biobehav Rev 1983;7:367-374.
17. Butler AB, Hodos W. Comparative vertebrate neuroanatomy: Evolution and Adaptation. Second Edition. John Wiley & Sons; 2005.
18. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Research 1982;239(1):57-69.
19. Šimić G, Kostović I, Winblad B, Bogdanović B. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. J Comp. Neurol 1997;379:482-494.
20. Prayson RA. Pathology of Epilepsy. In Perry A , Brat DJ. Practical Surgical Neuropathology, A Diagnostic Approach. London: Churchill-Livingstone; 2010.pp 515-526.
21. Ogren JA, Bragin A, Wilson CL, et al. Three-dimensional hippocampal atrophy maps distinguish two common temporal lobe seizure-onset patterns. Epilepsia 2009;50(6):1361-1370.
22. Schultz C, Engelhardt M. Anatomy of the Hippocampal Formation. In: Szabo K, Hennerici MG (eds): The Hippocampus in Clinical Neuroscience. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2014;34: pp 6-17.
23. Swanson LW, Cowan WM. Hippocampo-hypothalamic connections: origin in subicular cortex, not ammon's horn. Science 1975;89(4199):303-304.
24. Lanska DJ. The Klüver-Bucy Syndrome. Bogousslavsky J (ed): Neurologic-Psychiatric Syndromes in Focus. Part I-From Neurology to Psychiatry. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2018;41: pp 77-89.
25. Caro MA, Jimenez XF. Mesiotemporal Disconnection and Hypoactivity in Klüver-Bucy Syndrome: Case Series and Literature Review. J Clin Psychiatry 2016;77(8):982-8.
26. Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y. Acute limbic encephalitis: a new entity? Neurosci Lett 2006;394(1):5-8.
27. Dutra JR, Cortés EP, Vonsattel JP. Update on Hippocampal Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2015;15(10):67.
28. Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. Am J Psychiatry 1995;152:738-748.
29. Nelson PT, Smith CD, Abner EL, Wilfred BJ, Wang WX, Neltner JH, Baker M, Fardo DW, Kryscio RJ, Scheff SW, Jicha GA, Jellinger KA, Van Eldik LJ, Schmitt FA. Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. Acta Neuropathol 2013;126(2):161-77.
30. Tai XY, Bernhardt B, Thom M, Thompson P, Baxendale S, Koepp M, Bernasconi N. Neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clinical, pathological and neuroimaging evidence. Neuropathol Appl Neurobiol 2018;44(1):70-90.
31. Ala TA, Beh GO, Frey 2ndWH. Pure hippocampal sclerosis: a rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. Neurology 2000;54:843-8.
32. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. Epilepsia 2013; 54: 1315-29.

10

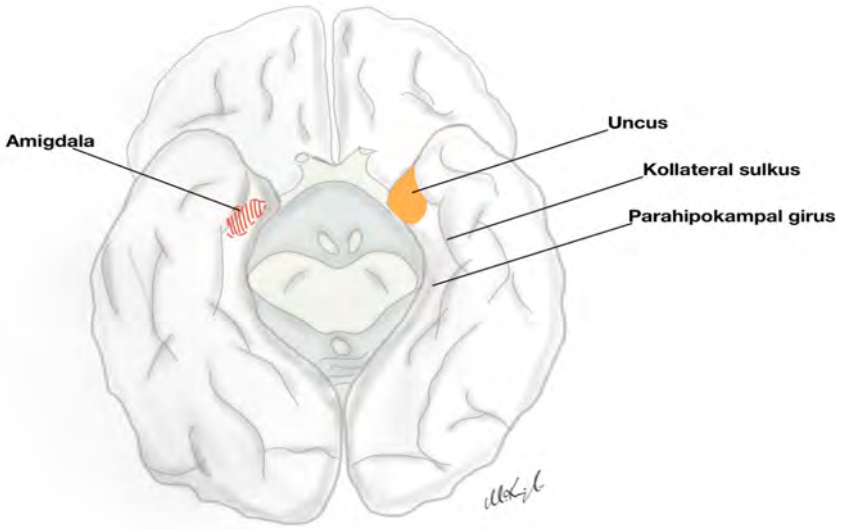
Amigdala

Murat Kocaoğlu, Burak Erol, Erdal Coşkun

Tarihçe

Amigdala, bilateral temporal lobların antero-medialinde yer alan bir grup çekirdekten oluşan anatomik yapıdır. Bademe benzeyen şekline ithafen "amigdala" ismini bu yapıya 19. yüzyılın başlarında Alman fizyolog Burdach vermiştir. İlk anatomik tanımlaması 1867 yılında Meynert tarafından yapılmıştır. Daha sonra 1923 yılında Johnston içerdiği çekirdeklere binaen Amigdala kompleksi terimini kullanmıştır. 1930'lu yılların sonlarına doğru araştırmacılar, amigdala hasarına bağlı olarak korku, beslenme ve cinsel davranışlarda değişikliklerin ortaya çıktığını gözlemlediler. 1955 yılında Terzian ve Dalle tarafından epilepsi cerrahisi amacıyla temporal lobektomi uygulanan bir insanda ilk Klüver-Bucy sendromu bildirilmiştir. 1994 yılında Urbach-Wiethe hastalığı olarak bilinen Lipoid Proteinozis hastalığına sahip bir bayan hastanın korku duyusunu bilmediği fark edildi. "korkusuz kadın" olarak da bilinen hastanın, bilateral amigdala destrüksiyonuna bağlı olarak korku duyusunu çocukluk yaşlarından itibaren kaybettiği açıklandı.

Limbik sistemin bir parçası olan ve duyguların denetiminden sorumlu tutulan amigdala, anterior temporal lob içerisinde parahipokampal girus ve uncus ile yakın komşuluk içerisindedir. Parahipokampal girus temporal lobun bazal ve mezial yüzeyleri arasındaki geçiş alanını yapar. Bu girus temporal lobun anterior ucunda mediale yönelir ve posteriora kıvrılarak unkusu yapar. Temporal amigdala tümüyle unkusun sınırları içerisinde lokalizedir. Bu bölümde amigdalanın posterior bölümü lateral ventrikül temporal boynuzun tavanında ventrikül içine ilerlemiş çıkıntı şeklinde olup hipokampusun başının medial bölümü ile birleşir. Ayrıca, amigdala antero-inferiorda entorhinal alan ile ilişkilidir **(Şekil 1)**.



Şekil 1: Temporal lobun bazal yüzeyi, parahipokampal girus, unkus ve amigdala ilişkisi.

Amigdala kompleksi

Amigdala kompleksi (AK) 13 nükleusu içeren bir yapıdır. Bu nükleuslar 3 ana gruba ayrılır: Bazolateral grup, sentromedial grup ve kortikal grup. Bazolateral grup; lateral nükleus (LA), bazal nükleus (B) ve aksesuar bazal nükleus (AB). Kortikal grup; Laretal Olfaktör Traktüs Nükleusu (NLOT), Aksesuar Olfaktör Traktüs Bed Nükleusu (BAOT), Anterior ve Posterior Kortikal Nükleus (COA, COP) ve Periamigdaloid Korteks (PAC). Sentromedial grup; Santral Nükleus (C), Medial Nükleus (M), Stria Terminalis Bed Nükleusun amigdaloid parçası (BST) tarafından oluşur. Ayrıca, Amigdalohipokampal Alan (AHA), İnterkalar Nükleus (İ) ve Anerior Amigdala Alanı (AAA) da tariflenmiş diğer aksesuar nükleuslardır.

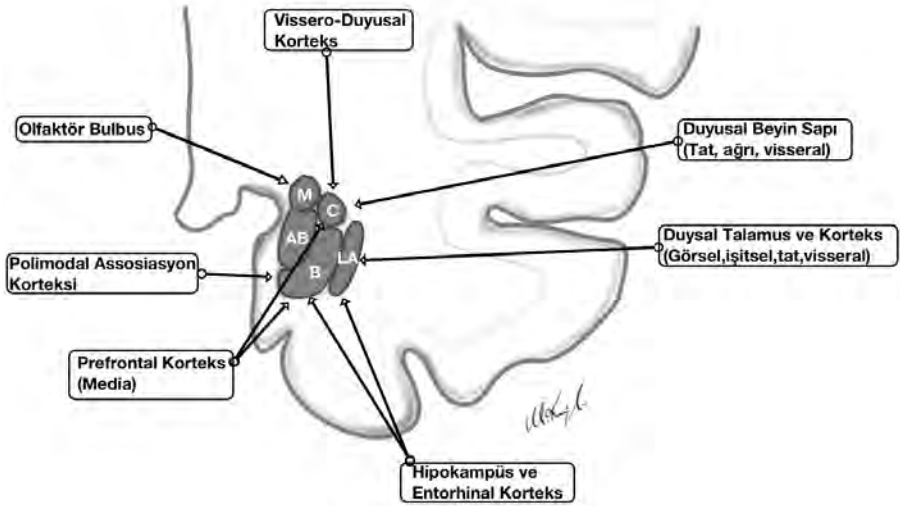
Tablo 1: Amigdala nükleusları

Bazolateral Grup	**Sentromedial Grup**	**Kortikal Grup**	**Diğer Amigdala Nükleusları**
Lateral Nükleus (LA)	Santral Nükleus (C)	Laretal Olfaktör Traktüs Nükleusu (NLOT)	Amigdalohipokampal Alan (AHA)
Bazal Nükleus (B)	Medial Nükleus (M)	Aksesuar Olfaktör Traktüs Bed Nükleusu (BAOT)	İnterkalar Nükleus (İ)
Aksesuar Bazal Nükleus (AB)	Stria Terminalisin Bed Nükleusunun amigdaloid parçası (BST)	Anterior ve Posterior Kortikal Nükleus (COA, COP)	Anterior Amigdala Alanı (AAA)
		Periamigdaloid Korteks (PAC)	

Afferent ve efferent bağlantılar

Amigdala kortikal ve subkortikal bir çok odaktan afferent uyarılar aldığı gibi kortikal ve subkortikal genişçe bir efferent ağa sahiptir. Ancak amaigdalaya en çok duyusal girdi sağlayan yer kortekstir. Çoğunluk ipsilateral duyu korteksindeki 5. katman piramidal nöronlardan doğan ve daha çok eksternal kapsül aracılığıyla iletilen uyarılardır.

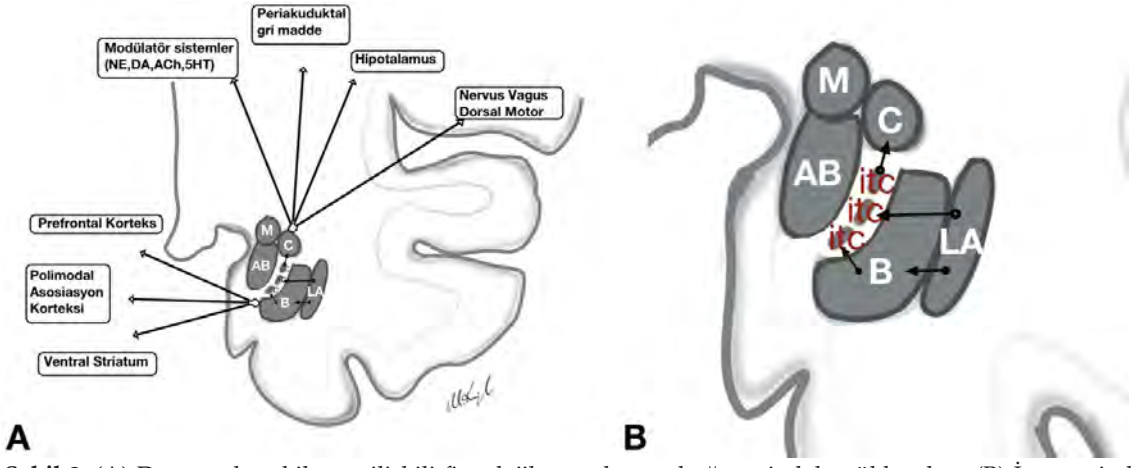
Amigdala olfaktör, somatosensöryel, visseral, tat, işitme ve görme gibi bir çok duyu modalitesinden girdi almaktadır. Özellikle de lateral nükleus (LA) amigdalanın kapı bekçisi olarak kabul edilir **(Şekil 2)**.



Şekil 2: Çeşitli duyu modalitelerinden impuls alan amigdala nükleusları.

Bu duyusal girdiler arasında işitsel girdilerin mekanizması detaylıca aydınlatılmıştır. İşitsel talamus ve işitsel korteksten uyarılar LA'a ulaşmaktadır. Talamik girdiler, işitsel uyarıların frekans özelliklerini zayıfça kodlayan ekstralemniskal alanlardan gelen uyarılardır. İşitme ve diğer duyu sistemlerinden gelen kortikal girdiler ise, primer kortikal bölgelerden ziyade asosiasyon alanlarından doğar. Bunlar amigdalaya talamik girdilerden daha ayrıntılı bir uyarım sağlar.

LA'un duyusal giriş kapısı olduğu gibi, santral nükleus (C) da çıktı sağlayan en önemli bölgedir. Diğer bir önemli çıktı sağlayan merkez ise bazal nükleus (B)'dur. Özellikle de doğuştan gelen duygusal tepkiler ve ilişkili fizyolojik yanıtlar bu bölgeden çıkar **(Şekil 3a)**. LA tarafından alınan duyusal girdilerin etkili davranışsal bilgiye dönüşmesi için intraamigdala bağlantılardan geçmesi gerekmektedir. LA ile santral nükleus arasında ki direkt bağlantı olduğu gibi interkalar hücreler aracılığıyla sağlanan bağlantılarda mevcuttur. Bu interkalar hücreler intraamigdala bağlantıları sağlamaktadır **(Şekil 3b)**.



Şekil 3: (A) Duygusal tepkiler ve ilişkili fizyolojik yanıtların çıktığı amigdala nükleusları. (B) İntraamigdala bağlantıları sağlayan interkalar hücreler.

Hücresel mekanizmalar

Amigdala hücresel aktiviteyi düşük tutmak için güçlü bir inhibitör ağa sahiptir. Dolayısı ile ile amigdalaya ulaşan uyaranların büyük bir kısmı glutamatı transmitter olarak kullanan eksitatör yolaklardır. Diğer yolaklar ise inhibitör internöronlara lokal bağlantılar yapmaktadır, böylece pozitif feedback ile inhibisyon sağlanır ve tekrarlı uyarılarda verilecek yanıtın artışı önlenebilinir. Bilginin amigda-

la içerisindeki döngülere aktarılışı sırasında, nörepinefrin, dopamin, serotonin ve asetilkolin de görev almaktadır. Farklı amigdala bölgelerinde bu nöromodilatörlere uygun farklı reseptörler mevcuttur. Ayrıca, amigdalada bir çok hormon ve peptide uygun reseptör de gösterilmiştir. Bunlar içerisinde görevi tam olarak anlaşılamamış olsa da glukokortikoid, östrojen, oksitosin, vazopressin ve nöropeptid Y gibi nöromodülatörlere ait reseptörler vardır.

Yapısal özellikleri

Amigdala'nın sağ ve sol bölümleri birbirinden bağımsız bellek sistemlerine sahiptir, ancak duyguyu depolamak, kodlamak ve yorumlamak için birlikte çalışırlar. Sağ amigdala daha ziyade korku ve hüzün gibi negatif duygularla ilişkiliyken, sol amigdala hem mutluluk, memnuniyet gibi pozitif hem de anksiyete, üzüntü gibi negatif duygularla ilişkilidir. Ayrıca sağ amigdala deklaratif hafıza denilen, tecrübe ile öğrenilen bilgilerin depolanmasında görev alır.

Yaşamın ilk yıllarında bayanlarda erkeklere göre amigdala hızlı bir büyüme seyri izler, erkeklerde amigdalanın gelişim süreci daha uzun bir periotta tamamlanır. Sonuçta, amigdala hacim olarak erkeklerde bayanlardan daha büyüktür. Bunun muhtemel nedeni ise amigdalanın androjen reseptörleri bakımından zengin olması olarak gösteriliyor. Ayrıca, sol amigdala sağa göre 1,5-2 yıl kadar daha önce gelişimini tamamlar ve sonuçta sağ amigdala daha büyük bir hacime ulaşır.

Amigdala'nın hacmi sosyal iletişim alanında hem ilişki sayısı hem de ilişki yoğunluğu anlamında doğru orantı gösterir. Yapılan çalışmalarda, daha büyük amigdalaya sahip bireylerin daha geniş ve kompleks sosyal ağlar kurabildikleri gösterilmiştir. Ayrıca, bu bireyler diğer kişilerin yüzleri hakkında doğru sosyal yargılarda bulunma konusunda da daha başarılıydı.

Ayrıca son çalışmalar göstermiştir ki, amigdala bağlantı paternlerini de içeren beyin yapıları ile cinsel yönelim arasında korelasyon mevcuttur. Homoseksüel erkeklerde ve heteroseksüel kadınlarda sol amigdalanın daha geniş bir bağlantı ağına sahip olduğu, sağ amigdalanın ise homoseksüel erkekler ve heteroseksüel kadınlarda daha büyük bir bağlantı ağına sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Davranışsal görevleri

Olfaktör bulbus, hipotalamus, amigdala ve hipokampüs gibi limbik sistem yapılarının 450 milyon yıl önce evrimleşmeye başladığı tahmin edilmektedir. Yaklaşık 50 milyon yıl öncesine kadar insanlığın gelişimini sağlayacak atalar olfaktörlimbik sistem egemenliği altındaydı. Bu durum en son gelişen 6-7 katmanlı neokorteks de dahil önbeyin loblarında olfaktör hakimiyetini açıklamaktadır. Önbeyin olfaktörlimbik sistemin emosyonel ve motivasyonel uyarıları doğrultusunda evrilmiştir. Ayrıca, neokortikal evrimin etkisi, kısmen olfaktör kökenli limbik yapıların genişlemesinin direkt bir sonucuydu; bunların bazıları, örneğin amigdala, neokorteksin hemen hemen tüm bölgeleriyle büyük bağlantıları sürdürmesidir. Görsel ve işitsel uyaranlar kesinlikle insan davranışlarında son derece önemli bir rol oynamakla birlikte, insanlar arasında bile koku duyusu, görme veya ses ile eşit olan son derece güçlü duygusal reaksiyonları tetikleyebilir. İşte bu sebepledir ki, insanlar Amerika birleşik devletlerinde yıllık 20 milyar doları sabuna ve 5 milyar doları da kolonya ve parfüme harcamaktadır. Kullanılan bu kokuların nedeni büyük bir oranda kötü kokulardan arınmak olsa da, diğer önemli bir neden de karşı cinsin limbik sistemini hareket geçirmektir.

Amigdalanın yapısal ya da fonksiyonel değişiklikleri anksiyete, depresyon, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu gibi geniş bir spektrumda bir çok psikiyatrik bozuklukla ilişkilidir. Görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesi ile yapılan bir çok çalışmada amigdalanın bu psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi irdelenmiştir. Örneğin, 2003'te yapılan bir çalışmada borderline kişilik bozukluğu olan hastaların sol amigdala aktivitesinin normalden daha fazla olduğu gösterilmiş. Başka bir çalışmada ankisyete bozukluğu olan çocukların daha küçük bir sol amigdalaya sahip oldukları vurgulanmış. Yine, sosyal fobisi olan hastaların amigdala cevaplarının azalmış olduğu bilinmektedir. Ayrıca bileteral amigdala hasarına bağlı ortaya çıkan Klüver-Bucy sendromu, durgunluk (plasidite), görsel agnozi, hiperseksualite, hiperoralite ile karakterize bir durumdur.

Korku koşullanması; amigdala ile en çok ilintili duygudur. Korku koşullanması sırasında işitsel talamus ve korteksten gelen duysal uyarı, hafızanın uyarı ile ilişkilendirildiği yer olan amigdalanın basolateral kompleksine özellikle de lateral nükleusa ulaşır. Başlangıçta dorsal lateral amigdalanın superior kısmındaki hücreler plastisiteye uğrarlar. Birkaç tekrar sonunda, bu hücreler yanıtlarını başlangıç noktasına geri döndürdüler. Bununla birlikte, bu kez, inferior dorsal lateral çekirdekteki hücreler yavaş yavaş değişir ve bu plastisite, uzun dönem potansiyalizasyon (LTP) ile sağlanır. Amigdala hasarı Pavlovian korku koşullanmasının hem edinilmesini hem de ifade edilmesini zayıflatır.

Hafıza modülasyonu; emosyonlar türün devamını ve hayatta kalmasını (beslenme, savaş ya da kaç, cinsel aktivite) sağladığı gibi hafızamızın oluşmasında da görev alır. Duygusal açıdan önemli olan olaylar, yerler ve kişiler çok daha güçlü bir şekilde hatırlanabilmektedir. Aynı şekilde, amigdalanın aktive olması çocukluk çağından pek çok hatırayı şuur düzeyine getirecektir, ancak, amigdala, hipokampüs ve sağ frontal lobun hasarı hem yeni oluşturulacak hafızayı hem de eskiden hafızaya alınan anıların çağırılmasını negatif yönde etkiler. Emosyon ve bellek işlevi, hipotalamus, amigdala, hipokampus, septal çekirdekler, singulat girus ve olfaktör bulbus ve koku korteksi içeren olfaktör limbik sistemle ilişkilidir. Uzun süreli hafıza yavaş ve tekrarlı uyarımlar ile uzun dönem potansiyalizasyon (LTP) mekanizması üzerinden gerçekleşir. Amigdala, özellikle bazolateral çekirdekler, duygusal uyarılma ile herhangi bir olay için hafızaya alınma sürecinde arabuluculuk yaparlar.

Anksiyete; Santral nükleus korku ve anksiyete ile ilişkili alanlar olan hipotalamus ve beyinsapı ile direkt bağlantılıdır. Amigdalanın çıkartılması ile yapılan bir çok çalışmada deneğin korku ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca son zamanlarda yapılan bir çok çalışmada, stria terminalisin bed nükleusunun bazı anksiyete ve stres tepkilerine verilen cevapta rol aldığı hatta, devam eden tehditlerle sıklıkla eşlik eden yavaş başlangıçlı, uzun süreli yanıtlara aracılık ettiği ve tehdit sonlandıktan sonra da bu görevine devam edebildiği gösterilmiştir.

Agresyon ve korku, hayvan çalışmları göstermiştir ki, amigdalanın uyarılması cinsel ve agresif davranışları artırabilmektedir. Yine amigdala hasarı oluşturan lezyonların bu tür davranışların tersi yönde etkiler göstermektedir. Ayrıca Urbach-Wiethe hastalığı gibi bilateral fokal amigdala lesyonu ile seyreden durumlarda, bireylerin korku duygusunu kaybettikleri ya da daha sığ bir boyutta yaşadıkları gösterilmiştir. Böylece, amigdalanın agresyon ve korku modülasyonunda görev aldığını görülmektedir.

Güncel yaklaşımlar

Yukarıda da bahsedildiği gibi amigdalanın bir çok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde rol aldığı uzun zamandır bilinmektedir. Piacentini ve arkadaşlarının 2008 yılında bildirdiği bir vaka sunumda, distoni nedeniyle bilateral globus pallidum derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulanan hastada 4 aylık iyileşme döneminin ardından sol elektrodu stria terminalise doğru migrasyonu sonucu depresyon, apati, irritabilite, mutsuzluk ve suisid girişimler gibi bulgular gözlemlenmiş. Sonrasında sol elektrot tekrar globus pallidusa çekilmiş ve hastanın semptomlarının düzeldiği rapor edilmiştir. 2013 yılında ise 13 yaşında bir erkek çocuğa Kanner otismi zemininde öz-kıyım bulguları nedeniyle bazolateral amigdala (BL) DBS uygulanmış ve 26 aylık takip periyodunda hastanın kliniğinin düzeldiği rapor edilmiştir. Posttravmatik stres bozukluğu da (PTSD) bir başka psikiyatrik bozukluktur. Yapılan çalışmalarda PTSD hastalarının fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET-CT) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) değerlendirmesinde, normal kontrol grubuna göre amigdala hiperaktivitesi gösterilmiştir. Bu hastalığın temelinde yatan travmatik olayların hatırlanması sürecinde amigdalanın hiperaktivite göstererek rol oynuyor olması, tedavide gündeme derin beyin stimülasyonunu (DBS) getirmiştir. Dolayısıyla son yıllarda PTSD hastalığında bazolateral amigdala DBS uygulaması üzerine insan çalışmaları dizayn edilmiş, henüz sonuçlanmamıştır (PCC121657, clinicaltrials.gov).

KAYNAKLAR

1. Burdach, K. F. (1819-1822). Vom Baue und Leben des Gehims. 2 vols. Leipzig: Dyk'sche Buch-hdl.
2. Meynert, T. (1867). Der Bau der Grosshirnrinde und seine ortlichen verschiedenheiten, nebst einem pathologisch-anatomischen Corollarium. Vjschr. Psychiat. 1, 77-93, 126-170, 198-217.
3. Johnston, J. B. (1923). Further contributions to the study of the evolution of the fore-brain. J. Comp. Neurol. 35, 371-482. doi: 10.1002/cne.900350502
4. Aggleton, J. (2000). The Amygdala: A Functional Analysis. Oxford: Academic Press.
5. Blair, H. T. (2001). "Synaptic Plasticity in the Lateral Amygdala: A Cellular Hypothesis of Fear Conditioning". Learning & Memory. 8 (5): 229-242.
6. Maren (Dec 1999). "Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory". Trends Neurosci. 22 (12): 561-7
7. Aggleton, JP.; Passingham, RE. (1981). "Syndrome produced by lesions of the amygdala in mon-keys (Macaca mulatta)". Journal of Comparative and Physiological Psychology. 95 (6): 961-977.
8. LeDoux, Joseph. "The amygdala." Current biology 17.20 (2007): R868-R874.
9. Sah, Pankaj, et al. "The amygdaloid complex: anatomy and physiology." Physiological reviews 83.3 (2003): 803-834.
10. Terzian, Hrayr, and Giuseppe Dalle Ore. "Syndrome of Klüver and Bucy, reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes." Neurology (1955).
11. Lanteaume, L.; Khalfa, S.; Régis, J.; Marquis, P.; Chauvel, P.; Bartolomei, F. (2006). "Emotion Induction After Direct Intracerebral Stimulations of Human Amygdala". Cerebral Cortex. 17 (6): 1307-13
12. Goldstein, J. M.; Seidman, LJ; Horton, NJ; Makris, N; Kennedy, DN; Caviness Jr, VS; Faraone, SV; Tsuang, MT (2001). "Normal Sexual Dimorphism of the Adult Human Brain Assessed by in Vivo Magnetic Resonance Imaging". Cerebral Cortex. 11 (6): 490-7.
13. Walker, David L., Donna J. Toufexis, and Michael Davis. "Role of the bed nucleus of the stria ter-minalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety." European journal of pharmacology 463.1 (2003): 199-216.
14. Markowitsch, H. (1998). Differential contribution of right and left amygdala to affective information processing. IOS Press. 11(4), 233-244.
15. Telzer, E. H.; Flannery, J.; Humphreys, K. L.; Goff, B.; Gabard-Durman, L.; Gee, D. G.; Tottenham, N. (2015). "'The cooties effect': Amygdala reactivity to opposite- versus same-sex faces declines from childhood to adolescence". Journal Of Cognitive Neuroscience. 27 (9): 1685-1696.
16. Bzdok, D.; Langner, R.; Caspers, S.; Kurth, F.; Habel, U.; Zilles, K.; Laird, A.; Eickhoff, Simon B. (2010). "ALE meta-analysis on facial judgments of trustworthiness and attractiveness". Brain Struc-ture and Function. 215 (3-4): 209-23.
17. Feinstein, Justin S.; Adolphs, Ralph; Damasio, Antonio; Tranel, Daniel (2011). "The Human Amygdala and the Induction and Experience of Fear". Current Biology. 21 (1): 34-8.
18. Bryant RA, Felmingham KL, Kemp AH, Barton M, Peduto AS, Rennie C, Gordon E, Williams LM: Neural networks of information processing in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic re-sonance imaging study. Biol Psychiatry 2005, 58:111-118.
19. Francati V, Vermetten E, Bremner JD: Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disor-der: review of current methods and findings. Depress Anxiety 2007, 24:202-218.
20. Piacentini S, Romito L, Franzini A, Granato A, Broggi G, Albanese A: Mood disorder following DBS of the left amygdoloid region in a dystonia patient with a disloged electrode. Mov Disord 2008, 23:147-150.
21. Sturm V, Fricke O, Bührle CP, Lenartz D, Maarouf M, Treuer H, Mai JK, Lehmkuhl G: DBS in the basolateral amygdala improves symptoms of autism and related self-injurious behavior: a case report and hypothesis on the pathogenesis of the disorder. Front Hum Neurosci 2013, 6:341.

11

Bazal Çekirdeklere Giriş

M. Ayberk Kurt

Basal çekirdekler (*nuclei basales*) terimi, anatomik yaklaşımda her iki beyin yarımküresinin derinlerinde, beyaz cevher içerisinde yer alan bir grup gri cevher kümesini tanımlamak için kullanılır. Ancak yıllar içerisinde bu terim, hareketin düzenlenmesinde önemli rol üstlenen ve lezyonlarında hastalarda hareket bozuklukları meydana gelen, birbirleri ile bağlantılı bir grup santral sinir sistemi çekirdeğini tanımlamak üzere kullanılır hale dönüşmüştür. Geleneksel anatomik sınıflandırmaya göre basal çekirdekler **nucleus caudatus**, **putamen**, **globus pallidus**, **corpus amygdaloideum (*nuclei amygdalae*)** ve **claustrum**dan oluşur. Söz konusu yapıların fonksiyonel özelliklerini ve lezyonlarında oluşan klinik tabloyu dikkate alarak yapılan güncel sınıflandırmada ise, olfaktor ve limbik sistem ile fonksiyonel ilişkisi olan corpus amygdaloideum ve insanlardaki fonksiyonel etkisi tartışmalı olan claustrum basal çekirdek kapsamı dışında tutulurken, **nucleus subthalamicus** ve **subtantia nigra** nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus ile birlikte basal çekirdekler içerisine dâhil edilir.

Basal çekirdekleri oluşturan yapıları ayrı ayrı incelemeden önce, bu yapılara yönelik olarak bilimsel kaynaklarda sıklıkla kullanılan terminolojiye değinmek okuyucu açısından faydalı olacaktır. Bu kapsamda öncelikle, santral sinir sisteminde yer alan nöron topluluklarını "ganglion" olarak tanımlamak her ne kadar terminolojik olarak doğru bir kullanım olmasa da, geçmişe dayanan alışkanlıklar nedeniyle günümüzde hala pek çok bilimsel kaynakta basal çekirdekler yerine "**basal ganglionlar"** tanımının kullanıldığı vurgulanmalıdır. Basal çekirdeklerden nucleus caudatus ve putamen, benzer hücre tipleri içerir., beynin ön bölümünde birbiri ile devamlılık içerisindedir ve basal çekirdeklerin temel afferent çekirdekleridir. Bu benzer özellikleri nedeniyle iki çekirdek birlikte yaygın olarak "**striatum"** ya da "**neostriatum"** olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak en eski beyin çekirdeklerinden biri olan globus palidus ise pek çok kaynakta "**pallidum"** ya da "**paleostriatum"** olarak da tanımlanır. Embriyoner dönemde bir arada bulunan ancak daha sonraki gelişim döneminde araya capsula internanın girmesi ile kısmen birbirinden ayrılmış olarak görünen nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus üçlüsü ise genel olarak "**corpus striatum"** olarak tanımlanır. Bazı kaynaklarda striatum ve

corpus striatum yapıları içerisine nucleus accumbens de dâhil edilir. Beyin kesitlerinde yakın komşuluk ilişkisi gösteren ve birlikte bir 'lens' şeklinde görülen putamen ve globus pallidus ikilisine ise birlikte "**nucleus lentiformis"** adı verilmektedir. Son olarak bazı kaynaklarda striatumun dorsal ve ventral olmak üzere iki bölüme ayrıldığı, nucleus caudatus ve putamenin dorsal bölümlerinin oluşturduğu bölüme "**dorsal striatum"**, nucleus caudatus ve putamenin ventral bölümleri ile nucleus accumbensin oluşturduğu bölüme ise "**ventral striatum"** adı verildiği görülmektedir.

Basal çekirdekler içerisinde tanımlanan yapılar ve bu yapılara ilişkin yaygın olarak kullanılan terminoloji aşağıda özetlenmiştir;

Basal çekirdekler *(Geleneksel anatomik sınıflama)*: Nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum, claustrum,

Basal çekirdekler *(Fonksiyonel/klinik sınıflama)*: Nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus ve subtantia nigra *(bazı kaynaklarda nucleus accumbens de dâhil edilir).*

Corpus striatum: Nucleus caudatus+Putamen+Globus pallidus *(bazı kaynaklarda nucleus accumbens de dâhil edilir).*

Striatum/neostriatum: Nucleus caudatus+Putamen *(bazı kaynaklarda nucleus accumbens de dâhil edilir).*

Pallidum/paleostistum: Globus pallidus

Nucleus lentiformis: Putamen+Globus pallidus

Basal çekirdekler nöronal bağlantıların daha kolay anlaşılması için genellikle afferent çekirdekler, iç ileti çekirdekleri ve efferent çekirdekler olmak üzere üç ana grup altında toplanır. Afferent çekirdekler santral sinir sisteminin diğer bölümlerinden gelen liflerin sonladığı çekirdeklerdir. İç ileti çekirdekleri farklı basal çekirdekler arasındaki iç bağlantıyı sağlayan çekirdeklerdir. Efferent çekirdekler ise basal çekirdekler içerisinde düzenlenen uyarıları santral sinir sisteminin diğer bölgelerine ileten efferent lifleri oluşturan çekirdeklerdir. Afferent çekirdekler striatum yapılarından (*nucleus caudatus, putamen ve nucleus accumbens*) oluşur ve basal çekirdeklere gelen her türlü uyarı bu çekirdeklerde sonlanır. Basal çekirdek bağlantılarının incelendiği bilimsel çalışmalarda santral sinir sisteminin farklı bölümlerinden basal çekirdeklere gelen liflerin farklı afferent çekirdekte sonlandığı ve her bir afferent çekirdeğin farklı bir fonksiyonda rolü olduğu gösterilmiştir. Bu somatopik organizasyon aracılığıyla putamentin primer olarak motor hareketlerin kontrolü ile ilişkili olduğu, nucleus caudatusun göz hareketlerinin kontrolü ve bazı bilişsel fonksiyonlarla işlev gösterdiği, nucleus accumbensin ise ödül davranışı ve duygulanım ile ilişkili işlevlerin düzenlenmesinde işlevi olduğu bildirilmiştir. Basal çekirdeklerin birbirleri ile bağlantısını sağlayan iç ileti çekirdekleri globus pallidus externa (*lateralis*), substantia nigranın pars compactası ve nucleus subthalamicusdur. Basal çekirdeklerin efferent çekirdekleri ise, globus pallidus interna (*medialis*), substantia nigranın pars reticularisi ve ventral pallidumdan oluşur ve basal çekirdek yapıları içerisinde düzenlenen tüm uyarılar bu çekirdekler aracılığıyla santral sinir sisteminin diğer bölümlerine iletilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar basal çekirdeklerin sadece işlevinin hareketin kontrolü ile sınırlı olmadığına yönelik çok önemli deliller sunmuştur. Motor, prefrontal ve limbik korteks ile eş zamanlı çalışan paralel bağlantılara sahip olan basal çekirdeklerin, çeşitli uyaranlara karşı gerçekleştirilecek eylemin (bir başka ifade ile alınacak aksiyonun), geçmiş deneyimler ışığında ve emosyonel duruma bağlı olarak 'seçilmesinde' önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu çekirdekler üzerinde gerçekleştirilen pek çok deneysel ve klinik çalışma basal çekirdeklerin eylem seçimi dışında, öğrenme ve hafıza başta olmak üzere pek çok duyusal ve bilişsel süreçte de önemli rol üstlendiğini ortaya koymaktadır.

Basal çekirdeklerde meydana gelen lezyonlar farklı tipte hareket bozukluklarına neden olur. Bu hareket bozuklukları genel olarak iki klinik tablo ile kendini gösterir. Biri hiperkinezi (*istemsiz, kontrolsüz kareketler*) ve hipotoni (*kas tonusunda azalma*) ile karakterizedir ve genellikle neostriatum yapıları

ile nucleus subthalamicusu etkileyen hastalıklarda görülür. Diğeri ise hipokinezi ve hipertoni (*veya rijidite*) kombinasyonu ile seyreder ve subtantia nigrayı tutan hastalıklarda görülür. Oluşan klinik tablo hangi çekirdek ya da çekirdeklerin etkilendiğine bağlı olarak değişkenlik gösterse de hastalarda, motor korteks ya da motor korteksten beyin sapı ve omuriliğe doğru uzanan kortikospinal (piramidal) yolun herhangi bir bölümünde meydana gelen lezyonlarda görülen en tipik bulgu olan kas paralizisinin bulunmaması tüm vakalarda görülen ortak bulgudur. Hastalarda görülen bu temel farklılık nedeniyle geçmişte yaygın kabul gören bir yaklaşım olarak hareket sisteminin beyin sapından geçen ve alt merkezlere inen "**piramidal motor sistem"** ve hareketin kontrolünde rol oyanayan ancak beyin sapından geçmeyen "**ekstrapiramidal motor sistem"** olmak izere iki farklı sistemden oluştuğu düşünülmüştür. Basal çekirdekler de ekstrapiramidal motor sistemin bir bölümü olarak değerlendirilmiş ve bu çekirdeklerin lezyonlarında görülen bulgular **"ekstrapiramidal semptomlar"** olarak tanımlanmıştır. Ancak güncel anatomik, fizyolojik ve klinik çalışmalarda basal çekirdeklerin hareketin gerçekleşmesinde serebral korteksten bağımsız değil, tam tersine bağlantılı ve koordineli olarak çalıştığının gösterilmesi ile ekstrapiramidal sistem kullanımı büyük ölçüde terk edilmiştir.

Bu kitapta basal çekirdek yapıları içerisinde tanımlanmış olan her bir çekirdek ayrı ayrı ele alınacak ve bu çekirdeklerin anatomik özellikleri, bağlantıları, işlevleri, lezyonlarında ve stimülasyonlarında görülen bulgular, ilişkili olduğu patolojik durumlar ve çekirdeğe yönelik cerrahi uygulamalar konuya ilişkin temel ve güncel kaynaklar ışığında değerlendirilecektir.

KAYNAKLAR

1. Aminoff MT, Grrenberg DA, Simon RP. Clinical neurology, 3th int. ed. Appleton and Lange, Stamford, USA (1996)
2. Barr ML, Kiernan JA. The human nervous system: an anatomical viewpoint. 5th ed., J.B. lippiincott, Philedelphia, USA, (1988)
3. Fitzgerald MJT, Neuroanatomy, Basic and Clinical, 3th ed. W.B. Sounders Company Ltd., Londın England, (1996)
4. Haber S, Gdowshi M. The Basal Ganglia, in The Human Nervous System, eds Paxinos G, Mai JK, Amsterdam, Academic Press (2004)
5. Hikosaka O, Ghazizadeh A, Griggs W, Amita H. Parallel basal ganglia circuits for decision making. J Neural Transm (2017):1-15.
6. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Essentials of neural science and behavior. Appleton & Lange, Connecticut, USA (1995)
7. Schmitt O, Eipert P, Kettlitz R, Leßmann F, Wree A. The connectome of the basal ganglia. Brain Struct Funct (2016) 221 (2): 753-814.
8. Shipp S, The functional logic of corticostraital connections, Brain Struct Funct (2017) 222:669-706.
9. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. J Mov Disord (2017) 10(1):1-17.
10. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 1. Baskı Metu press, Ankara, (1998)
11. Williams, Peter PL; Gray, Henry, 1825-1861 Gray's anatomy. 37th ed. / edited by Peter L. Williams ve ark.. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, (1989)

12

Kaudat Nukleus

M. Ayberk Kurt

Beyin beyaz cevheri içerisinde ve talamusun dış tarafında yer alan nucleus caudatus, motor hareketlerin kontrolünün yanı sıra bilişsel fonksiyonlarda da önemli rol üstlenen ve putamen ile birlikte striatum adı verilen yapıyı oluşturan bir basal çekirdektir.

Nucleus caudatus anatomisi

Nucleus caudatus şekil olarak bir virgül ya da "C" harfine benzeyen, büyük bölümü talamusun üst-dış bölümünde yer alan ve tüm seyri boyunca lateral ventrikül ile yakın komşuluk gösteren bir basal çekirdektir. Başlangıçta önden arkaya ve dışa doğru uzanan çekirdek, talamus arka ucundan itibaren önce aşağıya ve sonra dışa doğru bir bir kıvrım yaparak öne ve dışa doğru yönelir. Her bir tarafta yaklaşık 4-4.5 cm^3 olmak üzere toplam 8-9 cm^3 hacime sahip olduğu gösterilen nucleus caudatus caput, corpus ve cauda olmak üzere üç bölüme ayrılarak incelenir.

Caput nuclei caudati, çekirdeğin interventriküler foramenin önünde kalan ve lateral ventrikül ön boynuzunun dış duvarını oluşturan en kalın bölümüdür. Bu bölümün ventral ucu putamen ile devamlılık gösterir. İki çekirdeğin bir arada olduğu ventral bölümün yukarısında ise caput nuclei caudati ve putamen arasına capsula internal kapsül girer. İki çekirdek arasında uzanan gri cevher sütunları internal kapsül içerisinden geçerek çizgili bir görünüm oluşturur. Bu çizgili görünüm nedeniyle, histolojik ve fonksiyonel olarak benzer özellikleri olan nucleus caudatus ve putamene birlikte latince 'çizgili' anlamına gelen 'striatum' adı da verilir. Bu çekirdekler, filogenetik olarak daha yeni çekirdekler olmaları nedeni ile "yeni" anlamındaki 'neo' ön eki striatuma eklenerek, 'neostriatum' olarak da adlandırılmaktadır. Caput nuclei caudatinin medioventral yöndeki en uç bölümü bazı kaynaklarda nucleus accumbens olarak adlandırılırken, nucleus accumbensin ayrı bir çekirdek olarak değerlendirildiği kaynaklar da bulunmaktadır.

Corpus nuclei caudati, çekirdeğin interventriküler foramenden başlayıp talamus arka ucuna kadar arkaya ve kısmen dışa doğru incelerek uzanan bölümüdür. Bu bölüm, talamusun dorsolateraline yapışık konumda ve lateral ventrikülün santral parçasının tabanının dış tarafında uzanır. Talamusla

arasında (*bazı kaynaklarda sulcus terminalis olarak adlandırılan*) bir oluk bulunur. Bu oluk içerisinde, corpus amygdaloideumdan başlayıp hipotalamusun ön grup çekirdekleri ve preoptik alana uzanan stria terminalis ile corpus striatum, talamus, internal kapsül gibi subkortikal yapıları drene eden v. thalamostriata yer alır.

Cauda nuclei caudati, talamusun arka ucu hizasından başlayarak önce aşağıya, daha sonra bir kıvrım yaparak öne ve kısmen dışa doğru uzanan ve corpus bölümünden farklı olarak talamus ile direkt temas içinde olmayan son bölümdür. Lateral ventrikülün alt boynuzunun tavanında öne ve dışa doğru uzanan bölüm corpus amygdaloideumda sonlanır.

Nucleus caudatus, anterior ve orta serebral arterden köken alan perforan dallar tarafından beslenir. Anterior serebral arterin recurren dalı olan Heubner arteri (*a. centralis longa*) nucleus caudatusun caput bölümün alt kısmı ile buraya komşu olan internal kapsülün bir bölümünü besler. Heubner arterinden ayrılan ortalama dört adet derin perforan dal caputun ön bölümünü besleyen damarlardır. Caputun lateral kısmının küçük bir bölümü orta serebral arterin proksimal M1 bölümünden ayrılan medial lentikülostriat arterler tarafından beslenir. Caputun geri kalan büyük bölümü ile buna komşu olan internal kapsül ve putameni besleyen damarlar ise orta serebral arterin M2 bölümünden ayrılan lateral lentikülostriat arter ve dallarıdır. Caputun superolateral bölümü gibi corpus da büyük ölçüde orta serebral arterden köken alan dallar tarafından beslenir. Lateral ventrikül ile çok yakın komşuluk ilişkisine sahip olan nucleus caudatusa ventriküler yüzden gelip parankime doğru ilerleyen ependimal arterler aracılığıyla da kan gelmektir.

Nucleus caudatusun nöronal bağlantıları

Benzer hücresel yapı özellikleri gösteren nucleus caudatus ve putamen, basal çekirdeklere gelen uyarıların tamamına yakının sonlandığı temel affarent çekirdeklerdir. Neostriatumu oluşturan bu iki çekirdek, primer görme, işitme ve koku alanları dışında neredeyse korteksin tüm bölgelerinden, talamustan ve substantia nigradan efferent uyarlar alır. Frontal ve parietal lob başta olmak üzere beynin her dört lobundaki çok sayıda kortikal alandan köken alan **kortikostriatal** lifler çoğunlukla internal kapsül aracılığıyla neostriatuma ulaşırken, putamene eksternal kapsül aracılığıyla gelen lifler de bulunmaktadır. Talamusdan gelen **thalamostriatal** lifler sentromedian çekirdek başta olmak üzere talamusun intralaminar çekirdeklerinden köken alır. Kortikostriatal ve thalamostriatal lifler sinaptik terminallerinde nörotransmitter olarak glutamin salınımı ile striatumda uyarıcı etki oluştururlar. Striatumun bir diğer önemli affarent bağlantısı ise substantia nigranın pars compactasındaki dopaminejik nöronların aksonlarının oluşturduğu ve striatumda D1 ve D2 dopamin reseptörleri üzerinden etki oluşturan **nigrostriatal** liflerdir. Striatumun fonksiyonlarının gerçekleşmesinde bu lifler son derece önemlidir. Parkinson hastalığı örneğinde olduğu gibi substantia nigra pars compactada bulunan dopaminerjik nöronların dejenerasyonunda striatumun dopaminerjik uyarısı bozulur ve hastalarda hareket bozuklukları meydana gelir.

Deney hayvanlarında retrograt işaretleme yöntemleri ve insanlarda difüzyon tensor görüntüleme (DTI), PET, fMRI, transkranial manyetik stimulasyon kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda, serebral korteks ve talamustan gelen liflerin nucleus caudatus ve putamende topografik bir organizasyon içerisinde sonladığı gösterilmiştir. Putamen, primer motor alan, premotor alan, primer somatik duyu alanı ve posterior parietal assosiasyon alanı gibi motor hareketlerin kontrolünde rolü olan alanlardan effent uyarı alırken, nucleus caudatusun frontal göz alanı ile prefrontal korteks ve anterior singulat korteks gibi bilişsel fonksiyonda önemli rolü olan alanlar ile bağlantı içerisinde olduğu gösterilmiştir. Transkranial manyetik stimulasyon ile motor korteks uyarıldığında putamende aktivite artışı görülürken, nucleus caudatusda böyle bir etki saptanmamıştır. Prefrontal korteksde oluşturulan stimülasyonun ise nucleus caudatus nöronlarında aktivite artışına neden olduğu putamen de etki göstermediği bildirilmiştir. Özetle, neostriatumu oluşturan iki temel çekirdeğin farklı fonksiyona sahip olup, putamen vücudun motor hareketlerin düzenlenmesinde işlev görürken, nucleus caudatusun göz hareketlerinin kontrolü gibi yardımcı motor hareketler ile çeşitli bilişsel fonksiyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

Nucleus caudatus ve putamenin efferent uzantılarının büyük bir bölümü ise **strionigral** lifler aracılığıyla substantia nigrada ve **striopallidal** lifler ile globus pallidusta sonlanır. Strionigral liflerin GABAerjik uyarı ile dopaminerjik nigral nöronları inhibe ettiği ve kas tonusunu kontrol ettiği düşünülmektir. Striopallidal lifler ise basal çekirdeklerin birbiri ile ve korteksle olan ilişkisinin düzenlendiği 'paralel kortikostriatal ileti döngülerinin' bir bölümünü oluşturur.

Paralel kortikostriatal ileti döngüleri olarak tanımlanan modele göre, korteksin önemli bir bölümünden kaynaklanan kortikal uyarılar topografik bir organizasyon içerisinde striatuma iletilir. Striatumda oluşan uyarı, pallidal ve nigral bağlantılar aracılığıyla düzenlenir ve daha sonra talamusun ventral lateral çekirdeği üzerinden kortekse geri döner. Böylece, korteksten başlayıp tekrar kortekse dönen bu ileti döngüleri aracılığıyla bilgi işlenerek motor ve çeşitli kognitif fonksiyonlar üzerinde düzenleyici bir etki oluşturulur. Literatürde basal çekirdeklerin dâhil olduğu dört temel ileti döngüsü tanımlanmıştır; **sensorimotor** (motor olarak da adlandırılır)**, limbik, asosyatif** (kognitif ya da dorsolateral olarak da bilinir) ve **okulomotor**. Motor hareketlerin kontrolü ile ilişkili olan sensorimotor ileti döngüsü putamen üzerinden, duygulanım durumları ve bunların jestlere yansıması ile ilişkili olduğu düşünülen limbik ileti döngüsü ise ventral striatum ve ventral pallidum üzerinden gerçekleştiğinden bu döngüler ilgili konu başlıkları altında ele alınacaktır. Nucleus caudatusun temel istasyon olduğu asosyatif ve oculomotor ileti döngülerine ise bu bölümde kısaca değinilecektir.

Asosyatif (kognitif) ileti döngüsü prefrontal korteks ve posterior perietal korteks gibi asosyasyon merkezlerinden başlayıp, sırasıyla nucleus caudatus, globus pallidus ve talamusun ventral lateral çekirdeğinde sinaps yaptıktan sonra iletinin başladığı asosyasyon alanlara geri dönen bir ileti halkasıdır. Bu halkanın basal çekirdeklerin düşünme, davranış, öğrenme ve hafıza gibi çeşitli bilişsel fonksiyonlara olan işlevini düzenleyen ileti halkası olduğu düşünülmektedir.

Oculomotor ileti döngüsü nucleus caudatusun düzenleyici ara çekirdek görevi üstlendiği bir diğer halkadır. Frontal göz alanından başlayıp sırasıyla nucleus caudatus, globus pallidus ve substantia nigranın pars reticularis bölümü ve son olarak talamusun lateral ventral anterior çekirdeğinde sinaps yaptıktan sonra serebral kortekse geri dönen oculomotor ileti döngüsünün gözün takip hareketlerinin düzenlemesinde rol aldığı düşünülmektedir. Çeşitli bilişsel faaliyetlerin gerçekleştirilmesi esnasında bazı kişilerde çeşitli göz hareketlerinin de görülmesi, bazı araştırıcılar tarafından nucleus caudatus üzerinden gerçekleşen iki ileti döngüsünün etkileşimi ile ilişkilendirilmiştir.

Nucleus caudatusun işlevleri

Basal çekirdeklerin işlevine ilişkin genel kabul gören yaklaşım bu çekirdeklerin uyarılara karşı verilecek motor cevabın seçilmesi ve gerçekleştirilmesi de dâhil olmak üzere sensorimotor koordinasyonda rol oynayan yapılar olduğu ve lezyonlarında diskinezi adı verilen hareket bozukluklarının meydana geldiği şeklindedir. Ancak kortikostriatal ileti yolaklarının incelendiği anatomik çalışmalar, sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, basal çekirdek lezyonu bulunan hastaların değerlendirilmesi ve hayvanlarda yürütülen deneysel çalışmalar basal çekirdeklerin farklı bölümlerinin farklı işlevlere sahip olduğunu göstermiştir. Bu çekirdeklerden biri olan nucleus caudatusun da motor işlevlerin yanı sıra bilişsel işlevlerde de önemli rollerinin bulunduğu gösterilmiştir.

Motor işlevler

Nucleus caudatusun motor fonksiyonlarından biri vücut ve ekstremitelerde postürün sağlanması, belli bir amaca yönelik istemli hareketlerin doğru ve etkin gerçekleştirilmesidir. İnsanlarda ve primatlarda nucleus caudatusun özellikle caput bölümünde meydana gelen lezyonlar ve destrüksiyonlarda çekirdeğin inhibitör etkisinin ortadan kalkması sonucu hareket artışı, hiperaktivite ve ajitasyon görüldüğü bildirilmiştir. Çekirdeğin bu yöndeki işlevini destekleyen pek çok deneysel çalışma bulunmaktadır. Örneğin, nucleus caudatusa kokain uygulanarak çekirdeğin işlevinin engellendiği maymunlarda kontrol edilemeyen öne doğru sıçrama hareketlerinin meydana geldiği gösterilmiştir. Benzer şekilde nucleus caudatusu bilateral olarak çıkarılan kedilerde gerçekleştirilen bazı testlerde pençe kullanım etkinliğinin bozulduğu ve postür bozukluklarının görüldüğü, çekirdeğin unilateral olarak çıkarılması

durumunda ise geçici süre ile ipsilateral tarafa doğru yürüme ve dönme hareketlerinin meydana geldiği bildirilmiştir. Bu çalışmalar nucleus caudatusun motor hareketleri inhibe ederek istemli hareketlerin etkin biçimde gerçekleştirilmesinde işlev üstlendiğini düşündürmektedir. Nucleus caudatusun inhibitör etkisini motor aktivite dışında, jest ve mimiklerin kontrolünde ve hareketsiz durarak etrafı gözlemlemek gibi motor dikkat davranışlarında da gösterdiği düşünülmektedir.

Nucleus caudatus ile göz hareketleri de ilişkiledirilmiştir. Deneysel çalışmalarda hayvanlarda ödül beklentisi ile oluşan sakkadik göz hareketlerin nucleus caudatusa dopamin antagonistleri uygulanması ile baskılandığı gösterilmiş ve nucleus caudatusun göz hareketlerinin düzenlenmesinde oculomotor halka aracılığıyla gerçekleşen önemli işlevi olduğu da düşünülmüştür.

Nucleus caudatusun önemli motor işlevlerinden bir diğeri ise mekânsal bilgi ile motor davranışın entegre edilmesidir. Kişinin çevresine ve uzamsal oryantasyonuna yönelik bilginin saklanmasını ve bu bilginin motor hareketlerin gerçekleştirilmesinde kullanılmasını sağlayan 'uzamsal belleğin' nucleus caudatusla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Deneklere uzamsal bellek işlevini gerektiren uyarıların verildiği fMRI görüntüleme çalışmalarında nucleus caudatus aktivitesinin belirgin düzeyde arttığı gösterilmiştir. Bu durum nucleus caudatusun mekansal hafızaya dayanarak bir motor cevabın planlanması ve başlatılmasında önemli rolü olduğunu göstermektedir. Parkinson hastalarında uzamsal bellekte bozulmanın da nucleus caudatusa substantia nigradan gelen dopaminerjik uyarının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bilişsel işlevler

PET ve fMRI gibi görüntüleme yöntemleri ve deneysel çalışmalar ile nucleus caudatusun yüksek beyin fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülen frontal kortikal alanlar ile bağlantı içerisinde olduğu gösterilmiştir. Nucleus caudatusun bu kortikal alanlarla olan bağlantıları aracıyla amaca uygun eylemlerin gerçekleştirilmesinde ve karar alma mekanizmalarında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Çekirdeğin bu yöndeki işlevine yönelik delil sunan pek çok deneysel çalışma bulunmaktadır. Bu yöndeki bir çalışmada sıçanlara bir levyeye bastıklarında tarçın ile tatlandırılmış içebilecekleri bir sıvıya ulaşabilecekleri öğretilmiştir. Deneyin sonraki aşamalarında sıvıya sıçanların kaçınacakları miktarda tarçın aroması eklenip ve içtiklerinde hastalanmaları sağlandığında, kontrol grubu sıçanlarda levyeye basma sıklığının azaldığı, nucleus caudatus lezyonu oluşturulan sıçanların ise levyeye daha önceki sıklıkla basmaya devam ettikleri görülmüş, nucleus caudatusu hasarlanan sıçanların değişen sonucun değerlendirilmesinde güçlük yaşadıkları düşünülmüştür. Nucleus caudatusun yüksek beyin fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülen frontal kortikal alanlarla bağlantısı etkilenen Huntington hastalarında da, amaca yönelik sonuçlar elde etmek için uygun hedeflerin seçilmesinde bozulma meydana geldiği gösteren davranış çalışmaları da bulunmaktadır. Sağlıklı insanlarda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise, deneklere farklı insanlar gösterilerek finansal konularda hangilerine güvenebilecekleri sorulduğunda nucleus caudatusta belirgin bir aktivite artışı meydana geldiği gözlenmiştir. Bu ve benzeri yönde sonuçlar ortaya koyan pek çok çalışma, nucleus caudatusun geçmiş deneyimler ve alınan geribildirimler ile elde edilen bilginin işlenerek belirli bir amaca yönelik kararların alınması ve doğru eylemlerin gerçekleştirilmesinde önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir.

Nucleus caudatusun kısa süreli hafızanın oluşumunda da rolü olduğunu düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Sağlıklı bireyler ve primatlarda gerçekleştirilen fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında kısa süreli işleyen belleğin (*working memory*) uyarılmasının, nucleus caudatusun önemli rol oynadığı asosyatif ileti döngüsünün aktive olmasına neden olduğu gösterilmiştir. Şizofreni başta olmak üzere işleyen belleğin bozulduğu çeşitli rahatsızlıklarda nucleus caudatus çekirdek hacminin daha büyük olduğu gösterilmiştir. Nucleus caudatusa infüzyonla verilen oksotremorinin hafızayı artırdığı, amgdala ile nucleus caudatus arasındaki bağlantının kesilmesine neden olan lezyonlarda ise bu etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Su tankı eğitimi verilen sıçanlarda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada nucleus caudatusa amfetamin infüzyonunun tank etrafındaki görsel delillerin hatırlanma düzeyini artırdığı saptanmıştır. Tüm bu çalışmalar nucleus caudatusun hafıza oluşumunda da önemli rol üstlendiğine işaret etmektedir.

Nucleus caudatusun öğrenmeye de katkı sağladığı düşünülmektedir. Farklı resimler gösterilerek görsel uyarı oluşturulan ve gösterilen resimleri sınıflamaları istenen deneklerde, sınıflama işlevi sırasında nucleus caudatusun corpus ve cauda kısımlarının aktive olduğu gösterilmiştir. Sınıflama işlemi sonrasında geri bildirim verilmesi sırasında da deneklerde nucleus caudatusun caput bölümünün aktive olduğu saptanmıştır.

Nucleus caudatusu "romantik aşkın nöral alanı" olarak değerlendiren çalışmalar da bulunmakta, yanaşma-bağlanma davranışı ve sevginin oluşumunda nucleus caudatusun etkisi olabileceği düşünülmektedir. Aşık olan kişilere sevdikleri kişinin resmi gösterildiği fMRI görüntüleme çalışmasında, nucleus caudatus ve ventral tegmental alanda belirgin düzeyde aktive artışının meydana geldiği saptanmıştır. Nucleus caudatusu bilateral olarak çıkarılan kedilerin hareket eden insan, diğer kediler ve objeleri takip etmeye başladıkları ve güçlü bir temas eğilimi gösterdikleri gözlenmiştir. Beyinlerinde nucleus caudatusla sınırlı hasar meydana gelen hastalarda ise dürtü kaybı, obsesif kompulsif bozukluk, tekrarlayıcı hareketler ve hiperaktivite bildirilmiştir. Bu bulgular nucleus caudatusun yanaşma-bağlanma davranışında ve romantik aşkta rolü olan bir çekirdek olduğunu düşündürmektedir.

Özellikle sol taraf nucleus caudatusunun konuşma dilinin kullanılmasında ve iletişim becerilerinde önemli görev üstlendiği düşünülmektedir. Çeşitli morfolojik çalışmalarda sözel akıcılık performansı yüksek olan kişilerde nucleus caudatus hacminin daha büyük olduğu gösterilmiştir. Akut iskemik strok sonrası konuşma bozukluğu gelişen 34 hastanın MRI görüntülerinin değerlendirilmesine dayanan bir çalışmada, klasik olarak lisan ve konuşma ile ilişkilendirelen kortikal alanların (Wernicke ve Brocca) hastaların yalnızca dörtte birinde etkilendiği, en sık etkilenen bölgenin ise sol taraf nucleus caudatusu olduğu saptanmıştır. Bir diğer çalışmada üç farklı dil konuşabilen (*trilingual*) bir hastanın, sol nucleus caudatus lezyonu sonrasında her üç lisanı da anlamaya devam ettiği ancak konuşması istendiğinde bu üç farklı dil arasında istemsiz ve anlamsız geçişler yaşadığı bildirilmiştir. Glossolalia (*bilinmeyen, olmayan veya hayali bir dilde konuşma, şarkı söyleme*) bulgusu gösteren hastalarda ise sol nucleus caudatus aktivitesinin anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Tüm bu ve benzeri çalışmalar nucleus caudatusun konuşmanın düzenlenmesinde de önemli rolü olduğuna işaret etmektedir.

Nucleus caudatus ile ilişkili patolojik durumlar

Huntington hastalığı nucleus caduatus ile ilişkilendirilen, hiperkinezi ve diskinezi gibi anormal motor hareketler, demans, kognitif fonksiyon kaybı ve kişilik bozuklukları ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren, ilerleyici ve fatal, otozomal dominat geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık bulguları genellikle 40-50'li yaşlarda başlar. Hastalarda görülen en önemli bulgu putamen ve globus pallidus tutulumuna bağlı geliştiği düşünülen koreiform hareketler olsa da, nucleus caudatusun düzenlemesinde önemli rol üstlendiği düşünülen bilişsel fonksiyonlarda kayıp, ruhsal durum ve kişilik değişiklikleri ve hafıza problemleri hastalarda motor bulgulara eşlik eden bulgulardır. Huntington hastalarında görülen en belirgin patolojik bulgu, nucleus caudatus başta olmak üzere putamen ve globus pallidusda başlayan ve zamanla korteks de dâhil olmak üzere diğer santral sinir sistemi bölgelerine yayılan nöronal dejenerasyondur. Nucleus caudatusun özellike caput bölümü hacminin Huntington hastalığı olan bireylerde sağlıklı erişkinlere göre anlamlı düzeyde azaldığı ve hastalığın süresi ile caput nuclei caudati hacminin negatif korelasyon gösterdiği (*hastalık süresi uzadıkça hacmin azaldığı*) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Nucleus caudatusun ilişkilendirildiği patolojik durumlardan bir diğeri basal çekirdek hastalıkları içerisinde en sık görülen ve en fazla çalışlmanın gerçekleştirildiği **Parkinson hastalığı**dır. Parkinson hastalığı, subtantia nigra pars compactada bulunan ve caput nuclei caudatiye uzanan dopaminerjik nigrostraital yolağı oluşturan dopaminerjik nöronların selektif dejenerasyonuna bağlı olarak meydana gelir. Bu progresif nörodejeneratif hastalıkta, hastalarda önce istirahat tremoru, kaslarda rijidite ve akinezi/bradikinezi gibi hareket bozuklukları görülür. Hareket bozukluklarını demans da dahil olmak üzere çeşitli düzeydeki kognitif fonksiyon kayıpları izler. Pek çok çalışmada nucleus caudatusa projekte olan nöron kaybı ile hastalarda görülen demansın şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu ileri sürülmüştür. Nucleus caudatus tutulumu Parkinson hastalarında motor bulgulara eşlik eden diğer

kognitif bulgular ile de ilişkilendirilmiş ve hastalarda nucleus caudatusdaki dopaminerjik uyarı kaybının amaca yönelik eylemlerin gerçekleştirilmesinde bozulma gibi kognitif bulgularının nedeni olduğu öne sürülmüştür. Ancak Parkinson hastalarında yüksek düzey kognitif fonksiyon kaybını nucleus caudatusla ilişkilendiren çalışmalar olduğu gibi, bu bulgıları ilerleyen dönemlerde hastalarda gelişen kortikal hasara bağlayan çalışmalar da bulunmaktadır.

Nucleus caudatus **Alzheimer hastalığı** ile de ilişkilendirilmiştir. Nucleus caudatus hacminin Alzheimer hastalığı olan bireylerde sağlıklı erişkinlere göre anlamlı düzeyde azaldığı, bu korelasyonun hastalığın sebebine yönelik bir ilişkili oluşturmasa da, hastalığın erken tanısında kullanılabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır.

Nucleus caudatus ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıklardan bir diğeri **obsesif kompulsif bozuklukdur**. Obsesif kompulsif bozukluğu bulunan ve paroksetin tedavisi uygulanan hastaların PET görüntülemelerinde, glukoz metabolizmasında en fazla artışın sağ nucleus caudatusta gerçekleştiği gösterilmiştir. Obsesif kompulsif bozukluğu bulunan hastalarda gerçekleştirilen morfometrik çalışmalarda nucleus caudatus hacminin sağlıklı bireylere göre daha büyük olduğu da gösterilmiştir. Sonuç olarak, obsesif kompulsif bozuklukta nucleus caudatusta fonksiyon kaybı olduğu, bu hastalarda endişe verici olay ve fikirlerle ilgili talamus üzerinden orbitofrontal kortekse iletilen bilginin çekirdek tarafından regülasyonun bozulduğu öne sürülmüştür.

Nucleus caudatusun yineleyici ve tekrarlayan davranışlarda rolü olduğu ve **otizm** ile ilişki olabileceğine yönelik deliller ortaya koyan pek çok çalışma da bulunmaktadır. Otizmli çocuk ve erişkinlerde nucleus caudatus hacminin sağlıklı çocuklara göre anlamlı düzeyde daha büyük olduğu, çekirdek hacmi ile tekrarlayan davranışlar arasında pozitif bir ilişki bulunduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

Nucleus caudatus hacimlerinin MR görüntüleri üzerinden incelendiği bir diğer çalışmada ise nucleus caudatus asimetrisi ile **dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu** arasında ilişki olduğu, asimetrinin derecesi ile dikkat eksikliği derecesinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Nucleus caudatusda bulunan beyaz cevher oranı ile Şizofreniyi ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Şizofreni bulguları gösteren hastalarda nucleus caudatustaki mutlak ve rölatif beyaz cevher oranının sağlıklı bireylere oranla anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir.

Nucleus caudatus lezyonları

Nucleus caudatus lezyonlarının en sık görülen nedenlerinden biri iskemik ya da hemorajik kökenli beslenme bozukluğudur. Nucleus caudatusta hemorajinin en sık görülen nedenleri sırasıyla hipertansiyon, anevrizmalar ve arteriovenöz malformasyonlardır. Çekirdekte meydana gelen iskemik lezyonların ise küçük damar hastalığına (%59-66), embolilere (%29) ya da karotis stenoz ya da oklüzyona (%8) bağlı olarak gelişebildiği bildirilmiştir.

Hastalarda görülen klinik bulgular lezyonun yerine, boyutuna ve çevre yapıları etkileyip etkilemediğine göre değişkenlik göstermektedir. Hastalarda klinik bulguların üç farklı şekilde görülebildiği saptanmıştır; (1) nörolojik bulgu olmadan başağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, bilinç kaybı, (2) yukarıdaki bulgulara eşlik eden hemiparazi ya da disartri gibi fokal nörolojik bulgular ve (3) psikolojik-psikiyatrik bulguların, mental konfüzyonun, konuşma bozukluklarının ön planda olduğu bir klinik tablo. Fokal nörolojik bulguların daha çok nucleus caudatus ile birlikte komşu internal kapsül alanlarının ve putamennin de etkilendiği hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Nucleus caudatusla sınırlı lezyonlarda ise akut dönemdeki başağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, bilinç kaybı sonrasında hastaların çoğunda herhangi bir fokal nörolojik bulgu oluşmadan, çeşitli davranış ve kişilik değişiklikleri, konuşma bozuklukları ve hafiza kayıpları meydana geldiği bildirilmektedir. Nitekim, nucleus caudatus ile sınırlı unilateral lezyonu bulunan yirmi ve bilateral lezyonu bulunan bir hastayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında hastaların büyük bölümünde (%86) nörolojik bulgu görülmediği, davranış bozuklukların klinik tablonun hakim bulgusunu oluşturduğu bildirilmiştir.

Nucleus caudatus lezyonu bulunan ve davranış bozukluğu gelişen vakaların büyük bir bölümünde abulia (dürtü kaybı ve apati), apati ve genel bir ilgisizlik görülürken, bazı hastalarda ise hiperaktivite, ajitasyon, manik ya da "şizoaffektif" bozukluk görülebildiği bildirilmiştir. Bilateral tutulumun olduğu ve çekirdeğin özellikle caput bölümünün etkilendiği vakalarda ise çok değişik sprektrumda kişilik bozukluğu ve psikiatrik semptomlar görülebilmektedir. Nucleus caudatus lezyonlarında görülen bu farklı sprektrumdaki davranış ve kişilik bozukluklarının etkilen çekirdeğin tarafı ve bölümü ile ilgili olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Sağ taraf nucleus caudatusu ile sınırlı olan lezyon ya da anomalilerde, sağ frontal lob lezyonlarına benzer şekilde manik psikozlar daha sık görülürken, sol taraf nucleus caudatus lezyonlarının ciddi düzeyde apati ve konuşma bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir. Yaygın sol taraf ya da bilateral nucleus caudatus lezyonlarında ise hastaların ajite ya da apatik görülebildiği, spontan aktivitenin azalabildiği, yavaşladığı veya geciktiği, emosyonel olarak yavan bir konuşmanın görüldüğü ve bazı hastaların sorulara 20-30 saniye gecikme ile cevap verebildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde çekirdeğin dorsolateral ya da medioventral bölümlerini etkileyen lezyonların da farklı klinik bulgu oluşturduğu gösterilmiştir. Dorsolateral bölge lezyonlarının hastalarda abulia, spontan motor aktivitede azalma, uyarıya verilen cevapta gecikme, psişik akinezi ve psikotik bulgulara neden olduğu, ventromedial bölge lezyonlarının ise disinhibisyon, huzursuzluk, dürtülere hakim olamama ve konfüzyon gibi bulgulara yol açtığı bildirilmiştir.

Nucleus caudatusun caput bölümünde bilateral olarak hasar meydana gelen 25 yaşındaki bir kadın hastada duygulanımda, motivasyonda, bilişsel fonksiyonlar ve bireysel hijyenik bakımda belirgin bir bozulma ile kendini gösteren davranış bozukluğunun meydana geldiği bildirilmiştir. Hasar öncesi liseden onur öğrencisi olarak mezun olan, düzenli bir işi ve başarılı sosyal ilişkileri olan hasta, lezyon sonrası çalışamamaya, kişisel bakımını gerçekleştirememeye ve hastalık öncesi durumuna uymayan anormal davranışlar göstemeye başlamıştır. Kabalık ve duyarsızlık, kolay öfkelenme, şiddet içeren sinir patlamaları, hipersomni, enürezis, iştahta artma, polidipsi, hiperseksüalite, küçük hırsızlıklar ve teşhir gibi bazı suç oluşturan davranışlar, kötü kişisel hijyen hastada görülen anormal davranışlarından bazılarıdır. Bilateral nucleus caudatus lezyonu saptanan 55 yaşındaki bir diğer kadın hastada da herhangi bir hareket bozukluğu görülmeksizin, çeşitli psikiatrik semptomlar (*kocasının kendisini öldüreceği ve oğlunun trafik kazasında öldüğü gibi delüzyonlar, görsel halusinasyonlar, akıcı ancak tutarsız konuşma, zaman ve mekan oryantasyonun kaybı v.b.*) ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Nucleus caudatus lezyonlarında davranış bozukluklarının görülmesinin yanı sıra, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve otizm gibi davranış bozukluklarıyla seyreden pek çok hastalıkta da nucleus caudatus boyutlarında sağlıklı erişkinlere göre anlamlı farklılıkların saptanması, bu çekirdeğin davranış ve düşüncenin kontrolünde kritik bir görev üstlendiğini düşündürmektedir.

Nucleus caudatus lezyonlarında kısa süreli veya uzun süreli hafızanın da etkilendiğini bilinmektedir. Sol taraf nucleus caudatus lezyonu olan hastaların üçte birinde sözel amnezi, sağ taraf lezyonu olanlarda ise sıklıkla görsel amnezi gelişmesi, bu çekirdeğin verbal ve görsel hafızanın entegrasyonunda da rolü olabileceğini düşündürmüştür.

Nucleus caudatusla ilişkili deneysel çalışmalar

Nucleus caudatus deneysel lezyon çalışmalarının ilki 1786 yılında köpekler, koyunlar ve keçilerde bu çekirdeğe bir prob aracılığıyla kırmızı boya vererek lezyon oluşturan Lopoldo Caldini tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu hayvanların bazılarında istemli hareketlerde bozulmanın takip ettiği nöbetlerin meydana gelmesi, çekirdeğin unilateral lezyonlarında kontralateral hemipleji ve lezyon tarafına doğru kamburlaşma postürünün görülmesi nedeniyle Caldini, nucleus caudatusun istemli hareketlerin kontrolünde rol oynayan bir merkez olduğunu düşünmüştür. Maymunlarda nucleus caudatus stimülasyonu ve lezyonu oluşturan Wilson ise belirgin motor değişiklikler saptamamış ve çekirdeğin motor fonksiyonlarda önemli bir etkisinin bulunmadığı yorumunda bulunmuştur. Maymunlar ve şempanzelerde daha büyük nucleus caudatus lezyonu oluşturulan sonraki çalışmalarda ise istemli hareketler sırasında tremorun meydana geldiği saptanmış ve nucleus caudatusa kokain uygulanarak çekirdeğin

işlevinin engellendiği maymunlarda kontrol edilemeyen öne doğru sıçrama hareketlerinin meydana geldiği bildirilmiştir. Dolayısı ile nucleus caudatus bağlantılarını ve fonksiyonlarını deneysel olarak araştıran erken dönem çalışmalarda daha çok motor fonksiyonlar üzerine odaklanılmış, bu deneylerde kullanılan hayvanlarda bilişsel fonksiyon değerlendirmesi sınırlı olmuştur. Frontal korteksin prefrontal alan gibi bilişsel fonksiyonlarda rolü olduğu bilenen kortikal alanlarla nucleus caudatus arasında bağlantıların bulunduğunun saptanması ile yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren bu çekirdeğin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki rolü araştırmaya başlanmıştır.

Maymunlarda nucleus caudatus lezyonu oluşturulduktan sonra bilişsel fonksiyonun davranış testleri ile ölçüldüğü ilk çalışmalarda nucleus caudatusun sadece motor fonksiyonlarda işlevi olmadığı, çekirdeğin farklı bölümlerinde oluşturulan lezyonların farklı tipte bilişsel kayıplara neden olduğu gösterilmiştir. Örneğin çekirdeğin cauda bölümünde oluşturulan lezyonlarda, içerisinde yiyecek bulunan kuyunun hangisi olduğunun üzerine konan obje ile eşleştirilmesine dayanan görsel diskriminasyon testinde bozulma saptanırken, diğer bölgelerde oluşturulan lezyonlarda bu testte bir bozulma saptanmamıştır. Öte yandan çekirdeğin caput bölümünde oluşturulan lezyonlarda ise bu kez yiyeceğin yerinin her seferinde değiştirilmesine ve doğru yerin denek maymun tarafından tespitine dayanan alternasyon testinde bozulma saptanmıştır. Benzer sonuçlar kedilerde ve sıçanlarda gerçekleştirilen davranış testlerinde de elde edilmiştir.

Nucleus caudatus fonksiyonlarını incelemek üzere çekirdeğin çıkarıldığı ya da destrükte edildiği pek çok çalışma da bulunmaktadır. Nucleus caudatusu bilateral olarak çıkarılan kedilerde, bu hayvanlardaki normal/tipik davranış biçimi olan uzak durma, sokulmama davranışının belirgin bir biçimde değiştiği, hareket eden insan, diğer kediler ve objeleri takip etmeye başladıkları ve güçlü bir temas eğilimi gösterdikleri gözlenmiştir. Bu kedilerin daha uysal oldukları ve hareketliliklerin azaldıkları, ön bacaklarıyla tekrarlayan basma-arama hareketleri yaptıkları görülmüştür. Erkek kedilerin lumbar bölgelerine dokunulduğunda esasen dişiler için tipik bir cinsiyet hareketi olan lordoz hareketi yapmaya başladıkları saptanmıştır. Ancak kedilerin hiçbirinde tremor, rijidite ya da anormal hareketler gibi belirgin motor özellikli nörolojik bulgular gözlenmemiştir. Nucleus caudatusu tek taraflı olarak çıkarılan kedilerde 1-2 gün süren ipsilateral tarafa doğru yürüme ve dönme gözlenmiş, ancak çekirdeğin bilateral olarak çıkarıldığı kedilerde görülen diğer bulgulara rastlanmamıştır. Nucleus caudatusa gelen liflerin büyük bir bölümünü oluşturan prefrontal korteksin bilateral olarak çıkarıldığı kedilerde ise bilateral caudat çekirdek eksizyonu bulgularının tam tersine ürkek davranışlar, kaçma ve saklanma davranışları gözlenmiştir. Tüm bu bulgular nucleus davranışın kontrolünde önemli rolü olduğuna yönelik önemli deliller sunmaktadır.

Sonuç olarak, farklı deney hayvanlarında nucleus caudatusun farklı bölümlerinde lezyonların oluşturulmasına dayanan deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar; (1) nucleus caudatusun öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonsiyonlarda önemli rolünün olduğunu ve (2) nucleus caudatusun tamamının tek bir fonksiyonu sahip olmayıp farklı bölümlerinin farklı fonksiyon üstlendiğine işaret etmektedir.

Deney hayvanlarında nucleus caudatusa stimülasyon uygulamasının gerçekleştirildiği pek çok araştırma da bulunmaktadır. Bu yönde gerçekleştirilen çalışmalarda; (1) nucleus caudatus stimulasyonun maymunlarda substantia nigra pars reticularis nöronlarının uyarılmasına neden olduğu, (2) hareketi kısıtlanmayan sıçanlarda nucleus caudatusa 30 dakika süreyle yüksek freanklı uyarı verilmesinin bu çekirdekte ekstraselüler GABA düzeyini anlamlı oranda artırdığı, (3) yiyecek veya su elde etmek için bir pedala basma davranışını bu test için önceden eğitilmiş sıçanların davranışını izleyerek öğrenmesine dayanan bir çalışmada, nucleus caudatus-putamen kompleksine elektriksel uyarı verilen sıçanların stimulasyon uygulanmayan kontrol grubuna göre çok daha düşük performans sergilediği ve (4) hareketi kısıtlanmayan kedilerde nucleus caudatusa bilateral uygulanan stimulasyonun tüm frekanslarda hareketin durmasına neden olurken, unilateral stimülasyonun düşük frekanslarda hareketin durması, yüksek frekanslarda ise uyarı verilmeyen tarafa doğru daire çizme hareketine neden olduğu bildirilmiştir.

Nucleus Caudatusa Yönelik Cerrahi Uygulamalar

Motor fonksiyon bozukluklarında nucleus caudatusu hedef alan ilk deneysel cerrahi çalışmalar, Parkinson hastalarının adrenal medullasından alınan dopamin üreten dokuların nucleus caudatusa açık cerrahi ile implantasyonuna dayanmaktadır. Hastaların bazılarında orta dereceli, bazılarında ise belirgin bir düzelme saptandığı bildirilmesine karşın, bu etkinin genellikle uzun süreli olmaması ve hastaların büyük bir bölümünde uzayan koma gibi önemli komplikasyonlar görülmesi nedeniyle bu tedavi yaklaşımı uzun süre devam etmemiştir. Adrenal medulla dokularının bir kanül aracılığıyla stereotaktik cerrahi ile caput nuclei caudatiye verilmesi ile komplikasyonlar azaltılmasına karşın, oluşan olumlu etkinin geçici olması ve hastalarda adrenal medullanın eksizyonunu da içeren bir travma oluşturması gibi nedenlerle bu yaklaşımın yaygın olarak kullanımı söz konusu olmamıştır.

Subtalamik çekirdek, globus pallidus ve nucleus accumbens gibi çekirdeklerde çeşitli hareket bozuklukları ve nöropsikiyatrik hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir stereotaktik cerrahi yönetemi olan derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulamasının, nucleus caudatusta rutin klinik uygulaması bulunmamaktadır. Parkinson hastalığı başta olmak üzere çeşitli nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklarda gittikçe artan oranda kullanılan DBS'in, obsesif kompulsif bozukluğu ve depresyonu bulunan bir vakada nucleus caudatusun ventral bölümüne uygulanması sonrasında yaklaşık 6 ay süreyle depresyon ve anksiyete bulgularının belirgin düzeyde azaldığı bildirilmiş ve çekirdeğin ventral bölgesine uygulanacak DBS'in obsesif kompulsif bozukluk ve major depresyon için bir tedavi hedefi olabileceği öne sürülmüştür. Ancak literatürde obsesif kompulsif bozuklukta DBS uygulaması için daha çok nucleus accumbens ve internal kapsülün ön boynuzunun tercih edildiği görülmektedir.

Nucleus caudatusa yönelik DBS uygulamasının gerçekleştirildiği bir diğer deneysel çalışma epilepsi monitorizasyonu için elektrod yerleştirilen iki vakada gerçekleştirilmiştir. Birbiri ile ilişkili olan görüntüleri seçme prensibine dayanan bir asosyatif öğrenme testi uygulanan bu vakalarda verilen her doğru cevap sonrasında bilateral nucleus caudatus stimülasyonu uygulanmıştır. Doğru cevap sonrası verilen verilen bu uyarının vakalarda asosyatif öğrenmeyi anlamlı oranda artırdığı tespit edilmiş ve nucleus caudatus stimulasyonun insanlarda görülen hafıza bozuklarının modulasyonu için potansiyel bir hedef olabileceği ileri sürülmüştür.

Nucleus caudatus yönelik diğer cerrahi uygulamalar ise daha ziyede çekirdekte bulunan arteriovenöz malfromasyonlar ya da tümoral oluşumların cerrahi olarak çıkarılması şeklindedir.

KAYNAKLAR

1. Abedelahi A, Hasanzadeh H. MRI based morphometry of caudate nucleus in normal persons. JPS (2013) 4(2): 70-75
2. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci (1986) 9:357-381
3. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, Fabrigoule C, Allard M, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. J Neurosurg (2004) 101(4):682-6
4. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. Eur J Neurosci (2004) 19: 1950-1962
5. Finger S. Origins of neuroscience. New York: Oxford, (1994)
6. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus Prog Neurobiol (2008) 86:141-155
7. Grinberg-Zylberbaum J, Carranza B,Cepeda GV, Vale TC, Steinberg NN. Caudate nucleus stimulation impairs the processes of perceptual integration Physiol & Behav (1974) 12(6): 913-918
8. Grönholm EO, Roll MC, Horne MA, Sundgren PC, Lindgren A. G. Predominance of caudate nucleus lesions in acute ischaemic stroke patients with impairment in language and speech. Eur J Neurol (2016) 23:148-153
9. Hart J, Maguire MJ, Motes M, Mudar RA, Chiang HS, Womack KB, Kraut MA. Semantic memory retrieval circuit: role of pre-SMA, caudate, and talamus. Brain Lang (2013) 126 (1):89-98

10. Hikosaka O, Sakamoto M, Miyashita N. Effects of caudate nucleus stimulation on substantia nigra cell activity in monkey. Exp Brain Res (1993) 95(3):457-72
11. Hikosaka O. Basal ganglia mechanisms of reward-oriented eye movement. Ann N Y Acad Sci (2007) 104:229-49
12. Kailash PB, Marsden CD The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain (1994) 117: 859-876
13. Kennard MA. Experimental analyses of the functions of basal ganglia in monkeys and chimpanzees. J Neurophsiol (1914) 7: 127-148
14. Krauzlis RJ, Eye Movements, in Fundamental Neuroscience (Fourth Edition), Editörler; Squire LR, Berg D, Bloom FY, Du Lac S, Gnosh A, Siptzer NS, (2013)
15. Kuhn J, Gründler TO, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J, Huff W. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. Dtsch Arztebl Int (2010) 107(7):105-13
16. Kumral E, Evyapan D, Balkir K. Acute caudate vascular lesions. Stroke (1999) 30: 100-108.
17. Lehericy S, Ducros M, Van de Moortele PF, Francois C, Thivard L, Poupon C, Swindale N, Ugurbil K, Kim DS. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. Ann Neurol (2004) 55: 522-529
18. McLennan H, Emmons PR, Plummer PM. Some behavioral effects of stimulation of the caudate nucleus in unrestrained cats. Can J Physiol and Pharmacol (1964) 42(3): 329-339
19. Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. Neurology (1989) 39:349-354
20. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. Brain Cogn (2000) 42:183-200
21. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. TINS (1990) 13:254-258
22. Pedrazzi P, Bogousslavsky J, Regli F. Hematoma of the head of the caudate nucleus. Rev Neurol (1990)146: 726-738.
23. Pellizzaro VM, Paciaroni M, Caso V. Caudate infarcts and hemorrhages. Front Neurol Neurosci (2012) 30:137-40
24. Richfield EK, Twyman R, Berent S. Neurological syndrome following bilateral damage to the head of the caudate nuclei. Ann Neurol (1987) 22(6):768-71
25. Rojas DC, Peterson E, Winterrowd E, Reite ML, Rogers SJ, Tregellas JR. Regional gray matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. BMC Psychiatry (2006) 6:56-59
26. Roth J, Klempir J, Jech R, Zidovska*f* J, Uhrova*f* T, Doubek P, Ulmanova O, Brozova H, Volfova M, Serranova T, Ruzicka E. Caudate nucleus atrophy in Huntington's disease and its relationship with clinical and genetic parameters. Func Neurol (2005) 20(3):127-130
27. Schmitt O, Eipert P, Kettlitz R, Leßmann F, Wree A. The connectome of the basal ganglia. Brain Struct Funct (2016) 221(2):753-814
28. Shipp S. The functional logic of corticostraital connections. Brain Struct Funct (2017) 222:669-706
29. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain (2003) 126: 2609-2615
30. Turner KC, Frost L, Linsenbardt D, McIlroy JR, Muller RA. Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism Behav & Brain Func (2006) 2: 34-39
31. Villablanca JR. Why do we have a caudate nucleus? Acta Neurobiol Exp (2010) 70(1):95-105.
32. Wilson SAK. An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum. Brain (1914) 36: 427-92.

13

Globus Pallidus

M. Ayberk Kurt

Pallidum, paleostriatum ve dorsal pallidum olarak da adlandırılan globus pallidus, lateralinde yer alan putamen ile birlikte nucleus lentiformis adı verilen yapıyı oluşturan bir basal çekirdektir. Kelime anlamı 'soluk küre' olan çekirdeğe bu isim, bol miktarda myelinli aksonlara sahip olan büyük multipolar nöronlarının beyin kesitlerinde "soluk" bir görünüm sergilemesi nedeniyle verilmiştir. Globus pallidus anatomik açıdan tek bir yapı gibi değerlendirilse de, aslında globus pallidus interna (GPi) veya medialis ve globus pallidus externa (GPe) veya lateralis adı verilen, gerek nöronal bağlantıları ve gerekse işlevleri açısısından birbirinden tamamen farklı özellikler taşıyan iki farklı bölümden oluşur.

Globus pallidusun anatomik yapısı

Putamenin medial kenarında putamenden daha kısa ve dar olacak şekilde konumlanmış olan globus pallidus, beyin kesitlerinde daha koyu renkli görünen putamenden **lamina medullaris externa (lateralis)** adı verilen myelinli aksonlardan oluşan bir beyaz cevher şeridi aracılığıyla ayrılmıştır. İçte ise nucleus caudatus ve talamustan internal kapsül aracılığıyla ayrılır. Çekirdeğin ventralinde substantia innominata ve hypotalamus, dorsalinde ise internal kapsül yer alır. Globus pallidus her bir tarafta yaklaşık 1,3-1,6 cm^3 olmak üzere yaklaşık 2,6-3,2 cm^3 hacime sahiptir.

Globus pallidus, **lamina medullaris interna (medialis)** adı verilen myelinli aksonların oluşturduğu bir diğer beyaz cevher şeridi aracılığıyla nöronal bağlantıları ve işlevleri farklı olan iki ayrı segmente ayrılır. Klinik ve fizyolojik çalışmalarda **globus pallidus interna** ve **globus pallidus externa** olarak tanımlanan bu iki segment, anatomi terminolojisi için temel kaynak olan Terminologia Anatomicada **globus pallidus medialis** ve **globus pallidus lateralis** olarak adlandırılmaktadır. Klinik ve fonksiyonel odaklı bu kitapta, çekirdeğin segmentlerini tanımlamak için globus pallidus interna (GPi) ve globus pallidus externa (GPe) terminolojisinin kullanımı tercih edilmiştir.

GPi, substantia nigra pars reticularisi ile birlikte basal çekirdeklerden diğer santral sinir sistemi yapılarına uyarı gönderen bir efferent çekirdektir. GPi, striatum yapılarından, GPe'den ve subtalamik çekirdekten gelen hareketle ilişkili uyarıları alır, entegre eder ve basal çekirdekler içerisinde işlenen

bilgiyi diğer santral sinir sistemi bölgelerine iletir. Anatomik olarak daha büyük bir hacime sahip olan GPe ise substantia nigranın pars compactası ve subtalamik çekirdek ile birlikte basal çekirdeklerin birbirleri ile bağlantısını sağlayan iç ileti çekirdeklerindendir. Çekirdeğin her iki segmentinde GABAerjik nöronlar ortak olarak bulunurken, GPi'de substans P, GPe'de ise enkefalin immunoreaktivitesi gösteren nöronlar hakim durumdadır. Çeşitli immoreaktif işaretleme çalışmalarında özellikle GPi'de farklı fonksiyonel özelliklere sahip farklı bölgelerin olduğu, çekirdeğin posteroventral lateral (PVL) bölümünün asıl sensorimotor bölge olduğu ve çekirdeğe yönelik derin beyin stimülasyonu uygulamalarında bu bölgenin hedeflenmesi gerektiği bildirilmiştir.

Basal çekirdeklere yönelik pek çok deneysel çalışmada kullanılan kemirgenlerde, internal segment primatlardan farklı olarak eksternal segmentle yapısal bütünlük göstermez, internal kapsül içerisinde dağınık bir biçimde uzanır. Çeşitli kaynaklarda kemirgenlerdeki bu bölüm entopeduncular çekirdek olarak da adlandırılmıştır.

Globus pallidusun nöronal bağlantıları

Globus Pallidus Interna (GPi)

GPi, substantia nigra pars reticularisi ile birlikte basal çekirdeklerin temel efferent çekirdeklerinden biridir ve büyük oranda GABAerjiktir nöronlar içerir. GPi nöronları 1 mm'ye kadar uzayan dendrit çapına sahiptir ve bu anatomik yapısı ile çok sayıda uyarıyı bir arada alabilme potansiyeline sahiptir.

GPi'de sonlanan liflerin büyük bir bölümü striatum ve subtalamik çekirdekten gelir. Bu iki farklı anatomik yapıdan gelen lifler kullandıkları nörotransmitter, oluşturdukları fizyolojik etki ve dağılım patternleri açısından farklılık gösterirler. Striatumdan projekte olan lifler GABA, substans P ve dinorfin içerir, inhibitör etki oluşturur, GPi'ye girdiklerinde önce az sayıda nöronla az sayıda sinaps yapar ve daha sonra tek bir nöronda yoğun bir şekilde sonlanırlar. Subtalamik çekirdekten gelen glutaminerjik lifler ise düzensiz bir şekilde çok sayıda nöronla sinaps yapar ve bu nöronlarda glutaminerjik etki oluştururlar. Özetle, striatumdan GPi'ye gelen uyarılar yavaş ve odaklı bir inhibisyon oluştururken, subtalamik çekirdekten gelenler hızlı, yaygın ve dağınık bir eksitasyona neden olurlar.

GPi'den başlayan ve talamusa uzanan pallidotalamik lifler iki temel yol izlerler. Liflerin bir bölümü subtalamik çekirdeğin dorsalinde internal kapsülü çaprazlarak geçer ve **lentiküler fasikülü (fasciculus lenticularis)** oluşturur. Diğer bölümü ise subtalamik çekirdeğin alt tarafında capsula internanın medialinde bir kavis yaparak yukarı doğru uzanır ve **ansa lenticularisi** oluşturur. İki lif grubu (*fasciculus lenticularis ve ansa lenticularis*) talamusun hemen altında yer alan subtalamik bölgede bir araya gelir ve talamusun ventral lateral çekirdeğinin ön bölümünde (ventral lateral anterior çekirdek; VLa) ve ventral anterior (VA) çekirdeğinde sonlanan **talamik fasikülü (fasciculus thalamicus)** oluştururlar. Forelin H1 alanı olarak da adlandırılan talamik fasikül içerisinde yalnız GPi'den değil, nucleus ruberden gelen rubrotalamik ve serebellumun dentat çekirdeğinden gelen dentatotalamik lifler de yer alır. Dolayısı ile bu fasikül, hareketin koordinasyonunda rol oynayan tüm önemli yapılardan gelen uyarıların talamusa girmeden önce bir araya gelerek birleştiği bir fasikül olması açısından önem taşımaktadır. GPi'den başlayan liflerin sonlandığı talamus çekirdeklerinden başlayan affarent lifler ise premotor alana (Brodman'ın 6. Alanı) ve suplementer motor alana projekte olur. Bu kortikal bölgelerden başlayan lifler ise kortikospinal, kortikobulbar ve kortikopontoserebellar yolları oluşturur. Böylece korteksten striatuma uzanan, daha sonra basal çekirdeklerin iç ileti çekirdeklerinde düzenlenen ve globus pallidusun internal segmenti aracılığıyla talamus üzerinden kortekse geri dönen uyarılar aracılığıyla, basal çekirdeklerin motor sistemin diğer unsurları üzerindeki düzenleyici etkisi oluşur. Korteksten başlayıp kortekse geri dönen bu ileti döngüsüne literatürde "kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikal" ileti döngüsü adı da verilmektedir.

Kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikal ileti döngüsü aracılığıyla striatum GPi'yi, GPi de thalamokortikal nöronları inhibe ederler. Her iki bağlantıda da rol üstlenen nörotransmitter GABA'dır. Hayvanlarda gerçekleştirilen elektriksel kayıtlara dayanan çalışmalarda, herhangi bir hareket yapılmadığında striatum nöronlarının sessiz, GPi nöronlarının ise aktif olduğu gösterilmiştir. Hareketten

hemen önce ve hareket sırasında ise durumun tersine döndüğü, striatum nöronlarının aktive olarak GPi nöronlarını inhibe ettikleri saptanmıştır. GPi'nin inhibisyonu ile GPi'nin talamus üzerindeki tonik inhibitör etkinin kalktığı (disinhibisyon) ve talamustan premotor kortekse projekte olan eksitatör nöronların aktive olarak hareketin gerçekleşmesini sağlayacak nöronları uyardığı saptanmıştır.

Kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikal ileti döngüsü ileti döngüsünün tam merkezinde yer alan talamusun, motor fonksiyonlarda rol oynayan çekirdeklerinin adlandırılması ve sınıflanmasında literatürde farklı nomenklatür kullanımının bulunduğunu vurgulamakta okuyucu açısından fayda vardır. Yaygın kabul gören sınıflamaya göre talamusun en önemli motor çekirdekleri Ventral Lateral Posterior çekirdek (VLp), Ventral Medial çekirdek (VM), Ventral Lateral Anterior çekirdek (VLa) ve Ventral Anterior çekirdektir (VA). Cerebellumdan gelen motor lifler büyük oranda VLp, VM ve VLa'da sonlanırken, kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikal ileti döngüsünü oluşturan ve globus pallidusdan gelen lifler ise VA, VLa ve küçük bir bölümü de VLp'de sonlanır. Nörocerrahi literatüründe ise VLp yerine yaygın olarak Ventral Intermediate çekirdek (VIM) tanımlaması sıklıkla tercih edilmektedir.

GPi'den talamusa uzanan aksonlardan ayrılan bazı kollateral liflerin mezensefalon ve ponsun birleşme noktasında bulunan pedinkülopontin çekirdeğe projekte olduğu ve bu çekirdekten ayrılan liflerin ise retikülospinal motor sistemine katıldığı bildirilmiştir. GPi'den başlayan efferent liflerin bir diğer bölümünün (yaklaşık %20'sinin) ise talamusun intralaminar çekirdeği ve habenular çekirdeklerde de sonlandığı bilinmektedir. Bu bağlantı aralıcılığıyla basal çekirdeklerin limbik sistemi düzenleyici etki gösterdiği düşünülmektedir.

Globus Pallidus Externa (GPe)

GPe'ye gelen uyarıların önemli bir bölümü de GPi'de olduğu gibi striatum kökenlidir. GPe'de sonlanan striatal lifler GABAerjik (inhibe edici) liflerdir. Bu liflerin bir bölümünün esasen subtantia nigraya giden striatonigral liflerin, substantia nigraya ulaşmadan önce globus pallidusa verdiği kollateral uzantıları tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Nucleus caudatustan gelen striatopallidal liflerin büyük bir bölümü GPe'de, putamen kaynaklı liflerin ise çekirdeğin her iki segmentinde sonlandığı düşünülmektedir. GPe'ye striatal liflere oranla daha az yoğunlukta olsa da subtalamik çekirdekten de uyarılar gelir. Subtalamik çekirdekten gelen bu lifler glutaminerjik (eksite edici) özelliktedir. GPe nöronları GABAerjikdir ve bu segmentten başlayan efferent uzantıların çok büyük bir bölümü nucleus subthalamicusda sonlanır ve bu çekirdekte inhibitör etki oluşturur. Farelerde gerçekleştirilen güncel bir çalışmada GPe'den frontal kortekse tamamen ipsilateral olarak sol hemisferde uzanan ve antipsikotik ilaçlara duyarlı alan GABAerjik liflerin de bulunduğu da bildirilmiştir.

Globus pallidusun işlevi

Globus pallidusun temel işlevine yönelik geleneksel yaklaşım, basal çekirdeklerin tam merkezinde yer alan bu çekirdeğin, korteksten başlayıp, basal çekirdekler ve talamusda nöron değiştirdikten sonra tekrar kortekse geri dönen ***sensorimotor (ya da motor) ileti döngüsü*** üzerindeki bir ara istasyon olduğu yönündedir. Sensorimotor ileti döngüsünün putamen ile talamus arasında bulunan bölümü iki farklı yol izler; GPi'nin tek istasyon olduğu **direkt yol** ve iletinin önce GPe, sonra sırasıyla nucleus subthalamicus ve GPi'de sinaps yaptıktan sonra talamus motor çekirdeklerine ulaştığı üç istasyonlu **indirekt yol**. Direkt yol kortekste motor alanları aktive ederek hareketin oluşmasını sağlarken, indirekt yol bu aktiviteyi inhibe eder. Dolayısıyla globus pallidusun her iki segmenti de motor hareketlerin amaca uygun olarak gerçekleştirilmesinde çok büyük öneme sahip olan ve eş güdüm içerisinde çalışan ara istasyon işlevine sahiptir. Ancak çeşitli hücresel, moleküler ve davranış çalışmalarında, özellikle GPe'nin sensorimotor ileti döngüsü içerisinde yer alan ve bilgiyi basitçe ileten bir istasyon olmanın ötesinde farklı motor ve non-motor davranış fonksiyonlarında da rol aldığı, çok farklı hücre tiplerine ve bağlantılara sahip olduğuna yönelik önemli delil de ortaya konmuştur.

Hayvanlarda GPe aktivitesinin incelendiği öncü çalışmalarda çekirdekte farklı özelliklere sahip nöronların yer aldığına yönelik önemli bulgular elde edilmiştir. Örneğin 1971 yılında Delong, primatlarda GPe'de belirgin düzeyde farklı uyarılma eşiğine sahip olan iki farklı nöron populasyonun yer

aldığını, nöronların %20'sinin düşük frekanslarda uyarılabilirken geri kalan %80'nin ancak yüksek frekanslarda uyarılabildiğini bildirmiştir. GPe'de iki farklı uyarılma özelliğine sahip nöron populasyonun varlığı sıçanlarda gerçekleştirilen daha güncel çalışmalarda da doğrulanmış ve bu yöndeki bulgular güncel morfolojik çalışmalarla da desteklenmiştir. Çekirdekteki nöronların yaklaşık %25'nin proenkefalin ekspresyonu gösteren Arky-GPe nöronlarından oluştuğu, geri kalan nöronların ise çekirdekte farklı bölgelerde yerleşim gösteren ve farklı genetik özellilere sahip Lhx6- ve PV-GPe neuronları tarafından oluşturulduğu bildirilmiştir.

GPe'de farklı nöron populasyonlarının bulunmasına yönelik çalışmaların yanı sıra, çekirdeğin farklı bölümlerinin farklı fanksiyonel özelliğe sahip olduğunu ortaya koyan deneysel çalışmalar da bulunmaktadır. Primatlarda çekirdeğin farklı bölümlerinin ilaç verilerek odaksal uyarı oluşturulmasının farklı davranışların oluşumuna neden olduğu gösterilmiş, çekirdeğin posterior-ventrolateral bölümündeki "sensorimotor" bölümüne yapılan bicuculline enjeksiyonlarının anormal ekstremite hareketleri oluştururken, ortadaki "assosiyatif" bölgeye yapılan enjeksiyonlarda hiperaktivite ve/veya dikkat eksikliği, ventral "limbik" bölge enjeksiyonlarında ise aşırı tüy tımarlama, tırnak ısırma gibi stereotipik hareketler oluştuğu bildirilmiştir. Söz konusu bölgelere trans-sinaptik rabies virüsü verilerek gerçekleştiren retrograt işaretleme çalışmalarında farklı GPe bölgelerinin farklı kortikal bölgelerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. GPe'nin sensorimotor bölgesine uygulanan enjeksiyonlarının primer motor ve premotor korteks de, assosiyatif bölge enjeksiyonlarının premotor ve caudal prefrontal kortikal alanlarda ve limbik bölge enjeksiyonlarının ise rostromedial prefrontal korteks ve orbitofrontal kortekste işaretlenmeye neden olduğu saptanmıştır. Tüm bu deneysel çalışmalar, GPe'nin sadece motor fonksiyonların gerçekleşmesinde rol oynayan bir ara çekirdek olmayıp davranışın motivasyonel ve kognitif yönlerinde de işlevi olduğuna işaret etmektedir.

Globus pallidus ile ilişkili patolojik durumlar

Karbon monoksit zehirlenmelerinde oluşan korboksihemoglobine en duyarlı olan santral sinir sistemi çekirdeğinin globus pallidus olduğu gösterilmiştir. Ayrıca opiad bağımlılığı olanların %5-10'nunda bilateral globus pallidus nekrotik lezyonlarının görülebildiği, benzer bulgulara kokain ve metamfetamin bağımlıları ile siyanür zehirlenmelerinde de rastlanabildiği bildirilmiştir. Globus pallidusun etkilendiği düşünülen bir diğer patolojik durum manganez intoksikasyonudur. Uzun süreli parenteral beslenme alan hastalarda beslenme solüsyonuna eklenen eser elementlerden biri olan manganez intoksikasyonuna bağlı parkinsonizm ve psikiyatrik semptomlar gelişebilmektedir. Bu hastaların beyin MR görüntülerinde globus pallidusda biriken manganez depositlerine bağlı T1 hiperintensitesi saptanmış ve parenteral beslenmenin kesilmesi ile bu depositlerin azaldığı gösterilmiştir.

Globus pallidusun ilişkilendirildiği bir diğer patolojik durum şizofrenidir. Farklı merkezlerin katılımı ile gerçekleşen ve 1680 sağlıklı erişkin ile 884 şizofreni hastasında standart bir protokol çerçevesinde basal çekirdek ölçümlerinin yapıldığı kapsamlı bir çalışmada, şizofreni tanısı alan hastalarda globus pallidusun sağlıklı erişkinlere göre %27,4 oranında daha büyük olduğu saptanmış, bu oranın putamen için %15,9, nucleus caudatus için ise %9,5 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların sol taraf globus palliduslarının sağa göre anlamlı oranda daha büyük olduğu, böyle bir spesifik asimetrinin diğer çekirdekler için söz konusu olmadığı bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında hastalığın ilk episodlarından itibaren globus pallidus hacim ölçümlerinin önemli bir gösterge olabileceği öne sürülmektedir.

Otomozal resesif geçiş gösteren, hastalarda yaşamın ilk yıllarında spastisite ve makrosefali ile karakterize bir demyelinizan hastalık olan Canavan hastalığı bulunan vakalarda gerçekleştirilen çalışmalarda striatum yapılarında herhangi bir tutulum olmaksızın globus pallidusun etkilendiği belirlenmiştir. Hastalıkta erken dönemdeki globus pallidus tutulumuna beyaz cevherin periferik bölümü ve U-liflerini kapsayan bir beyaz cevher tutulum patterni eşlik etmektedir.

Globus pallidus lezyonları

Globus pallidus ile sınırlı fokal lezyonlar oldukça sınırlıdır. Nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus fokal lezyonu olan 240 hastanın değerlendirildiği bir derleme çalışmasında yalnız 17 hastada

globus pallidus ile sınırlı lezyon tespit edilmiş ve bu hastalardan sadece ikisinde lezyonun unilateral olduğu bildirilmiştir. Bilateral globus pallidus lezyonları unilateral lezyonlara göre daha sık görülmekte ve bu durum çekirdeğin karbon monoksit zehirlenmeleri, opiad, kokain, siyanür, manganez intoksikasyonu gibi sistemik hipoksi ve intoksikasyon oluşturan durumlarda sıklıkla etkilenebilmesi ile açıklanmaktadır.

Bilateral globus pallidus lezyonu gelişen hastalarda distoni ve parkinsonism en sık görülen bulgu olup, bazı hastalarda abulia (istenç yitimi, irade kaybı) veya disinhibisyon gibi davranış bulguları da görülebilmektedir. Globus pallidusun bilateral hasarlanmasının bazı vakalarda ciddi bilinç bozuklukları ve nadiren deliryuma yol açabildiği de bilmiştir. Özellikle GPe ile sınırlı lezyonu olan hastalarda parkinsonism bulgularının ön planda olduğu bildirilmekte ve bu durum subtalamik çekirdeğe projekte olan nöronların kaybı sonucu subtalamik çekirdekte meydana gelen disinhibisyonla ilişkilendirilmektedir. GPi'nin fokal ya da GPe ile birlikte etkilendiği vakalarda ise distoni daha sık görülen bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır.

Unilateral globus pallidus lezyonu saptanan dört hastanın sunulduğu bir vaka bildiriminde hastaların üçünde büyük oranda bir kol ya da bir bacakla sınırlı kontralateral distoni görüldüğü bildirilmiş ve bu bulgunun deney hayvanlarında bu çekirdekte saptanan somotopik organizasyonun insan beyni için de geçerli olabileceğine işaret ettiği öne sürülmüştür.

Globus pallidusa yönelik cerrahi uygulamalar

Parkinson hastalığı gibi motor fonksiyon bozuklukları görülen çeşitli hastalıklarda gerçekleştirilen cerrahi yaklaşımlardan biri, beynin spesifik bir bölgesine termokoagulasyon uygulanarak bu bölgede lezyon oluşturmaya dayanan nöroablatif lezyon cerrahisidir. Parkinson hastalığında görülen bradikinezi ve rijidite gibi semptomlar, büyük ölçüde GPi'den talamusun ventrolateral çekirdeğine giden inhibitör uyarının artmasına bağlı olarak meydana gelir. Bu temel bilgi doğrultusunda hastalarda görülen bulguları ortadan kaldırmak amacıyla, GPi'de (pallidotomi), buradan talamusa uzanan liflerin bir bölümü oluşturan ansa lenticularisde (ansatomy) ve bu liflerin sonlandığı talamus çekirdeklerinde (thalamotomi) koagulasyona dayalı cerrahi uygulamalar Parkinson hastaları başta olmak üzere çeşitli motor fonksiyon bozukluklarında geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır. Bu cerrahi yaklaşımlar sonrasında GPi'den gelen artmış inhibisyonun stereotaktik olarak baskılanması ile hastalarda bradikinezi, rijidite ve tremor gibi bulguların azaldığı tespit edilmiştir. Bu üç farklı cerrahi yaklaşım içerisinde thalamotomi uygulamasının tremorda pallidotomiye göre daha da belirgin bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Parkinson hastalarında bu alanlarının stereotaktik olarak ablasyonunun rijidite ve tremorda düzelmeye yol açtığının gösterilmesi aynı yöntemin hiperkinezilerin tedavisinde de kullanılmasına neden olmuştur. Özellikle GPi koagulasyonu ile koreik hiperkinezilerde ve torsiyon distonisinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak atetozun bu yöntemle tedavisinde daha yaygın bir koagulasyon gerektiği ve bu durumun da internal kapsül zedelenmesine neden olabildiği bildirilmiştir.

Nöroablatif cerrahi ile elde edilen olumlu klinik sonuçlara karşın, yöntemin olumsuz yönlerini ve hastalarda sıklıkla komplikasyonların geliştiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin bu cerrahi uygulamalar sonrasında azalan tremorun duygulanımın arttığı durumlarda tekrar belirgin hale geldiği, özellikle thalatomi uygulamaları sonrası bazı hastalarda emosyonel küntleşme ile karakterize bir psikoorganik tablonun gelişebildiği bildirilmiştir. Pallidotomi uygulanan hastalarda kontralateral görme alanında sıklıkla skotom meydana geldiği bildirilmiştir. Bunların dışında intenal kapsül hasarı, fasial paralizi, intraserebral hemoraji, konuşma, yutma bozuklukları, bilişsel fonksiyon kaybı gibi komplikasyonların hastalarda sıklıkla görülebildiği ortaya konmuştur. Sık görülen bu komplikasyonlar, oluşturulan lezyonun geri dönüşsüz olması ve son dönemde derin beyin stimülasyonu (DBS) gibi görece güvenli alternatif cerrahi yöntemlerin geliştirilmesi ile nöroablatif tedavilerin kullanımı büyük ölçüde sınırlanmıştır.

Nöroşirürjinin muhtemelen en hızlı gelişen alanlarından biri olan DBS nondestrüktiv nonablatif özelliği, uyum kolaylığı ve geri dönüşlü olması gibi nedenlerle çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalık-

ların uzun süreli tedavisinde tercih edilen bir yöntem olmaya başlamıştır. Tedavi amaçlı kullanımı ilk defa essansiyel tremor tedavisi için 1997'de FDA onayı alan DBS, o günden bugüne Parkinson hastalığı tedavisinde FDA onayı almış (2002), primer jeneralize ve segmental distonide 2003'ten, obsesif kompülsif bozuklukta ise 2009'dan itibaren FDA'in "İnsani cihaz muafiyeti (humanitarian device exemption)" statüsüyle klinik kullanıma girmiştir. FD onaylı ya da muafiyet kapsamında DBS kullanımı ile bu hastalarda elde edilen olumlu sonuçlar, DBS'in ağrı, major depresyon, Tourett sendromu, tik bozuklukları, obesite, anoreksiya, madde bağımlılığı, epilepsi, patolojik saldırganlık, demans ve diğer hareket bozuklukları gibi pek çok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta deneysel olarak kullanımasına neden olmuştur.

DBS'in en yaygın olarak kullanıldığı hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığında GPi, subtalamik çekirdek ve talamusun ventral intermediate çekirdeği (VIM) elektrod yerleşimi için en fazla tercih edilen anatomik yapılardır. Subtalamik çekirdek halen pek çok klinik tarafından ilk tercih edilen hedef olup, çeşitli çalışmalarda bu çekirdeğe yönelik DBS uygulamasının motor skorlardaki düzelme ve antiparkinson ilaç dozlarındaki azalmanın GPi'ye göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı güncel çalışmalarda GPi'nin diskineziler ve motor dalgalanmalar üzerine etkinliği kadar, kardinal motor semptomları da düzelttiği, konuşma bozukluğu, kognitif ve mood bozukluğu, depresyonu olan hastalarda subtalamik çekirdeğe uygulanacak DBS bu semptomları olumsuz yönde etkileyebilirken, GPi'nin hedef olarak tercih edilebilmesinin böyle etki oluşturmadığı bildirilmektedir. Çok sayıda Parkinson hastasında subtalamik çekirdek ve GPi'ye uygulanan DBS sonuçlarının karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize bir çalışmada implantasyon sonrası 24 ve 36. aylarda her iki çekirdeğe yönelik uygulamaların benzer sonuçlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Bu çok merkezli çalışmanın yayınlanması sonrasında çalışmanın dört yıl içinde gerçekleştirilen DBS uygulamalarına etkisinin araştırıldığı ve 2017 yılında yayınlanan takip çalışmasında, Parkinson hastalarında subtalamik çekirdek tercihlerinin %93.2'den %60.4'e düşerken, GPi tercihinin %5.3'den %37.4'e yükseldiği ve GPi'nin daha düşük kognitif ve ruh durumu skoruna sahip hastalarda uygulayıcılar tarafından daha fazla tercih edilmeye başlandığı saptanmıştır.

GPi'ye yönelik DBS uygulaması, anormal, sürekli ya da aralıklı kas kasılmaları ile karakterize bir hareket ve postür bozukluğu olan distonilerde de sıklıkla tercih edilmektedir. GPi'ye yönelik DBS uygulamasının primer jeneralize ve segmental distonide olumlu sonuçlar oluşturduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Distonide GPi'ye yönelik DBS uygulaması sonrası tedavi yanıtının stimülasyondan sonraki haftalar veya aylar içinde gittikçe artan bir trend gösterdiği bildirilmektedir. GPi çocuk dönemi distonilerinde de DBS uygulması için en sık tercih edilen hedef yapıdır. GPi'ye yönelik DBS uygulamalarının dirençli servikal distonilerde düzelmeye yol açtığını bildiren olgu serileri de mevcuttur.

Holmes tremoru beyin lezyonlarından haftalar ila yıllar sonra ortaya çıkabilen, özgün bir kombinasyon ile istirahat tremoru, intansiyonel tremor ve postural tremor atakları ile seyreden ve ilaçlı tedaviye çoğu zaman bir yanıt vermeyen bir rahatsızlıktır. Talamusun VIM çekirdeğinin intraoperatif stimülasyonunu ile tatmin edici sonuç alınamayan Holmes tremoru vakalarında, GPi DBS uygulamasının önemli bir alternatif tercih olabileceği de güncel yayınlarda ortaya konmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alquist CR, McGoey R, Bastian F, Newman W. Bilateral globus pallidus lesions. J La State Med Soc (2012)164(3):145-6.
2. Benhamou L, Bronfeld M, Bar-Gad I, Cohen D. Globus Pallidus external segment neuron classification in freely moving rats: a comparison to primates. PLoS One (2012) 7(9):e45421.
3. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain (1994) 117:859-876.
4. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med (2001) 345:956-963.
5. DeLong MR. Activity of pallidal neurons during movement. J Neurophysiol (1971) 34(3):414-427.
6. Espinoza Martinez JA, Arango GJ, Fonoff ET, Reithmeier T, Escobar OA, Furlanetti L, Alvarez Berastegui GR, Fernandes da Silva FE, Contreras Lopez WO. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus or ventralis intermedius nucleus of talamus for Holmes tremor. Neurosurg Rev (2015) 38(4):753-763.
7. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, DeSalles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group: Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med (2010) 362:2077-2091.
8. François C, Grabli D, McCairn K, Jan C, Karachi C, Hirsch EC, Féger J, Tremblay L. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. Brain (2004) 127(Pt 9):2055-2070.
9. Gittis AH, Berke JD, Bevan MD, Chan CS, Mallet N, Morrow MM, Robert Schmidt R. New Roles for the External Globus Pallidus in Basal Ganglia Circuits and Behavior. J Neurosci (2014) 34(46): 15178-15183.
10. Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Féger J, François C, Tremblay L. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. Brain (2004) 127(Pt 9):2039-2054.
11. Hegeman DJ, Hong ES, Hernandez VM, Chan CS, Michel SJ, Given CA. Case 99: Canavan disease. Radiology (2006) 241:310-314
12. Lumsden DE, Kaminska M, Ashkan K, Selway R, Lin JP. Deep brain stimulation for childhood dystonia: Is 'where' as important as in 'whom'? European Journal of Paediatric Neurology (2017) 21:176-183
13. Mallet N, Micklem BR, Henny P, Brown MT, Williams C, Bolam JP, Nakamura KC, Magill PJ. Dichotomous organization of the external globus pallidus. Neuron (2012) 74(6):1075-1086.
14. Mastro KJ, Bouchard RS, Holt HA, Gittis AH. Transgenic mouse lines subdivide external segment of the globus pallidus (GPe) neurons and reveal distinct GPe output pathways. J Neurosci 2014 Feb 5; 34(6):2087-99.
15. Mendonça MD, Meira B, Fernandes M, Barbosa R, Bugalho P. Deep brain stimulation for lesion-related tremors: A systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord (2017) doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.014. [Epub ahead of print]
16. Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin JP, Walleser Autiero S, Brionne TC, Vidailhet M. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol (2017) 24 (4):552-560
17. Münchau A, Mathen D, Cox T, Quinna NP, Marsden CD, Bhatia KP. Unilateral lesions of the globus pallidus: report of four patients presenting with focal or segmental dystonia. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (2000) 69:494-498.
18. Nambu A. Globus pallidus internal segment. Prog Brain Res (2007) 160:135-50
19. Nagatomo S, Umehara F, Hanada K, Nobuhara Y, Takenaga S, Arimura K, Osame M. Manganese intoxication during total parenteral nutrition: report of two cases and review of the literature. J Neurological Sci (1999)162:102-105
20. Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar DP, van Erp TG, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner JA, Takeda M, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K1, Hashimoto R. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. Mol Psychiatry (2016) 21(10):1460-1466
21. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, Weaver LK, Victoroff J, Foley JF,Bigler ED. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. Neurology (2002)58:1525-1532
22. Saunders A, Oldenburg IA, Berezovskii VK, Johnson CA, Kingery ND, Elliott HL, Xie T, Gerfen CR, Sabatini BL. A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. Nature (2015) 521(7550):85-89.
23. Southwell DG, Rutkowski MJ, San Luciano M, Racine C, Ostrem J, Starr PA, Larson PS. Before and after the veterans affairs cooperative program 468 study: Deep brain stimulator target selection for treatment of Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders (2017) Doi: https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.013
24. Youngerman BE, Chan AK, Mikell CB, McKhann GM, Sheth SA. A decade of emerging indications: deep brain stimulation in the United States. J Neurosurg (2016) 125:461-471.

14

Ventral Pallidum

M. Ayberk Kurt

Memeli beyinlerinde gerçekleştirilen çeşitli bilimsel çalışmalarda basal çekirdeklerin pek çok geleneksel kaynakda tanımlanan bölgelerle sınırlı olmadığı, beynin ventral yüzeyine doğru uzandıkları gösterilmiş ve beynin alt bölümünde yer alan bu gri cevher yapıları "ventral striatum" ve "ventral pallidum (VP)" olarak adlandırılmıştır. Ventral striatum ile birlikte limbik ileti döngüsü olarak adlandırılan ileti döngüsünün önemli bir bileşeni olan VP, commissura anteriorun altında yer alan ve substantia innominata olarak adlandırılan anatomik bölgenin bir bölümünü kapsayan, teşvik güdülemesi, ödülle ilişkili emosyonel davranışlar ve madde bağımlılığında önemli rolü olduğu düşünülen bir santral sinir sistemi bölgesidir.

Tarihçe

Subtantia innominatanın subcommissural bölümü ilk kez 1972 yılında Heimer ve arkadaşları tarafından VP olarak adlandırılmış, nucleus accumbens ile bağlantılı bu alanın striatal-pallidal ileti yolağında globus pallidusa benzer şekilde motor fonksiyonlarda işlev üstlendiği düşünülmüştür. Örneğin bir seri davranış çalışması gerçekleştiren Mogenson ve arkadaşları (1980) nucleus accumbensden VP'a gelen uyarıların, ventral pallidal uzantılar ile beyinsapına aktarıldığını, bu yolak aracılığıyla limbik motivasyonel uyaranlar sonrasında oluşan motor davranışların oluştuğunu ve "limbik-motor integrasyonun" sağlandığını öne sürmüştür. Ancak takip eden farklı çalışmalarda nucleus accumbensden gelen uyarıların beyinsapındaki motor hedeflere aktarımının VP'un tek bağlantı özelliği olmadığı, VP'un orbitofrontal, prefrontal ve infralimbik korteks gibi kortikal alanlar, amigdala, lateral hipotalamus, ventral tegmental alan, parabrakial nukleus, subtalamik nukleus ve ödülle ilişkili diğer pek çok merkezden uyarı olan merkezi bir konverjans noktası olduğu gösterilmiştir. Ayrıca VP'un nucleus accumbens de dahil olmak üzere tüm bu bölgelerle iki yönlü bağlantıya sahip olduğu ve VP'dan çıkan liflerin kortikolimbik ileti döngüsüne katılarak medial prefrontal kortekse projekte olduğu bildirilmiştir. Böyle kapsamlı bağlantı özelliklerine sahip bir bölgenin, sadece hareketin aktarımına yardımcı olan bir merkez olmadığı, beynin pek çok seviyesinde ödül ve motivasyon fonksiyonuna aracılık ettiğine yönelik düşünce yaygın kabul görmeye başlamıştır. VP'da gerçekleştirilen çeşitli manuplasyonların

ödül mekanizmaları ile ilişkili sonuçlara neden olduğunu gösteren deneysel çalışmalarda da bu görüşü destekleyen güçlü deliller ortaya konmuş, VP'un ödül mekanizmalarında büyük öneme sahip bir bölge olduğu ve bu bölgedeki nöronların dışsal ödül kazanmak için ödül ve teşvik güdülemesi işlevi gerçeleştirdikleri bildirilmiştir.

Ventral pallidum anatomisi

VP, commissura anteriorun rostralinde yer alan, subtantia innominata olarak adlandırılan anatomik bölgenin bir bölümünü kapsayan, ventral striatum ile birlikte "ventral striatopallidal sistem" adı verilen ve ödül işleme fonksiyonunda rol oynadığı düşünülen bir anatomik bölgedir. Subtantia innominatada VP'un hemen altında, amigdala ile stria terminalisin bed nucleusu arasında bağlantı sağlayan "genişletilmiş amigdala (extended amygdala)" yer alır. Substantia innominatada VP ve genişletilmiş amygdala dışında, Meynertin basal çekirdeği olarak adlandırılan, septumun diagonal bandından globus pallidusun caudal bölümüne kadar uzanan kolinerjik ve GABAerjik nöronları içeren bir çekirdek daha yer almaktadır.

Anatomik sınırları sıçanlarda daha belirgin olan VP, nucleus accumbensden başlayan "yünsü lifler (wooly fiber)" şeklinde uzanan substans P ve enkefalin immünoreaktivitesine sahip bir yapı şeklinde görülür. Enkefalin immünoreaktivitesi stria terminalisin bed nucleusu gibi komşu yapılarda da bulunduğundan, substans P immunoreaktivitesi yapının sınırlarının daha iyi belirlenmesini sağlar.

İnsanlarda ve primatlarda VP sınırlarını kesin olarak tanımlamak daha güçtür. Çekirdekteki nöronların substans P ve enkefalin immünoreaktivitesi ile işaretlemesine dayanan çalışmalarda, VP '*commissura anteriorun ventralinde bulunan yarım ay şekilli, substans P ve enkefalin immünoreaktivitesi gösteren yünsü lif uzantıları görünümüne sahip bir yapı*' şeklinde tanımlanmıştır. Tıpkı farklı yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahip olan globus pallidusun internal ve eksternal bölümleri gibi, VP'un da farklı bölümlerden oluşan heterojen bir yapıya sahip olduğu ve bu farklı bölümlerin gerek histolojik özellikleri gerekse bağlantı özellikleri açısından farklı nitelikte oldukları bildirilmiştir. VP'un enkefalin immünoreaktivitesine sahip nöronlardan zengin olan dorsolateral (eksternal) bölümü ventralde commissura anteriora bitişik olacak şekilde konumlanır. Dorsalateral bölüm afferent uyarılarını büyük oranda nucleus accumbensin çekirdek bölümünden alırken ve bu bölge nöronlarından başlayan lifler subtalamik çekirdek ve ventral tegmental alana projekte olur. Substans P immünoreaktivitesine sahip nöronlardan zengin olan ve globus pallidusun ventral-medial yöndeki uzantısı gibi görünen ventromedial (internal) bölüm ise afferent uyarılarını büyük oranda nucleus accumbensin kabuk bölümünden alır ve burada bulunan nöronların aksonları ise büyük ölçüde talamusa ve ventral tegmental alana projekte olurlar. Bu farklı topografik organizasyon VP'un dorsomedial ve ventrolateral bölümlerinin fonksiyonel olarak farklı nöronal ileti döngülerinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Morfolojik çalışmalarda dorsolateral bölümün ventral striatum içerisine doğru uzanan parmaksı uzantılara sahip olduğu gösterilmiştir. VP'un anatomik lokalizasyonunu bu şekilde tanımlayan çalışmaların yanı sıra, VP'un yalnızca subcommisural bölgede bulunan bu yapıyla sınırlı tutulmaması gerektiğini, ventral stiratumdan gelen liflerin sonlandığı ve ödül-teşvik ile ilişkili ileti döngüsünde rol oynadığı düşünülen globus pallidusun eksternal ve internal bölümlerinin en alt kısımlarının da VP yapısı içerisine dahil edilmesi gerektiğini savunan çalışmalar da bulunmaktadır.

VP'un tüm bölümlerinde en fazla bulunan nöron tipi GAD65 ve/veya GAD 67 ekspresyonu gösteren GABAerjik nöronlardır ve bu nöronların çekirdek içerisindeki hâkimiyeti çekirdeğin büyük ölçüde inhibitör bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Ancak VP içerisinde önemli oranda glutamat transporter 2 ekspresyonu gösteren glutaminerjik nöronların da bulunğunu gösteren çalışmalar, çekirdekteki bazı alt nöron gruplarının hedef yapılarda glutaminerjik (eksitatör) etki de oluşturabildiğini göstermiştir. Bu iki nöron tipi dışında bir diğer önemli grubu kolinerjik nöronlar oluşturur. Kolinerjik nöronların nucleus accumbensden gelen GABAerjik uyarılar aldığı ve VP içerisindeki diğer nöronlarla intrensek, prefrontal korteks ve basolateral amygdala ile ekstrensek bağlantılar oluşturdukları bildirilmiştir.

Ventral pallidumun nöronal bağlantıları

Retrograt ve anterograt işaretleme, elektrofizyolojik ölçümler ve lezyon oluşturmaya dayanan pek çok deneysel çalışmada VP'a gelen afferent liflerin büyük bir bölümün nucleus accumbens kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Nucleus accumbensden gelen liflerin büyük bir bölümünün çekirdekten caudal yönde ayrılıp medial önbeyin demeti izleyecek şekilde hemen altında bulunan VP'a ilerlediği ve çekirdekte GABAerjik (inhibitör) etki oluşturduğu gösterilmiştir. VP'a nucleus accumbensden gelen GABAerjik uyarının dışında, subtalamik çekirdek, amigdala, ventral tegmental alan, orbitofrontal, prefrontal ve infralimbik korteksten glutaminerjik, mezensefalondan dopaminerjik ve dorsal rapheden serotonerjik uyarıların da geldiği bilinmektedir.

VP'un substans-P pozitif nöronları, globus pallidustan gelen efferent liflerle birlikte talamusun orta ve medial grup çekirdeklerinde sonlanırlar. VP'un enkefalin pozitif bölümünden başlayan efferent lifler ise büyük oranda subtalamik çekirdeğin medial bölümüne ve kısmen bu çekirdeğin hemen medialinde bulunan hipotalamusun lateral bölümüne projekte olur. VP'dan subtantia nigranın her iki bölümünün (pars compacta ve reticularis) medial kısımlarına ve ventral tegmental alana projekte olan efferent lifler ile pedinkolopontin çekirdeğe giden efferent lifler de bulunmaktadır. VP'dan globus pallidusun her iki segmentine tek yönlü olarak projekte olan liflerin bulunduğu, globus pallidustan VP'a uyarı iletiminin ise bulunmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Globus pallidusla birlikte VP'un efferent bağlantı kurduğu bir diğer çekirdek ise negatif ödül sinyali oluşumunda rol oynadığı düşünülen habenular çekirdektir. Habenular çekirdeğin lateral bölüm hücrelerinin ödül beklenen durumlarda VP tarafından inhibe edildiği, ancak beklenmedik bir şekilde ödül sinyali gerçekleşmediği durumlarda bu hücrelerin tetiklenerek subtantia nigra pars compactaya dopamin aktivitesini inhibe eden sinyaller sağladığı bildirilmiştir. Son olarak VP'un bir bölümünün ise globus pallidus dışında striatuma da efferent lifler gönderdiği düşünülmektedir.

VP'un, pek çoğu ödül mekanizmalarında rol oynadığı bilinen çok sayıdaki santral sisnir sistemi bölgesi ile oluşturduğu yaygın afferent ve efferent bağlantılar, bu anatomik bölgenin pek çok farklı ödül mekanizmasındaki mesokortikolimbik yolak için "ortak bir limbik merkez" olduğuna işaret etmektedir.

Ventral pallidumun işlevi ve ilişkili olduğu patolojik durumlar

VP işlevlerinin araştırıldığı pek çok deneysel ve görüntüleme tekniklerine dayanan çalışmalar temel olarak üç ana sonuç ortaya koymaktadır; 1) normal bir ödül ve motivasyon davranışı için sağlam bir VP'un bulunması gerekir, 2) VP'a uygulanan stimülasyonlar ödül ve motivasyonu davranışını uyarır ve 3) teşvik edici ya da hedonik bir stimülasyon VP nöronlarında belirgin bir aktivasyon patterni oluşturur. Tüm bu çalışmalarda ortaya konan deliller doğrultusunda VP'un beynin ödül ile ilişkili ileti döngülerinde önemli bir bileşen olduğu düşünülmektedir.

VP'un işlevlerine yönelik bilgi sağlayan çalışmaların önemli bir bölümünü laboratuvar ortamında deney hayvan modellerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar oluşturmaktadır. Örneğin, VP'da oluşturulan lezyonların hayvanlarda afagia (*yemede azalma*) ve adipsiaye (*içmede azalma*) yol açtığı belirlenmiş, sükrozlu sudan hoşlanan hayvanların bu bölgede oluşturulan lezyon sonrasında sükrozlu sudan hoşlanmamaya başlamadığı ve yiyeceklere karşı dil çıkarma, dudak yalama gibi kabul ve pozitif hedonik davranışlar gösterme yerine, baş sallama gibi kaçınma davranışları göstermeye başladıkları gösterilmiştir. VP'de oluşturulan lezyonları takiben görülen yiyecek ödül davranışının bozulmasına benzer bir durum, VP'daki GABAerjik aktivitenin bir GABA agonisti olan muscimol mikroenjeksiyonu ile geçici inhibisyonu ile de oluşturulduğu, bu hayvanlarda sakkarin ile tatlandırılmış su alımının azaldığı ve sakkarinli sudan kaçınma reaksiyonunun arttığı bildirilmiştir. VP'a bir GABA antagonisti olan bicuculline verilerek VP'da disinhibisyon oluşturulan hayvanlarda ise tam tersi bir reaksiyonla yeme davranışı ve yiyecek alımında anormal bir artış görüldüğü, bu artışın sükrozlu su gibi tat duyusuna spesifik olmayıp her türlü yiyecek ve içeceğe yönelik olduğu gösterilmiştir. Daha güncel çalışmalarda da VP'daki GABAerjik nöronlarının uyarılmasının gerek yüksek yağ içeren gerekse standart besin pel-

letlerinin tüketimini artırdığı gösterilmiştir. Tüm bu ve benzeri çalışmalara dayanarak VP'un yemek isteminde rol oynayan şartsız ödül mekanizmasının ana unsurlardan biri olduğu düşünülmüştür.

Deney hayvanlarında VP'a uygulanan lezyon ve inaktivasyon çalışmaları, VP'nin şartsız ödül mekanizlarındaki etkisinin yanı sıra, ödülle ulaşmak için öğrenilmiş cevap oluşturma performansında da önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. VP'da lezyon ve/veya inaktivayon oluşturulan deney hayvanlarında, alkol ya da kokain ödülüne ulaşmak için pedala basma sayılarının azaldığı bildirilmiştir. Sükroz ödülü elde etmek için enstrumental görevlerde yoğun uğraş göstermesi gereken hayvanların, bu görevleri öğrenme ve gerçekleştirmeye yönelik isteklerini kaybettikleri ve tercihlerinin daha kolay elde edilebilen standart besin pelletlerine kaydığı gösterilmiştir. VP lezyon ve/veya inaktivayonunun sukroz, amfetamin ve morfin ödülü ile eşleştirilen ortamların öğrenilmesindeki performansı da olumsuz etkilediği, bu hayvanların ayrımsama ve eşleştirme görevlerindeki cevaplarının değerlendirildiği çok çeşitli davranış testinde kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir. Tüm bu ve benzeri deneysel çalışmalar, VP'un ödülle ilişkili davranışların öğrenilmesi ve gerçekleştirilmesinde de önemli bir rolünün olduğuna işaret etmektedir.

VP'un gerek evrimsel gelişim, gerekse davranış bilimleri açısından önemli bir ödül olan cinsel ve sosyal ilişkilerde de önemli rolü olduğunu düşündüren çeşitli deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin monogam (tekeşli) bir Güney Amerika primat türü olan Callicebus Titi maymunlarında gerçekleştirilen bir çalışmada, VP glukoz metabolizması düzeylerinin bir dişi ile birlikte yaşayan erkeklerde, eşi olmayan erkeklere göre anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durumun VP'un kadın-erkek ilişkinde rolüne işaret ettiği öne sürülmüştür. Kır sıçanlarının monogam bir türünde gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, bir dişi ile çiftleşen erkeklerin bu dişiye yönelik tercih göstererek birlikte yaşamaya başladığı ve bu erkeklerde VP'daki V1a vasopresin reseptörlerinin, monogami ya da birlikte yaşama özelliği göstermeyen diğer kır sıçanı türleri erkekleriyle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu kır sıçanlarında ayrıca aktif eşleşme davranışı sırasında VP'da Fos ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Monogam olmayan kır sıçanı türlerinde VP'da V1a reseptör upregülasyonu gerçekleştirildiğinde, tıpkı monogam sıçan türleri gibi tek bir dişi ile bağlantı kurma eğilimi göstermeye başladıkları bildirilmiştir. Hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da VP'un cinsel ve sosyal bağda rolü olduğuna ilişkin önemli deliller çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Örneğin erkeklerde gerçekleştirilen fonksiyonel MRI çalışmalarında cinsel uyarılma esnasında ve mutlu insan yüzü ya da cinsellik çağrışımı yapan resimler gösterilmesi durumunda VP aktivitesinin arttığı bildirilmiş ve erkeklerde VP'un dürtüsel arzunun oluşumu ve kontrolünde önemli işlev üstlendiği öne sürülmüştür. Fonksiyonel MRI çalışmalarında güzel yemek kokusu gibi görsel olmayan uyaranların da henüz bilinç düzeyinde bir algı oluşturmadan önce VP'da hızlı bir şekilde aktivasyona neden olduğu tespit edilmiştir. Benzer bir etkinin yemek fotoğrafları veya maddi ödül beklentisi çağrıştıran fotoğraflar gibi görsel nitelikli ödül uyarımlarında da oluştuğu ve yemek şayet deneğin haşlandığı bir yemek ise bu aktivitede artışın daha da belirgin olduğu gösterilmiştir. Obez bireylerde gerçekleştilen PET çalışmalarında, VP aktivite bozukluğu ile vücut kitle indeksinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çok yüksek düzeyde psikoz riskine sahip hastaların sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir diğer fMRI çalışmasında ise, bu bireylerde ventral striatal/pallidal fonksiyonun bozulduğu ve fonksiyon kaybı ile psikotik belirti düzeyinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

VP, bağımlılık davranışına yönelik olarak gerçekleştirilen çalışmaların da odağında yer alan ve madde bağımlılığında önemli rolü olduğu düşünülen bir merkezdir. Kokain bağımlılılarının beyinlerinde gerçekleştirilen postmortem analizlerde bir endojen opioid olan dinorfin düzeyinin VP'da belirgin düzeyde yüksek olduğu gösterilmiş ve VP'nin kokain bağımlılığında rolü olabileceği düşünülmüştür.

VP ile ilişkilendirilen bir diğer patolojik durum major depresif bozukluktur. Major depresif bozukluğu olan hastalar sıklıkla değişken klinik bulgular sergiler. Hastalarda görülen bu farklı depresif bulgular beyindeki farklı nöronal ağların etkilenmesine bağlanmıştır. Yakın dönemde deneysel olarak depresyon oluşturulan farelerde gerçekleştirilen bir çalışmada, VP'dan habenular çekirdeğin lateral bölümüne ve ventral tegmental alana projekte olan iki ayrı parvalbumin pozitif nöronal devre saptan-

mış ve bu iki ayrı devreyi oluşturan VP nöronlarının sosyal yenilgi stresine karşı farklı elektrofizyolojik cevap oluşturdukları gösterilmiştir. Bu farklı nöron populasyonlarına yönelik manuplasyonların da farklı cevap oluşturduğu, bir nöron populasyonu hedeflendiğinde sosyal uzaklaşma ve izolasyon meydana gelirken, diğer grup nöron manuplasyonunda davranışsal umutsuzluk oluştuğu, ancak her iki semptomun bir arada gelişmediği gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında farklı VP parvalbumin nöronal devrelerinin farelerde farklı depresyon-benzeri bulgulara yol açabildiği öne sürülmüştür.

Özetle, gerek hayvanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalar gerekse insanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik, görüntüleme, postmortem analiz çalışmalarında ortaya konan sonuçlar VP'un yemek ödül davranışı, madde bağımlılığı, para kazanma gibi ödül mekanizmalarında, cinsel uyarı ve sosyal bağlanmada, duygulanım durumu ve depresyonda işlevi olduğuna yönelik önemli deliller sunmaktadır. Bu deliller doğrultusunda, VP'un limbik ödül sinyalleri için bir ortak ileti noktası ve/veya ortak yolak olduğu, farklı bilişsel, duygusal ve motor işlevin oluşumunda bir ara merkez fonksiyonu üstlendiği düşünülmektedir.

Ventral pallidum lezyonları

İnsanlarda VP'la sınırlı lezyon bildiren çalışmalar sınırılı olup, konuya ilişkin yayınların büyük bir bölümünde globus pallidusu da kapsayan lezyonlar tanımlanmıştır. VP'u da kapsayan lezyonlara bağlı gelişen klinik bulguların tanımlandığı çalışmalar, bölgenin motivasyon ve ödül/haz duygusu için önemli bir merkez olduğuna yönelik bilgileri desteklemektedir. Örneğin madde bağımlısı olan bir hastada globus pallidus ventral bölümü ve VP'u kapsayan bir lezyon sonrasında, madde ve alkol kullanma arzusunun ortadan kalktığı, hastada deprese bir ruh hali ve anhedoni (haz yitimi, zevk alamama) geliştiği bildirilmiştir. VP lezyonları oluşturulan deney hayvanlarında bildirilen afagia bulgusunun aksine, hastanın lezyon sonrası kilo aldığı bildirilmiştir. Çalışmada her ne kadar hasarın yayıldığı alan detaylı bir şekilde tanımlanmamış olsa da söz konusu vakada yeme alışkanlığına ilişkin ortaya çıkan bu farklılığın, VP'un farklı bölümlerinin farklı fonksiyonel özelliklere sahip olması ile açıklanabilir. Örneğin, sıçanlarda kokain arama davranışını uyaran davranış testlerinde VP'nin rostral bölümündeki nöronlarda belirgin bir Fos aktivasyon artışı meydana gelirken, VP'un caudal bölümündeki nöronlarda böyle bir etki saptanmamıştır.

Globus pallidusun bilateral olarak tutulduğu ve VP'a da yayılan lazyonu bulunan bir diğer vakada ise 'duguların hissedilememesi' ve 'motivasyonda belirgin kayıp' bulguları bildirilmiştir. Bu hastada gerçekleştirilen davranış testlerinde, hastanın yemek fotoğrafları ya da cinsel uyarıcı fotoğraflar gibi hoşa giden fotoğraflara bakma süresinin sağlıklı bireylere göre çok daha kısa olduğu, hoş olmayan resimlerden kaçınma süresinin ise kontrol grubuna benzer olduğu saptanmış, VP lezyonlarının pozitif görsel uyaranlara yönelik motivasyon davranışını etkilediği öne sürülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Belin D, Everitt BJ. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. Neuron (2008) 57:432-41
2. Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. Neurosci Biobehav Rev (1996) 20:1-25
3. Castro DC, Berridge KC. Advances in the neurobiological bases for food 'liking' versus 'wanting'. Physiol Behav (2014)136:22-30
4. Cromwell HC, Berridge KC. Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypotalamus? Brain Res (1993) 624:1-10
5. Delgado MR, Miller MM, Inati S, Phelps EA. An fMRI study of reward-related probability learning. Neuroimage (2005) 24:862-73
6. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. Nat Neurosci (2005) 8:1481-89

7. Haber SN. Bölüm 1: Anatomy and connectivity of the reward circuit. Dreher J.C., Tremblay L. Handbook of Reward and Decision Making. Amsterdam: Elsevier Inc. (2009)
8. Haber SN, Groenewegen HJ, Grove EA, Nauta WJH. Efferent connections of the ventral pallidum. Evidence of a dual striatopallidofugal pathway. J Comp Neurol. 1985;235:322-35
9. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging". Neuropsychopharmacology (2010)35:4-26
10. Haber SN, Lynd E, Klein C, Groenewegen HJ. Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: An anterograde tracing study. J Comp Neurol. (1990) 293:282-98
11. Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, Garcia MM, de Olmos J. Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. Neuroscience. (1997) 76(4):957-1006
12. Heimer L. The olfactory cortex and the ventral striatum.. In: Livingston, KE.; Hornykiewicz, O., editors. Limbic Mechanisms. Plenum Press, New York and London (1978)
13. Heimer L, Switzer RD, Van Hoesen GW. Ventral striatum and ventral pallidum Components of the motor system? TINS (1982):83-87
14. Ho CY, Berridge KC. Excessive disgust caused by brain lesions or temporary inactivations: mapping hotspots of the nucleus accumbens and ventral pallidum. Eur J Neurosci (2014) 40(10):3556-3572
15. Klitenick MA, Deutch AY, Churchill L, Kalivas PW. Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum. Neuroscience. (1992) 502:371-86
16. Knowland D, Lilascharoen V, Pacia CP, Shin S, Wang EH, Lim BK. Distinct Ventral Pallidal Neural Populations Mediate Separate Symptoms of Depression. Cell (2017) 170(2): 284-297
17. Mahler SV, Vazey EM, Beckley JT, Keistler CR, McGlinchey EM, Kaufling J, Wilson SP, Deisseroth K, Woodward JJ, Aston-Jones G. Designer receptors show role for ventral pallidum input to ventral tegmental area in cocaine seeking. Nat Neurosci (2014) 17(4):577-585.
18. Miller JM, Vorel SR, Tranguch AJ, Kenny ET, Mazzoni P, van Gorp WG, Kleber HD. Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus. Am J Psychiatry (2006) 163:786-788
19. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CL. From motivation to action: functional interface between the limbic systems and the motor systems. Prog Neurobiol (1980) 14:69-97
20. Morgane PJ. Alterations in feeding and drinking behavior of rats with lesions in globi pallidi. Am J Physiol (1961) 201:420-428
21. Napier TC, Chrobak JJ. Evaluations of ventral pallidal dopamine receptor activation in behaving rats. Neuroreport (1992) 3(7):609-11
22. Napier TC, Mickiewicz AL. The role of the ventral pallidum in psychiatric disorders. Neuropsychopharmacology (2010) 35(1):337
23. Obermayer J, Verhoog MB, Luchicchi A, Mansvelder HD. Shimura T, Imaoka H, Yamamoto T. Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum. Eur J Neurosci (2006) 23:1596-604
24. Obermayer J, Verhoog MB, Luchicchi A, Mansvelder HD. Cholinergic Modulation of Cortical Microcircuits Is Layer-Specific: Evidence from Rodent, Monkey and Human Brain. Front Neural Circuits (2017) 11:100. doi: 10.3389/fncir.2017.00100
25. Smith KS, Tindell AJ, Aldridge JW, Berridge KC. Ventral Pallidum Roles in Reward and Motivation. Behav Brain Res (2009) 196(2):155-167
26. Pierce RC, Kumaresan V. "The Mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse?". Neuroscience and Biobehavioural Reviews (2006) 30: 215-238
27. Turner MS, Lavin A, Grace AA, Napier TC. Regulation of limbic information outflow by the subthalamic nucleus: Excitatory amino acid projections to the ventral pallidum. J Neurosci. (2001) 21:2820-32
28. Vijayaraghavan L, Vaidya JG, Humphreys CT, Beglinger LJ, Paradiso S. Emotional and motivational changes after bilateral lesions of the globus pallidus. Neuropsychology (2008) 22:412-418
29. Winton-Brown T, Schmidt A, Roiser JP, Howes OD, Egerton A, Fusar-Poli P, Bunzeck N, Grace AA, Duzel E, Kapur S, McGuire P. Altered activation and connectivity in a hippocampal-basal ganglia-midbrain circuit during salience processing in subjects at ultra high risk for psychosis. Transl Psychiatry (2017) 7(10):e1245. doi: 10.1038/tp.2017.174
30. Zaborszky L, Cullinan WE. Projections from the nucleus accumbens to cholinergic neurons of the ventral pallidum: A correlated light and electron microscopic double-immunolabeling study in rat. Brain Res. (1992) 570:92-101
31. Zahm DS. The ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. II. Compartmentation of ventral pallidal efferents. Neuroscience (1989) 30:33-50
32. Zhu C, Yao Y, Xiong Y, Cheng M, Chen J, Zhao R, Liao F, Shi R, Song S. Somatostatin Neurons in the Basal Forebrain Promote High-Calorie Food Intake. Cell Rep (2017) 20(1):112-123

15

Ventral Striatum

M. Ayberk Kurt

Giriş

Basal çekirdeklerin önemli bir bölümünü oluşturan striatum güncel kaynaklarda **dorsal striatum** ve **ventral striatum** olmak üzere iki bölüme ayrılarak incelenmektedir. Bu iki bölümden bir olan ventral striatum, nucleus accumbens, nucleus caudatusun ventromedial bölümü, putamenin ventral bölümü ve olfaktor tüberkülü içeren striatum bölümdür. Ventral striatumun ödül sistemi, amaca yönelik öğrenme, karar verme ve bağımlılık davranışında etki gösteren ileti yolaklarındaki temel yapılardan biri olduğu düşünülmektedir.

Tarihçe

Nucleus accumbens başta olmak üzere basal çekirdekler ile ödül davranışı arasındaki ilişki ilk kez Olds ve Milner (1954) tarafından tanımlanmıştır. Olds ve Milner sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri deneysel çalışmalarında, sıçanların bölgeye elektriksel uyarı verilmesini sağlayan bir pedala saatte 5.000 kez bastıklarını saptamış ve bölgenin öz-uyarım (*self-stimulation*) nöronal ileti yolağının önemli bir bölümü olabileceğini öne sürmüştür. Ventral striatum terimi ise ilk kez Heimer ve arkadaşları (1999) tarafından nucleus accumbens, nucleus caudatus ve putamenin internal kapsülün rostralinde kalan ve birbiriyle devamlılık gösteren ventral bölümleri, tuberculum olfactorium ve substantia perforata anterioru kapsayan bir bölgeyi tanımlamak üzere kullanılmıştır. Haber ve Mc Farland (1999) bağlantı özellikleri dikkate alındığında nucleus caudatusun medial bölümünün de ventral striatum içerisine dâhil edilmesi gerektiğini savunmuştur. Tarihsel süreç içerisinde önce deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalar ve daha sonraki yıllarda insanlarda gerçekleştirilen fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla ventral striatumun ödül beklentisinde, ödül ile ilişkili amaca yönelik öğrenmede, madde bağımlılığı ve madde arayışı davranışında önemli işlevi olduğuna işaret eden çok önemli bilimsel deliller ortaya konmuştur.

Ventral striatum anatomisi

Ventral striatumun anatomik özellikleri ile bu bölgenin ödül, motivasyon ve karar verme mekanizmalarındaki rolüne ilişkin bilgilerin büyük bölümü, sıçanlar ve primatlar başta olmak üzere çeşitli deney hayvanlarında gerçekleştirilen deneysel çalışmalara ve insanlarda gerçekleştirilen fonksiyonel görüntüleme çalışmalarına dayanmaktadır. Basal çekirdeklerin bağlantılarını ve işlevlerini araştırmaya yönelik pek çok çalışmanın gerçekleştirildiği kemirgen beyinlerinde straitumu oluşturan temel yapılar olan nucleus caudatus ve putamen arasında insanlar ve primat beyinlerinde olduğu gibi belirgin bir capsula interna bulunmaz. Bu nedenle kemirgenlerde bu iki çekirdeğe bir arada genel olarak **dorsal striatum** adı verilmiştir. Kemirgenlerde geleneksel olarak kullanılmaya başlanan bu terminoloji, nucleus caudatus ve putamenin asosyatif ve motor fonksiyonlarda görev üstlendiği düşünülen üst-arka bölümlerinin primatlar ve insanlarda da dorsal striatum olarak adlandırılmasına neden olmuştur. Striatumun ventral bölümünde, internal kapsülün ön bacağının hemen altında nucleus caudatus ve putamen tamamen birleşir ve tek bir yapı gibi görünür. Putamen ve nucleus caudatusun diğer bölümlerine göre farklı bağlantı özelliklerine ve farklı işlevlere sahip oldukları gösterilen bu birleşim bölgesi ile bu bölgenin hemen altında bulunan ve septal alana dayanıyor şeklinde görülmesi nedeniyle nucleus accumbens septi adı da verilen nucleus accumbense birlikte **ventral striatum** adı verilmiştir. Ventral striatum temel olarak ventromedian prefrontal, orbitofrontal ve entorinal korteks ile amigdala ve hipokampus gibi limbik sistem ile ilişkilendirilen bölgelerden afferent uyarılar alır ve dolayısı ile ventral striatum, striatumun daha ziyade limbik sistem ile yakın ilişkide olan bölümü olarak değerlendirilir.

Ventral striatumu, striatumun 1/3'lük ventral bölümü olarak tanımlayan bazı çalışmalar bulunsa da, ventral striatumun putamenin ventral posterior bölümünde caudal yönde uzandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle striatumun iki ana bölümünü oluşturan dorsal ve ventral striatum arasındaki sınırı kesin bir ifade ile tanımlamak güçtür. Genel bakış açısıyla striatumun ventral bölümünde bulunan ventromedian prefrontal korteks, orbitofrontal korteks gibi limbik sistem ile ilişkili yapılardan kortikostriatal bağlantılar alan bölgeler ventral striatum olarak adlandırılır. Striatumun daha üst ve arka bölümlerde sırasıyla önce dorsal anterior singulat korteks, dorsal prefrontal korteks gibi asosyatif alanlar ve daha sonra suplementer motor alan gibi motor alanlardan kortikostriatal bağlantılar alan bölgeler ise dorsal striatum olarak adlandırılır.

Ventral striatum pek çok açıdan dorsal striatum ile benzer özelliklere sahip olsa da, bazı özgün özellikleri ile dorsal striatumdan ayrılmaktadır. Örneğin ventral striatumun dorsal striatumdan farklı olarak, kalbindinden zengin ve içte yer alan 'çekirdek' bölümüyle, kalbindin miktarı düşük ve amaca yönelik davranış ve duygulanım durumlarındaki nöronal devrelerde önemli işlevi olduğu düşünülen 'kabuk (shell)' bölümü olmak üzere iki farklı alt bölgesinin bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca ventral striatumun dorsal striatuma göre çok daha düşük dopamin transporter düzeyine sahip olduğu da gösterilmiştir. Ventral striatumu dorsal striatumdan ayıran bir diğer özellik ise, her iki bölgede de korteks, talamus ve beyinsapından gelen afferent uzantılar sonlanırken, amigdala ve hipokampusden yalnız ventral striatuma projekte olan liflerin bulunmasıdır. Tüm bu özellikler ventral striatumun özgün özellikleri olsa da, ventral striatumun dorsal ve lateral bölümlerinin dorsal striatum ile devamlılık içerisinde olduğu, gerek hücre-yapısal gerekse histokimyasal özellikleri açısından iki bölge arasındaki sınırın kesin bir biçimde tanımlanabilmesinin güç olduğu vurgulanmalıdır.

Ventral striatumun nöronal bağlantıları

Afferent bağlantılar

Ventral striatum, basal çekirdeklerin temel afferent çekirdeklerinden biridir. Tıpkı dorsal striatum gibi, ventral straituma da üç temel bölgeden afferent uyarılar gelir. Serebral korteksten gelen ve bölgede genellikle topografik dağılım özelliği gösteren lifler affarent liflerin büyük bir bölümünü oluştururken, bölgeye talamusdan yoğun miktarda ve beyinsapından ise daha düşük miktarda affarent lifler de gelmektedir. Ventral striatuma dorsal striatumdan farklı olarak amigdala, hipocampus ve entorinal korteks gibi limbik yapılardan da affarent uyarılar gelmektedir. Bu limbik yapılar içerisinden ventral striatuma en fazla afferent lifin projekte olduğu bölge amigdaladır. Büyük bir bölümü amigdalanın

basal ve aksesuar basal çekirdeklerinden başlayan bu lifler ventral striatumun kabuk bölümü ile ventromedial bölümlerinde sonlanır. Amigdaladan ventral striatuma uzanan bu liflerin, çevresel uyaranların emosyonel davranışlara etkisinde ve motivasyon düzeyinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ventral striatumun aksine, amigdaladan dorsal striatuma projekte olan çok az miktarda lif bulunduğu bilinmektedir. Ventral striatuma hipokampusden gelen affarent lifler ise ventral striatumun sadece kabuk sonlanırlar.

Ventral striatuma limbik sistem yapılarından gelen yoğun afferent liflere sahip olması nedeniyle genel olarak "limbik rol" atfedilmiş olsa da, bölgenin derin beyin yapılarından gelen motivasyon ve emosyon ile ilgili, frontal korteksten gelen bilişsel fonksiyonlarla ilişkili ve temporal korteksten gelen duyu ve hafızayla ilişkili uyarılar da aldığı vurgulanmalıdır. Nitekim, erişkin makaklar üzerinde gerçekleştirilen ve frontal korteks, amigdala, temporal kutup ve medial temporal korteks kaynaklı lif sonlanmalarının belirlenmesine dayanan güncel bir anatomik yolak izleme çalışmasında, ventral striatumda bu liflerin farklı sonlanma özelliği gösterdiği ve bu sonlanma özellikleri dikkate alınarak ventral straitumun morfolojik ve fonksiyonel açıdan heterojen alt bölgelere ayrılabileceği bildirilmiştir. Affarent liflerin sonlanma özellikleri dikkate alınarak, ventral striatum motivasyon ve emosyonla ilişkili ventromedial ile kognitif ve sensorimotor fonksiyonlarla ilişkili dorsolateral sektör olarak adlandırılan iki ana bölüme ayrılmıştır.

Efferent bağlantılar

Ventral striatumun efferent uzantıları, dorsal striatuma benzer şekilde en fazla globus pallidus ve substantia nigra gibi basal çekirdeklerde sonlanırlar. Ventral striatumdan başlayan efferent liflerin özellikle globus pallidusun subcommissural bölümünde yer alan ve ventral pallidum olarak tanımlanan bölgede, globus pallidus eksternanın rostral ucunda ve globus pallidus internanın rostromedial bölümünde topografik bir dağılım özelliği göstererek sonlandığı bildirilmiştir. Globus pallidusun daha merkezi ve caudal bölümleri ise ventral striatumdan efferent bağlantı almamaktadır. Ventral striatumdan substantia nigraya projekte olan liflerin globus pallidusda olduğu gibi bir topografik dağılım özelliği göstermediği bildirilmiştir.

Ventral striatumdan başlayan efferent liflerin bir diğer bölümü ise basal çekirdek yapıları dışında sonlanır. Bu liflerin sonladığı düşünülen diğer bazı sinir sistemi yapıları; hipotalamusun lateral bölümü, pedikulopontin nükleus, stria terminalisin bed nükleusu ve Meynertin basal nükleusudur. Basal ön-beyinde bulunan ve serebral korteks ile amigdalaya projekte olan kolinerjik liflerin ana kaynağını oluşturan Meynertin basal çekirdeğine ventral striatumdan direkt olarak uzanan olan liflerin bulunması, ventral striatumun korteksi pallido-thalamik ileti döngüsünü kullanmadan direkt olarak da etkiyebildiğini göstermesi açısından önemlidir. Benzer şekilde stria terminalisin bed nucleusunda sonlanan lifler de ventral striatumun genişletilmiş amigdala üzerindeki direkt etkisine işaret etmektedir.

Ventral striatumun işlevi

Mesolimbik dopaminerjik yolaktaki yapılardan biri olan ventral striatum, prefrontal korteks, ventral tegmental alan, genişletilmiş amigdala gibi yapılarla birlikte ödül sisteminde işlev üstlenir. Ventral striatumun özellikle primer ödül ve ödülle ilişkili koşullandırılmış uyarıların sezilmesi/algılanması ve bu ödülü elde etmek için gereken amaca yönelik motor davranışın öğrenilmesinde önemli işlevi olduğu düşünülmektedir.

Sıçanlarda ventral striatum bölgesinde gerçekleştirilen voltametrik kayıtlar, gerek doğal gerekse farmakolojik ödül uyaranı verilmesi ya da bu uyarana yönelik ipuçları kullanılması durumunda ventral striatumda dopamin salınımının arttığını göstermiştir. Maymunlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda da yiyecek ve içecek içeren ödül uyaranının verilmesinin öncesinde ve ödülün verilmesi sonrasında ventral striatum nöronlarında belirgin aktivite artışı meydana geldiği saptanmıştır. Ödül uyarını olarak kokainin kullanıldığı ve hayvanların ödüle ulaşmak için bir pedala basmalarını gerektiren bir diğer hayvan çalışmasında ise hayvanların bu ödüle ulaşmak için pedala basmaları esnasında ventral striatumda dopamin salınımının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular ventral striatum aktivas-

yonu ve dopamin salınımın yalnız ödüle ulaşma değil, ödül beklentisi oluşması durumunda da artış gösterdiğine ve ventral striatal dopamin salınımının ödül-arama davranışı ile de yakından ilişkisi olduğuna işaret etmektedir.

İnsanlarda gerçekleştirilen fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında da, deney hayvanlarında elde edilen fizyolojik bulgularla uyumlu sonuçlar elde edilmiş, nucleus accumbens başta olmak üzere ventral striatumun ödüllendirme ve ödül beklentisi durumunda aktive olduğu gösterilmiştir. Örneğin insanlarda gerçekleştirilen PET görüntüleme çalışmalarında gerek parasal ödül kazanmanın gerekse parasal ödül kazanma ihtimali olan video oyunlarının deneklerde ventral striatumda aktivasyona ve dopamin salınımına neden olduğu gösterilmiştir. PET'e oranla daha hassas sonuçlar ortaya koyan fonksiyonel MR (fMRI) çalışmaları da ventral striatum ve ödül sistemi arasındaki ilişkinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılmıştır. Ödül sisteminin incelendiği fMRI çalışmalarında en sık aktive olan santral sinir sistemi yapılarının ventral striatum, mezensefalon, medial amigdala, orbitofrontal korteks ve medial prefrontal korteks gibi mezolimbik dopaminerjik sistem içerisinde yer alan yapılar olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, ödül ileti döngüsünün ve ödül sisteminin ana unsuru olan anatomik yapıların ödül uyarını ile karşılaşma ve ödüle ulaşma gibi farklı aşamalar sırasında farklı şekilde etkilendiği saptanmıştır. Örneğin ödül beklentisi durumunda ventral striatumda belirgin aktivasyon saptanırken, ödülün elde edilmesi aşamasında ise medial prefrontal kortekste daha belirgin bir aktivasyon olduğuna yönelik deliller de ortaya konmuştur. Deneklerin parasal kazanç elde etmeleri ya da kayıp yaşamalarına neden olabilecek olasılıklar arasında tercihte bulunmalarına dayanan bir deneysel tasarımı olan bir diğer fMRI çalışmasında ise kısa vadede ödül elde etme olasılığının en fazla ventral striatum ve orbitofrontal korteks aktivasyonu ile, uzun vadede ödül etme olasılığının ise en fazla dorsolateral prefrontal korteks ve inferior parietal korteks gibi kortikal alanların aktivasyonu ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ventral striatumun ödül sistemindeki rolüne yönelik delil sunan pek çok deneysel çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalara verilebilecek bazı örnekler; 1) olası maddi kazanca ve ödül çıktısına ilişkin pasif ip uçları verilen deneklerde ventral striatum aktivasyonun görüldüğü ve bu aktivasyonun hippocampal glutamat düzeyleri ile pozitif korelasyon saptandığı, 2) çocuklarının/partnerlerinin resmi ya da diğer tanıdıklarının resimleri gösterilen kadınlarda, tanıdıklarının resimlerine oranla çocuklarına/partnerlerine ait resimlerin daha yüksek bir ventral striatum aktivasyona neden olduğunu gösterildiği, 3) cinsel içerikli fotoğraflar gösterilen kadın ve erkeklerde ventral striatum aktivasyonunun arttığını saptandığı ve 4) el ve ayak bölgesine ağrılı uyaran verilen deneklerde deaktivasyon saptanan tek beyin bölgesinin ventral striatumun olduğu bildirilen çalışmalardır. Özetle, tüm bu deneysel ve görüntüleme çalışmaları ventral striatumun ödül sistemindeki önemli bir bileşen olduğunu ve ödül sistemindeki temel işlevinin ise ödül beklentisi ve ödül öğrenme davranışı olduğunu göstermektedir.

Ventral striatumun ödül sistemindeki önemli rolünün yanı sıra, amaca yönelik öğrenme, motivasyon, risk alma ve ödül tabanlı karar verme gibi işlevlerde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Karar verme sırasında ventral striatum aktivitesinin tonik olarak arttığı ve bu artışın bireyler verdikleri karar sonucunda ödüllendirileceği beklentisi yaşadıklarında en yüksek düzeye çıktığı bildirilmiştir. Ödül alınıp alınmayacağı henüz kesinleşmemişken maksimum seviyede olan aktivasyonun, ödül alındığında azaldığı gösterilmiş ve ventral striatum aktivasyonun ödül davranışının "motivasyonel motoru" olduğu öne sürülmüştür.

Striatumun fonksiyonel olarak bölümlendirilmesine dayanan davranış çalışmaları, ventral striatumun daha çok amaca yönelik (goal-directed) öğrenmede, dorsal striatumun ise alışkanlığa bağlı öğrenmede rolü olduğunu göstermektedir. Striatumun bu iki farklı bölgesinin anatomik bağlantılarını ortaya koyan çalışmalar da bu bulguları destekler yöndedir. Bu teorik bulgular kemirgenlerde gerçekleştirilen çeşitli madde bağımlılığı çalışmalarıyla da desteklenmiş, deneylerde hayvanlar maddeye ulaşma amacına yönelik davranış sergilediklerinde ventral striatum bölgelerinin, bağımlılığın ilerleyip alışkanlık davranışının oluşması sonrasında ise dorsal striatum bölgelerinin aktive olduğu gösterilmiştir.

Striatumun sosyal davranışın düzenlenmesinde de işlevi olduğu, dorsal striatum içsel güdümlü sosyal davranışların oluşumunda rol alırken, ventral striatumun dışsal güdümlü davranışların oluşumunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu yönde deliller ortaya koyan bazı deneysel çalışmalarda; 1) grup içerisinde dominant davranış özelliği gösteren hayvanların dorsal striatum asetilkolinerjik aktivitesinin pasif/itiat eden hayvanlara oranla daha yüksek olduğu, bu bölgeye muskarinik agonist karbokol enjeksiyonunun hayvanlarda otonomi ve internal kontrolü artırırken, antagonist enjeksiyonlarının boyun eğme (submissive) davranışı ve eksternal kontrolü artırdığı, 2) dorsal striatum aktivitesi yüksek sıçanlar agresif sıçanlarla karşılaştığında donma ve izleme reaksiyonu verirken, ventral striatum aktivitesi daha yüksek olan sıçanların kaçma davranışı sergiledikleri, 3) dorsal striatum aktivitesi yüksek sıçanlar yükseltilmiş artı labirentinin açık kolunda daha fazla zaman geçirip daha az anksiyete belirtisi sergilerken, ventral striatum aktivitesi daha yüksek olan sıçanların açık koldan kaçınarak daha az risk aldıkları ve daha fazla anksiyete belirtisi sergiledikleri ve 4) bir koltukta hareket kısıtlaması uygulanan maymunlardan dorsal striatum aktivitesi yüksek olanların koltukta hareketsiz dururken, ventral striatum aktivitesi yüksek olanların ise bir anksiyete belirtisi olarak kısıtlamadan kurtulmak için mücadele ettikleri gösterilmiştir. Bu ve benzeri verilere dayanarak, ventral ve dorsal striatumun sosyal davranışın düzenlenmesinde ters yönde rollere sahip olduğu, ventral striatumun, daha iyi alternatifler olduğunun bilinmesine rağmen davranışların başkalarının beklenti ve davranışları doğrultusunda düzenlenmesi anlamına gelen ve psikolojide uydumculuk (conformity) olarak tanımlanan davranış modalitesinde önemli rolü olduğu ve davranışlarda görülen bireysel farklılıkların da dorsal ya da ventral striatum aktivitesindeki bireysel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Ventral striatum ile ilişkili patolojik durumlar

Ventral striatumun, şizofreni ve psikotik emosyonel disregülasyon, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve anorexia nervosa gibi çeşitli klinik psikiyatrik rahatsızlıklar ile ilişkili olduğuna yönelik deliller ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, belirgin şizofreni ve emosyonel disregülasyon semptomları gösteren hastalarda sağ ventral striatum gri cevher dansitesinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Ventral striatum disfonksiyonunun anhedonik bulgular başta olmak üzere depresif semptomlarla korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ödül öngörü ve beklentisi durumunda ventral striatum aktivitesinin obsesif kompulsif bozukluğu bulunan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük seyrettiği bildirilmiştir. Aneroxia nervosalı erişkin ve ergen hastalarda gerçekleştirilen fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ventral striatumda sinyal disfonksiyonu belirlenmiştir. Beynin büyük bir bölümü doğumdan önce ve erken çocukluk döneminde gelişimini büyük ölçüde tamamlasa da, ventral striatumun bir ters "U" patterni ile geliştiği, adolesan dönemde tepe noktasına ulaşan fonksiyonel gelişimin, erken erişkin dönemden itibaren azaldığı düşünülmektedir. Bu ters "U" şekilli büyüme paterni adolesan dönemde görülen ödül duyarlılığında artış ile ilişkilendirildiği gibi, depresyon, anorexia nervosa ve obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıkların adolesan dönem sırası ve sonrasında daha sık görülmesi de bu gelişim paternine bağlanmıştır.

Ödül sistemlerindeki önemli rolünün yanı sıra ventral striatumun bağımlılıkta da kritik rolü olduğu bilinmektedir. Ventral striatum alkol ve madde bağımlılığı ile ilişkilendirilmiş ve dopaminerjik stimülasyon aracılığıyla nörostimülanlar başta olmak üzere bağımlılık yapıcı ilaçların etkilerini kuvvetlendirdiği öne sürülmüştür. Saldırgan davranış esnasında ve bira bağımlılarında ventral striatumun bilateral olarak aktive olduğunu gösteren fMRI çalışmaları bulunmaktadır. Ventral striatum ile ilişkilendirilen bir diğer bağımlılık, patolojik kumar bağımlılığıdır. Patolojik kumar bağımlısı olan erkeklerde sağ ventral striatum ve sağ prefrontal korteks gri cevher hacimlerinin eşdeğer yaş grubu erkeklere oranla anlamlı düzeyde büyük olduğu bildirilmiştir. Patolojik kumar bağımlılığına benzer şekilde, pornografi bağımlılığının da ventral striatum ile bağlantılı olduğu düşünülmüş, pornografik materyal izleyen bireylerde ventral striatum aktivasyonunda artış meydana geldiği bildirilmiştir.

Parkinson hastalarında gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, hastalarda ödül beklentisi durumunda ventral striatum aktivitesinin, ödüle ulaşıldığında ise orbitofrontal korteks aktivitesinin aynı

yaştaki kontrol gruba oranla anlamlı düzeyde düşük düzeyde olduğu bildirilmiş ve bu hastalarda ventral striatum başta olmak üzere ödül sistemin de etkilendiği düşünülmüştür.

Ventral striatum ile ilişkili olan bir diğer ilginç durum kronik kaşıntıdır. Kronik spontan ürtiker hastalarının beyin aktivitelerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalarda putamen ve sağ ventral striatumda düşük frekanslı fluktuasyon amplitüdünün anlamlı düzeyde arttığı ve bu değerlerin hastalardaki klinik bulgunun şiddetini yansıtan ürtiker aktivite skorları ile pozitif korelasyon gösterdiği ve hastaların putamen ve sağ ventral striatum gri cevher hacimlerinin de sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir.

Ventral striatuma yönelik cerrahi uygulamalar

Nöroşirurjinin en hızlı gelişen alanlarından biri olan ve derin beyin dokularının, implante edilen elektrotlar aracılığıyla uyarılması prensibine dayanan derin beyin stimülasyonu (DBS), Parkinson hastalığı, esansiyel tremor ve distoni gibi hareket bozukluğu ile seyreden hastalıklarda etkinliği kanıtlanmış ve bir grup nörolojik/psikiyatrik hastalıkta etkinliği araştırılan bir cerrahi uygulamadır. Ventral striatum ve hemen komşusu olan internal kapsül bölümü (ventral kapsül), obsesif kompulsif bozukluk, tedaviye dirençli depresyon ve bağımlılık gibi rahatsızlıklarda DBS'in uygulandığı ve etkinliğinin araştırıldığı bölgelerden biridir.

Ablatif bir cerrahi prosedür olan "kapsulotomi" 1960'lı yılların başlarından itibaren obsesif kompulsif bozukluğun tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve uygulamada ventral kapsül/ventral striatum hedef bölge olarak seçilmiştir. Anterior kapsulotomi uygulamaları ile obsesif kompulsif bozukluğu bulunan hastalarda olumlu sonuçlar elde edilmesi, DBS'in ilk kullanıldığı psikiyatrik rahatsızlığın obsesif kompulsif bozukluk olmasına ve elektrot yerleşim bölgesi olarak da ventral kapsül/ventral striatum bölgesinin öncelikli olarak tercih edilmesine neden olmuştur. İnternal kapsülün ön bacağına DBS uygulanan bir öncü çalışmada dört hastadan üçünün uygulamadan faydalandığı bildirilmiştir. Daha sonra hedef bölge seçimi üzerinde yapılan çalışmalarla ventral kapsül/ventral striatum hedef bölgesi pek çok araştırıcı tarafından tercih edilen bir bölge hale gelmiştir. Bu yaklaşımın uygulandığı çalışmalardan elde edilen sonuçların bir arada değerlendirilmesi sonrasında da kontrol altına alınamayan obsesif kompülsif bozuklukta DBS kullanımı 2009 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından "İnsani cihaz muafiyeti (humanitarian device exemption)" statüsüyle onaylanmıştır.

Obsesif kompulsif bozukluğu bulunan ve ventral kapsül/ventral striatum bölgelerine DBS uygulanan vakalarda, uygulamanın yalnız hastalarda görülen primer bulguları değil bu bulgulara eşlik eden depresyon bulgularını da olumlu yönde etkilediği rastlantısal olarak saptanmıştır. Bu gözlemler ventral kapsül/ventral striatum DBS uygulamasının farmokoterapi ve psikoterapi tedavisine dirençli major depresyon vakalarında da kullanılmasına yol açmıştır. Kontrol grubu kullanılmayan, çift-kör olarak gerçekleştirilmeyen ve vakaların 1-6 yıl arasında takip edildikleri ilk çalışmalarda tedaviye dirençli depresyon hastalarında DBS uygulaması ile %29-%92 arasında değişen tedaviye yanıt oranları ve %33-%58 arasında değişen remisyon oranları bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında gerçekleştirilen ve tedaviye dirençli depresyon vakalarında ventral kapsül/ventral striatum DBS uygulamasının etkilerinin incelendiği çok merkezli, sham-kontrollü, randomize çift kör bir çalışmada 16 haftalık kontrollü takip döneminde aktif depresyonu bulunan grupla kontrol grubu Montgomery-Åsberg depresyon değerlendirme skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak deneyin çift kör olarak devam etmeyen ve aktif depresyon grubundaki hastaların 12, 18 ve 24. aylarda uzun süreli takibine dayanan ikinci aşamasında, vakalarda sırasıyla %20, %26,7 ve %23,3'lük tedavi yanıtı oranları saptanmıştır. Tedaviye dirençli depresyon vakalarında ventral kapsül/ventral striatum bölgesi dışında, elektrot yerleşimi için kullanılan diğer hedef bölgeler subkallozal singulat girus, medial önbeyin demeti ve nucleus accumbensdir. Bu dört farklı bölgeye yönelik DBS uygulamasının gerçekleştirildiği 14 farklı çalışmada uygulamanın Hamilton Montgomery-Åsberg depresyon değerlendirme skorlarına etkilerinin derlendiği 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada, her dört bölgeye yönelik DBS uygulamasının da skorlara olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir. Tüm bu çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, DBS'in teda-

viye dirençli depresyon tedavisinde olumlu etkilerinin olduğu ancak yaygın kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Obsesif kompulsif bozukluk ve tedaviye dirençli depresyon yanı sıra anoreksia nervosalı bir vakada uygulanan ventral kapsül/ventral striatum DBS uygulamasında hastanın uygulama sonrasında, hastanın yediği yemek miktarı ve çeşitliliğinin arttığı, ev dışı ortamlarda da yemeye başladığı ve sağlıklı vücut ağırlığına ulaştığını bildiren bir vaka bildirimi de bulunmaktadır. Ancak elektrotun nucleus caudatusun ventral bölümüne yerleştirildiği bu vaka bildiriminde elde edilen olumlu sonuçların, daha geniş hasta grupları ile doğrulanmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Ventral kapsül/ventral striatum DBS uygulamasının gerçekleştirildiği bir diğer güncel çalışma, DBS uygulamasının üç Alzheimer hastasında toplam 6 eksendeki (*bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım*) performans kaybına olan etkilerinin, klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR-Kutu toplamları skoru) kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmadır. Çalışmada 18 ay süre ile ventral kapsül/ventral striatum DBS uygulanması gerçekleştirilen üç hastadaki işlevsel kayıp, aynı yaştaki DBS uygulaması yapılmayan Alzheimer hastalarında görülen işlevsel kayıp ile karşılaştırılmıştır. DBS uygulanan her üç hasta da performans kaybının kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu, bunlardan ikisine bu durumun belirgin düzeyde olduğu bildirilmiştir. Ventral kapsül/ventral striatum DBS uygulamasının Alzheimer tedavisinde bir tedavi alternatifi olarak kullanılabilmesi için sonuçların daha geniş hasta grupları ile doğrulanmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppe lE. Dopaminergic reward system: a short integrative review. Int Arch Med (2010) 3: 24-29
2. Belin D, Everitt BJ. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. Neuron (2008) 57:432-441
3. Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. Neuropsychopharmacology (2010) 35(1):48-69
4. Bamford NS, Wightman RM, Sulzer D. Dopamine's Effects on Corticostriatal Synapses during Reward-Based Behaviors. Neuron (2018) 97(3):494-510
5. Bossong MG, Wilson R, Appiah-Kusi E, McGuire P, Bhattacharyya S. Human striatal response to reward anticipation linked to hippocampal glutamate levels. Int J Neuropsychopharmacol (2018) doi: 10.1093/ijnp/pyy011 [Epub ahead of print]
6. Brand M, Snagowski J, Laier C, Maderwald S. Ventral striatum activity when watching preferred pornographic pictures is correlated with symptoms of Internet pornography addiction. Neuroimage (2016) 129:224-232
7. Chester DS, DeWall CN. Aggression is associated with greater subsequent alcohol consumption: A shared neural basis in the ventral striatum. Aggress Behav (2018). doi: 10.1002/ab.21751 [Epub ahead of print]
8. Choi EY, Ding SL, Haber SN. Combinatorial Inputs to the Ventral Striatum from the Temporal Cortex, Frontal Cortex, and Amigdala: Implications for Segmenting the Striatum. eNeuro (2017) 22:4(6). doi: 10.1523/ENEURO.0392-17.2017
9. Cleary DR, Ozpinar A, Raslan AM, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. Neurosurg Focus (2015) 38(6):E2.
10. Cosyns P, Gabriels L, Nuttin B. Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. Verh K Acad Geneeskd Belg (2003) 65(6):385-399
11. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Howland RH, Bhati MT, O'Reardon JP, Eskandar EN, Baltuch GH, Machado AD, Kondziolka D, Cusin C, Evans KC, Price LH, Jacobs K, Pandya M, Denko T, Tyrka AR, Brelje T, Deckersbach T, Kubu C, Malone DA Jr. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. Biol Psychiatry (2015) 78(4):240-248
12. du Plessis S, Bossert M, Vink M, van den Heuvel L, Bardien S, Emsley R, Buckle C, Seedat S, Carr J. Reward processing dysfunction in ventral striatum and orbitofrontal cortex in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord (2017) doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.024 [Epub ahead of print]
13. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. Arch Gen Psychiatry (2007) 64(3):327-337
14. Everitt BJ, Robbins TW. From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. Neuroscience & Biobehavioral Reviews (2013) 37(9):1946-1954
15. Figee M, Vink M, de Geus F, Vulink N, Veltman DJ, Westenberg H, Denys D. Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry (2011) 69(9):867-874
16. Fladung AK, Schulze UME, Schöll F, Bauer K, Grön G. Role of the ventral striatum in developing anorexia nervosa. Translational Psychiatry (2013) 3:e315

17. Friedman DP, Aggleton JP, Saunders RC. Comparison of hippocampal, amigdala, and perirhinal projections to the nucleus accumbens: Combined anterograde and retrograde tracing study in the Macaque brain. J Comp Neurol (2002) 450:345-365
18. Goff B, Tottenham N. Early-life adversity and adolescent depression: mechanisms involving the ventral striatum. CNS Spectr (2015) 20(4):337-345
19. Gregorios-Pippas L, Tobler PN, Schultz W. Short-term temporal discounting of reward value in human ventral striatum. J Neurophysiol (2009) 101(3):1507-1523
20. Haber SN, Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the talamus. Brain Res Bull (2009) 78(2-3):69-74
21. Haber SN, Kim KS, Mailly P, Calzavara R. Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical inputs, providing a substrate for incentive-based learning. J Neurosci (2006) 26:8368-8376
22. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology (2010) 35:4-26
23. Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M,. Lynd-Balta E. The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia, J Neurosci (1995) 15(7):4851-4867
24. Haber SN, Lynd E, Klein C, Groenewegen HJ. Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: An anterograde tracing study. J Comp Neurol (1990) 293:282-298
25. Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. Ann N Y Acad Sci (1999) 877:33-48
26. Heekeren HR, Wartenburger I, Marschner A, Mell T, Villringer A, Reischies FM. Role of ventral striatum in reward-based decision making. Neuroreport (2007) 18(10):951-955
27. Heimer L, De Olmos JS, Alheid GF, Person J, Sakamoto N, Shinoda K, Marksteiner J, Switzer RC. The human basal forebrain. Part II. Bloom F.E., Bjorkland A., Hokfelt T. Amsterdam: Elsevier; Handbook of Chemical Neuroanatomy (1999)
28. Ito R, Robbins TW, Everitt BJ. Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. Nat Neurosci (2004) 7:389-397
29. Koehler S, Hasselmann E, Wüstenberg T, Heinz A, Romanczuk-Seiferth N. Higher volume of ventral striatum and right prefrontal cortex in pathological gambling. Brain Struct Funct (2015) 220(1):469-477
30. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. J Neurosci (2001) 21 RC159
31. Knutson B, Cooper JC. Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. Curr Opin Neurol (2005) 18:411-417
32. Kareken DA. Missing motoric manipulations: rethinking the imaging of the ventral striatum and dopamine in human reward. Brain Imaging Behav (2018) doi: 10.1007/s11682-017-9822-8 [Epub ahead of print]
33. Kunishio K, Haber SN. Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. J Comp Neurol (1994) 350 (3):337-356
34. McLaughlin NC, Didie ER, Machado AG, Haber SN, Eskandar EN, Greenberg BD: Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry (2013) 73:e29-e31
35. Noori HR, Linan CA, Spanagel R. Largely overlapping neuronal substrates of reactivity to drug, gambling, food and sexual cues: a comprehensive meta-analysis. European Neuropsychopharmacology (2016) 26(9):1419-1430
36. O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ. Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. Science (2004) 304:452-454
37. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol (1954) 47:419-27
38. Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, Berns GS. Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. Nat Neurosci (2002) 5:97-98
39. Porrino LJ, Smith HR, Nader MA, Beveridge TJ. The effects of cocaine: A shifting target over the course of addiction. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (2007) 31:1593-1600.
40. Prehn K, Korn CW, Bajbouj M, Klann-Delius G. Menninghaus W, Jacobs AM, Heekeren HR. The neural correlates of emotion alignment in social interaction. Social Cognitive and Affective Neuroscience (2015) 10 (3):435-443
41. Scharre DW, Weichart E, Nielson D, Zhang J, Agrawal P, Sederberg PB, Knopp MV, Rezai AR. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Deep Brain Stimulation of Frontal Lobe Networks to Treat Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis (2018) doi: 10.3233/JAD-170082 [Epub ahead of print]
42. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. Nat Rev Neurosci (2000) 1:199-207
43. Stegmayer K, Horn H, Federspiel A, Razavi N, Bracht T, Laimböck K, Strik W, Dierks T, Wiest R, Müller TJ, Walther S. Ventral striatum gray matter density reduction in patients with schizophrenia and psychotic emotional dysregulation. Neuroimage Clin (2013) 2(4):232-239
44. Taghva AS, Malone DA, Rezai AR. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. World Neurosurg (2013) 80(3-4):17-24
45. Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal loops. Nat Neurosci (2004) 7:887-893
46. Trevor WR, Barry JE. Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. Seminars in Neuroscience (1992) 4 (2):119-1277
47. Ubeda-Bañon I, Novejarque A, Mohedano-Moriano A, Pro-Sistiaga P, de la Rosa-Prieto C, Insausti R, Martinez-Garcia F, Lanuza E, Martinez-Marcos A. Projections from the posterolateral olfactory amigdala to the ventral striatum: neural basis for reinforcing properties of chemical stimuli. BMC Neurosci (2007) 8: 103-111
48. Van den Bos R. The dorsal striatum and ventral striatum play different roles in the programming of social behaviour: a tribute to Lex Cools. Behav Pharmacol (2015) 26(1-2):6-17
49. Van Leijenhorst L, Zanolie K, Van Meel CS, Westenberg PM, Rombouts SA, Crone EA. What motivates the adolescent? Brain regions mediating reward sensitivity across adolescence. Cereb Cortex (2010) 20(1):61-69
50. Voorn P, Vanderschuren LJMJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CMA. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. TINS (2014) 27(8):468-474
51. Wang Y, Fang JL, Cui B, Liu J, Song P, Lang C, Bao Y, Sun R, Xu C, Ding X, Yan Z, Yan Y, Kong Q, Kong J. The functional and structural alterations of the striatum in chronic spontaneous urticaria. Sci Rep. (2018) 8(1):1725 doi: 10.1038/s41598-018-19962-2
52. Williams GV, Rolls ET, Leonard CM, Stern C. Neuronal responses in the ventral striatum of the behaving macaque. Behavioral Brain Research (1993) 55(2):243-252
53. Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. J Neurochem (2002) 82:721-735
54. Zhou C, Zhang H, Qin Y, Tian T, Xu B, Chen J, Zhou X, Zeng L, Fang L, Qi X, Lian B, Wang H, Hu Z, Xie P. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (2018) 82:224-232

16

Putamen

M. Ayberk Kurt

Putamen, motor hareketlerin gerçekleştirilmesi ile hafıza, öğrenme gibi bilişsel işlevlere sahip olan ve nucleus caudatus ile birlikte "neostriatum" veya "dorsal striatum" olarak da adlandırılan "striatum" adı verilen yapıyı oluşturan afferent uyarıların sonladığı basal çekirdeklerinden biridir.

Putamen anatomisi

Putamen, nucleus caudatus ve talamusun dış tarafında yer alır ve bu yapılardan capsula interna ile ayrılmıştır. Kesit görüntülerde medialinde bulunan globus pallidus ile birlikte "lens" benzeri görüntü oluşturması nedeniyle bu iki çekirdeğe birlikte nucleus lentiformis adı verilmektedir. Her bir tarafta yaklaşık 3-3,5 cm^3 olmak üzere yaklaşık 6-7 cm^3 hacime sahip olan putamen, globus pallidusa göre daha büyük ve koyu renklidir. İç yanda yer alan daha küçük ve açık renkli globus pallidusun etrafını bir kabuk gibi sarıyor gibi görünmesi nedeniyle çekirdeğe Latince "kabuk" anlamına gelen putamen ismi verilmiştir. Putamenin içbükey medial kenarı globus pallidusu çevrelerken, lateral kenar dışta yer alan insular kortekse uyacak şekilde dışbükeydir. Putamen, insular korteksten içten dışa doğru sırasıyla capsula externa, claustrum ve capsula extrema adı verilen yapılar ile ayrılmıştır.

Putamen önde internal kapsülün ön bacağı *(crus anterior)* ile nucleus caudatustan ayrılır. Ancak internal kapsül içerisinde iki çekirdek arasında uzanan gri cevher sütunları beyin kesitlerinde çizgili bir görünüm oluşturur ve bu görünüm basal çekirdeklerin temel afferent çekirdekleri olan putamen ve nucleus caudatusa birlikte **striatum** adı verilmesine neden olur. Bu çekirdekler filogenetik olarak daha yeni çekirdekler olmaları nedeni ile striatuma yeni anlamındaki 'neo' ön-eki eklenerek **neostriatum** olarak da adlandırılmaktadır. Basal çekirdeklerin bağlantılarına ve işlevlerine ilişkin pek çok çalışmanın gerçekleştirildiği kemirgen beyinlerinde nucleus caudatus ve putamen arasında insanlar ve primat beyinlerinde olduğu gibi capsula interna bulunmaz. Bu nedenle kemirgenlerde bu iki çekirdeğe bir arada **dorsal striatum** adı verilir. Deney hayvanlarında kullanılan bu terminoloji, nucleus caudatus ve putamenin motor fonksiyonlarda görev üstlendiği düşünülen üst bölümlerinin bazı çalışmalarda insanlarda da dorsal striatum olarak adlandırılmasına neden olmuştur. Daha ventralde, internal kap-

sülün ön bacağının altında nucleus caudatus ve putamen tamamen birleşir ve tek bir yapı gibi görünür. Putamen ve nucleus caudatusun diğer bölümlerine göre farklı bağlantılara ve işleve sahip olan bu birleşim bölgesi **ventral striatum** yapıları içerisine dâhil edilir. Ventral striatum, septal alan ile olan yakın ilişkisi ve septal alana dayanıyor şeklinde görülmesi nedeniyle nucleus accumbens septi ya da nucleus accumbens olarak da adlandırılan yapıyı da kapsar.

Putamen de tıpkı nucleus caudatus gibi, ön ve orta serebral arterden köken alan perforan dallar tarafından beslenir. Putamenin alt bölümleri ön serebral arterden köken alan dallar tarafından beslenirken, Putamenin büyük bölümü orta serebral arterin M2 bölümünden ayrılan lateral lentikülostriat arter ve dalları tarafından beslenir.

Putamenin nöronal bağlantıları

Putamenin ventral striatuma komşu olan rostroventral bölümü dışındaki diğer bölgelerinde sonlanan kortikostriatal afferent lifler daha çok motor hareketlerin planlanması ve gerçekleştirilmesinde rolü olan kortikal alanlardan (*primer motor alan, premotor alan, suplemeter motor alan ve primer ve sekonder duyu alanları*) gelen ve putamen nöronlarında glutaminerjik (eksite edici) uyarı oluşturan liflerdir. Putamenin rostroventral bölümüne ise efferent uyarıların büyük oranda orbitofrontal korteks, ventromedial prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve amigdaladan projekte olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda putamende sonlanan ve motor alanlardan gelen liflerin, çekirdekte belirgin bir topografik dağılım içerisinde sonladığı, duyu alanlarından gelen liflerin ise motor liflerin sonlandığı alanlarla örtüşecek şekilde çekirdeğe projekte oldukları gösterilmiştir. Putamende bulunan bulunan tek bir orta boyutlu-dikensi nöronda 5000 ila 10000 kortikal efferent lifin sonlandığı bildirilmektedir. Sensorimotor liflerin bu özellikli topografik dağılımı ve yoğun miktardaki lif projeksiyonu nedeniyle, putamenin rostroventral bölüm dışında kalan bölümlerinin gerek motor gerekse duyu alanlarından gelen ve hareketin oluşumuyla ilgili olan bilginin entegre edildiği yer olduğu düşünülmektedir. Ventral striatumun bir bölümü olarak değerlendirilen ve orbitofrontal, prefrontal, singulat korteks ve amigdaladan gelen efferent lifler alan rostroventral bölümün ise, limbik halka aracılığıyla putamenin bilişsel fonksiyonlarını gerçekleştiren bölüm olduğu öne sürülmektedir. Putamene korteks dışında talamustan, substantia nigranın pars compacta bölümünden, globus pallidustan, dorsal raphe çekirdeğinden ve locus coeruleusdan gelen ve çekirdek fonksiyonlarında düzenleyici etki oluşturduğu düşünülen liflerin de bulunduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

Putamenden başlayan efferent uzantılar globus pallidus ve substantia nigranın pars reticularis bölümünde sonlanır. Globus pallidusta sonlanan lifler çekirdekte inhibitör etki oluşturur. Globus pallidusdan başlayan efferentler ise direkt ya da indirekt yol aracılığıyla talamusun ventral lateral ve ventral anterior çekirdeklerine projekte olur ve bu çekirdeklerde inhibe edici etki oluştururlar. Talamusdaki bu çekirdeklerden başlayan eksitatör efferent lifler ise kortekse geri dönerek korteksteki hareketin oluşumu ile ilişkili motor alanlarda yer alan nöronların aktive olmasını sağlarlar. İşte bu bağlantılar aracılığıyla korteksten başlayıp, basal çekirdekler ve talamusda nöron değiştirdikten sonra tekrar kortekse geri dönen ve putamenin de önemli düzenleyici rol oynadığı düşünülen nöronal ileti döngüsüne ***sensorimotor (ya da motor) ileti döngüsü*** adı verilmektedir. Sensorimotor ileti döngüsünün sonlandığı alanlar aynı zamanda korteksten başlayıp, beyinsapı ve omurilikten geçerek vücut kaslarına uzanan ve istemli hareketlerin kontrolünde yol oynayan inen yolların da başlangıç bölgeleridir. Basal çekirdeklerin inen yolların başladığı kortikal alan nöronlarını sensorimotor ileti döngüsü aracılığıyla etkilediği ve istemli hareketlerin düzenlenmesindeki etkilerini bu döngü aracılığıyla oluşturdukları düşünülmektedir.

Sensorimotor ileti döngüsünün putamen ile talamus arasında bulunan bölümü iki farklı yol izler; globus pallidus medialis (interna)'in tek istasyon olduğu **direkt yol** ve iletinin önce globus pallidus lateralis (externa), sonra sırasıyla nucleus subthalamicus ve globus pallidus medialiste sinaps yaptıktan sonra talamusa ulaştığı üç istasyonlu **indirekt yol**. Direkt yol kortekste motor alanları aktive ederek hareketin oluşmasını sağlarken, indirekt yol bu aktiviteyi inhibe eder. Motor hareketlerin gerçekleşmesi sırasında tetiklenecek olan yol tercihi ise büyük oranda subtantia nigranın pars compactasından

putamene gelen nigrostriatal lifler tarafından belirlenir. Sağlıklı bir sustantia nigra genel olarak tonik aktiviteye sahiptir ve striatuma projekte olan dopaminerjik liflerden salınan dopamin D1 dopaminerjik reseptörlerine bağlanarak direkt yolun kolaylıkla aktive olmasını sağlar. Parkinson hastalığı örneğinde olduğu gibi substantia nigra dopaminerjik aktivitesinin azalması durumunda, direkt yolda iletimin bozulması ve indirekt yol hâkimiyeti ile motor aktivitede kayıp (akinezi) veya yavaşlama (bradikinezi) meydana gelebilmektedir. Substantia nigra dışında, talamusun sentromedian ve parafasiküler nucleusu ile beyinsapındaki retiküler çekirdeklerinden biri olan pedinkülopontin çekirdekten gelen liflerin de sensorimotor ileti döngüsü üzerinde benzeri bir düzenleyici etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Güncel çalışmalarda putamenin yalnız motor hareketlerin düzenlenmesini sağlayan sensorimotor ileti döngüsünde görev almadığı, kognitif (asosyatif) ve limbik ileti döngülerinde de önemli yeri olduğu, tüm bu ileti döngülerinde bilginin işlenmesinin yanı sıra ileti döngülerinin birbiri ile entegrasyonunda da işlev üstlendiği öne sürülmüştür. Putamen lezyonlarında görülen bilişsel ve duygulanım durum bozuklarının çekirdeğin bu ileti döngülerindeki rolü ile açıklanmaktadır.

Putamenin işlevleri

Putamenin en önemli işlevlerinden biri sensorimotor uyarı döngüsüne olan etkisi ile kas tonusunun idamesi ve istemli motor hareketlerin düzenlenmesidir. Sensorimotor korteks ile bağlantıları olan putamen, korteks tarafından başlatılan ve yürütülen tüm hareketlere katılarak hareketin amaca uygun olarak gerçekleştirilmesine yardımcı olur. Putamenin yalnız hareketlerin gerçekleştirilmesinde değil, hareketin önceden hayal edilmesinde ve göz önünde canlandırılmasında da işlev üstlendiği düşünülmektedir.

İstemli hareketlerin amaca uygun olarak gerçekleşmesinde bağlantı özellikleri yukarıda açıklanan direkt ve indirekt yol eşgüdüm içerisinde çalışır. Örneğin kollar öne doğru uzatılarak bir cisim tutulmak istendiğinde bu hareketi gerçekleştirecek olan kasları innerve eden nöronlar direkt yol aktivasyonu ile uyarılırken, hareket esnasında gevşek kalması gereken antagonist kasları innerve eden nöronlar indirekt yol aracılığıyla inhibe edilir. İndirekt yol ve üç istasyonlu bu yoldaki önemli bir ara merkez olan nucleus subthalamicus kontrol edilemeyen, istemsiz hareketlerin oluşumunun engellenmesinde önemli rol üstlenir. Nitekim nucleus subthalamicus lezyonlarında indirekt yolun inhibitör etkisinin bozulması nedeniyle vücudun karşı yarısında kontrol edilemeyen, abatılı spontan hareketler meydana gelir.

Putamenin diğer striatum çekirdekleri ile birlikte motor beceri öğrenmede ve alışkanlık oluşturmada da önemli rolü olduğu, öğrenilmiş tekrarlı motor faaliyetlerin (bisiklete binmek, örgü örmek gibi) gerçekleştirilmesinde kortikal merkezler ve piramidal yol ile entegre çalışarak kortikal merkezlerin yükünü aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle bu tip faaliyetler öğrenme aşamasında zor gerçekleştirilir ve yorucu olurken, sıralı motor hareketler öğrenildikten sonra hareketler daha uyumlu ve daha az yorucu hale gelir. Putamenin ayrıca cerebellumdan gelen kas tonusunu artırıcı uyarıları dengeleyerek kas tonusunun düzenlenmesinde ve motor hareketlerin amaca uygun gerçekleşmesinde de işlev üstlendiği düşünülmektedir.

Basal çekirdeklerin sensorimotor fonksiyonları dışında bilişsel fonksiyonlarda da rol oynadığı son dönemde yaygın olarak kabul gören bir yaklaşımdır. Yakın zamana kadar basal çekirdeklerin bilişsel fonksiyonları daha çok nucleus caudatus ve nucleus accumbens ile ilişkilendirmiş, putamen ise sensorimotor fonksiyonların temel çekirdeği olarak kabul edilmiştir. Ancak pek çok güncel bilimsel çalışmada putamenin nucleus caudatus ve nucleus accumbense benzer şekilde bilişsel kontrol, hafıza ve öğrenme gibi önemli bilişsel fonksiyonlara da aktif olarak katıldığı gösteren deliller ortaya konmaktadır. Örneğin farklı duygulanım durumlarında gerçekleştirilen değişik yüz ve vücut hareketlerin oluşumunda, yeni isimlerin öğrenilmesinde, kelime anlamlarındaki belirsizlikleri çözümlemede putamenin rolü olduğu bildirilmiştir. Putamenin motor işlevlerinin yanı sıra, uyarı-yanıt-çıktı ilişkisi öğrenme, işleyen ve epizodik (öyküsel) bellek, kategori öğrenme ve kognitif kontrol gibi bilişsel işlevlerde de rol oynadığı her geçen gün daha fazla kabul görmektedir. Putamenin, sensorimotor fonksiyonlarının

çekirdeğin daha çok üst-arka bölümü tarafından gerçekleştirilirken, ön-alt bölümünün nucleus caudatusun caput bölümünün ön-alt kısmı ile birlikte bilişsel fonksiyonlarda rol aldığı düşünülmektedir.

Putamen ile ilişkili patolojik durumlar

Putamen ile ilişki patolojik durumlar, sıklıkla diskinezi adı verilen istemsiz hareketlerin ön planda olduğu nörolojik rahatsızlıklardır. Amaçsız, spazmotik hareketler olan koreiform hareketler striatum lezyonu olan hastalarda sıklıkla görülen diskinezilerden biridir. Bu hareketler en belirgin olarak ekstremitelerin proksimal bölümlerinde görülse de, aksial kaslarda, yüz kaslarında ve dil kaslarında da tutulum görülebilir. Koreiform hareketlerin ana bulgu olarak görüldüğü iki önemli nörodejeneratif hastalık, Sydenham koresi ve Huntington hastalığıdır.

Sydenham koresi, tipik olarak kızlarda erkeklere göre daha sık rastlanan ve beta hemolitik streptokok enfeksiyonları sonrasında görüldüğünden romatizmal kore olarak da adlandırılan çocukluk dönemi hastalığıdır. Hastalık nadiren fatal seyreder, bulgular çoğunlukla zaman içerisinde düzelir ve patolojisi halen tartışmalıdır. Hastalarda putamen de dâhil olmak üzere striatum yapılarında dağınık küçük hemorajiler ve kapiller embolilerin oluştuğu bildirilmiştir.

Huntington hastalığı, hiperkinezi ve diskinezi gibi anormal motor hareketler, demans, kognitif fonksiyon kaybı ve kişilik bozuklukları ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren, ilerleyici ve fatal bir kalıtsal hastalıktır. Hastalık bulguları genellikle orta yaşlarda başlar. Hastalarda görülen en tipik klinik bulgu koreiform hareketler olsa da, bilişsel fonksiyonlarda kayıp, ruhsal durum ve kişilik değişiklikleri, hafıza problemleri de hastalarda görülen tipik bulgulardır. Huntington hastalarında görülen en belirgin patolojik bulgu, nucleus caudatus, putamen ve globus pallidusda başlayan ve zamanla korteks de dâhil olmak üzere diğer santral sinir sistemi bölgelerine yayılan nöronal dejenerasyondur. Sağlıklı bireylerde beyinde bulunan büyük bir protein olan 'huntingtin' proteinin bir ucunda 10-34 glutaminden oluşan bir zincir bulunurken, Huntington hastalarında bu zincirin 40 ve üzeri glutamin içerdiği, anormal uzunluktaki huntingtinlerin beyinde birikerek kümeler oluşturduğu ve bu kümelerin de nöronal dejenerasyona neden olduğu düşünülmektedir. Literatürde hastalıkla öncelikle ilişkilendirilen neostriatum yapısı nucleus caudatus olsa da, erken dönem Huntington hastalarında en belirgin atrofinin putamende görüldüğü (%50.1) ve nucleus caudatus atrofisinin ise daha düşük oranda olduğu (%27.7) bildirilmiş, erken dönem Huntington hastalarında putamen volumetrik ölçümlerinin daha doğru sonuçlar vereceği ileri sürülmüştür. Hastalarda görülen koreiform hareketler, putamen ve globus pallidusta meydana gelen dejenerasyon sonucu bu çekirdeklerin talamusun ventral lateral çekirdeği üzerinde oluşturduğu inhibe edici etkinin bozulmasına bağlanmıştır. Talamusun bu çekirdeği üzerindeki inhibitör etkinin bozulması ile çekirdekten başlayıp motor hareketlerin gerçekleşmesini sağlayan alanlara giden eksitatör uyarıların arttığı ve hastalarda koreiform hareketlerin meydana geldiği düşünülmektedir. Hastalarda görülen bilişsel fonksiyonlarda kayıp, ruhsal durum ve kişilik değişiklikleri ve hafıza problemleri ise, hastalığın ilerleyen aşamalarında bu fonksiyonlarda etkisi olduğu düşünülen nucleus caudatus ve kortekste meydana gelen nöronal kayba bağlanmaktadır.

Atetoid hareketler, ekstremitlerin daha çok distal bölümlerinde görülen yavaş, dalgalı, amaçsız bükülme şeklindeki hareketlerdir. Atetoid hareketler sergileyen hastalarda, her ne kadar globus pallidus ve talamusda lezyonlar olabilse de, bulgular sıklıkla putamen ve buraya projekte olan kortikal bölgelerde görülen patolojik değişikliklerle ilişkilendirilmişlerdir.

Wilson hastalığı (hepatolenticular dejenerasyon) bakır metabolizmasının genetik olarak bozulmasına bağlı olarak meydana gelen bir hastalıktır. Hastalarda kaslarda rijidite, tremor ve motor konuşma da dâhil olmak üzere istemli hareketlerde bozulma, yüzde ifade kaybı gibi bulgular genellikle 10-25 yaşlar arasında görülmeye başlar. Herhangi bir neden olmadan kontrol edilemeyen gülme ya da ağlama bu bulgulara eşlik edebilir. Hastalarda nörolojik bulguların yanı sıra karaciğer sirozu da görülür. Bu hastalarda dejeneratif değişikliklerin ilk ve en büyük oranda putamende görüldüğü ve zamanla globus pallidusa yayıldığı gösterilmiştir. Bu bölgenin dışında kortekste, talamusda, nucleus ruber ve serebellum gibi diğer santral sinir sistemi yapılarında da nörodejenerasyon görülebilmektedir.

Parkinson hastalığı, putamenin ilişkilendirildiği bir diğer nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalarında gerçekleştirilen volumetrik çalışmalarda putamen ve nucleus caudatusun sağlıklı erişkinlere göre anlamlı düzeyde daha küçük olduğu gösterilmiştir.

Diskinetik serebral palsi, serebral palsi hastlarınının yaklaşık %20'sinde görülen ve basal çekirdek hasarı ile ilişkilendirilen bir diğer hastalıktır. Hasarın hangi basal çekirdeği daha fazla etkilediğini inceleyen çalışmalarda nucleus lentiformis bir bütün olarak değerlendirildiğinde, hastaların tamamında bu bölgede lezyon saptanırken, çekirdeği oluşturan yapılar ayrı ayrı değerlendirildiğinde tek başına en sık etkilenen çekirdeğin putamen olduğu (%69) gösterilmiştir.

Putamenin motor fonksiyon bozuklukları ile seyreden rahatsızlıklar dışında, çeşitli bilişsel fonksiyon bozukları ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma da bulunmaktadır. Uyarı-cevap-çıktı ilişkisi öğrenme, işleyen (working) bellek, öyküsel (epizodik) bellek, bilişsel kontrol ve kategori öğrenme bozuklukları gibi bilişsel kayıplarla kendini gösteren pek çok klinik tablo putamen ile ilişkilendirilmiştir.

Putamenin kokain bağımlılarında kullanıcı olmayanlara oranla anlamlı oranda büyük olduğunu ve kokain krizi sırasında putamen aktivitesinin anlamlı düzeyde arttığını gösteren çalışmalar çekirdeğin madde/ilaç bağımlılığında da rolü olduğunu düşündürmektedir.

Putamenin ilişkilendirildiği bir diğer ilginç durum kaşıntıdır. Putamenin kaşıntı durumunda daima aktive olduğuna yönelik fMRI çalışmaları bulunmaktadır. Kaşınan bölgenin aktif ya da pasif olarak kaşınması ya da akapunktur uygulaması ile kaşıntının azaltılması durumunda ise putamenin deaktive olduğu bildirilmiştir.

Putamen lezyonları ve deneysel çalışmalar

Putamen hipertansiyona bağlı intrakranial hemorajilerin en sık görüldüğü bölgelerden biridir. Bu bölge kanamalarının putamenle sınırlı kalabileceği gibi internal kapsüle ve temporal loba doğru yayılabildiği veya bazen ventriküler sisteme rüptüre olabildiği gösterilmiştir. İnternal kapsülü de etkileyen kanamalarda hastalarda kontralateral hemiparazi veya hemipleji ve hiperrefkesi sıklıkla görülürken, putamen ile sınırlı lezyonlarda bu bulguların daha seyrek olarak görüldüğü bildirilmiştir.

Putamen lezyonlarında putamenin etkilenen taraf ve bölümü ile ortaya çıkan klinik bulgular arasında da ilişki kurulmuştur. Çekirdeğin ön bölümünde meydana gelen lezyonlarda hastalarda abuli (istenç kaybı), postür ve posizyonun sürekliliğini sağlamada bozulmayla karakaterize motor impersistans görülürken, arka bölümünü etkiyen lezyonlarda hastalarda güçsüzlük, hemianopsi ve lezyonun karşı yönüne doğru görsel takibin bozulması gibi bulguların geliştiği bildirilmiştir. Sağ taraf lezyonlarında lezyonunun karşı tarafındaki uyaranları fark etmenin, oryante olmanın, tanıma veya onlara yanıt vermenin bozulduğu unilateral ihmal (neglect) ve seri motor hareketlerin ya da beceri gerektiren motor hareketlerin bozulması ile karakterize apraktognozi, sol taraf lezyonlarında ise afazi ve disgrafi gibi klinik bulguların görülebildiği bildirilmiştir.

Distoni gelişen bazı hastalarda bilgisayarlı görüntüleme yöntemleri ile putameni etkileyen lezyon saptanması, distoni gelişiminde putamenin nucleus caudatus ve subtalamik çekirdek ile birlikte önemli rol üstlendiğini düşündürmüştür.

Hemikore/hemiballismus gelişen hastalarda etkilenen temel anatomik yapının subtalamik çekirdek olduğuna ilişkin klasik bilgilere karşın, bu hastaların önemli bir bölümünde subtalamik çekirdek dışındaki diğer anatomik yapılarda da lezyon saptanmıştır. Çeşitli kortikal alanlar, talamus, beyinsapı ve nucleus caudatusun dışında putamende meydana gelen lezyonların da hemikore/hemiballismus klinik tablosu ile seyrettiği gösterilmiştir. Lezyon bağlantı haritası yönteminin kullanıldığı bir çalışmada bu klinik bulguya neden olan fonksiyonel bir ileti ağının bulunduğu ve putamenin posterolateral bölümü ile bağlantısı olan anatomik yapılarda meydana gelen lezyonların hemikore/hemiballismus klinik tablosuna yol açtığı öne sürülmüştür.

Putamen lezyonlarının motor bulgular dışında kognitif fonksiyonları da etkilediğini gösteren pek çok çalışma da bulunmaktadır. Örneğin, inmeye bağlı putamen lezyonu olan hastalarda gerçekleştirilen çalışmalarda işleyen belleğin (working memory) önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir. İşleyen bellek, hem kısa süreli hem uzun süreli bellekten bazı özellikleri paylaşan, bilişsel görevlerin yerine getirilmesi sırasında bilgiyi geçici olarak tutan ve düzenleyen bellek sistemidir. Bu süre boyunca eski ve yeni bilgiler sürekli olarak aktif tutulur ve kullanılır. Örneğin aklında tutması için 3 kelime söylenen ve 100'den 7'şer çıkararak geri sayması istenen bir denek verilen talimatı hatırlamayı, çıkarma işlemini yapmayı gerektiren eski aritmetik bilgisini hatırlamayı ve geri saymayı bitirince verilen 3 kelimeyi hatırlamayı işleyen bellek aracılığıyla gerçekleştirebilecektir. Özetle, günlük yaşamda pek çok kere kullanmak durumunda olduğumuz işleyen bellek için birçok eski ve yeni bilgi aynı anda aktif tutulmak zorundadır. İşleyen belleği destekleyen beyin yapılarının dorsolateral prefrontal bölgeler olduğu dinamik görüntülemelerle ortaya konulmuş olsa da, putamen lezyonları ile prefrontal kortikal alanları etkileyen lezyonu bulunan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada putamenin de işleyen bellekte kendine özgün bir rolü olduğu gösterilmiştir.

Putamen lezyonlarında kognitif fonksiyon kaybına işaret eden bir diğer grup çalışma, objeleri belirli kurallar çerçevesinde kategorilere/gruplara ayırmaya dayalı "kategori öğrenmenin" bozulduğunu gösteren bilimsel çalışmalardır. Bu çalışmalarda putamen lezyonu bulunan hastaların objeleri mantıklı bir yaklaşım çerçevesinde kategorilere ayırmasına dayanan testlerde sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde düşük performans sergiledikleri, kategorizasyona yönelik kuralları nasıl uygulayacaklarına karar verme konusunda güçlük çektikleri, aldıkları kararlarda sık ve büyük değişlikler yaptıkları gösterilmiştir.

Son olarak, literatürde putamenin dopaminden zengin ventral bölümünde meydana gelen lezyonların dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu riskini artırdığını, tek taraflı putamen lezyonu ve lenfositozu bulunan bir hastada kontralateral işitme kaybının meydana geldiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Putamene yönelik cerrahi uygulamalar

Stereotaktik cerrahi günümüzde, farmakolojik uygulamalarla motor fonksiyon bozuklukları kontrol altına alınamayan hastalarda her geçen gün daha fazla başvurulan bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Temel cerrahi yaklaşım olarak kullanılan derin beyin stimülasyonu (DBS), bu hastalarda büyük ölçüde daha önceleri kullanılan nöroablabtif lezyon cerrahisinin yerini almıştır. Parkinson hastalığı başta olmak üzere motor fonksiyon bozukluğu bulunan hastalara yönelik olarak DBS dışında, transplantasyon ve gen tedavisi gibi deneysel tedavi yaklaşımları da her geçen gün artan oranda kullanılmaktadır.

DBS, Parkinson hastalığı, esansiyel tremor ve distoni gibi hareket bozukluklarında uygulanan ve başarılı sonuçlar elde edilen bir cerrahi yöntemdir. DPS'in ayrıca major depresyon, obsesif-kompülsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda, bazı epilepsi hastalarında, Tourette sendromunda ve bazı Huntington vakalarının tedavisinde etkili olduğunu bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır. Parkinson hastalığı başta olmak üzere hareket bozukluklarında gerçekleştirilen DBS uygulamalarında en sık hedeflenen basal çekirdekler suntalamik çekirdek ve globus pallidus internusdur. Globus pallidus internal segmentini hedefleyen bazı DBS çalışmalarında putamenin MR görüntüleme altında doğru elektrot konumlandırma için uygun bir anatomik belirleyici olarak kullanılabileceği bildirilse de, direkt putamene yönelik DBS uygulaması rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak globus pallidus internusa DBS uygulanması planlanan bir grup Parkinson hastasında gerçekleştirilen bir çalışmada, elektrotlar globus pallidusa yerleştirilmeden önce putamende konumlandırılmış, hastalardan stimülasyon öncesinde ve yüksek frekanslı stimülasyon uyguladıktan sonra ellerini açıp kapamaları istenmiştir. Çalışmanın gerçekleştirildiği altı hastanın tamamında el açma kapama hareketlerinin putamene uygulanan stimülasyon sonrasında stimülasyon öncesine göre anlamlı oranda hızlandığı tespit edilmiştir. Araştırıcılar, bu sonuçlara dayanarak putamene yönelik DBS uygulamasının Parkinson hastalarında el açma-kapama hareketini hızlandırdığı ve bradikineziye olumlu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Par-

kinson hastalarında motor korteks, talamusun ventral intermediate çekirdeği, globus pallidusun her iki bölümü ve subtalamik çekirdek gibi basal çekirdeklerdeki DBS uygulamalarının da bradikineziye olumlu etki gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Putamende de benzer sonuç elde eden araştırıcılar, DBS'in basal çekirdeklerin sensorimotor halkasında görev alan tüm anatomik yapılarda benzer etki oluşturmasının, etkinin yapıya spesifik değil ileti döngüsü spesifik bir etki göstediği yorumunda bulunmuşlardır.

Literatürde Parkinson hastalığında putamene yönelik bir diğer cerrahi yaklaşım, abortus sonrası insan fetüslerinden elde edilen ventral mesensefalik dokunun stereotaktik cerrahi ile unilateral olarak putamene implante edilmesine dayanmaktadır. İmmünsuprese iki hastada uygulanan bu yöntem sonrasında, hastalarda Parkinson semptomlarında greftleme sonrası 6-12 haftada düzelme başladığı, düzelmenin tedrici olarak arttığı, maksimum etkinin 4-5. ayda görüldüğü ve etkinin bir yıllık takip süresi boyunca devam ettiği bildirilmiştir. Araştırıcılar bu bulgulara dayanarak dopaminden zengin fötal mesensefalik dokunun intrastriatal implantasyonunun Parkinson hastalarında görülen motor bulgularda anlamlı ve uzun süreli düzelme sağladığını öne sürmüşlerdir. Fetal doku implantının uygulandığı takip eden çalışmalarda da başarılı sonuçlar bildirilmiş ve graft olarak kullanılan dopaminerjik nöronların implantasyon bölgesinde altı yıla varan bir süre ile sağ kaldığı, alıcı striatumunda nöronal bağlantılar kurduğu ve hastalara uzun süreli klinik fayda sağladığı öne sürülmüştür.

Putamene yönelik cerrahi tedavi uygulamalarından bir diğeri çekirdeğe, daha önce Parkinson hastalığı modeli deney hayvanlarında hücreleri koruduğu ve onardığı gösterilmiş olan glial hücre-derive nörotrofik faktör (GDNF) verilmesidir. Putamene GDNF infüzyonu uygulanan ve putamene tek bir enjeksiyonla GDNF üretecek DNA taşıyan virüslerin verilmesine dayalı gen tedavilerinde, Parkinson hastalarında klinik bulguların olumlu etkilendiği bildirilmiştir.

Parkinson hastalığı başta olamak üzere motor fonksiyon bozukluğu ile seyreden çeşitli hastalıklarda putamenin stratejik tedavi bölgesi olarak kullanıldığı bir diğer güncel yaklaşım, dopamin ve serotonin sentezinde önemli bir etkisi olduğu bilinen bir enzim olan insan aromatik L-amino asit dekarboksilaz (hAADC) geninin Adeno-assosiated virus serotype 2 (AAV2) adı verilen bir viral vektör aracılığıyla transferine dayanan çalışmalardır. hAADC gen transferine dayanan tedavi yaklaşımında, genin dopamin reseptörlerinin yer aldığı putamen nöronlarına özel olarak tasarlanmış bir kanül ile direkt olarak verilmesi ile putamen nöronlarının substantia nigra uyarısına ihtiyaç duymadan L-dopayı dopamine dönüştürme oranının artırılması hedeflenmiştir. Gen transferi sırasında anatomik hedefi ve kanülün pozisyonunu doğru olarak saptamak ve verilecek vektör miktarını hesaplamak için intraoperatif MR görüntüleme ve vektörün yayılımını görsel hale getiren özel bir gadolinum işaretleyici kullanılan çalışmada, Parkinson hastalarında tek bir ugulama sonrasında 'Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği' ile motor bulguların değerlendirilmesinde %30'a varan düzelme elde edildiği bildirilmiştir. Hastalarda başlangıçta anterior transfrontal yaklaşımla bilateral olarak gerçekleştirilen hAADC gen transferi tedavisi, yakın dönemde gerçekleştirilen çalışmalarda işlem süresinin kısaltacak şekilde tek bir giriş yerinin kullanıldığı ve putamenin daha iyi kapsandığı posterior yaklaşım kullanılarak uygulanmaya başlanmıştır. Putamene yönelik bu tedavi yaklaşımı, Parkinson hastalığı dışında hAADC gen defektine bağlı motor gelişme geriliği olan dört çocukta da kullanılmış ve bu hastaların tamamında motor performansta düzelme ve beyin omurilik sıvısında dopamin ve serotonin düzeylerin artma saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Aravamuthan BR, Waugh JL. Localization of Basal Ganglia and Thalamic Damage in Dyskinetic Cerebral Palsy. Pediatr Neurol. (2016) 54:11-21
2. Aylward EH, Codori AM, Rosenblatt A, Sherr M, Brandt J, Stine OC, Barta PE, Pearlson GD Ross CA. Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. Movement Disorders (2000) 15(3): 552–560
3. Boyd LA, Winstein C. Explicit information interferes with implicit motor learning of both continuous and discrete movement tasks after stroke. J Neurol Phys Ther (2006) 30(2): 46-57
4. Burton K, Farrell K, Li D, Calne DB. Lesions of the putamen and dystonia: CT and magnetic resonance imaging. Neurology (1984) 34(7):962-965
5. Christine CW, Starr PA, Larson PS, Eberling JL, Jagust WJ, Hawkins RA, VanBrocklin HF, Wright JF, Bankiewicz KS, Aminoff MJ. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. Neurology (2009) 73(20):1662–1669
6. Chung SJ, Im JH, Lee MC, Kim JS. Hemichorea after stroke: clinical-radiological correlation. J Neurol (2004)251(6):725-729
7. Deffains M, Legallet E, Apicella P. Modulation of neuronal activity in the monkey putamen associated with changes in the habitual order of sequential movements. J Neurophysiol (2010) 104(3):1355-1369
8. DeLuca J, Lengenfelder J, Eslinger PJ. (Bölüm) Memory and Learning. Principles and Practice of Behavioral Neuropsychology (eds. Rizzo M & Eslinger PJ) Elsevier Inc., USA. (2004)
9. Ell SW, Helie S, Hutchinson S. (Bölüm) Contributions of the putamen to cognitive function, A Horizon in Neuroscience (eds. Costa ve Villalba E) Nova Publishers (2011)
10. Ell SW, Weinstein A, Ivry RB. Rule-based categorization deficits in focal basal ganglia lesion and Parkinson's disease patients. Neuropsychologia (2010) 48(10): 2974-2986
11. Emson P, Waldvogel, HJ, Faull RLM. Neurotransmitter receptors in the basal ganglia (bölüm). Steiner H, Y. Tseng KY (Eds.); Handbook of basal ganglia structure and function. Oxford: Elsevier (2010)
12. Fross RD, Martin WR, Li D, Stoessl AJ, Adam MJ, Ruth TJ, Pate BD, Burton K, Calne DB. Lesions of the putamen: their relevance to dystonia. Neurology (1987) 37(7):1125-1129
13. Ghetti G. Putaminal Hemorrhages (bölüm) Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Bogousslavsky J (eds): Manifestations of Stroke. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2012, vol 30, pp 141-144
14. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. J Neurol Sci (1997)146(2):109-116
15. Harman PJ, Carpenter MB. Volumentric comparisons of the basal ganglia of various primates including man. J Comp Neurol (1950) 93:125-137
16. Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, Tzen KY, Lee NC, Chien YH, Snyder RO, Byrne BJ, Tai CH, Wu RM. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Sci Transl Med (2012) 4(134):134-140
17. Ide JS, Zhang S, Hu S, Sinha R, Mazure CM, Li CR. Cerebral gray matter volumes and low-frequency fluctuation of BOLD signals in cocaine dependence: duration of use and gender difference. Drug and Alcohol Dependence (2014) 134: 51-62
18. Karnath HO, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. Brain (2002) 125: 350-360.
19. Kawamura M, Takahashi N, Hirayama K. Hemichorea and its denial in a case of caudate infarction diagnosed by magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1988) 51(4):590-591
20. Kordower JH. Gene Therapy for Parkinson's Disease: Still a Hot Topic? Neuropsychopharmacol Rev (2015) 40: 255–256
21. Laganiere S, Boes AD, Fox MD. Network localization of hemichorea-hemiballismus Neurology (2016) 86(23):2187-2195
22. Lindvall O, Widner H, Rehncrona S, Brundin P, Odin P, Gustavii B, Frackowiak R, Leenders KL, Sawle G, Rothwell JC. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: one-year clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants. Ann Neurol (1992) 31(2):155-65
23. Lindvall O. Neural transplantation: a hope for patients with Parkinson's disease. Mov Disord (1998) 13(1):83-87
24. Max JE, Fox PT, Lancaster JL, Kochunov P, Mathews K, Manes FF, Robertson BA, Arndt S, Robin DA, Lansing AE. Putamen lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry (2002) 41(5):563-571
25. Montgomery EB, Huang H, Walker HC, Guthrie BL, Watts RL. High-Frequency Deep Brain Stimulation of the Putamen Improves Bradykinesia in Parkinson's Disease. Movement Disorders (2011) 26(12): 2232-2238
26. Patel NK, Gill SS. GDNF delivery for Parkinson's disease. Acta Neurochir Suppl (2007) 97(Pt 2):135-54
27. Patel NK, Pavese N, Javed S, Hotton GR, Brooks DJ, Gill SS. Benefits of putaminal GDNF infusion in Parkinson disease are maintained after GDNF cessation. Neurology (2013) 81(13): 1176–1178
28. Papoiu ADP. (Bölüm) Functional MRI Advances to Reveal the Hidden Networks Behind the Cerebral Processing of Itch, Imaging in Dermatology (eds. Hamblin MR, Avcı P, Gupta GK) Elsevier, (2016)
29. Pitcher TL, Melzer TR, MacAskill MR, Graham CF, Livingston L, Keenan RJ, Watts R, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. Reduced striatal volumes in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study. Translational Neurodegeneration (2012) 1:17-25
30. Reiner A. (Bölüm) Organization of corticostriatal pojection neuron types. Handbook of basal ganglia structure and function (eds. Steiner H, Tseng KY), Oxford, Elsevier (2010)
31. Richardson RM, Kells AP, Rosenbluth KH, Salegio EA, Fiandaca MS, Larson PS, Starr PA, Martin AJ, Lonser RR, Federoff HJ, Forsayeth JR, Bankiewicz KS. Interventional MRI-guided putaminal delivery of AAV2-GDNF for a planned clinical trial in Parkinson's disease. Molecular Therapy (2011) 19(6): 1048-1057
32. Thompson JA, Yin D, Ojemann SG, Abosch A. Use of the putamen as a surrogate anatomical marker for the internal segment of the globus pallidus in deep brain stimulation surgery. Stereotact Funct Neurosurg (2017) 95:229-235
33. Tonduti D, Chiapparini L, Moroni I, Ardissone A, Zorzi G, Zibordi F, Raspante S, Panteghini C, Garavaglia B, Nardocci N. Neurological disorders associated with striatal lesions: classification and diagnostic approach. Curr Neurol Neurosci Rep (2016) 16(6):54-62
34. Vanduffel W, Arsenault J2. Should I stay or should I go? Neuron (2016) 91(2):207-210.
35. Voytek B, Knight RT. Prefrontal cortex and basal ganglia contributions to visual working memory. Proc Natl Acad Sci U S A (2010) 107(42): 18167-18172.
36. Wong H, Hwang YY, Leung RY, Chan GS, Khong PL, Kwong YL. Unilateral hearing loss due to lymphocytosis and a contralateral putamen lesion. Ann Hematol (2015) 94(4):703-704
37. Yin D, Valles FE, Fiandaca MS, Forsayeth J, Larson PS, Starr P, Bankiewicz KS. Striatal volume differences between non-human and human primates. J Neurosci Methods (2009) 176(2): 200–205

17

Hipotalamus

Çağatay Barut, Banu Özen Barut

Hipotalamus, memeli beyininin türün hayatta kalması ve devamlılığının sağlanması için gerekli davranışların koordinasyonundan sorumlu en önemli bölgesidir.[1,2] Evrimsel yönden beyinin eski yapılarındandır.[3] Birçok küçük çekirdekten oluşmuştur.[4] Diencephalonun en ventral parçası olan hipotalamus her ne kadar insan beyininin hacimsel olarak %0,15-0,3'ünü oluştursa da glandula hypophysialisdeki hormonların regülasyonu ve salgılanmasında, vücut ısısının ayarlanmasında, yeme-içme, eş bulma, üreme ve öfke gibi amaca yönelik davranışların sürdürülmesinde çok önemli rol oynar. Otonomik fonksiyonları kontrol eden esas merkezdir. Fizyolojik durumda günlük döngülerin düzenlenmesinde görev alır. İç ve dış ortamdaki değişiklilere bağlı davranışsal düzenlemelerde önemli rolü olan beyin bölgesidir.[1,2,4] Yerine getirdiği fonksiyonlarla homeostazisin korunmasını sağlar.[3,4,5] Evrimsel olarak çok eski bir yapı olan hipotalamus insanlarda ve daha alt düzey hayvanlarda şaşırtıcı bir şekilde benzerlik göstermektedir. Bir grup çekirdeklerden ve dağınık hücre topluluklarından meydana gelir. Bazı hipothalamik hücre toplulukları kısa intratalamik bağlantıların koordineli aktiviteleri aracılığıyla kan basıncı kalp atım hızı gibi özel fonksiyonları kontrol ederler. Diğer çekirdekler hipotalamus dışındaki yapılarla olan bağlantıları sayesinde fonksiyon görürler.[1,2,3]

1. Tarihçe

Tarih araştırmaları memelilerde ve insanlarda hipotalamusun endokrin, otonom ve davranışsal cevaplardaki bütünleştirici rolünün ilk tanımlanmasını M.S. 2-18. yüzyıllara tarihlendirmektedir.[5]

Grekçe kökenli bir sözcük olan *Hypothalamus* bütün omurgalılarda diencephalonun thalamusun altında yer alan bölümüdür. Hipotalamus ve glandula hypophysialis ilk defa Bergamalı Galen tarafından MS 2. yüzyılda tarif edilmiştir ve bu tarihten itibaren yüzyıllar boyunca bilim insanları ve sanatçıların dikkatini çekmiştir. Galen kitabı *De Usu Partium* (vücut parçalarının yararlılıkları hakkında) **hypothalamik infundibulum ve glandula hypophysialisi** beyin ventriküler yapılarından (esas olarak üçüncü ventrikülden) nasopharynxe akan mukus için sırasıyla bir yol ve toplanma yeri olarak tarif etmiş ve glandula hypophysialis etrafındaki kapiller ağı *rete mirabilis* olarak adlandırmıştır. Üçüncü ventrikülün "pineal" olarak isimlendirdiği dorsal yerleşimli küçük bir bezle ilişkisini de fark etmiştir.[5]

Galenik düşünce hipotalamus ve glandula hypophysialis ile ilgili bilimsel düşünceyi yaklaşık 1200 yıl boyunca etkilemiştir. 14. yüzyılda İtalyan anatomist Mondino de' Liuzzi, *Anathomia* isimli kitabında üçüncü ventrikülün vücut fonksiyonları üzerinde bir entegrasyon merkezi olduğunu iddia etmiştir.[5,6] Bu fikirlerin bir kısmı 16. yüzyılda Anderas Vesalius tarafından *De Humani Corporis Fabrica* adlı eserinde de kullanılmıştır. Hipotalamik-pitiüter bölgenin önemi Rönesans'ın önemli sanatçılarından Leonardo da Vinci'nin de dikkati çekmiştir. Sanatçının üçüncü ventrikül ve rete mirabilis çizimleri bulunmaktadır.[7] Descartes 17. yüzyılda üçüncü ventrikülün fonksiyonel rolü ile ilgili önermelerde bulunmuştur. Descartes, retinadan gelen bir ışık uyarısının chiasma opticum ve üçüncü ventrikülden geçerek pineal beze ulaştığını ve periferik kasların hareket oluşturabilmesi için somatik motor sinirleri uyardığı hipotezini ortaya atmıştır.[5]

Descartesin hipotezinde göz küresinden geçen ışığın retina, optik sinir ve bu sinirin kollateralleri (retino-hypothalamic tractusa karşılık gelen) tarafından üçüncü ventriküle taşındığı, pineal bezi uyararak periferik iskelet kaslarını uyaracak olan hayvan ruhunun (sinir uyarısına karşılık gelebilecek) salgılanmasına neden olduğu ifade edilir. Gerçekte günümüzde ışık uyarısının sadece melatonin salgılanması ve böylece gündüz-gece değişimleri için nucleus suprachiasmaticusa bağlı glandula hypophysialis salgıları için uyarı veren hypothalamic-medullary-epithalamic yolu aktive etmediği, lateral habenular nükleusu da tetiklediği bilinmektedir. Lateral habenular nükleus stria medullaris thalami ile nucleus suprachiasmaticusdan doğrudan lifler alırken, lateral hypothalamik efferentler aracılığıyla colliculus superiordan indirekt olarak lifler alır. Bu yapı görsel uyarılarla ilişkili olarak vücut hareketlerini düzenleyen substantia nigra ve reticular raphe çekirdekleri gibi beyinsapındaki motor merkezleri etkiler. Melatonin bunlara ilaveten ergojenik bir faktör olarak iskelet kaslarına etkiyerek aerobik motor performansı arttırır. Bütün bunların ışığı altında Descartes'ın hypothalamik-pineal bağlantı görüşü hipotalamus aracılığıyla iletilen ışık uyarılarının pineal bez ve epithalamus aracılığıyla motor aktiviteyi etkileyebileceği ile ilişkili ipuçlarıyla örtüşmektedir.[5]

Erken dönem beyin atlaslarında tarif edilmiş olsa da hipotalamus Wilhelm His'in çalışmalarına kadar diencephalonun ayrı bir bölümü olarak tanımlanmamıştır.[8] 1893'te İsviçreli anatomist Wilhelm His insan fetal beyininin ontogenezisi hakkında yaptığı çalışmaları temelinde hipotalamusun ilk anatomik alt bölümü olarak "pars optica hypothalami"yi isimlendirmiştir. Bu alan günümüzde preoptik bölge, tuber cinereum ve infundibulumu içeren alan olarak bilinmektedir. Ramon Cajal tarafından 1894'te hipotalamus ile glandula hypophysialisin lobus posterioru arasındaki bağlantının bulunması, ardından 1928'de Sharrers'in balık hipotalamusundaki nörosekresyon üzerindeki çalışması yirminci yüzyıl boyunca hipotalamusun hızla anlaşılması için bir alt yapı oluşturmuştur.[5]

Harvey Cushing'in endokrin bozukluklar üzerinde sinirbilim bakış açısıyla yürütmüş olduğu çalışmalar hipotalamusun fonksiyonlarıyla ilgili ilk aydınlanmayı sağlamıştır. Cushing nöroendokrin bir bozukluk olan ve idrarla aşırı su kaybı ve susama ile giden diabetes insipitusu tanımlamıştır ve bu durumun glandula hypophysialisin infundibulumunun zedelenmesi ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Cushing ayrıca hipotalamus ve glandula hypophysialisin fonksiyonel bir birim olarak çalıştığını ilk fark edenlerdendir. Cushing'in 1929'a kadar sürdürmüş olduğu klinik gözlemlerin temelinde Gurdijian (1927), Kreig (1932) ve Le Gros Clark ve ark. (1938) hipotalamus çekirdeklerinin yapısını inceledikleri histolojik araştırmalarını sürdürmüşlerdir. Devam eden çalışmalar hipotalamus lezyonları ya da belirli bölgelerinin uyarılması seçici olarak iştah, vücut ağırlığı kontrolü, sıvı dengesi, otonom kontrol, üreme fonksiyonları ve emosyonel davranışlarla ilgili etkiler meydana geldiğini göstermiştir. 1940 yılında Ernst ve Berta Scharrer nörosekratuvar nöronların varlığı ile ilgili kanıtları ortaya koyarak hipotalamik fonksiyonların temel ilkesini ortaya koymuşlardır. 1949'da Wolfgang Bergman nörosekretuar nöron gövdelerinin hipotalamusta ve aksonlarının glandula hypophysialisin lobus posterioruna uzandığını göstermişlerdir. 1950'lerde Harris ve Green hipotalamusun glandula hypophysialisin lobus anteriorunu regüle ettiğini göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada portal pleksusu tanımlamışlardır. İlerleyen yıllarda hipotalamusun glandula hypohysialisin lobus anteriorunun fonksiyonlarını uyaran ya da inhibe eden, portal pleksus ile taşınan peptidler ürettiği gösterilmiştir.[8]

Walter Rudolf Hess 1945-1955 arasında yaptığı çalışmalarla otonomik cevapların hipotalamusun ön (trofotropik alan) ve arka (ergotropik alan) bölümleri tarafından düzenlendiğini göstermiştir (5). Hess bu alandaki çalışmalarıyla 1949'da Nobel ödülü almıştır (9).

Hans Kuypers ve Walle Nauta 1950-1958 arasında yaptıkları araştırmalarla memeli hipotalamusunun beyinin geri kanlıyla olan bağlantılarını tanımlamışlar ve limbik sistemin glandula hypophysialisin fonksiyonlarını etkilediğini iddia ederek hipotalamik entegrasyon konseptini ortaya koymuşlardır (5).

2. Hipotalamusun lokalizasyonu, topografisi, komşulukları ve boyutları

Hipotalamus her iki yanda sulcus hypothalamicusun aşağısında ventriculus tertiusun duvarlarında bulunur. Önde comissura anterior, lamina terminalis ve chiasma opticumdan başlar ve arkaya doğru uzanır. Arkada mesencephalonda periaqueductal gri maddeye kadar uzanırken arada corpus mamillareler, fossa interpedincularis ve pedinculus cerebriler tarafından sınırlandırılır.[1,4,10,11] Dış tarafta capsula interna ve tractus opticuslar tarafından sınırlandırılır.[1,4,10] Lateral yüzü talamus ve subtalamusa bitişiktir.[4] İnsanda hipotalamus midsagital düzlemde önde lamina terminalis, arkada comissura posterior ile corpus mamillarelerin arka ucunu birleştiren bir düzlem, yukarıda da sulcus hypothalamicus tarafından sınırlandırılır.[12] Chiasma opticum ve corpus mamillarisler arasında üçüncü ventrikülün tabanından oval bir çıkıntı şeklinde görülen tuber cinereum bulunur. Tuber cinereumdan aşağı doğru uzanan kısım eminentia medianadır. Bu yapı da infundibuluma doğru uzanır ve bu iki yapı birlikte hipotalamusun inferior sınırını oluşturur.[12] Hipotalamusun iki yarımı üçüncü ventrikülün tabanında birleşerek köprü benzeri bir yapı olan eminentia medianayı oluşturur.[13] Capsula interna koronal ya da horizontal beyin kesitlerinde görülebilir.[10] Medialde hipotalamus üçüncü ventrikülün epandimi tarafından sınırlandırılır. Son olarak alt yüzü üçüncü ventrikülün tabanı ile devamlılık gösterir. Hipotalamusun tabanı cisterna interpedincularise doğru uzanır.[4,12]

Erişkin erkek bireylerde ağırlığı 2,5 gramdan azdır.[11] Manyetik Rezonans Görüntüleme çalışmalarında üçüncü ventrikülün sağ ve sol duvarı ile tabanında yer alan hipotalamusun hacminin her bir tarafta yaklaşık 0,7 cm^3 olduğu saptanmıştır.[14]

3. Hipotalamusun bölümleri

Her bir hipotalamus çekirdeğinin sınırları belirgin değildir ve bazı sınırların yerleşimi farklı araştırmacılar tarafından farklı olarak bildirilmiştir. Hipotalamusun bazı alt bölümleri sınırların ortaya konmasındaki zorluklar nedeniyle alanlar (area/ regio) ya da bölgeler (zone) olarak tanımlanmıştır.[1,2,15] Hipotalamusun çekirdekleri önden arkaya doğru alanlar (area / regio) olarak adlandırılan alt bölümlere ayrılır:[4,8,10]

1. Area/regio anterior (regio chiasmaticus): Lamina terminalis ile recessus infundibularis anterior arasında uzanır, chiasma opticum ile ilişkildir.
2. Area/regio intermedia (regio tuberalis): Fornixin columna anterioruna kadar uzanır. Tuber cinereum ve hemen yukarısında kalan kısımdır.
3. Area/regio posterior (regio mamillaris): Corpus mamillarelerin arkasına kadar uzanır.[4] Nuclei mamillares ve nucleus posterior hypothalami burada bulunur.[12]

Bazı kaynaklarda ön bölgede chiasma opticumun rostrali ile comissura anterior aradında regio preoptica tarif edilmiştir.[1,12]

Bu bölümleme esas olarak hipotalamusun kanlanmasına bağlı olarak yapılmıştır. Ön bölge a. cerebri anterior ve a. communicans anterior tarafından beslenirken tuberal bölge a. communicans posterior tarafından, arka bölge de a. communicans posterior, a. cerebri posterior ve a. basilaris tarafından beslenir.[4]

Hipotalamus ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda yukarıda belirtildiği chiasma opticum, eminentia mediana ve corpus mamillarisler ile ilişkili olarak üç büyük alt bölüm tanımlanmıştır.[4,8,10] Takip eden

çalışmalarda hipotalamusun üçüncü ventrikülün her iki yanında yerleşmiş üç longitudinal sütun şeklinde organize olduğu saptanmıştır.[2] Üç sütun Gurdjian (1927) ve Kreig (1932)'in başlangıçtaki tanımlamalarıyla büyük oranda uyumludur.[8] Zona periventricularis, zona medialis ve zona lateralis olarak sıralanan bu sütunlar Hipotalamusun ön-arka doğrultuda bütün uzunluğu boyunca uzanırlar. Zona periventricularis üçüncü ventrikülü döşeyen epandime komşu uzanır.[8,10] Burada bulunan nöronlar dar bir alanda yoğun bir şekilde paketlenmiş olarak bulunurlar.[8] Zona periventricularisde az miktarda belirgin çekirdek bulunur. Bunlardan çok belirgin olan iki tanesi nöroendokrin ve otonomik düzenlemelerden sorumlu olan nucleus arcuatus ve nucleus paraventricularistir.[10] Zona medialis zona periventricularise komşu bulunur ve farklı çekirdekler bulundurur.[8] Zona medialisde yer alan çekirdekler özellikle otonom sinir sisteminin regülasyonunda rol aldıkları gibi nöroendokrin sistemin regülasyonunda da rol alırlar.[10] Zona medialis ve zona lateralisi fornixin columna anterioru ve tractus mamillothalamicus birbirinden ayırır. Bu iki bölge hipotalamus çekirdeklerinin büyük bölümünü bulundurur.[1,4] Zona lateralis hacimsel olarak en büyük kısımdır. Zona lateralis hipotalamusu büyük oranda limbik sistem ve beyinsapındaki otonom merkezlere bağlayan iki yönlü iletimi sağlayan büyük bir yolak olan medail ön beyin demeti (fasciculus medialis telecephalis = medial forebrain bundle) oluşturur. Medial ön beyin demeti aracılığıyla beyinsapı, amygdala, hippocampus, retina ve olfaktör sistemden gelen sinyaller hipotalamus çekirdeklerine iletilirler. Bu bağlantı hipothalamusun homeostazisi sağlamaktaki önemli rolünü vurgular.[1,2,4,10]

Hipotalamus çekirdekleri

Hipotalamusda on bir büyük çekirdek bulunur. Bu çekirdekler bölümün ilerleyen kısımlarında detaylı olarak ele alınacaktır. Çekirdekler hipotalamus sütunları (bölgeleri) ve alanlarındaki yerleşimlerine göre gruplandırılabilir. Medialden başlanacak olursa nucleus paraventricularis zona periventriculariste yer alır ve ön-arka doğrultuda regio anteriordan regio tuberalise kadar uzanır. Nucleus arcuatusun bir bölümü zona periventriculariste bulunurken bir bölümü de dış tarafta zona medialisde uzanır. Bu çekirdek hipothalamusta regio tuberalisin tabanında yerleşmiştir. Bu çekirdeklerin her ikisi, nucleus supraopticus ile birlikte chiasma opticumun hemen yukarısında zona medialisin regio anteriorundan zona lateralise doğru uzanır ve nöroendokrin regülasyonda önemli fonksiyonları vardır. Nucleus paraventricularisin aynı zamanda otonom sinir sisteminin regülasyonunda da önemli rolü vardır. Zona medialisin regio anteriorunda yer alan diğer çekirdekler sirkadiyen zamanlamada yer alan nucleus suprachiasmaticus, otonom sinir sisteminin kontrolünde yer alan nucleus anterior, otonom sinir sisteminin kontrolünde yer alan ve zona lateralise doğru uzanan nucleus preopticustur. Zona medialisin regio tuberalisde bulunan diğer çekirdekleri sırasıyla davranış kontrolünde ve iştah, vücut ağırlığı ve insülin salınımı kontrolünden sorumlu nuclues dorsomedialis ve nucleus ventromedialistir. Zona medialisin regio posteriorda bulunan kısmında otonom sinir sisteminin kontrolünde yer alan nucleus posterior ve emosyonların dışa vurumu ve hafızanın kontrolünde rol oynayan nuclei mamillares bulunur. Zona lateralisin regio tuberalisde bulunan bölümünde yer alan lateral tuberal kompleks (nuclei tuberales laterales) iştah kontrolünde fonksiyon görür.[10]

Hipotalamus çekirdeklerinin sütün ve alanlarla ilişkileriyle temel fonksiyonları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.[1,4,8,10]

Tablo 1: Hipotalamus çekirdeklerinin yerleşimi ve temel fonksiyonları

Çekirdek	Sütun	Alan	Fonksiyon
Nucleus paraventricularis	Zona periventricularis, zona medialis	Regio anterior, regio tuberalis	Sıvı dengesi, süt gelmesi, doğum, otonomik kontrol, glandula hypophysialis lobus anteriorunun kontrolü
Nucleus preopticus	Zona medialis, zona lateralis	Regio anterior	Lateral anterior termoregülasyon, Cinsel davranış
Nucleus anterior hypothalami	Zona medialis	Regio anterior	Lateral anterior termoregülasyon, Cinsel davranış
Nucleus suprachiasmaticus	Zona medialis	Regio anterior	Biyolojik ritm
Nucleus supraopticus	Zona medialis, zona lateralis	Regio anterior	Sıvı dengesi, süt salgılanması, doğum
Nucleus dorsomedialis	Zona medialis	Regio tuberalis	Emosyon (öfke)
Nucleus ventromedialis	Zona medialis	Regio tuberalis	İştah, vücut ağırlığı, insülin regülasyonu
Nucleus arcuatus	Zona periventricularis, zona medialis	Regio tuberalis	Glandula hypophysialisin lobus anteriorunun kontrolü, beslenme
Nucleus posterior hypothalami	Zona medialis	Regio posterior	Termoregülasyon
Nuclei mamillares	Zona medialis	Regio posterior	Emosyon, kısa dönem bellek
Nuclei tuberales laterales	Zona lateralis	Regio tuberalis	İştah ve vücut ağırlığı kontrolü

Regio anteriordaki çekirdekler

Regio anteriorda nucleus preopticus medialis, nucleus preopticus lateralis, nucleus periventricularis, nucleus supraopticus, nucleus suprachiasmaticus ve nucleus hypothalamicus anterior ve nucleus hypothalamicus lateralis bulunur.[4]

Nucleus preopticus medialis, üçüncü ventrikül ve nucleus periventricularise medialden bitişiktir. Dış taraftan nucleus preopticus lateralis ile sınırlandırılmıştır. Yukarıda comissura anterior ve aşağıda nucleus supraopticus ve nucleus suprachiasmaticus tarafından çevrilmiştir.[4] Bu çekirdek gonadotropin releasing hormon salgılar ve seksüel dimorfik bir yapıdır.[2,4] Bu çekirdeğin gelişimi doğumdan önceki gelişim döneminde testosteron maruziyeti ile düzenlenir ve erkek bireylerdeki hacmi dişi bireylerin yaklaşık iki katıdır. Her iki cinsteki görevi seksüel davranışlar ve eş seçimiyle ilişkilidir.[1,2,4]

Nucleus preopticus medialis ve nucleus preopticus lateralis bazı kaynaklarda preoptik alan olarak da adlandırılmaktadır.[1,12,16] Preoptik alandaki ve yakınındaki ön hipotalamusda yer alan birçok nöron hem androjen hem de östrojen reseptörlerine sahiptir. Bu alanların uyarılmasının hayvanlarda cinsel davranışları başlattığı gösterilmiştir. Preoptik alan lezyonlarının birçok türde cinsel birleşme davranışını azaltmakta ya da ortadan kaldırmaktadır.[1] Medial preoptik alana gelen lifler cingulat cortex, hippocampus, septum ve nucleus habenularis lateralisden kaynaklanmaktadır. Bu yapıların tamamı limbik sisteme ait yapılardır. Medial preoptik alan amygdala ve stria terminalis aracılığıyla olfaktor sistemden uyarı almakta ve ağırlıklı olarak mesencephalondaki periaquaduktal gri maddeye ve anterior ventral medullaya bağlanmaktadır. Söz konusu beyinsapı alanları gelen ağrıyla ilgili uyarıların kontrolü, seksüel davranışlar ve maternal ve koruyucu agresif davranışların başlatılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu yolağın bahsedilen davranışlarla ilişkili koku uyarılarıyla ilişkili olduğu iddia edilmiştir.[1,16]

Medial preoptik alan maternal davranışta önemli rol oynar.[17] Bu bölgenin cerrahi ya da kimyasal olarak zedelenmesi maternal davranışın başlatılması ve sürdürülmesini ciddi şekilde engeller.[18]

Ventral tegmental alanın medial preoptik alandan başlayan liflerin hedefi olabileceği belirtilmektedir.[19] Medial preoptik alan erkek tipi heteroseksüel davranışın dışa vurumunda da önemli bir rol oynar. Erkek maymunlarda medial preoptik alanın aktivitesi cinsel uyarılma sırasında artarken cinsel birleşme sırasında ve ejekülasyon sonrasında azalmaktadır. Bu alanın zedelenmesi dişiye yönelik cinsel davranışlarda ciddi bir azalmaya neden olsa da mastürbasyon kapasitesi devam eder. Medial preoptik alanın elektriksel olarak uyarılması sadece istekli bir diş varlığında cinsel davranışları başlatır. Medial preoptik alan beyinin bütün diğer bölümlerine göre en büyük testosteron alımı gösteren bölgesidir. Medial preoptik alanın dorsomedial hipotalamik çekirdek ve penis ereksiyonuyla ilgili beyinsapı bölgeleriyle efferent bağlantıları vardır. Dişi ratlarda medial preoptik alanın uyarılması lordozu inhibe eder. Buna karşılık erkek ratlarda uyarılması cinsel birleşmeyi başlatır.[1]

Nucleus supraopticus tractus opticusun dorsalinde, nucleus preopticus medialisin ventralinde, cisterna interpedincularise bitişik olarak yerleşmiştir. Vazopresin (antidiüretik hormon) ve oksitosin salgılayan magnosellüler nöronlardan meydana gelir. Bu nöronların aksonları ventralde eminentia mediana ve infundibulumdan geçerek tractus supraopticohypophysialis içinde glandula hypophysialisin lobus posterioruna ulaşır ve üretilen hormonlar buradan salgılanır.[1,2,4]

Nucleus paraventricularis, fornixin ventralinde ve nucleus hypothalamicus anteriorun dorsalinde üçüncü ventriküle bitişiktir ve hipotalamusun ön-arka ekseni boyunca uzanır. Nucleus supraopticus gibi vazopresin ve oksitosin aracılığıyla sistemik ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Ayrıca eminentia medianaya uzanan parvosellüler nörosekretuvar hücrelere sahiptir. Bu hücrelerin akson terminalleri hypothalamik-pitiüter portal sistemin perivasküler alanlarına corticotropin releasing hormon (CRH), thyrotropin-releasing hormon (TRH), GnRH, growth hormon releasing hormon (GHRH) ve somatostatin salgılarlar. Son olarak nucleus paraventricularis glandula hypophysialisin lobus anterioruna, limbik sisteme, beyinsapı ve medulla spinalise uzanana heterojen bir grup nöron daha bulundurur.[4]

Paraventriküler çekirdeğin bir tanesi eminentia medinaya bir tanesi glandula hypophysialisin lobus posterioruna bağlanan iki alt bölümü vardır. Yine oksitosin ve vazopresin üreten ve beyinsapı ve medulla spinalisin otonomik çekirdeklerine bağlanan üçüncü bir alt bölümü daha vardır. Üçüncü alt bölümden çıkan aksonlar medial ön beyin demetine katılarak beyinsapının dorsolateralinde aşağı inerler. Bazı nöronların aksonları infundibulumdan geçerek glandula hypophysialisin lobus posteriorundaki kapillerlerde sonlanırlar. Bu nöronlar depolarize olduklarında taşıdıkları nörotransmitterler (oksitosin veya vazopresin) doğrudan kan akımına salgılanır. Bu nöronlar beyinsapındaki otonomik çekirdeklerden (nucleus tractus solitarius) ve sirkümventriküler organlardan uyarı alırlar. Sirkümventirküler organlar kan beyin bariyerine sahip olmayan vasküler nöronal yapılardır. Bunlardan bir tanesi olan organum subfornicale üçüncü ventrikülün duvarında yer alır ve hipotalamusta sonlanan aksonlara sahiptir. Sirkümventirküler organların osmolalite ve kanda bulunan kimyasallara hassas yapılar oldukları düşünülmektedir.[1,8,10]

Paraventriküler çekirdekte oksitosin ve vazopresin üreten diğer nöronlar aymgdala ve hippocampus dahil olmak üzere limbik sistem yapılarına bağlanırlar. İnen lifler beyinsapına uzanarak locus ceruleus ve nuclei raphede sonlanırlar. Oksitosin taşıyan bazı aksonlar medulla spinalise uzanarak presinaptik sempatik nöronlarla sinaps yaparlar.[1]

Oksitosin salınımı doğum sırasında uterus düz kaslarının kasılmasına neden olduğu gibi emzirme sırasında meme bezindeki myoepitelial hücrelerin kasılmasına da neden olur. Erkek ve kadındaki oksitosin salgılayan hücrelerin sayıları şaşırtıcı bir şekilde yaklaşık olarak eşittir. Dişi ratlara intraventirküler oksitosin injeksiyonu hızlı bir şekilde maternal davranışını uyarmaktadır. Buna karşılık erkeklere oksitosin infüzyonu yapılması cinsel olmayan sosyal etkileşimde artışa neden olmaktadır. Hem hipotalamusun medial preoptik alanındaki hem de mesencephalonun ventral tegmental alanındaki oksitosin reseptörleri ratta doğum sonrası maternal davranışın başlaması için son derece önemlidir. Oksitosin üreten nöronlar lateral preoptik alanda ve paraventirküler çekirdekte bulunur. Yavrularıyla yakın teması engellenen (yavrularla sadece kokusal ve görsel temasa izin verilen) anne ratlarda oksitosin dü-

zeyleri belirgin şekilde düşmektedir. Anne ve yavru arasındaki bağı yeniden uyaran mekanizmaların insanda yas tutma duygulanımının ve bir yakının kaybedilmesi durumunda ortaya çıkan kuvvetli duyguların oluşumunda rol oynadığı iddia edilmektedir. Bu duygulanımlar oksitosin düzeyindeki azalmayla ilişkili olabilir. Paraventriküler çekirdekten salgılanan oksitosin arkadaşça olan sosyal etkileşim sırasında meydana gelen sedasyon, gevşeme ve hipotalamik düzeydeki sempatoadrenal aktivite azalmasında rol oynayabilir.[1]

Anorexia nervosa hastalarında vazopresin salgılanmasının santral regülasyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Duygulanım bozukluğu olan hastaların paraventriküler çekirdeklerindeki vazopresin ve oksitosin salgılayan nöronlarda belirgin bir artış saptanmıştır. Blumik hastalarda hem vazopresin hem de oksitosinde artış olduğu bildirilmiştir. Depresyon hastalarının beyin omurilik sıvısındaki vazopresin ve oksitosin düzeylerinde değişiklik meydana gelir. Depresif semptomların süresi ile (süresinin uzamasıyla) vazopresin düzeyindeki azalma arasında korelasyon saptanmamıştır.[1]

Nucleus hypothalamicus anterior, termoregülasyon ve sirkadiyen ritimlerde önemli rol oynar. Nucleus paraventricularisin alt sınırında bulunur ve dorsolateralde nucleus hypothalamicus lateralis, ventromedialde nucleus arcuatus ve ventrolateralde nucleus supraopticus ile çevrilmiştir.[4]

Nucleus suprachiasmaticus chiasma opticumun ve tractus opticusların arkasında üçüncü ventrikülün tabanında bulunur. Bu yerleşim nucleus suprachiasmaticusun retinadan, corpus geniculatum lateraleden ve colliculus superiordan doğrudan lifler almasını sağlar. Gelen bu ışıksal uyarılarla sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinden esas rolü oynar ve "ana saat" olarak fonksiyon görür.[1,4,10,20] Bu çekirdeğin glandula pinealis (epiphysis cerebri) ile sıkı ilişkisi vardır ve sirkadien fonksiyonlarda olduğu kadar mevsimsel fonksiyonlarda da önemli rol oynar.[1]

Nucleus suprachiasmaticus duygu durumdaki mevsimsel dalgalanmalarla (mevsimsel duygudurum bozukluğu) ilişkili olabilir ve depresyonun en yoğun olduğu Ekim ve Kasım aylarında vazopresin salgılayan nöronların sayısı en yüksektir. Uzak mesafe uçuşları sonrasında ortaya çıkan jet-lag sonrasında uzun süreler ışığa maruz kalmak iyileşmeyi kolaylaştırabilir. Sabah saatlerinde parlak ışığa maruz kalındığında gündüz gece döngüsünü etkilemekte ve gece uykusuna geçiş erken olmakta (phase advance), akşam saatlerinde parlak ışığa maruz kalındığında gece uykusuna geçiş gecikmektedir (phase delay). Kış depresyonu olan birçok mevsimsel duygu durum bozukluğu hastası anormal faz gecikmeleri (phase delay) yaşar ve bu nedenle sabah parlak ışığa maruz bırakıldığında olumlu yanıt verir. Parlak ışığın kendisi bir antidepresan değildir, ancak anormal faz gecikmesinin tersine dönmesi bir antidepresan olarak fonksiyon görür.[1]

Nucleus preopticus lateralis uykunun başlangıcındaki hızlı olmayan göz hareketlerini düzenler. Kaudalde hipotalamusun regio tuberalisi ve regio posterioru boyunca uzanan nucleus hypothalamicus lateralise bitişiktir. Nucleus hypothalamicus lateralis kan glokuz konsantrasyonuna yanıt verir ve açlık durumunu düzenler.[4]

Regio tuberalisdeki çekirdekler

Regio tuberalis hipotalamusun en büyük bölümüdür ve zona lateralis ve zona medialis arasındaki en belirgin anatomik sınır buradadır. Nucleus dorsomedialis ve nucleus ventromedialis üçüncü ventriküle bitişiktir ve nucleus paraventricularisin ventrolateralinde ve fornix hippocampinin ventromedialinde bulunurlar. Her ne kadar hacmi daha büyük olan nucleus ventromedialisin daha baskın olduğu düşünülse de her iki çekirdek açlık ve tokluğu düzenler. Nucleus ventromedialisin ek olarak korku ve agresyonda da rol oynadığı düşünülmektedir.[4]

Nucleus arcuatus, eminentia medianın üzerinde üçüncü ventrikülün tabanında bulunur. Kabaca at nalı şeklindedir ve infundibulumun lateral ve caudal ucunun etrafındadır.[4] Nucleus arcuatusta hypophyseal portal sisteme salgılanacak olan GHRH ve dopamini üreten nöroendokrin nöronların gövdeleri ve gonodotropin releasing hormon, lutenizan hormon releasing hormon ve corticotropin releasing hormon (CRH) üreten hücreler bulunur.[1,2,4] Dolayısıyla hipotalamik-pituiter-gonadal (HPG) aksın fonksiyonunda önemlidir.[4] Burada yer alan nöronların ayrıca regio lateralis hypothalami, nuc-

leus paraventricularis (açlığın düzenlenmesinde rol oynar) ve nucleus preopticus medialis (cinsel isteği düzenler) ile bağlantıları vardır.[2,4] Hipotalamus ile glandula hypophysialis ve glandula adrenalis (suprarenalis) arasındaki sıkı bağlantılar hipothalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı olarak bilinir. CRH glandula hypophysialisin lobus anteriorundan adrenocorticotropik hormon (ACTH) salgılanmasının tetiklenmesinden sorumludur. HPA aksındaki anormallikler çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

HPA'yı kontrol eden paraventriküler nükleus nöronları depresyonda kuvvetli bir şekilde aktive olurlar. Depresyon hastalarının %40-60'ında esas olarak öğleden sonra saatlerinde ve akşamüzeri aşırı ACTH salgılanması ve beraberinde adrenal korteksten artmış kortizol salgılanması görülür. Kortizolün aşırı salgılanması strese bağlı değildir. Sentetik kortikosteroid olan deksametazonuun normal bireylere verilmesi sonucunda CRH baskılanır. HPA aktivitesi kan, idrar, tükrük ve beyin omurilik sıvısında kortizol ölçümleri yapılarak değerlendirilebilir. Sentetik kortikosteroid deksametazonun depreyon hastalarına akşam saatlerinde verilmesi sonucunda bu hastaların yaklaşık %40'ında kortizol seviyelerinde azalma olmaz. Başarılı antidepresan tedavisinde deksametazon baskılama testinde düzelme görülür.[1]

Panik bozukluğu hastalarında HPA fonksiyonlarında belirsiz değişimler gözlenmiştir. Prenatal stresin çocuğun HPA'nın belirli durumlarla baş edebilme yeteneğini azalttığı iddia edilmiştir.[1]

Periventriküler hipotalamus, nucleus arcuatus ve CRH üreten diğer hipotalamus bölgeleri HPA aksının başlangıcını temsil etmektedir. HPA aksının düzenlenmesi üç majör faktöre bağlıdır. Birincisi nucleus suprachiasmaticusun kontrolü altındaki pulsatil CRH salgılanmasıdır. İkincisi beyinsapı ve limbik sistemden hipotalamusa bağlanan yollar aracılığıyla düzenlenen psikolojik ve fiziksel streslerdir. Üçüncü olarak hipotalamus tarafından algılanan dolaşımdaki glukokorticoidlerin düzeyleri, CRH salgılanmasını düzenleyen bir negatif feedback mekanizmasıdır. Hippocampus da birçok glukokorticoid reseptörüne sahiptir ve stresin izlenmesi ve hipotalamus tarafından CRH üretilmesi ve salgılanmasını düzenleme rolü olduğu düşünülmektedir. Strese maruziyet hem hippocampusta hem de hipotalamusta glukokorticoid reseptörlerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle feedback reseptörleri dolaşımdaki glukokortikoidlere daha az duyarlıdır ve hipotalamus gereğinden yüksek seviyede CRH salgılar. Duygusal bağlantı gösteren çiftlerin ayrılması HPA aksını aktive ederken, duygusal bağlantısı olmayan çiftlerin ayrılmasında HPA aksının etkilenmesi çok az ya da hiç yoktur. Kemik yoğunluğu belirgin şekilde azalmış depresyonlu kadınlarda HPA aksında fonksiyon bozukluğu olur.[1]

Nucleus arcuatustaki birçok nöron beta endorfin üretir. Bu peptidin ağrı kontrolünde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca bu nöronların bazılarının gelen ağrı sinyallerini baskılama fonksiyonu olan, bir mesencephalon yapısı olan ait periaquaduktal gri madde ile bağlantısı vardır. Nucleus arcuatus ve paraventirküler nükleus ile olan bağlantıları vücut ağrılığının kontrolünde yer alan hipothalamik bir yolaktır. Bu yolak yağ hücreleri tarafından salgılanan leptin hormonunun hedefi olabilir. Nucleus arcuatusa komşu bir çekirdek (periventriküler nükleus) prolaktin salıverilmesini baskılayan dopamin üretir.[1]

Şizofreni hastalarının hipotalamik dokularında anormal endorfin düzeyleri bildirilmiştir. Şizofreni için hem endorfin yüksekliği hem de endorfin eksikliği hipotezleri önerilmiştir. Şizofreni hastalarında ve psikotik olmayan yakınlarında total hipotalamus hacminde artış olduğu bulunmuştur. Artış paraventriküler çekirdekler ve corpus mamillarisde daha fazla olduğu ve anksiyeteyle pozitif korelasyonu olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular şizofreni varlığında oranı artan endokrin bozukluklar arasındaki olası ilişkiye dikkat çekmektedir.[1]

Zona medialisdeki nucleus arcuatusta infundibuluma yakın yerleşmiş nöronların postmenapozal kadınlarda hipertrofiye olduğu saptanmıştır. Nucleus arcuatustaki bazı hücreler dolaşımdaki östrojen seviyelerine duyarlıdır ve burada bulunan substance-P üreten hücrelerin aktivitelerini düzenlerler. Nucleus arcuatustaki nöronlardaki substance P üretimi cinsel yanıt döngüsü ile değişiklik gösterir ve hipotalamustan hypophysial portal sisteme gonodotropin releasing hormon salgılanmasını düzenler. Substance P'nin pulsatil salınımındaki artış menopozal ateş basması ile örtüşmektedir.[1]

Nucleus dorsomedialis, nucleus ventromedialisin hemen yukarısında yer alır. Deney hayvanlarında nucleus dorsomedialisin uyarılması uyarı devam ettiği sürece ortaya çıkan beklenmeyen agresif davranışlara neden olur. Bu agresif davranış öfke davranışı (sham rage) olarak bilinir ve hipotalamusun diğer bölgelerinin uyarılmasıyla ortaya çıkartılabilir.[1]

Nucleus ventromedialis orta hattın hemen yanında corpus mamillarelerin ön tarafında bulunur. Amygdaladan lifler buraya uyarı getirir. Buradan başlayan lifler ağırlıklı olarak Meynertin bazal çekirdeği de dahil olmak üzere bazal ön beyinin magnosellüler çekirdeklerine uzanır. Bu çekirdeklerden başlayan lifler de cortex cerebrinin bütün alanlarına bağlanır. Nucleus ventromedialis geçmişte bir tokluk merkezi olarak tanımlanmıştır. Normal vücut ağırlığını korumak için alınacak gıda miktarını düzenler. Geçmişte açlık merkezi olarak tanımlanmış olan zona lateralis hypothalamiye bağlanmıştır. Açlık ve tokluk merkezlerinin konsepti uygun bir konsepttir. Beslenme kontrolü burada belirtilen karşılaştırmanın ortaya koyduğundan muhtemelen daha karmaşıktır ve ek olarak birkaç yapıyı daha içermektedir.[1]

Nucleus ventromedialisde meydana bir lezyon yeme bozukluğuna ve belirgin bir vücut ağırlığı artışına neden olur. Bu çekirdeğin stereotaktik olarak zedelenmesi alkolizm, bağımlılık ve hiperseksüalite tedavisinde kullanılmıştır. Bu tedavinin en sık yan etkisi vücut ağırlığının artmasıdır.

Nucleus ventromedialisin ventrolateral bölümü tipik dişi seksüel davranışlarından sorumludur. Ratlarda bu alanın uyarılması lordozun ortaya çıkmasına neden olur. Nucleus ventromedialis östrojen ve progesteron hormonlarının etki alanıdır. Ventromedial nükleustan periaquaductal gri maddeye uzanan lifler hipotalamusun bu bölgesinin seksüel davranışı indükleme fonksiyonuyla ilgili yolakta yer aldığı ifade edilmektedir.[1]

Nuclei tuberales laterales hipotalamusun bazal yüzeyinde küçük, görülebilen tümsekler meydana getiren iki veya üç hücre grubundan oluşur.[1] Zona lateralis açlık merkezi olarak tarif edilmiştir. Bu bölgede meydana gelen bir zedelenme canlının yiyecek aramayla ilgili bütün motivasyonunu ortadan kaldıracaktır ve bunun sonucunda hayvan kilo kaybedecek ve sonunda ölecektir.[1,4]

Regio posteriordaki çekirdekler

Nucleus posterior hypothalami corpus mamillarelerin dorsalinde, nucleus hypothalamicus lateralisin kaudal ucunun medialinde üçüncü ventrikülün bitişiğinde uzanır. Esas olarak termoregülasyonda rol oynar.[4]

Nucleus mamillarisler hipotalamusun tabanının kaudalinde corpus mamillarislerin içinde bulunurlar. Fonksiyonel olarak limbik sistemin bir parçası olsalar da nöroanatomistler bu yapıları hipotalamusun bir parçası olarak kabul ederler. Bu çekirdeklerdeki nöronlar ipsilateral corpus amygdaloideumdan ve hippocampustan kaynaklanan sinyaller için bir iletim yolu teşkil ederler. Bu sinyalleri tractus mamillothalamicus (duygu durumun kortikal kontrolünü düzenleyen Papez devresinin bir parçasıdır) aracılığıyla thalamusa iletirler. Nucleus mamillarisler ayrıca tanıma belleğinde de rol oynarlar.[4]

Tuber cinereum eminentia medianın dorsalinde uzanır ve corpus mamillarisler ile infundibulum arasında bulunur. Histamin salgılanması aracılığıyla uyanıklığı global olarak yöneten nucleus tuberoinfundibularis burada bulunur.[4]

Corpus mamillareler ve corpus mamillarelerin arkasında bulunan nucleus hypothalamicus posteriorun hücreleri medial hipotalamusun arka (caudal) sınırını göstermektedir. Corpus mamillarelere gelen liflerin büyük bölümü fornix aracılığıyla hippocampustan gelir. Hippocampusun bu bağlantısı nedeniyle corpus mamillarelerin hafıza yanında duygulanımda da yer aldığı iddia edilmektedir. Örneğin corpus mamillarelerin penis ereksiyonunda rolü olduğu iddia edilmiştir. Corpus mamillarelerden çıkan lifler nucleus anterior thalamiye uzanırlar ve tractus mamillothalamicusu oluştururlar. Nucleus anterior thalami limbik thalamusun önemli bir parçasıdır. Alkolik Wernicke-Korsakoff sendromunda hem corpus mamillarelerde hem de thalamusun mediodorsal nükleusunda (nucleus mediodorsalis thalami) hücre kaybı görülür.[1]

4. Hipotalamusun fonksiyonel organizasyonu

Koku ile ilgili uyarılar doğrudan tuberculum olfactorium, cortex piriformis ve amygdalaya iletildikten sonra medial ön beyin demeti, stria terminalis, ventral amygdalofugal yolak ve fornix aracılığıyla hipotalamusa iletilir. Birçok omurgalıda koku duyusu üreme, savunma ve beslenme ile ilgili birçok davranışla ilişkilidir. Kokuyla ilgili uyarıların hipotalamus ile entegrasyonu üreme ve türün devamlılığı için önemlidir.[2,8,10]

Hipotalamusun esas fonksiyonlarından bir tanesi hormonal ve davranışsal işlevlerin zamansal organizasyonuyla ilgilidir. Bununla ilişkili olark hipotalamusun rostral kısmı (ön kısmı) biyolojik bir saat görevi yapar. Bununla ilişkili nöronlar nucleus suprachiasmaticusta bulunur. Retinanın algıladığı ışık uyarısı retinohypothalamik yolakla nucleus suprachiasmaticusun aktivitelerini günlük aydınlık-karanlık döngüsüne senkron hale getirir. Birey farklı zaman dilimleri arasında seyahat ettiğinde bu düzenleyici sisteme olan cevaptaki değişiklikler jet lag sendromuna neden olur.[8]

Nucleus tractus solitariusdaki nöronların santral uzantıları hipotalamusa ulaşır. Nucleus tractus solitarius vücuttaki organ sistemlerinin büyük bölümünden nervus vagus ve nervus glossopharyngeus aracılığıyla duyusal uyarılar alır. Burası visseral, kardiyovasküler ve respiratuvar fonksiyonlar ile birlikte tat duyusunun ilk alındığı merkezi sinir sistemi bölümüdür. Hipotalamusun nucleus paraventricularisi zona lateralisindeki nöronlara nucleus tractus solitariusdan doğrudan lifler gelir. Hipotalamusa bu çekirdekten ponsdaki ventrolateral medulla ve nucleus parabrachialis aracılığıyla indirekt olarak bağlantılar da gelir. Bu bağlantıların büyük çoğunluğu yönlü uyarı iletimini sağlarlar. İç organlardan gelen bu duyusal feedback hipotalamusun homeostazisin regülasyonuyla ilişkili otonomik ve endokrin etkileri için önemlidir.[1,8]

Multimodal beyinsapı afferentleri

Medial ön beyin demeti hipotalamusun zona lateralisini kateden bir grup ince liftir. İki yönlü iletim sağlayan bu yolak dış ortamdan kaynaklanan uyarıları hipotalamusa taşırken hipotalamus nöronlarının sinir sisteminin diğer bölümleriyle bağlantı kurmasını sağlar.[1,2,8,10]

Mesencephalon ve medulla oblongatadaki nöronların monoaminerjik aksonları bu yolağın önemli bir bölümünü teşkil eder. Bunların içinde locus ceruleus ve lateral tegmental hücre gruplarının noradrenerjik nöronları ve beyinsapındaki nuclei raphenin seratoninerjik nöronları bulunur. Bu aksonların büyük bölümü öne doğru giderek diğer ön beyin bölümlerini innerve ederken hipotalamusta sonlanan kollateraller oluştururlar.[1,8]

Medial ön beyin demeti içindeki liflerin bir bölümü fonksiyonel olarak hipotalamus ile ilişkili değildir. Bunlar içinde substantia nigra ve ventral tegmental alandan başlayan dopaminerjik aksonlar belirgindir. Substantia nigradan başlayan kısmı hareket regülasyonunda rol alırken ventral tegmental alan cortex cerebri üzerinde ve motivasyon davranışları ve bağımlılıkta rol oynayan ventral striatal bölgeler üzerinde etkili olur.[8,10]

Limbik bölgelerden gelen lifler

1930'larda Papez limbik devrenin bir bölümü olan ve duygulanımın dışa vurumundan sorumlu multisinaptik bir yolak ortaya atmıştır. Papez devresi olarak bilinen bu yapılanmanın fonksiyonu doğrulanmamış olsa da güncel çalışmalar hippocampus ve amygdalanın hipotalamusa topografik olarak organize olmuş lifler gönderdiğini göstermiştir. Fornixin hipotalamus aktivitesini hem direkt hem de indirekt yolaklar üzerinden etkilediğini gösteren çalışmalar vardır. Direkt yolak, Papez'in orijinal devresinin bir bölümü olan subicular kompleksteki nöron aksonlarının corpus mamillarelerde sonlanmasıyla meydana gelir. Indirekt yolak prekomissural yolak olarak da bilinir ve fornix hipotalamusu septumdaki (lateral septal çekirdeklerdeki) sinaps sonrasında etkiler. Lateral septal çekirdeklerdeki sinaps sonrası hipotalamusa giden lifler hipotalamusun her üç sütununda sonlanır. Böylece indirekt yol nöroendokrin ve otonomik fonksiyonlar ile beslenme davranışlarını (zona periventricularis) düzenler, motive üreme davranışları (zona medialisin caudal bölümü) üzerine etki eder ve mamiller kompleks üzerinden hippocampusa polisinaptik bir feedback de sağlar.[4,8]

Amygdaladan kalkan limbik uzanımlar iki yolak üzerinden hipotalamus fonksiyonlarına belirgin etki yapar. Stria terminalis amygdaladaki nöronlardan başlar ve hipotalamusa girer. Amygdaladaki nöronlar ayrıca tractus opticusun hemen üzerinden hipotalamusa giren ventral amygdalofugal demet ile hipotalamusa ulaşırlar. Amygdaloid kompleksin korkunun dışa vurumundaki rolü bu bağlantıların korkuya yanıt olarak ortaya çıkan endokrin ve otonomik yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir.[8]

Sirkümventriküler organlar

Hipotalamusa ulaşan duyusal bilginin tamamı sinaptik kökenli değildir. Merkezi sinir sisteminin bir bölgeleri kandaki moleküllere kimyasal olarak hasasstır. Vücut sıvı kompozisyonu ile ilgili bu tip bilgi homeostazisin sürdürülmesi için önemlidir. Sirkümventriküler organlar bu düzenlenmenin ayrılmaz parçasıdırlar. Diencephalon, mesencephalon ve arka beyindeki ventriküler sistemin etrafında yerleşmiş yedi adet sirkümventriküler organ vardır. Bunlar organum subforniculare, organum vasculosum lamina terminalis, eminentia mediana, glandula hypophysialis, glandula pinealis, organum subcomissurale ve area postermadır. Bu yapılardan organum vasculosum lamina terminalis (OVLT), eminentia mediana ve glandula hypophysialis hipotalamus ile ilişkilidir. Organum subforniculare ve area postermanın hipotalamik çekirdekler ile yaygın bağlantıları vardır ve nöroendokrin ve homeostatik fonksiyonlarda yer alırlar. Sirkümventirküler organlardaki nöronlar kanda yer alan ve beyinin diğer bölgelerine ulaşamayan moleküllere hassastır. Bu yapılarda kan-beyin bariyerinin olamaması sayesinde biyoaktif moleküller salgılanabilir ve beyin periferik fonksiyonları etkileyebilir. Böylece sirkümventriküler organlar beyinin periferal fonksiyonları kontrol ettiği "pencereler" olarak kabul edilebilir ve hedef organların salgıladıkları maddeler aracılığıyla merkezi sinir sistemi nöronları üzerinde feedback regülasyon sağlanır. Bu yapılanma sayesinde hipotalamus glandula hypophysialis ve dolayısıyla periferal hedef yapılar üzerinde sıkı bir kontrol kurar.[8,10]

Hipotalamus hormonal ve sinaptik yollarla etkisini gösterir.

Davranışsal durumun kontrolü

Uyku-uyanıklık döngüsünün kontrolü retiküler aktive edici sistem ile diencephalonun entegre çalışmasıyla düzenlenir. Hipotalamusun rostral (ön) bölümü uyku-uyanıklık döngüsünü etkileyen iki hücre grubuna sahiptir. Bunlardan nucleus suprachiasmaticus salınımsal (oscillatory activity) aktivite ile ilişkilidir. Bu çekirdeğin aktivitesi homeostatik dengenin uykuya doğru kaymasını sağlar. Ayrıca uykuya dalınırken aktive olan bir grup hipotalamik nöron saptanmıştır. Bu nöronlar ventrolateral preoptik bölgede yerleşmişlerdir ve inhibitör bir nörotransmitter olan GABA içerirler ve hipotalamusun caudalinde yer alan nucleus tuberomamillarislere bağlanırlar. Nucleus tuberomamillarisler histaminerjik nöronlar içerirler, cortex cerebriyi yaygın olarak innerve ederler ve uyanıklıkla ilişkilendirilmişlerdir. Dolayısıyla hipotalamusun rostral ve caudal bölümleri uyku düzenlenmesinde birbirine zıt etkiye sahiptir.[8]

Hipotalamusun caudal bölümünde bir başka grup nöronun varlığını gösteren çalışmalar vardır. Bu nöronların hipotalamusun posterior ve lateral bölümlerinde yer aldığı ve hypocretin (ya da orexin) olarak isimlendirilen bir peptid içerdiği saptanmıştır. Narkolepsi olarak bilinen uyku bozukluğunun bu nöronlarla ilişkisi olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Narkolepsi gün boyu uyku hali ve uyanıklık sürecince ortaya çıkan uygunsuz zamanlarda aniden uyku hali olarak tanımlanan bir uyku bozukluğudur. Hayvan modellerinde hypocretin reseptörlerinin birinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Narkolepsi olan insanlarda beyin omurilik sıvısındaki hypocretin düzeyleri düşük bulunmuştur ve bu hastaların postmortem incelenmesinde hypocretin nöronların sayısında azalma olduğu gösterilmiştir.[8]

Bütün bu bulgular ve biyolojik saaatin uyku-uyanıklık döngüsünün zamansal organizasyonundaki etkisi hipotalamusun davranışsal durumun kontrolündeki önemli rolünü vurgulamaktadır.[8]

Glandula hypophysialis aracılığıyla nöroendokrin regülasyon

Eminetia mediana hipotalamusun periferik organ sistemleri üzerinde kontrol sağlaması için kapı görevi görür. Bu sirkümventiküler organ infundibulum olarak bilinen ince bir köprü aracılığıyla glan-

dula hypophysialis ile devam eder. Hipotalamik nöronlar damarlara peptid ve dopamin salıvererek bu regülatör kontrol mekanizmasında rol oynarlar ve infundibulum bu regülasyon için önemlidir.[8]

Nucleus supraopticus ve nucleus paraventricularisdeki magnosellüler nöronlar eminentia mediana ve infundibuluma uzanan aksonları verirler. Tractus tuberoinfundibularis olarak bilinen bu yolak hipotalamus ile glandula hypophysialis arasında bilinen tek direkt nöronal bağlantıdır ve magnosellüler nöronların salgıladığı vazopresin ve oksitosinin glandula hypophysialisin lobus posteriorundan periferik dolaşıma salgılanmasını sağlar.[4,8]

Periferik organ sistemleri üzerindeki geniş hipotalamik kontrol peptidlerin ve dopaminin eminentia medianada pencereli kapillerlerden salgılanmasıyla sağlanır. Bu kapillerler eminetia medianaya doğru uzanarak infundibulum boyunca uzanan uzun portal damarları meydana getirirler. Bu uzun portal damarlar glandula hypophysialisin lobus anteriorundaki vasküler sinüslerde sonlanırlar. Bir grup parvosellüler (küçük) nörosekretuvar nöron bu regülasyon mekanizmasına glandula hypophysialisin lobus anteriorundan hormon salgılanmasını uyararak ya da inhibe ederek katılırlar. Nucleus paraventricularis ve nucleus arcuatus bu tip nöronlardan büyük oranda ihtiva ederler. Nucleus paraventricularis corticotropin releasing hormon (CRH) ve thyrotropin releasing hormon (TRH) üretirken nucleus arcuatus growth hormon releasing hormon (GHRH) gibi peptidler ve glandula hypophysialisin lobus anteriorunun sekretuvar aktivitesini etkileyen dopamin gibi nörotransmitterler üretir. Bu sayede hipotalamik nöronlara uzanan nöronların sinaptik aktivitesi entegre edilmiş olur ve gelen bilgi periferal fizyolojiyi etkileyen hormonal sinyale dönüştürülmüş olur.[2,8,10]

Üreme fonksiyonu

Memelilerin üreyebilme yeteneği hipotalamusun fonksiyonlarına ve glandula hypophysialis ile iletişimine bağlıdır. Hem erkek hem de dişi bireylerde gametlerin matürasyonu ve salıverilmesi fonksiyonel olarak sağlıklı bir hipotalamik-pituiter aksın varlığına bağlıdır. Hipotalamus ayrıca çiftleşmek için gerekli olan son derece kompleks davranışların ortaya konabilmesinde de önemli rol oynar.[8]

Kemirgenlerde yapılan deneyler hipotalamusun zona medialisinin rostral kısmının üreme davranışlarının yönetiminde önemli olduğunu göstermiştir. Regio preoptica medialis ereksiyon, ejekülasyon gbi erkeksi seksüel davranışlara katkı yaparken hipotalamusun ventral bölgeleri lordozis gibi feminen seksüel davranışların kontrolünde önemlidir.[8]

Üreme fonksiyonlarında yer alan bir grup hipotalamik hücre grubu seksüel olarak dimorfizm gösterir. Preoptik alanın incelendiği çalışmalarda erkek ve dişi ratlarda sinaps yapılarında farklılıklar olduğu ve prenatal dönemde maruz kalınan androjenlerin bunda etkin olduğu gösterilmiştir. İnsan hipotalamusunda da benzer seksüel dimorfizm olma ihtimali vardır ve erkeklerde preoptik alanın büyüklüğü kadınların yaklaşık iki katı büyüklüğünde olduğu saptanmıştır.[8]

Gametlerin üretimini etkileyen hipotalamik hücre grupları hakkında bilinenler daha fazladır. Ovum ve sperm üretimi glandula hypophysialisin lobus anteriorunda salıverilen gonadotropinler tarafından kontrol edilir. Bu da cinse özgün şekilde hipotalamus tarafından regüle edilir. Erkeklerde spermatogenez gonadotropinlerin sürekli salıverilmesine yanıt olarak meydana gelirken kadınlarda ovulasyon gonadotropinlerin ritmik salgılanmasıyla başlatılan döngüsel bir olaydır. Her iki cinste hipotalamus nöronları gonadotropin releasing hormon (GnRH) salgılayarak glandula hypophysialisin lobus anteriorunun gonodatropin salgılamasını stimüle ederler. Gonadotropin salıverilmesindeki cinse özgü yapılanma GnRH nöronlarının aktivitesini kontrol eden devrenin fonksiyonel organizasyonunda cinse özgü farklılıklar olduğunu göstermektedir.[8]

Otonomik fonksiyonun merkezi entegrasyonu

Hipotalamus otonomik fonksiyonları düzenleyen merkezi nöron ağının başlıca bileşenidir. Hipotalamustan çıkıp beyinsapı ve medulla spinalisdeki otonomik hücre gruplarına giden inen yollar otonomik sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümleri üzerinde çok kuvvetli etki gösterirler. Hipotalamusun entegre edilmiş duyusal uyarıları alıp medulla spinalisdeki preganglionik nöronla-

ra bağlantı gönderen hypothalamik hücre grupları aracılığıyla otonom sinir sistemi üzerine indirekt olarak da etkisi vardır. Kardiyovasküler regülasyonda rol oynayan beyinsapı nöronları bu tip indirekt etki için verilebilecek en güzel örneği teşkil eder. Beyinsapındaki rostroventrolateral medulla nöronları medulla spinalisin torakal segmentlerindeki semptaik preganglionik nöronlarla olan direkt bağlantıları sayesinde ortalama arteriyel basıncı kontrol ederler. Bu nöronların aktivitesi nucleus tractus solitariusda sonlanan baroreseptör sinyallerinin entegrasyonun sağlayan kaudal beyinsapı devresi üzerinden refleks olarak kontrol edilir. Bununla birlikte hipotalamustan (nucleus paraventricularis) başlayan inen lifler ve çevresel etkenlere yanıt olarak otonomik fonksiyonları ve davranışsal yanıtların koordinasyonunda görev alan diğer merkezi sinir sistemi hücre grupları da rostroventrolateral medulla nöronlarının aktivitesini etkilerler. Bu homeostazisin korunması ve çevresel değişikliklere verilen fizyolojik yanıtların ortaya çıkmasında etkili olan otonomik kontrolün ortaya çıkmasında etkili olan devrelere bir örnek teşkil eder.[8]

Sıvı dengesi ve susama hissi

Hipotalamus nöronlarının bir bölümü dehidratasyon ve kanın hacim değişikliklerine metabolik aktivitelerini arttırarak cevap veren merkezi sinir sistemi çekirdekleridir. Bu durumda aktive olan nöronların organum subfornicale, nucleus paraventricularis, nucleus supraopticus ve rostral hipotalamusun nucleus preopticus medianus ve organum vasculosum lamina terminalis (OVLT) bulunduğu AV3V bölgesinde olduğu gösterilmiştir. Bu yapılar area postrema, nucleus tractus solitarius, beyinsapının noradrenerjik hücre grupları ve nucleus parabrachialis ile etkileşim göstererek periferal uyarıları değerlendirerek organizmanın sıvı ortamında adaptif değişiklikler ortaya çıkmasına neden olur. Sirkümventriküler organlar bu etkileşimde regülatör fonksiyon görürler.[1,8,10]

Organum subfornicalenin nucleus supraopticus ve nucleus paraventricularis ile, organum vasculosum lamina terminalise komşu bölge ile, lateral hipotalamik alanın perifornical bölgesi ile yoğun bağlantıları vardır. Bu bağlantılar organum subfornicularenin daha önce belirtilmiş olan otonomik ve homeostatik fonksiyonlarıyla uyumludur. Peptid hormon anjiotensin II organum subfornicalenin periferal sinyalleri algılayıp karşılığında dengeleyici nöral cevapları meydana getirmesinde rolü vardır. Kan basıncı düştüğünde böbrekler kan akımına renin salgılar. Renin anjiotensin II üretimini arttıran bir mekanizmayı tetikler. Organum subfornicularede kan-beyin bariyeri olmadığı için dolaşımdaki anjiotensin II buradaki reseptörlere bağlanabilir. Organum subfornicularedeki nöronlar anjiotensin II'yi nörotransmitter olarak kullanarak sıvı dengesiyle ilgili hipotalamus nöronlarıyla bağlantı kurarlar. Bu durumda sıvı alınmasını arttıran ve suyun böbreklerden atılmasını azaltan hipotalamik sistemlerin aktivasyonuyla adaptif telafi edici homeostatik yanıt meydana gelir ve kan basıncı yükselir.[1,8]

Gıda alımı

Gıda alındığında iç organlardan hormonlar salgılanır ve sindirim kanalını inneve eden duyusal yolaklar aktive olur. Bu duyusal yolaklar hipotalamusa iki yönlü bağlantıları olan area postrema ve nucleus tractus solitariusdaki nöronlara etkirler. Hipothalamik çekirdekler ayrıca bağırsaktan kaynaklanan hormonal sinyallerin feedback etkisine de maruz kalır. En az dört hipotalamus çekirdeği beslenme kontrolünde rol oynar ve etkilerinin önemli bir bölümü beyinsapındaki ve medulla spinalisdeki otonomik çekirdeklere giden inen yolaklar aracılığıyla meydana gelir. Özellikle nucleus paraventricularisdeki parvosellüler okitosinerjik nöronlar nucleus tractus solitarius da dahil olmak üzere dorsal vagal komplekse ve medulla spinalisin torakal segmentlerindeki sempatik preganglionik nöronlara giden önemli bir inen yolak teşkil ederler. Bu inen yolakların en az bir bölümünün nucleus arcuatustan gelen nöropeptid Y içeren nöronların kontrolü altında olduğu ön görülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda nucleus paraventricularise nöropeptid Y infüzyonu yemek alınımını uyarırken, nöropoetid Y içeren nucleus arcuatus nöronlarının yemek sonrası kan dolaşımına salgılanan insülin ve leptin tarafından inhibe edildiği saptanmıştır. Sonuç olarak hipothalamik çekirdekler gıda alınımına otonomik sisnir sistemi üzerinden etki etmektedir ve bu nöronların bir bölümü periferal uyarılardan etkilenmektedir.[8]

KAYNAKLAR

1. Clark DL, Boutros NN. The Brain and Behavior: An Introduction to Behavioral Neuroanatomy. 3rd edition. Cambirdge University Press, Cambridge, 2010. p: 140-155.
2. Halász B. Functional anatomy of the hypothalamus. In: Cox B., Morris I.D., Weston A.H. (eds) Pharmacology of the Hypothalamus. Palgrave Macmillan, London, 1978. p: 2-28.
3. Pearson CA, Placzek M. Development of the medial hypothalamus: forming a functional hypothalamic-neurohypophyseal interface. Curr Top Dev Biol. 2013;106:49-88. doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00002-X.
4. Malone HR, Bruce JR. Hypothalamus Anatomy. https://emedicine.medscape.com/article/1949061-overview#showall.
5. Lechan RM, Toni R. Functional Anatomy of the Hypothalamus and Pituitary. 2016. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279126/
6. Toni R. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. Pituitary, 3: 83-95, 2000.
7. Toni R, Malaguti A, Benfenati F, Martini L. The human hypothalamus: a morphofunctional perspective. J Endocrinol Invest 27 (supp to n.6), 73-94, 2004.
8. Squire L, Berg D, Bloom F, du Sac S, Ghosh A, Spitzer N. Fundemental Neuroscience. 3rd edition. Elsevier, Amsterdam, 2008. p: 795-806.
9. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1949/hess-lecture.html
10. Dougherty P. Hypothalamus: Structural organization. Section 4, Chapter 1. In Byrne, J. H. and Dafny, N. (eds.), Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences http://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/ Department of Neurobiology and Anatomy, The University of Texas Medical School at Houston (UTHealth).
11. Daniel PM. Anatomy of the hypothalamus and pituitary gland. J Clin Path, 30, Suppl (Ass Clin Path), 7, 1-7, 1976.
12. Freeman JL. The anatomy and embryology of the hypothalamus in relation to hypothalamic hamartomas. Epileptic Disord, 5(4):177-86, 2003.
13. Molina PE. Endocrine Physiology. 4th edition. McGraw Hill, New York, 2013. p: 25-45.
14. Lemaire JJ, Nezzar H, Sakka L, Boirie Y, Fontaine D, Coste A, Coll G, Sontheimer A, Sarret C, Gabrillargues J, De Salles A. Maps of the adult human hypothalamus. Surg Neurol Int. 2013 17;4(Suppl 3):S156-63. doi: 10.4103/2152-7806.110667.
15. Mendoza JE, Foundas AL. Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral Approach. Springer, New York, 2008. p: 221-226.
16. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. Netter's Atlas of Neuroscience. 3rd edition. Elsevier, Philadelphia, 2016. pp: 424-436.
17. Numan M, Sheenan TP. Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior. In: C.S.Carter, I.I.Lederhendler, and B.Kirkpatrick (eds.) The Integrative Neurobiology of Affiliation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 807:101–125; 1997.
18. DeVries GJ, Villalba C. Brain sexual dimorphism and sex differences in parental and other social behaviors. In: C.S.Carter, I.I.Lederhendler, and B.Kirkpatrick (eds.) The Integrative Neurobiology of Affiliation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 807: 273–2861, 1997.
19. Numan M, Smith HG. Maternal behavior in rats: Evidence for the involvement of preoptic projections to the ventral tegmental area. Behav. Neurosci. 98: 712–727; 1984.
20. Tonsfeldt KJ, Chappell PE. Clocks on top: the role of the circadian clock in the hypothalamic and pituitary regulation of endocrine physiology. Mol Cell Endocrinol. 2012;349(1):3-12. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.003

18

Talamus

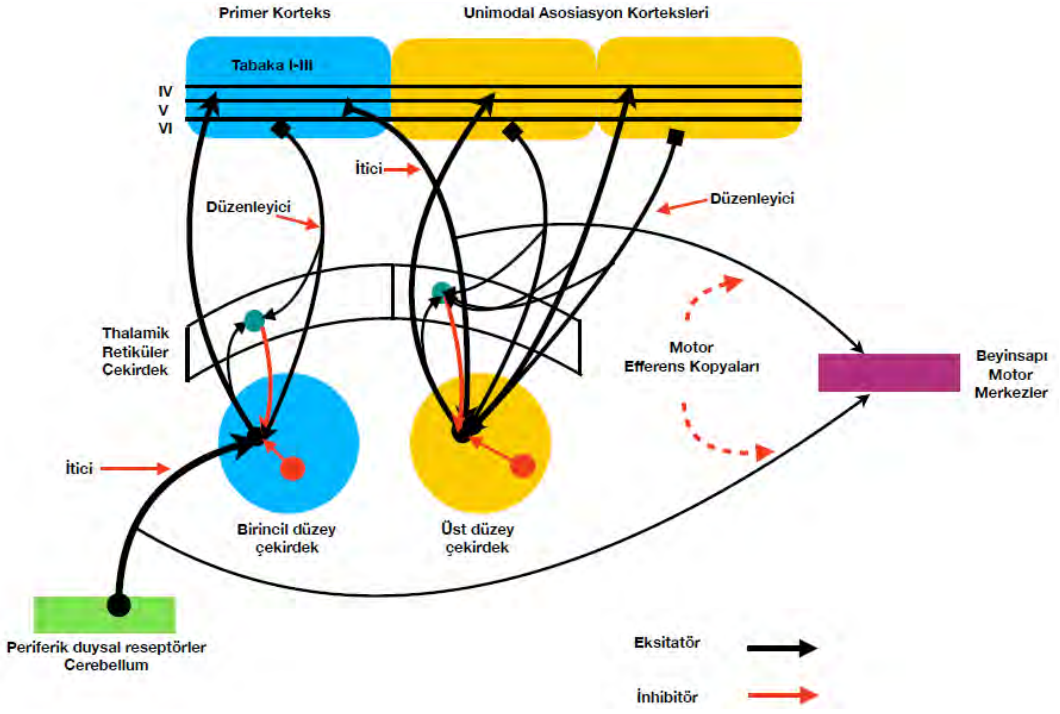
Hakan Gürvit

Giriş

Yunanca "oda" (Θαλαμος) anlamına gelir. Aslında nöroanatomik terminolojide thalamus olarak adlandırılan bir dizi yapı bulunur. Bu bölümde diansefalonun telansefalonla birleşen en dorsal kısmında yer alan ve en büyük yapısı olan dorsal thalamus, lateral ve medial genikulat çekirdekleri içeren metathalamus ve başlıca retiküler çekirdeği içeren ventral thalamus, thalamus ile eşdeğer olarak değerlendirilerek aktarılacaktır. Hipofiz ve habenula'yı içeren epithalamus, basal ganglia devrelerinin bileşeni subthalamus ve limbik sistemin temel bileşeni hipothalamus bu kitabın ayrı bölümlerinde değinilen yapılardır. Thalamik çekirdeklerin sınıflandırılması ve adlandırılması tarihsel gelişimine ve araştırıcıya göre çok fazla değişir. Bu bölümde bu açıdan yakın tarihli başlıca Steriade, Jones ve McCormick (Steriade, Jones, and McCormick 1997), zaman zaman da Sherman ve Guillery (Sherman and Guillery 2006) terminolojisi kullanılacaktır. Sunulacak bilgi adı geçen kitaplar ve spesifik referanslar yanısıra başlıca Eric Kandel'in "Principles of Neural Science" isimli kitabının 5. edisyonuna (Kandel et al. 2013) ve Marsel Mesulam'ın "Principles of Behavioral and Cognitive Neurology" isimli kitabının 2. edisyonuna (Mesulam 2000) dayanılacaktır.

Geçen yüz yılın son çeyreğine kadar periferik duyu organlarından gelen duysal bilginin kortekse iletilmesinde bir duysal ara istasyon olarak düşünülürken, paradigmanın değişmesi ile ileti çekirdeği kavramı yalnızca periferiden asandan yolaklar aracılığıyla gelen enformasyonun kortekse iletilmesi değil, iki korteks noktasının bir birleriyle konuşması için asosiasyon lifleri ile doğrudan monosinaptik kortiko-kortikal bağlantının alternatifi olan kortiko-thalamo-kortikal veya transthalamik bağlantı çekirdeklerini tanımlamak için de kullanılır oldu. Thalamus araştırmalarının çağdaş döneminin en önemli isimlerinden sayılan Sherman ve Guillery periferik duyu organlarından girdilerini alan duysal çekirdeklere ve serebellumdan girdisini alan motor çekirdeğe "birincil düzey", korteksin V. tabakası kökenli kortiko-thalamik bağlantıları alan ikinci tipten olanlara "üst düzey" çekirdekler adı verdiler. Dahası, aynı araştırmacılar, gerek asandan yolaklar ve gerekse de kortikal V. tabaka kökenli afferentleri "itici" (driver) girdiler, kortikal VI. tabaka kökenli thalamo-kortikal bağlantının aynı noktaya geri dö-

nen kortiko-thalamik bağlantılarını ise "düzenleyici" (modulatory) girdiler olarak adlandırdılar **(Şekil 1)**. İtici girdiler nöral ağda işlenen bilginin niteliğini, düzenleyici girdiler ise niceliğini belirler şeklinde bir işlevsel ayrım yapılabilir. Bir thalamik çekirdeğin birincil veya üst düzey olmasından bağımsız olarak itici girdilerinin tüm girdilerinin %5-20 arasında değiştiği, kortikal VI. tabaka ve thalamik retiküler çekirdek (TRN) ile diğer thalamik internöronlar kaynaklı düzenleyici girdilerinin ise çok büyük bölümünü oluşturduğunun altı çizilmelidir. Yakın tarihlerde kortikal tabaka VIb kökenli üçüncü bir kortiko-thalamik yolağın bulunması Sherman ve Guillery'nin modelinde bir uyarlama gerektirmektedir (Hoerder-Suabedissen et al. 2018). Guillery'nin Oxford'dan çalışma arkadaşı olan Zoltan Molnar'ın ekibinin bu bulgularını bildirdikleri makalede özetledikleri gibi tabaka VI daha geniş VIa ve VIb olarak iki alt tabakaya ayrılır. Kemirici ve primatlarda VIb gelişimsel olarak geçici kortikal alt plaka nöronlarının kalıntısı olarak değerlendirilir. Korteksin lateral hipothalamus kökenli uyanıklık tetikleyici peptidi olan oreksine cevaplı yegane nöronları bu tabakada yer alır. Tabaka VIb nöronları yavaş dalga uykusuna katkıda bulunabilecek yavaş osilasyonlar üretirler. Tabaka VIb, kortiko-kortikal bağlantısallığı temelinde thalamo-kortikal uyarılmayı güçlendiren oreksin kapılı bir ileri besleme devresi olarak önerilmiştir. Adı geçen makalede tabaka VIb'nin bağlantısallığı ve işlevi aydınlatılmamış geri kalan kortiko-fugal bileşeninin. thalamusa üçüncü bir girdi olduğu gösterilmektedir. Düzenleyici tabaka VIa'dan farklı olarak TRN'ye akson kollaterallerinin olmaması, tabaka V gibi sadece üst düzey thalamik çekirdeklerle bağlantılanması VIb yolağının da anatomik olarak bir itici girdi niteliğinde olduğunu göstermektedir. Tabaka VIb sonlanmaları tabaka V ile kıyaslandığında oldukça küçüktür ve tabaka V gibi ekstrathalamik akson kollateralleri (efferens kopyaları) yoktur. Bununla birlikte işlevsel olarak tabaka VIb'yi itici olarak nitelemek güçtür. Tabaka VIb'nin oreksin duyarlılığı nöral ağlardaki spesifik bilgi işlemeyi uyarılmaya bağımlı olarak düzenlediğini düşündürmektedir.



Şekil 1: Thalamik organizasyonun genel ilkeleri

Birincil düzey çekirdekler itici girdilerini asandan yolaklardan, üst düzey çekirdekler kortiko-kortikal bağlantıların transthalamik alternatifleri olarak kortikal V. tabakadan alırlar. İtici girdiler thalamik hedeflerine ulaşmadan önce beyinsapındaki motor merkezlere "efferens kopyaları" yollarlar. Thalamo-kortikal yolaklar hedefleri olan kortikal alanın VI. tabakasından resiprokal olarak düzenleyici girdiler alırlar. Gerek thalamo-kortikal yolak ve gerekse de onun VI. tabaka kökenli resiprokal dönüş yolağı thalamik retiküler çekirdekte (TRN) kendilerine ait sektördeki nöronlara eksitatör akson kollateralleri verirler (thalmo-retiküler ve kortiko-retiküler projeksiyonlar). TRN ise kendisine akson kollaterali gönderen thalamik nöronu hedefleyen bir retikulo-thalamik GABA-erjik inhibitör projeksiyon gönderir. Primatlarda çok miktarda intrathalamik inhibitör internöronlar bulunur (Sherman ve Guillery 2006'dan uyarlanmıştır).

Kortikal lokalizasyonculuk adı verilen ve Hughlings Jackson'dan ilham alan eski paradigmada korteks bilgi işleme hiyerarşisinin tepe noktası kabul edilir, yaşantılamanın algısal parçaları farklı duysal modalitelere ait çıkan yolaklar aracılığıyla thalamusa uğradıktan (ileti istasyonu) sonra kortekste entegre edilerek bilinçli yaşantı olarak farkındalığa ulaşır, bu yaşantısal uyaranlar arasında davranışa değer bulunanlara yönelik verilecek tepkiye ilişkin emrin inen motor yolaklar tarafından bu kez motor ara istasyon olarak kabul edilen basal gangliaya uğradıktan sonra çizgili kaslara ulaştırıldığı düşünülürdü. Beyin-davranış ilişkilerini kavramanın temel paradigmasının değişmesiyle birlikte bilgi işlemenin lokalizasyonculukta olduğu gibi angaje kortikal merkezlerde değil de duysal-motor, kognitif ve affektif-motivasyonel işlevlerde özelleşmiş nöral ağlarda gerçekleştiği nöral ağlar yaklaşımı hakim paradigma haline geldi. Bu yeni paradigmada söz konusu geniş boyutlu nöral ağların thalamik bileşenleri, hiyerarşik olarak kortikal bileşenlere göre daha alt basamakta değil, aynı onlar gibi otonom kompütasyonel birimler olarak kavranmakta ve hatta thalamik bileşen, çoğul kortikal bileşenlerden oluşan tüm ağın senkronizasyonu, orkestrasyonu gibi bir "maestroluk" görevini de üstlenmektedir (Mesulam 1990). Yeni nöral ağlar yaklaşımında algı-eylem köprüsünün kavranışı da radikal bir şekilde değişmektedir. Klasik lokalizasyonculukta olduğu şekliyle periferik duyu organlarından çizgili kasa doğru seri bağlanmış yolaklar boyunca adım adım geçilen köprü büyük beyinlerde uzar. Uyarana verilecek tepki, köprü adım adım geçilerek verilseydi, evrimsel bir dezavantaj yaratacak şekilde çok yavaşlamış olurdu. Nöral ağlar yaklaşımında uyaranın duysal özelliklerinin sinir sisteminin asandan yolaklarında taşındığı, kortekste erken basamaklarda işlendiği her aşamada motor merkezlere bu ham veya yeterince işlenmemiş duysal bilgi iletilmektedir. Böylelikle fenomenal yaşantı bilinçli farkındalıkta yeniden üretilmeden önce uyarana tepki vermek mümkün olmaktadır. Uyaran ne kadar aşina, alışıldık bir uyaransa verilen tepki o kadar "uygun" olacak, ne kadar yeni ise o denli daha ileri işleme basamaklarında düzeltilmesi gerekecektir. Bu durum bir futbol takımı kalecisi veya bir tenisçinin kendisine doğru gelmekte olan top karşısındaki durumu ile örneklenebilir. Guillery ve Sherman tarafından ileri sürülen, thalamik iticilerin henüz hedeflerine varmadan, beyinsapı ve hatta medulla spinalisteki motor yapılara ulaşmak üzere verdikleri ekstra-thalamik akson dallanmaları modeli böylesi bir ağ yapısı için çok uygun bir nöral alt yapı oluşturmaktadır (Guillery and Sherman 2002; Sherman and Guillery 2006). Bu modelde gerek birincil düzey çekirdekleri hedefleyen asandan yolaklar, gerekse üst düzey çekirdekleri hedefleyen kortikal V. tabaka kökenli kortiko-thalamik yolaklar böylesi akson dallanmaları verirler. Bu ekstra-thalamik akson dallanmaları subkortikal motor merkezlere Guillery ve Sherman'ın deyimiyle çeşitli düzeylerde işlenmiş "efferens kopyaları" sunarlar. Bu durumda transthalamik yolağın daha yetkin bir efferens kopyası ürettiği ileri sürülebilir. Yukarıdaki örneğe dönecek olursak, topu karşılama durumunda olan tenisçi veya kaleci topun gelişindeki sıradışılığa ve kendi karşılama ustalık düzeyine göre belli bir düzeydeki efferens kopyasını eyleme sokacaktır. Dolayısıyla, o eylemdeki ustalık düzeyi arttıkça daha erken düzeyden bir efferens kopyası yeterli olacaktır.

Thalamik çekirdekler bir duysal modalitenin periferik organından gelen nöral yolağın (asandan yolak) alıcısı olduklarında veya o modalitenin unimodal asosiayon korteksinin farklı alanlarını birbirine bağlayan lokal nöral ağlarda yer aldıklarında o modalitenin adıyla (örn., lateral genikulat nukleus: görsel çekirdek, lateral pulvinar nukleus: görsel asosiasyon çekirdeği veya lateral ve inferior pulvinar: görsel pulvinar, anterior pulvinar: somatosensoryel pulvinar), geniş boyutlu nörokognitif ağlarda yer aldıklarında o kognitif işlevin adıyla da (örn., sağ medial pulvinar nukleus: yöneltilmiş dikkat çekirdeği) anılırlar.

Thalamus arkadan öne doğru bir Y harfi şeklinde uzanan internal meduller lamina (IML) aracılığıyla üç majör bölüme ayrılır. Y'nin medialinde kalan bölümde tek bir çekirdek medyo-dorsal nukleus (MD) yer alır. MD, alt sektörleriyle birlikte prefrontal korteksin dahil olduğu geniş boyutlu ağların thalamik bileşenidir. Y'nin önünde anterior grup çekirdekler (AG) olarak adlandırılan bir dizi çekirdek bulunur. AG mamillo-thalamik traktusun (MTT) hedefidir ve bu stratejik konumuyla Papez devresinin yani episodik belleğe ait geniş boyutlu nöral ağın bir bileşenidir. Y'nin laterali en posteriorda yer alan pulvinar çekirdeğe (P) yaslanır. P ana sektörü olan medial sektörü (PM) lateralize olarak sağ ve sol hemisferde temsil edilen geniş boyutlu nöro-kognitif ağlara katılır. P'nin daha küçük diğer sektör-

lerinden (anterior, lateral ve inferior) başlayarak ve duysal modaliteler posteriorda, motor modalite anteriorda yer alacak şekilde, geriye kalan bütün lateral thalamus modalite-spesifik sensoryel ve motor thalamik çekirdeklerin yerleşim alanıdır.

Thalamusun nörokimyasal organizasyonu

Thalamusun gerek periferik, gerekse de kortikal itki girdileri ve tabak VIa kökenli düzenleyici girdileri glutamaterjik eksitatördür.

Basal ganglia kökenli pallido-thalamik ve nigro-thalamik yolaklar frontal lobdaki kortikal hedeflerle ilişkili thalamik çekirdekler olan ventrolateral çekirdeğin anterior sektörü (VLa), ventral anterior çekirdeğin magnoselüler ve parvoselüler (VApc ve VAmc), medyo-dorsal çekirdeğin parvoselüler ve magnoselüler sektörleriyle (MDpc ve MDmc) GABAerjik inhibitör bağlantılar kurarak frontal lobda arkadan öne doğru ilerleyen kortikal hedeflerde kapanan paralel fronto-striatal devreleri oluştururlar (Alexander, Crutcher, and DeLong 1990). TRN, bütün diğer çekirdeklerin GABAerjik inhibitör girdilerinin başlıca kökenidir. MD dışında tüm thalamik çekirdekler posterior TRN'de kendilerine ayrılmış bir alt sektörlele karşılıklı bağlantılıdırlar; MD yalnızca kendisine ayrılmış anterior TRN sektörüyle değil diğer çekirdeklerin sektörleriyle de bağlantılıdır (Zikopoulos and Barbas 2006). Primatlarda tüm thalamik nöronların %20-30'unu oluşturan thalamusun içindeki internöronlar da GABAerjik inhibitör etki gösterirler.

Thalamus beyinsapından pedinculopontin tegmental (PPT) ve laterodorsal tegmental (LDT) çekirdeklerden kolinerjik girdiler alır. Birincil düzey çekirdekler ağırlıkla sadece PPT, üst düzey çekirdekler PPT ve ayrıca LDT kökenli girdiler alırlar. Thalamusun kolinerjik girdileri dorsal thalamusu genellikle eksite ederken, TRN'yi inhibe eder (Varela 2014). Kortikal kolinerjik innervasyonun kökeni olan basal ön beyindeki Meynert çekirdiği de az miktarda thalamik çıktı verir.

Dopaminerjik (DA-erjik) girdiler ağırlıkla frontal lobların ve limbik sistemin birincil ve üst düzey çekirdeklerine doğru, ventral tegmental alan (VTA), hipothalamus ve periaquaductal gri madde kökenlidir. Striatumun temel DA-erjik girdisini veren nigrostriatal DA-erjik sistem, ventrolateral ve lateroposterior çekirdeğe olan az miktarda projeksiyon dışında thalamusun DA-erjik girdilerine pratik olarak katılmaz (Sanchez-Gonzalez et al. 2005).

Thalamus serotonerjik girdileri beyinsapından dorsal ve ventral raphe çekirdeği kökenli olarak, başlıca limbik orta hat çekirdekleri, intralaminar grup, MD ve diğer üst düzey çekirdeklere ve bu arada birincil düzey çekirdeklerden LGN'ye yöneliktir. Locus coeruleus kökenli noradrenerjik girdiler ağırlıkla posteriorda yerleşik sensoryel çekirdeklere (LGN dışında kalan) yöneliktir. Nihayet hipothalamik tuberomamiller çekirdek kökenli histaminerjik girdiler de başlıca LGN'ye yöneliktir (Varela 2014).

Thalamusun yegane çıktıları olan thalamo-kortikal ve thalamo-striatal efferentler glutamaterjik eksitatör bağlantılar kurarlar.

Thalamusun vaskülarizasyonu

Thalamusun vaskülarizasyonuna ait yayınlar 19. yüzyılda başlamış ve geçen yüzyılda devam etmiştir. Bu çalışmaların zenginliği, thalamik çekirdeklerin olduğu gibi thalamusun arterlerinin isimlendirilmesindeki çeşitlilikte de de yansır. Burada Schmahmann'ın yakın tarihli derlemesindeki terminoloji kullanılacak (Schmahmann 2003), gerektiğinde parantez içinde klinik kullanımda yerleşmiş Foix, Hillemand (Foix, Hillemand 1925) ve Percheron (Percheron 1973) isimlendirmeleri belirtilecektir.

Thalamusun vaskülarizasyonu başlıca posterior dolaşım, baziler arter (BA)-posterior serebral arter (PCA) kökenli arterler aracılığıyla sağlanır (Percheron 1973). Thalamusun çok küçük bir alanı anterior dolaşım tarafından sulanır. Başlıca dört arter thalamusa kan sunar: 1. paramedian arter (PmA), 2. tuberothalamik arter (TtA), 3. inferolateral arter (ILA), 4. posterior koroidal arter (PChoA).

PmA (Foix: thalamoperforan) PCA'nın BA bifurkasyonun en proksimalinde, PCA'nın P1 segmentinde medialden laterale sıralanan inferior, medial ve superior dallardan oluşur. Kişilerarası varyasyon

sıktır. P1'den bu üç ayrı dal şeklinde çıkabilecekleri gibi inferior ve medial dallar tek bir gövde şeklinde çıkarak pons ve mezansefalonun ventralini besleyen interpedunküler arteri oluşturular. Superior PmA thalamusun medialini MD ve IML'yi kapsayacak şekilde besler. Diğer varyasyonlar sağlı sollu üçer dalın tek bir ana gövdeden çıkması ve BA'nın tepesinde sağa ve sola dallanan tek bir ana gövde olmasıdır. İlk durum unilateral medial thalamik ve ventral üst beyinsapı enfarktlarının, ikinci durum bilateral medial thalamik enfarktların nedenidir. Sonuncu varyasyon TtA'nın olmaması durumudur; bu durumda PmA hem kendi alanını, hem de TtA alanını kapsayan geniş bir alanı sular.

TtA (Percheron: polar arter), PCA P1 ve P2 segmentlerinin birleşiminden çıkarak PCA'yı karotis interna arterinin (ICA) C7 segmenti ile birleştiren posterior kommunikan arterin (PComA) perforan dallarından biridir. Thalamusun anterolateralini, başlıca AG'yi besler. Yukarıki paragrafta sözedildiği gibi seyrek olmayan bir varyasyon olarak bu arter bulunmadığında AG'yi de PmA besler.

ILA (Foix: thalamogenikulat arter) PCA P2 segmentinden çıkarak, thalamusun posterolateralini, başlıca somatosensoryel ventral posterior ve motor ventrolateral çekirdekleri besler.

PChoA, PCA P2'de ILA'nın daha medialinden çıkan medial (mPChoA) ve PCA P3'ten çıkan lateral (lPChoA) olarak iki ayrı arterdir. mPChoA thalamusun posteriorunu, ağırlıkla PM ve MGN'yi besler. lPChoA P'nin inferolaterali, lateral posterior çekirdek ve LGN'nin makuler projeksiyonları alan çekirdek kısmını besler. besler.

Anterior koroidal arter (AChoA) ICA'dan çıkarak pallidum ve kapsula internanın arka bacağı yanısıra periferik retinal projeksiyonları alan LGN'nin merkezi çevreleyen kısmını da besler.

Thalamik organizasyonun genel ilkeleri

Thalamusun nöroanatomik ve nörokimyasal organizasyonu için bir dizi istisnaları olan genellemeler yapılabilir:

1. Thalamusun kendi içinde thalamo-thalamik bağlantı yoktur. Göreli olarak küçük bir gri madde yapısı olarak çok sayıda çekirdek barındıran thalamusun bu alt birimleri bir birleriyle konuşmazlar. Yüzleri kortikal hedeflerine bakar.
   - ***İstisna:*** TRN, internöronlar.
     Yüzü thalamusa bakar. Tek tek thalamik çekirdeklerin ilintili olduğu kortikal alanların VI. tabakasından afferentlerini alır ve GABAerjik inhibitör efferentlerini bu alanlara ait tüm diğer thalamik çekirdeklere gönderir. Her bir thalamo-kortikal efferent komşuluğundaki spesifik bir TRN sektörüne bir akson kollaterali verir.
     - ***İstisnanın istisnası:*** MD
       MD sadece kendi spesifik TRN sektörüyle değil tüm TRN ile bağlantılıdır.
   - ***İstisna:*** **İntra-thalamik internöronlar**
     Komşuluklarındaki thalamik nöronlarla inhibitör bağlantılar kurarlar.

2. Her bir thalamik çekirdek duysal, motor, kognitif veya emosyonel belli bir görevle özelleşmiş bir veya sınırlı sayıda kortikal alanla ilişkilidir.
   - ***İstisna:*** İntralaminar grup (IL).
     Beyinsapı retikülar formasyonunun thalamik uzantısıdır ve bütün kortikal ve striatal alanlarla ilintilidir. Bu nedenle thalamusun yaygın (difüz) projeksiyon sistemi olarak da adlandırılır.

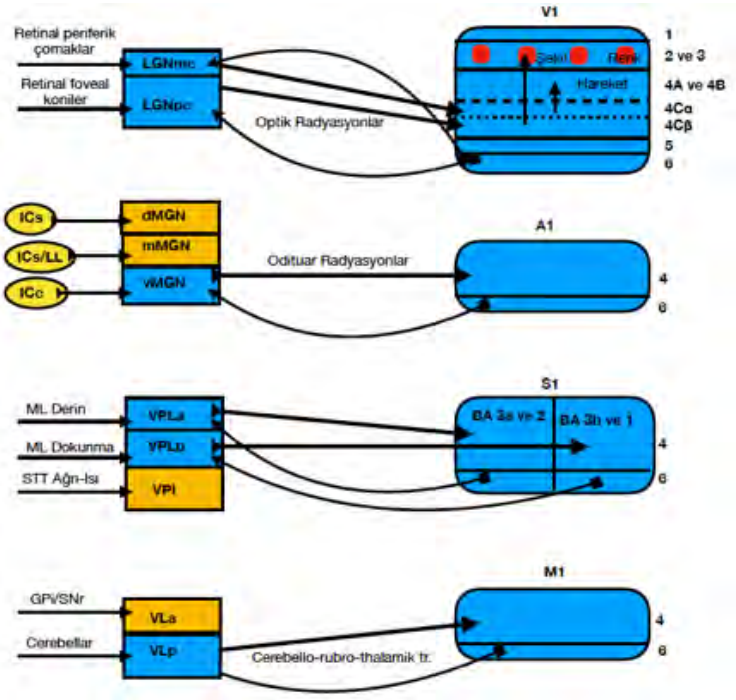
3. Bütün duysal modaliteler periferik duysal reseptörlerinde başlayan ve kortekste kendilerine ait primer alanlarda sonlanan "asandan" nöral organizasyonları boyunca bir ileti istasyonu olarak thalamusta kendi spesifik duysal çekirdeklerinde mola verirler.
   - ***İstisna:*** Olfaktor modalite.
     Koku duyusuna ait bir thalamik çekirdek yoktur. Periferiden koku duyusunu taşıyan nervus olfactorius thalamik çekirdeklerin analoğu sayılabilecek olan bulbus olfactorius çekirdeklerinde sonlanır ve burdan çıkan tractus olfactoriuslar primer koku korteksine ulaşır.

4. Her iki thalamus bir birlerine interthalamik adhezyon veya massa intermedia (MI) adı verilen yapıyla bağlanır. MI memeli ve primat beyinlerinde çaprazlaşarak karşı tarafa geçen lifleri barındırarak bir tür orta komissür olarak işlev görür.
   - ***İstisna (filogenetik):*** Homo sapiens
     Homo sapiens MI'nin çaprazlaşan lifleri içerdiğine dair bir delil yoktur. Daha çok orta hat boyunca ilerleyip laterale doğru kıvrılan lifler barındırır. İnsan beyninde %30'lara varan oranlarda MI yoktur. Daha kalın olarak görüldüğü kadın beyinlerinde mevcudiyetinin olasılığı erkek beyinlerine göre iki misli daha fazladır.

Bu genelleme ve istisnaları kavramak thalamo-kortikal osilasyonlar ve onların etkilediği lokal ve geniş boyutlu nöral ağların karmaşık spasyo-temporal dinamiklerini kavramakta da temel adımlardandır denilebilir.

Kortikal primer sensorial-motor alanların çekirdekleri

Yukarıda söz edildiği gibi koku dışında kalan dört duysal modaliteye ait asandan yolakların kendi primer korteklerine ulaşmadan bir sinaps uzaktaki durakları olan birincil düzey çekirdekler thalamusun postero-lateralinde yer alan genikulat (Latince diz gibi bükülmüş) cisimcikler, postero-medialinde yer alan ve posterior kutbu oluşturan pulvinar (Latince yastık) çekirdeğin hemen önünde, ventralde ve lateralde yer alan büyük çekirdek ventral posterior nukleustur (VP). Efferentleri ilgili modalitenin primer korteksinin IV. granüler tabakasıyla sinapslaşır. Motor çekirdek ise VP'nin hemen önünde yer alan ve serebellar afferentler alan VL'dir **(Şekil 2)**.



Şekil 2: Primer sensorial-motor çekirdekler

Primer sensorial kortikal alanların thalamik çekirdekleri afferentlerini ilgili duysal modalitelerin periferik duyu organlarından, primer motor alanınki ise serebellumdan alır. Efferentlerini ise ilgili primer korteksin IV. tabakasına gönderirler. Bu çekirdeklerin afferentlerinin en az %80'i kortikal VI. tabaka, thalamik retiküler çekirdek ve intrathalamik internöronlar kökenlidir. MGN'de dorsal ve medial, VPL'de VPI, VL'de VLa alt sektörlerinin hedefleri primer korteksler olmadığından ve primer korteksler V. tabakasından itici girdiler aldıklarından (şekilde gösterilmiyor) bu alt sektörler üst düzey çekirdekler arasında sınıflandırılmalıdır.

Kısaltmalar: *A1, primer işitsel korteks; M1, primer motor korteks; S1, primer somatosensorial korteks; V1, primer görsel korteks; BA, Brodmann alanı; LGNmc, magnoselüler lateral genikulat çekirdek; LGNpc, parvoselüler LGN; dMGN, dorsal medial genikulat çekirdek; mMGN, medial MGN; vMGN, ventral MGN; VLa, anterior ventrolateral çekirdek; VLp, posterior VL; VPI, ventroposterior inferior çekirdek; VPLa, anterior ventroposterolateral çekirdek; VPLp, posterior VPL; GPi/SNr, internal globus pallidus ve substantia nigra pars reticulata; ICc, inferior colliculus çekirdek bölgesi; ICs, IC kabuk bölgesi; LL, lateral lemniscus; ML, medial lemniscus; STT, spino-thalamik traktus.*

Klasik bakış açısıyla sezgisel olarak birincil düzey çekirdeklerin tüm afferentlerini ilgili duysal asandan yolaktan alıp, tüm efferentlerini ilgili primer kortekse yollayan basit bir ara istasyon oldukları düşünülebilir. Oysa ki asandan yolaklar bu çekirdeklerin tüm afferentlerinin sadece %20 kadarını sağlamaktadır ve aynı şekilde efferentler tümüyle primer kortekse doğru yollanmamaktadır. Birincil düzey çekirdeklerin afferentlerinin büyük bölümü korteksin VIa tabakasından düzenleyici kortikothalamik projeksiyonlar ve TRN kaynaklı olanlardır. Yeni perspektif içine bu organizasyonun katılması, thalamik bileşenlerin nöral ağlar içinde birer pasif ileti istasyonu olmaktan öte, kendilerine özgü kompütasyonları ile bileşeni oldukları nöral ağdaki bilgi işleme üzerinde otonom rolleri olan aktif yapılar olduğunu düşündürmelidir.

Görsel çekirdek-lateral genikulat nukleus (LGN)

Primat LGN'si bir kortikal yapı gibi tabakalı (laminar) bir organizasyona sahiptir. Primatlarda baskın nöron tipi filogenetik olarak çok daha yeni olan parvoselüler nöronlardır (P) ve altı tabakalı LGN'nin dışta kalan dört tabakasında yerleşiktirler. Filogenetik olarak daha eski ve diğer memelilerin baskın nöron tipi olan magnoselüler nöronlar (M) LGN'nin geriye kalan iç iki tabakasında yerleşiktir. Bir üçüncü nöron tipi ise tabakalar arasında yerleşik konioselüler nöronlardır (K). LGN'nin modalite spesifik afferentleri aynı isimli retinal ganglion hücrelerinden kaynaklanırlar. Retinal P hücreleri başlıca foveada uzun (kırmızı) ve orta (yeşil) dalga boylarına özel konilerdir. Retinadan başlayan bu intramodal paralel özelleşmenin P yolağı ventral görsel asosiasyon korteksine, "Ne?" yolağına doğru devam eder. P hücrelerinin dalga boyu selektiviteleri ve yüksek rezolüsyonları ile renk ve şekil algılamanın, ince ayrıntıları, bu arada aşina yüzleri, tel tek nesnelerin ne olduklarını ayırt etmenin nöral altyapısını oluşturur. P hücreleri yavaş fakat kalıcı bir ateşlenme tarzı gösterirler. Retinal M hücreleri başlıca periferik retinadaki çomaklardır. M yolağı dorsal görsel asosiasyon korteksine, "Nerde" yolağına uzanır. Hareket, derinlik ve kontrast farklılıklarına duyarlı M hücreleri, mekanı oluşturan bileşenleri, hareket ve ışıma farklılıklarıyla bir bütün olarak analiz ederek konturlarını çizmek ve bütüncül bir Gestalt olarak algılama yeteneğindedir. M hücreleri hızlı ve geçici bir ateşlenme tarzına sahiptirler. Retinal K hücreleri kısa dalga boylarına (mavi) özel konilerdir. Nispeten yeni ayırt edilmiş olan bu hücrelerin işlevleri ve fizyolojik çalışma ilkeleri çok iyi bilinmese de renk algısına katıldıkları düşünülmektedir.

Retinanın konkav yapısı dolayısıyla görme alanının temporal yarısını haritalandıran nasal retinal lifler, optik sinirde medialden ilerler ve optik kiasmada çaprazlaşıp karşıya geçerek optik traktus içinde kontrlateral LGN'ye giderler. Bunun tersine görme alanının nasal yarısını haritalandıran temporal lifler, optik sinirin lateralinde taşınır ve çaprazlaşmadan optik traktus içinde ipsilateral LGN'ye giderler. Kontrlateral lifler tek sayılı tabakalarda (1, 3 ve 5), ipsilateral lifler çift sayılı tabakalarda (2, 4 ve 6) sonlanırlar. LGN kendi asandan yolağı tractus opticus, TRN ve primer vizüel korteks (V1)'den geri dönen düzenleyici afferentler dışında superior colliculus (SC) kökenli girdiler de alır. Ayrıca, beyinsapından ve hipothalamustan görsel olmayan kolinerjik ve monoaminerjik düzenleyici girdiler alır.

Pons kaynaklı girdiler ponto-genikulo-oksipital (PGO) dalgaları oluşturur. PGO memelilerde başlıca REM uykusu sırasında saptanan bifazik alan potansiyelleridir (Gott, Liley, and Hobson 2017). Primatlar dahil memeli türlerinde ayrıntılı bir şekilde çalışılmış olmasına rağmen invazif kayıtlama gerektirmesi nedeniyle insanda nöroşirürjikal girişim sırasında derin elektrodlarla incelenen tek tek olgular dışında çalışılamamıştır. Bunlardan birinde derin beyin stimulasyonu yapılan bir olguda ponsa konulan derin elektrodla pontin bileşeni çalışılabilmiş ve bu nedenle "insan pons dalgası (P dalgası)" adı verilmiştir (Lim et al. 2007).

LGN'nin efferentleri optik radyasyonlar veya genikulokalkarin traktusu oluştururlar. Bu lifler capsula interna'nın retrolentiküler kısmından çıktıktan sonra bir yelpaze gibi açılarak alt görme yarısının bilgisini taşıyan lifler üstten parietal lob beyaz maddesi içinden, üst görme yarısının bilgilerini taşıyanlar ise alttan temporal lob beyaz maddesi içinden ilerlerler. Parietal lifler oksipital lobda V1'de suprakalkarin, temporal lifler infrakalkarin olarak sonlanırlar. Kalkarin fissürde foveal temsil en kaudal olmak üzere merkezden periferiye kaudo-rostral bir retinotopik organizasyon vardır. OR'nin hem M, hem de P bileşenleri IV. tabakada sonlansalar da M 4cα, P 4cβ alt sektörlerinde sonlanır. K bileşeni

ise IV. tabakayı atlayarak II. ve III. tabakayı birlikte içeren ve dalga boyuna duyarlı sitokromoksidaz lekelerinde sonlanır.

Yukarıda sözedildiği gibi LGN vasküler olarak ICA'dan çıkan aChoA ve PCA P3'ten çıkan lPChoA'dan beslenir. AChoA LGN'nin lateral ve medial dış çevresini beslerken lPChoA hilus ve orta bölümünü besler. Dolayısıyla bu arterlerin ayrı ayrı tıkanmaları sonrası görülen kontralateral hemianopsiler çifte disosiasyon sergilerler. AChoA sonrasında merkezi görmenin korunduğu, lPChoA sonrasında periferik görmenin korunduğu hemianopsiler (Tanaka, Wada, and Suenaga 2017; Luco et al. 1992). Bu çifte disosiasyonun iki yanlı görüldüğü ve bilateral LGN vasküler hasarıyla ilişkilendirilmiş çok az sayıda olgu bildirimi de mevcuttur (Mudumbai and Bhandari 2007; Denion et al. 2005). Tek ya da iki yanlı LGN vasküler hasarları Behçet hastalığı ile ilişkili olarak da bildirilmiştir (Ogawa et al. 2014).

İşitsel çekirdek-medial genikulat nukleus (MGN)

MGN de nöronal morfolojiye göre parvoselüler (P) ve magnoselüler (M) alt bölümlere ayrılır. P hücreler ana çekirdekte yerleşiktir ve ana çekirdek de kendi içinde dorsal (dMGN) ve ventral (vMGN) olarak ayrılır. M hücreler ise medial çekirdekte (mMGN) yerleşiktir.

İşitme duyusunun periferik organı iç kulakta kokleadadır. VIII. kranial sinir olan statoakustik veya diğer ismiyle vestibulokoklear sinir denge ve işitme duyusunu birlikte beyinsapındaki ilgili çekirdeklerine taşır. İşitme duyusu pontobulber bileşkedeki koklear çekirdeğe (CN) iletilir. CN dorsal ve ventral bileşenleri olan bir nükleer komplekstir. dCN işitme duyusunu asandan olarak taşıyacak bundan sonraki yolak olan lateral lemniskusların (LL) başlıca kaynağını oluşturur. Gerek laminar yapısı ve gerekse de MGN ve inferior colliculusdan (IC) aldığı doğrudan geriye projeksiyonlar sadece basit bir ileti istasyonu olmadığını ve otonom kompütasyonlarıyla işitsel bilgi işlemeye katıldığını gösterir.

LL, CN'den sonra doğrudan bir ölçüde çaprazlaşarak işitme duyusunu kontrlateral MGN'ye ulaştıran klasik bir lemniskal sistem olduğu gibi çok daha büyük ölçüde yoluna ipsilateral devam eder ve yolu boyunca hem ipsilateral, hem de kısmen çaprazlaşarak kontrlateraldeki kendi adıyla anılan üç ayrı çekirdek (dorsal, ventral ve intermedier LL çekirdekleri) ve superior oliver komplekse (SOC) de uğrayarak nihayet IC'de sonlanır.

MGN'ye tek sinaps uzaklıktaki son yapı mezansefalondaki corpora qudrigemina'nın işitsel kısmı olan inferior colliculuslardır (IC). IC bir merkezi çekirdek bölgesi (core: ICc) ve onu saran bir kabukdan (shell: ICs) oluşur. ICc LL'yi alan başlıca kolliküler yapıdır. Bununla birlikte IC de gerek ekstra-odituar yapılardan bağlantılar ve gerekse de kortikal ve thalamik geri dönüş projeksiyonları almasının gösterdiği gibi sadece bir işitsel ara istasyon değildir. LL'nin IC'ye asandan seyri boyunca kontrlateral yapılara çaprazlaşmalar izlenir. Her iki IC de birbirlerine bağlantılıdır. Bu çoğul çaprazlaşmalar işitme duyusuna özgü olmak üzere duysal lateralizasyonu pratik olarak ortadan kaldırsa da bir çaprazlaşma benzersizdir, bu da işitme duyusuna da silik bir lateralizasyon sağlar: akustik sinyallerin vertikal plandaki verileri LL'de dorsal projeksiyonla taşınır ve erkenden çaprazlaşarak kontrlateral IC ve hatta MGN'ye doğrudan ulaşır. IC'nin efferentleri brachium colluculi inferioris aracılığıyla MGN'ye taşınır.

IC girdilerinin başlıca hedefleri vMGN'dir. ICc temel olarak ipsilateral vMGN ile, ICs kontrlateral vMGN ile ilişkilidir. Girdileri asandan yolağın son durağı, TRN ve primer işitsel korteks A1'den düzenleyici kortikal geri dönüş projeksiyonlarına sınırlı olduğundan MGN'nin klasik primer ileti çekirdeği görevi yapan alt sektörü vMGN'dir denilebilir. dMGN asandan yolak kökenli başlıca ipsilateral ICs girdileri alır. dMGN'nin diğer girdileri, A1'den V. tabaka, işitsel asosiasyon korteksi A2'den VI. tabaka kökenli olanlardır. mMGN ise IC girdileri yanısıra kontrlateral LL, SOC ve hatta superior colliculus'dan görsel, bazı somatosensoryel ve vestibüler girdiler de alır. Kortikal girdileri, dMGN gibi A1 V. tabaka ve A2 VI. tabaka kökenli olanlardır. Sherman bu bağlantısallık tarzları ile kortikal V. tabaka itici girdileri dolayısıyla dMGN ve mMGN'yi üst düzey thalamik çekirdekler olarak sınıflar. ICs kökenli olan da dahil olmak üzere, aldıkları tüm beyinsapı girdilerini de düzenleyici olarak değerlendirir ve IC kökenli yegane itici girdi böylece vMGN'ye ulaşan ICc girdilerine sınırlanmış olur (Sherman

2017). Bu organizasyonlarıyla dMGN bir unimodal asosiasyon, mMGN ise multi-modal entegrasyon yeteneğinde bir heteromodal asosiasyon çekirdeğini andırmaktadır.

MGN çıktıları odituar radyasyonları oluşturur. Bu projeksiyon capsula interna'nın arka bacağının sublentikuler bölümünden yükselerek superior temporal girusta A1 (Heschl girusu, BA 41, 42) ve A2'ye (BA 22) ulaşır. vMGN sadece A1 ile bağlantılıdır. dMGN A2, mMGN ise A2 dışında işitsel olmayan kortikal alanlara, bu arada amygdalaya da doğrudan bağlantı yollar.

Tek bir MGN'ye iki yanlı işitsel bilgi ulaşması nedeniyle tek yanlı MGN hasarının klinik karşılığı yoktur denilebilir. Silik kontrlateral baskınlık dikotik dinleme gibi özel tekniklerle saptanabilir. Bilindiği kadarıyla insanlarda bildirilmiş iki yanlı MGN hasarı olgusu bulunmamaktadır.

Somato-sensorial çekirdek-ventral posterior nukleus (VP)

Ventrobasal kompleks olarak da adlandırılan VP iki bileşenden oluşur: lateralinde yer alan çok daha büyük ventroposterolateral nukleus (VPL) ve medialde yerleşik ventroposteromedial nukleus (VPM). VPL karşı beden yarısından ve iç organlardan somatosensoryel bilgiyi alırken VPM'ye karşı yüz yarısı, başın önü ve oral kaviteden aynı modalitenin yolakları ulaşır.

VPL beyinsapı arka kordon çekirdekleri (cuneatus ve gracilis) kökenli medial lemniscus (ML) ile taşınan proprioseptif girdileri alan bir anterior (VPLa) ve yine ML ile taşınan ince taktil ve medulla spinalisin dorsal laminası kökenli tractus spino-thalamicus (STT) ile taşınan kaba taktil ve ağrı-ısı girdilerini alan daha büyük bir posterior (VPLp) segmente sahiptir. Özellikle Olszewski terminolojisini kullanan bazı sınıflamalarda VPLa oralis (VPLo) olarak adlandırılarak (Schell and Strick 1984) serebellar girdileri alan en anterior VPL bölgesi olarak kullanılsa da burada söz konusu bölge ventrolateral çekirdeğin içinde değerlendirilmektedir. VPM lateral (lVPM) sektörüne pontin trigeminal kompleks kökenli tractus trigemino-thalamicus (TTT) aracılığıyla somatosensoryel girdilerini, medial sektörüne (mVPM) nucleus solitarius kökenli gustatuar ve viseral girdilerini alır. Tat çekirdeği mVPM parvoselüler nöronlardan oluştuğu için parvoselüler VPM (VPMpc) olarak da anılır. mVPM daha yaygın kullanılan bir başka sınıflamada ise medial ve basalde ana çekirdeğin bir satelliti gibi yer aldığından ventromedial basal çekirdek (VMb) olarak adlandırılır. İnsanlar ve bazı diğer büyük beyinlerde görülen bir diğer satellit ise ventral posterior inferior çekirdektir (VPI) ve somestetik bilgi işlemede muhtemelen STT hedefi olarak işlev görmektedir. Kortikal hedefinin ise S1 değil S2 olduğu anlaşılmaktadır (Friedman and Murray 1986).

Periferik duyu organı tüm cilt, epitelial doku, kaslar, kemikler, eklemler kardiyo-vasküler sistem ve iç organlardır. Buradaki farklı reseptörler ağrı (nosiseptörler), ısı (termoreseptörler), kimyasal uyaran (kemoreseptörler), dokunma, çekme, gerilme (mekanoreseptörler) gibi uyaranları algılarlar ve periferik duysal sinirleri veya V. kranial sinir olan nervus trigeminalis'in üç dalını oluştururlar. Yüzün küçük bir bölümüne VII. sinir ve oral kaviteye VII, IX ve X. sinirler de katılır.

Gövde için somatosensoryel sistemin 1. nöronu spinal arka kök ganglionudur. Burdan sonra arka kökten taşınarak bir vertebral seviyeden medulla spinalise giren lifler içinde ağrı-ısı ve kaba dokunmayı taşıyanlar Lissauer traktusu içinde bir iki vertebral seviye indikten veya çıktıktıktan sonra 2. nöron ile sinapslaşırlar. İkinci nöron ağrı-ısı ve ve kaba dokunma için spinal arka boynuz tabakalarında (Rexed laminae) yerleşiktir. Serbest sinir sonlanmaları kaynaklı myelinsiz C lifleri ile taşınan kaba ağrı ile nosiseptörler ve termoreseptörler kaynaklı ince myelinli Aδ lifleri ile taşınan ağrı ve ısı arka boynuzun en dorsal tabakası olan I. tabakaya gelir. Aδ lifleri V. tabakayla da sinapsalaşır ve bu tabakaya gelen, mekanoreseptörler kaynaklı orta kalınlıkta myelinli olan ve kaba dokunmayı taşıyan Aβ lifleriyle buluşur. Yolak hücreleri de adı verilen ikinci nöron lifleri iki spinal seviye yukarıda anterior beyaz komissürde çaprazlaşarak karşıya geçerler ve medulla spinalisin karşı anterolateral köşesine ulaşırlar. Daha öndeki anterior tractus spinothalamicus kaba dokunmayı (tabaka V kökenli), ona arkasından bitişik lateral tractus spinothalamicus ağrı-ısıyı (tabaka I kökenli) medulla spinalis ve beyinsapı boyunca taşıyarak 3. nöron olan VPLp'ye ve VPI'ye ulaştırır. Vibrasyon, pozisyon ve ince dokunma duyusunu taşıyan kalın myelinli lifler (Aα) medulla spinalise girdikten sonra ipsilateral arka kordona ulaşırlar burda ca-

udo-rostral olarak T6 seviyesine kadar fasciculus gracilis (Goll demeti), bu seviyenin üstünden itibaren hemen onun lateralinde beliren fasciculus cuneatus (Burdach demeti) içinde bulbusa yükselir. Burada gracilis fasikülü daha ventro medialde yerleşik nucleus gracilis, cuneatus fasikülü ise nucleus cuneatus isimli ikinci nöronlarıyla sinapslaşırlar. Bu çekirdeklerin aksonları ise aynı seviyedeki internal arkuat lifleri oluşturarak duysal çaprazlaşmadan karşıya geçerek medial lemniskusu (ML) oluştururlar. Böylelikle ince dokunma ve propriosepsiyon ML aracılığıyla 3. nöron VPLa'ya ulaştırılır.

Yüzün somestetik duyusu başlıca nervus trigeminusun duysal oftalmik maksiller ve mandibuler dalları aracılığıyla 1. nöron olan ve dolayısıyla spinal dorsal kök ganglionunun analogu olan semilunar gangliona (Gasser ganglionu) taşınır. Burdan çıkan tek bir duysal kök beyinsapına pons düzeyinde girerek 2. nöron olan trigeminal komplekse ulaşır. Yüzün ve oral kavitenin küçük alanlarının somestetik duyusu VII, IX. ve X. sinirlerle taşındığından onlar da trigeminal komplekse gelirler. Böylece yüzün ve ağzın bütün somatosensoryel bilgisi trigeminal komplekste toplanmış olur.

Trigeminal komplekste ana sensoryel nukleus (nucleus principalis - NPT) yüz için nucleus cuneatus analogu olarak düşünülebilir. İnce dokunma bilgisi buraya taşınır. NPT lifleri çaprazlaşarak karşıya geçer ve ML'ye paralel çıkan ventral trigemino-thalamik traktusu (vTTT) oluşturur. Çene ve dişler kökenli bir kısım lif çaprazlaşmadan ipsilateral dorsal TTT ile aynı tarafın VPM'sine yükselir. Ağrı-ısı ve kaba dokunma bilgisi ise trigeminusun spinal nukleus ve traktusuna (SNTT) taşınır. SNTT'nin en rostral kısmı NPT'ye komşu iken, en kaudal kısmı üst servikal spinal (C2) bölgeye kadar iner. SNNT'deki somatosensoryel harita periferik dalların yüzdeki dermatom tarzı vertikal innervasyonundan farklı olarak bir hedef tahtasının konsantrik halkalarını andırır. En ortadaki halka en rostralde yer alan pars oralistir ve burun, dudaklar ve oral kavitenin yüzeyel duyusunu alır. En kaudalde yer alan aynı isimli pars caudalis ise en dıştaki halkaları oluşturan başın tepesi, kulaklar ve çenenin yüzeyel duyusunu alır. Bunların arasında da pars interpolaris kalır ve yüzde arada kalan halkalar olan alın ve yanakların bilgisini alır. SNNT her seviyede çaprazlaşarak karşıya geçer ve vTTT'ye katılarak VPM'ye çıkar. Derin duyu trigeminal mezansefalik çekirdek ve traktusa (MNTT) taşınır. MNTT NPT üst komşuluğundan mezansefalona yükselir. MNTT liflerinin küçük bir kısmı doğrudan trigeminusun motor çekirdeğiyle sinapslaşarak çene refleksinin döngüsünü oluşturur. Diğerlerinin bir kısmı çaprazlaşarak vTTT'ye, bir kısmı ise ipsilateral dTTT'ye katılır.

Sıçan VPL'si bir sınıflamaya göre rostral, intermedier ve caudal olarak sektörlere ayrılır (Francis, Xu, and Chapin 2008). Primatlarda rVPL VPLa'ya, iVPL VPLp'ye, cVPL VPI'ye karşılık gelir. rVPL arka kordon-medial lemniscus kökenli proprioseptif bilgiyi, iVPL ise yine ML ile taşınan ince dokunma duyusunu alır. STT ile taşınan ağrı-ısı duyusu ise cVPL'de sonlanır. Postsantral girustaki (BA 3a, 3b, 1, 2) primer somatosensoryel kortekse (S1) projete olan VPL bölgeleri iki ML ilintili bölgedir. S1 BA 3a ve 2 alanları VPLa kökenli proprioseptif duyu, BA 3b ve 1 alanları VPLp kökenli ince dokunma ile ilgilidir. Ağrı-ısı ise VPI'den S1'i atlayarak doğrudan S2'ye ulaşır. Diğer kortikal hedefleri arasında amygdala ve insula bulunur.

VP lezyonları kontrlateral yüz ve beden yarısında somestetik duyu kaybına (hemihipoaljezi, hemihipestezi, derin duyu kaybı) neden olur. Thalamusun VP'yi içeren bölümü ILA'dan beslenir ve hasarlarının en sık nedeni bu arterlerin tıkanmasıdır. Özel bir sendrom olan Dejerine-Roussy'de karşı beden yarısında inmeden günler, haftalar sonra ortaya çıkan ve kronikleşen ağrılı paresteziler somestetik duyu kaybına eşlik eder. Bu nedenle bu sendroma "thalamik ağrı sendromu" da denilir.

Tat çekirdeği-ventromedial basal nucleus (VMb)

VMb yukarıda söz edildiği gibi nucleus solitarius-tractus solitarius (NS-TS) kökenli gustatuar ve viseral bilgiyi alır. Bu nedenle gustatuar thalamus olarak da anılır.

Tat duyusunun periferik organı oral kavitenin tat goncalarıdır. Bunlar dilin üst yüzeyi, yumuşak damak, epiglot, farinks ve özofagusun üst kısmında yerleşiktirler ve nöral özellikte olmayan tat hücrelerini barındırırlar. Her bir tat hücresi primer sensoryel nöronların aksonlarının periferik dalları ile innerve olurlar. Gustatuar bilgi bu aşamadan sonra VII. kranial sinirin (n. facialis) chorda tympani ve

yüzeyel petrosal dalları, IX. kranial sinirin (n. glossopharyngeus) lingual dalı, X. kranial sinirin (n. vagus) superior laryngeal dalları ile taşınır ve ilgili sinirlerin beyinsapı girişindeki 1. nöronları olan ganglionları (sırasıyla genikulat, petrosal ve nodos ganglionlar) ile sinapslaştıktan sonra nukleus ve tractus solitarius kompleksinin rostralindeki ikinci nöronlarıyla bağlanırlar (rTS). NS bulbus boyunca yükselen bir beyaz madde yapısı olana TS'i çevreler. Kompleksin kaudal yapıları başlıca vagal kökenli sensoryel bilgiyi alır. NS-TS içindeki bu özelleşme nedeniyle rostral bölgeye NS-TS kompleksinin gustatuar çekirdeği kaudal bölgeye ise viseral çekirdeği adı da verilir. TS'nin aksonları VMb'ye yükselmenin yanısıra doğrudan amygdalanın santral çekirdeği ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeği ile de bağlanırlar.

VMb'nin çıktılarını alan primer gustatuar korteks (GC) anterior insula ve frontal operkulumda yerleşik granuler insuladır (Ig). Komşuluk nedeniyle bu bölgeye birlikte FI adı da verilir. FI entrensek konnektivite ağlarından dikkat çekerlik ağının ("salience network") da majör düğümlerinden biridir (Seeley et al. 2007). Ig'nin disgranuler (Id) ve agranuler (Ia) insula ile bağlantısı Id ve Ia'nın birlikte gustatuar unimodal sosiasyon alanı olabileceğini düşündürmektedir (Paxinos and Mai 2004).

Bildirilmiş az sayıda ipsilateral tat kaybı (ajözi) olgusu vardır. Kontrlateral ajözi bildirimi daha fazladır (Onoda and Ikeda 1999). Yine unilateral VMb hasarlarıyla bilateral ajözi az sayıda olguda bildirilmiştir (Kim et al. 2007).

Motor çekirdek-ventrolateral nukleus (VL)

VL afferentlerini basal ganglia (BG) ve serebellumdan alır. BG kökenli olanlar, kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikal paralel nöral devrelerinin en posteriorunda yer alan basit motor devreden gelirler. Bu devrenin globus pallidus interna (GPi) ve paralel substantia nigra pars reticulata (SNr) aksonları thalamik fasikulusu oluşturarak VL'nin anterior sektörü (VLa) ile GABAerjik inhibitör bir sinaps yapar. Serebellar afferentler başlıca kontrlateral serebellar hemisferlerden köken alır. Bu lifler 1. nöron olarak cerebro-cerebellum'un derin çekirdeği olan dentat çekirdekle (DN) sinapslaşırlar. DN lifleri dentato-thalamik traktusu oluşturur (DTT). DTT superior serebellar pedinkül dekusasyonunda tümüyle çaprazlaşarak karşıya geçer ve kontrlateral VL'nin posterior sektörüne (VLp) ulaşarak glutamaterjik eksitatör bir bağlantı kurar. Ayrıca spinocerebellar traktuslar aracılığıyla periferik afferentler alan spinocerebellum'un derin çekirdekleri olan interpoze nukleusların efferentleri de çaprazlaşarak, vestibulocerebellum'un derin çekirdekleri olan fastigial nukleusun efferentleri ise bilateral olarak VLp'ye ulaşır. VPLa ile VLp arasındaki ince bir geçiş çekirdeğini temsil eden ventral intermedius (Vim) çekirdeğinin afferent ve efferent ilişkileri üzerine net bir uzlaşım yoktur.

Efferentler VLa'yı kortekste suplementer motor alan (SMA), Ventral VLp'yi primer motor korteks (M1) ile bağlantılandırırlar. VLp'nin premotor korteks (BA 6) ile bağlantılı anteromedial alt bölümü Olszewski terminolojisinda Alan X olarak adlandırılır. Alan X, M1 ile bağlantılı olan ventral VLp'den farklı olarak premotor korteksle (PMC) bağlantılıdır (Schell and Strick 1984). Dolayısıyla, asıl birincil düzey motor çekirdek serebellar kökenli periferik itici girdileri alan ventral VLp'dir, M1'den tabaka V itici girdileri alan VLa ve anteromedial VLp (Alan X) üst düzey çekirdekler veya motor asosiasyon çekirdekleridir denilebilir. Sherman, Guillery bakış açısıyla VLa'ya olan pallidal girdileri bu durumda düzenleyici olarak kabul etmek gerekir. VLa, SMA dışında ayrıca M1, kaudal PMC (PMCc) ve kaudal singulat motor alan (CMAc) ile karşılıklı bağlantılıdır (McFarland and Haber 2002). Refere edilen makalede paralel fronto-striatal devrelerin thalamo-kortikal bağlantısallıklarının kendi aralarındaki karşılıklı ilişkilerini yorumlayan McFarland ve Haber, VLa'nın bağlantısallığını sağladığı ağı motor çıktı hiyerarşisinin en altında "kaudal uygulayıcı motor" sistem olarak adlandırır. Basamaklar aşağıdan yukarıya sırasıyla VA ilintili "rostral kognitif motor" sistem, MDpc ilintili dl-PFC "planlama, çalışma belleği" sistemi ve MDmc ilintili OFC "limbik, affektif" sistemlerdir.

VL ILA sulama alanındadır ve bu bölgenin geniş hasarlarında VP hasarına ilişkin somatosensoryel bulgulara VL hasarına ilişkin motor bulgular katılır. Hemiataksi-hemisensoryel kayıp şeklinde ayrı bir laküner sendrom olarak da tanımlanmıştır (Caplan et al. 1988). Motor bulgular başlıca kontrlateral

distoni ve myoklonus şeklindedir. Distoni ağırlıkla hemidistoni şeklinde olabileceği gibi fokal (el) veya segmental (yüz, kol ve el) de olabilir (Lee and Marsden 1994). Eldeki ağır fokal distoniye "thalamik el" adı da verilir. Thalamik lezyonlara bağlı hareket bozukluklarını bildiren bir seride yazarlar başlıca iki tür hareket bozukluğu saptamışlar ve bunlardan ilki olan myoklonik distoniyi Vim ve VLp hasarlarıyla, ikincisi olan aksiyon ve postüral tremoru Vim hasarlarıyla ilişkilendirmişlerdir (Lehericy et al. 2001).

Parkinson hastalığında (PH) nigro-striatal dopaminerjik dezafferantasyon VLa'nın dahil olduğu basit motor devrede hiperaktif bir pallido-thalamik girdi yaratarak VLa'nın tonik olarak inhibe olamasına neden olur. Bu durum da PH'nın hipokinetik klinik sunumunun başlıca sorumlusudur. Tersine Huntington hastalığının (HH) neden olduğu striatal dejenerasyon sonucunda pallidothalamik girdi inhibe olur. Bu durum bu kez VLa'yı tonik olarak disinhibe duruma sokar. VLa hiperaktivitesi ise HH'nin hiperkinetik (kore) klinik sunumundan sorumludur. Subthalamik çekirdek (STN) enfarktlarında ise hasarlanan STN tarafından eksite edilemeyen GPi, D1 dopaminerjik reseptörler kökenli direkt striato-pallidal yolak tarafından inhibe halde tutulduğundan VLa yine disinhibe olur. Bu da STN enfarktları sonrası görülen hiperkinetik fenomen hemiballismusun nedenidir.

Vim Parkinson hastalığına bağlı istirahat tremoru ve esansiyel tremor için stereotaksik cerrahinin de hedefidir.

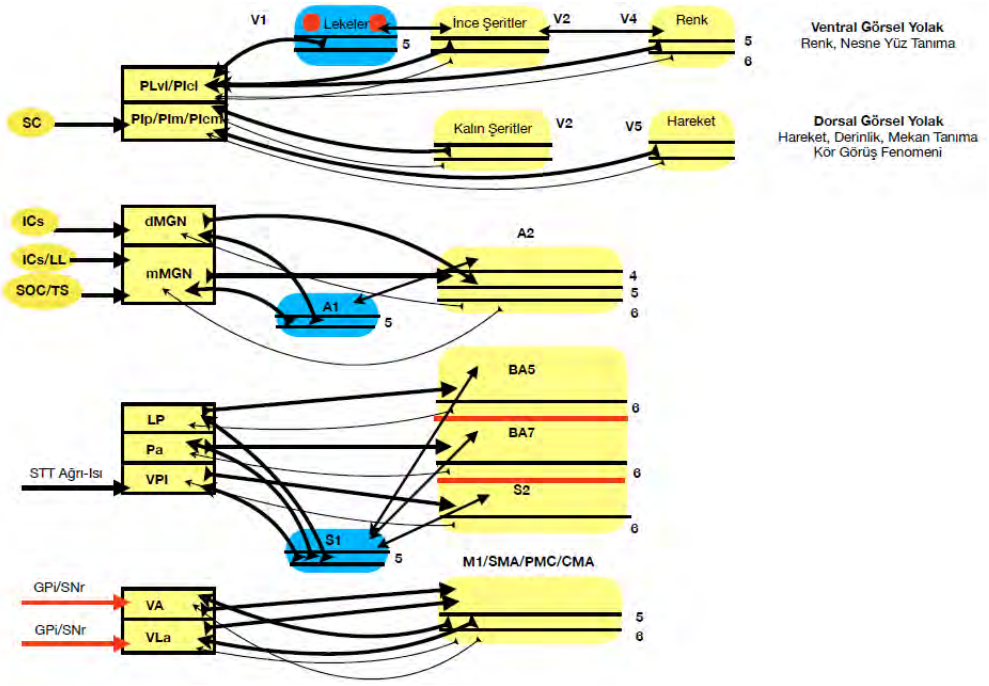
Kortikal unimodal assosiasyon alanlarının çekirdekleri

Mesulam teorisinde primer duysal kortekslerden çıkan kortiko-kortikal sensorifugal ileri besleme yolakları heteromodal asosiasyonalanlarında transmodal entegrasyon için birleşmeden önce, aralarında karşılıklı konuşma olmaksızın modalite-spesifik olarak sinaptik adımlarla ilerlerler. Bu adımlar görsel modalite için en belirgin olacak şekilde spesifik bir modalitenin primer korteksinden onun önce yokuş yukarı unimodal asosiasyon alanlarına daha sonra ise yokuş aşağı alanlarına doğru gider. Bu sensorifugal akış en dışta primer alanın yerleştiği içiçe geçmiş konsantrik halkalarda resmedilebilir (Mesulam 1998). Damasio teorisinde ise transmodal ve intramodal parçalanarak özelleşmiş lokal nöral ağlarda haritalanan duysal yaşantılamanın birleştirilmesindeki ilk adım primer alanla ona bir sinaps uzaklıktaki yokuş yukarı asosiasyon alanı arasındaki bağlantıdır. Örneğin, V1'in 4cα tabakası ile görsel asosiasyon alanının MT bölgesi arasındaki bağlantı hareket algısının, V1 4cβ tabakası ile V4 arasındaki bağlantı renk algısının nöral altyapısıdır. Damasio bu en erken bağlantının işlevsel olarak yaşantılamanın parçacık kayıtlarını taşıdığını söyler (Damasio 1989). Yukarıdaki örnekte renk ve hareket parçacıklarının kayıtlarından sözedebiliriz. Bu parçacıkların birleştirilmesi için bir adım daha ilerlenmesi ve "lokal birleşim bölgelerini" barındıran yokuş aşağı asosiasyon alanlarına ulaşılması gerekir. Damasio terminolojisinde lokal birleşim bölgeleri ilk adımda parçacık kayıtlarını bir "jenerik antite" olarak bağlarlar. Böylelikle bir yüz, cinsiyeti ve emosyonel ifadesiyle tanınabilir olur. Nihayet en yokuş aşağı alanlarda yerleşik lokal birleşim bölgeleri "spesifik antite bağlamak" yeteneğindedirler ve böylelikle bir yüzün aşina mı değil mi, aşina ise kime ait olduğunu tanımak mümkün olur.

Yukarıda da değinildiği gibi her kortiko-kortikal bağlantı birbirleriyle doğrudan ve thalamus üzerinden kortiko-thalamo-kortikal olarak dolaylı olarak bağlıdırlar. Unimodal asosiasyon alanlarının çekirdekleri yukarıda sözedilen modalite-spesifik bilgi işleme için gerekli lokal nöral ağların thalamik bileşenleridir. Bu lokal ağları oluşturan korteks alanlarının her biriyle resiprokal olarak bağlantılıdırlar. Bu bağlantı tarzları, fizyolojik çalışma ilkelerine içrek ritmisiteleriyle katıldıkları nöral ağın senkronizasyonundan sorumlu gibi durmaktadırlar (Shipp 2003). Bir çalışmada görsel bilgi işlemede uyarana özgü gamma bandındaki kortikal nöronal osilasyonlarla, ilgili lokal ağdaki senkronizasyonun lateral pulvinar ile görsel korteks arasındaki etkileşim sonrası oluştuğu gösterilmiştir (Shumikhina and Molotchnikoff 1999). Nöral osilasyon ve senkroniyi thalamik kalsiyum kanalları aracılıklı düşük eşikli patlama ateşlemesinin oluşturduğu düşünülmektedir (Crunelli, Lightowler, and Pollard 1989). Sherman ve Guillery nöral ağlardaki transthalamik enformasyon akımının tümüyle susmamışsa lineer veya non-lineer olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Sherman and Guillery 2013). Lineer enformasyon transferi thalamik nöronların tonik ateşlemesi ile gelen enformasyonun tam bir kopyasının aktarılması

iken non-lineer transfer ise thalamik nöronların fazik patlama ateşlemeleri ile yeni veya beklenmedik bir olayı kortekse bildirmeleridir.

Unimodal asosiasyon çekirdekleri ve ilgili kortikal alanlar arasındaki bağlantısallık Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Unimodal asosiasyon alanlarının çekirdekleri ve lokal ağlar

Unimodal asosiasyon alanlarının çekirdekleri ve bu alanlardaki özelleşmiş bölgeler o modalitenin belli bir atfına ilişkin bilgiyi işlemek üzere lokal ağlar oluştururlar. Örneğin, V1 alanının 4Cβ tabakası, V2 alanının ince şeritleri ve V4 alanı arasında kurulan lokal ağ renk algısından sorumludur. Superior colliculus, V1 4Cα, V2 kalın şeritler ve V5 arasındaki ise hareket algısından ve "kör görüş" fenomeninden sorumludur. Bu çekirdekler her bir thalamo-kortikal hedefin VI. tabakasından resiprokal düzenleyici girdiler alır. Ayrıca bu ağların kortiko-kortikal bağlantılarının transthalamik alternatiflerini temsil edecek şekilde primer korteksler dahil kortikal bileşenlerin V. tabakalarından itici girdiler alırlar. Bu thalamik çekirdeklerin gamma gibi hızlı frekanslardaki osilasyonları bu lokal ağlardaki senkronizasyonu sağlar.

Kısaltmalar: *A1, primer işitsel alan; A2, unimodal işitsel asosiasyon alanı; M1, primer motor alan; S1, primer somatosensorial alan; S2, ikincil somatosensorial alan; CMA, singulat motor alan; PMC, premotor alan; SMA, suplamanter motor alan; V1, primer görsel alan; V2, ikincil görsel alan; V4, görsel asosiasyon renk alanı; V5, görsel asosiasyon hareket alanı; GPi/SNr, internal globus pallidus ve substantia nigra pars reticulata; ICs/LL, inferior colliculus kabuk parçası ve lateral lemniscus; SC, superior colliculus; SOC/TS, superior olivar kompleks ve tractus solitarius; STT, spino-thalamik tractus; LP, letroposterior çekirdek; dMGN/mMGN dorsal ve medial medial genikulat çekirdek; Pa, anterior pulvinar çekirdek; PIcm/PIcl/PIm/PIp, sentromedyan, centrolateral, medyan ve posterior pulvinaris inferior çekirdeği; PLvl, ventrolateral lateral pulvinar çekirdek; VA, ventral anterior çekirdel; VLa, anterior ventrolateral çekirdek; VPI, inferior ventroposterior çekirdek.*

Görsel asosiasyon çekirdekleri-lateral ve inferior pulvinar (PL ve PI)

Görsel asosiasyon korteksiyle ilintili pulvinar çekirdeğin (P) alt sektörleri olan lateral pulvinar (PL) ve inferior pulvinar (PI) birlikte görsel pulvinar olarak da adlandırılır.

Her iki görsel pulvinar da kendi içlerinde farklı bağlantısallık tarzları sergileyen alt sektörlere ayrılırlar. PL'nin dorsomedial sektörü (PLdm) P'nin büyük çekirdeği medial P (PM) gibi heteromodel korteks yapılarıyla karşılıklı bağlantılıdır ve geniş boyutlu nörokognitif ağların yapısına katılır. PL'nin asıl görsel asosiasyon çekirdeği ventrolateral sektörüdür (PLvl). PI ise tümü de görsel kortekslere sınırlı bağlantısallığa sahip, arkadan öne doğru posterior (PIp), medial (PIm), sentromedial (PIcm) ve sentrolateral (PIcl) alt sektörlere ayrılır. PLvl ve onun komşuluğundaki PIcl kontrlateral görsel yarı alanın geniş bir retinotopik haritasını barındırır ve V1, V2 ve V4 ile ventral görsel akım (nesne-yüz ta-

nıma yolağı) yolağı ile bağlantılıdırlar. Diğer üç PI alt sektörü ise MT ile dorsal görsel akım (mekansal tanıma yolağı) ile bağlantılıdır ve beyinsapından SC'den de girdi alırlar (Kaas and Lyon 2007; Wong et al. 2009).

İnsanda seçici hasarlarının klinik sonuçları tanımlanmamıştır.

İşitsel asosiasyon çekirdeği-MGN

Yukarıda sözedildiği gibi MGN hem A1, hem de A2 projeksiyonlarıyla işitme duyusunun gerek primer gerekse de unimodal asosiasyon çekirdeğidir. Ancak yine yukarıda sözedilen alt sektör bağlantısallığına bakarak vMGN primer işitsel çekirdek iken dMGN ve mMGN işitsel asosiasyon çekirdekleridir denilebilir. Her iki çekirdeğin de afferent ve efferent bağlantısallıkları yukarıda primer işitsel çekirdek bölümünde tanımlanmıştır. Ayrıca mLGN'nin efferentlerinin, intralaminar çekirdeklere benzer şekilde başlıca kortikal I. tabakada sonlandıkları da vurgulanmalıdır (Jones 1985).

İnsanda seçici hasarlarının klinik sonuçları tanımlanmamıştır.

Somatosensorial asosiasyon çekirdekleri-VPI, LP ve Pa

Primat beyninde somatosensoryel asosiasyon korteksini oluşturan BA5 ve BA7a'nın başlıca thalamik girdileri leteroposterior (LP) ve anterior pulvinar (Pa) çekirdekler kökenlidir. Bu iki çekirdeğin kortikal efferentleri, Pa kökenli olanlar daha anterior, LP olanlar daha posterior olacak şekilde organize oluyorlar gibi durmaktadır (Jones, Wise, and Coulter 1979). Yukarıda sözedildiği gibi STT ile taşınan ağrı-ısı, VPI'den insanda BA 40'ın dorsaline karşılık gelen S2'ye S1'i atlayarak doğrudan bağlanırlar.

VPI hasarları karşı beden yarısında ağrı-ısı duyusunun kaybı (hemihipoaljezi) ile sonuçlanır. İnsanda seçici hasarlarının klinik sonuçları tanımlanmamıştır.

Motor asosiasyon çekirdeği-vla, ventral anterior çekirdek (VA)

Yukarıda primer motor alan çekirdeği bölümünde VL tanımlanırken VPi/SNr kökenli inhibitör girdilerin anterior sektöre (VLa) ulaştıktan sonra motor asosiasyon korteksinin mediale kıvrılan bölümü olan SMA ile bağlantılandığını, serebellum derin çekirdekleri kökenli girdilerin ise bir bölümünün VLp'nin ventral bölümüne giderek ordan M1'e ulaştığını ama diğer bir bölümünün ise Olszewski'nin VLp içinde Alan X olarak ayrı bir sektör olarak adlandırdığı anteromedial bölümüne ulaştıktan sonra lateral motor asosiasyon korteksi olan premotor alanla bağlantılandığı söylenmişti. M1'e serebellar girdilerin rostral derin çekirdekler, premotor alana ise kaudal derin çekirdekler kökenli olduğuna yönelik bir çalışma vardır (Schell and Strick 1984). Ventral anterior çekirdeğin (VA) lateral magnoselüler sektörü (l-VAmc) yine GPi/SNr girdileri alır ve kortekste frontal göz alanıyla (FEF) bağlantılanarak okülomotor fronto-striatal devrenin thalamik bileşenini oluşturur (Alexander, Crutcher, and DeLong 1990). Fronto-striatal devrelerde parvoselüler VA (VApc), MDpc ile birlikte dl-PFC, medial magnoselüler VA (m-VAmc), MDmc ile birlikte OFC devrelerinin bileşenleridir. VA genel olarak FEF yanısıra pre-SMA, rostral CMA (CMAr) ve rostral PM (PMr) ile karşılıklı ilişkilidir (McFarland and Haber 2002). Yukarıda sözedildiği gibi bu bağlantısallığıyla motor çıktı hiyerarşisinde "rostral kognitif motor" sistemi oluşturur.

İnsanda seçici hasarlarının klinik sonuçları net bir şekilde tanımlanmamış olsa da okülomotor devredeki kritik rolü nedeniyle sakkadik göz hareketlerinde bozukluğa neden olacağı düşünülebilir.

Geniş boyutlu nörokognitif ağların thalamik çekirdekleri

Geniş boyutlu nörokognitif ağların üst merkezlerinin yerleşik olduğu kortikal heteromodal asosiasyon alanları limbik ve paralimbik alanların kortiko-thalamo-kortikal bağlantılarının thalamik istasyonları bu çekirdeklerdir. Bunlar thalamusun da en büyük boyutlu çekirdekleri MD, PM, ve AG'dir. VA ve III. ventrikül sınırında ince bir şerit olarak sıralanan orta hat grup çekirdekleri de (OG) burda sınıflandırılmalıdır.

Unimodal asosiasyon çekirdekleri ile kortekste Mesulam'ın en dış dört konsantrik halkasında yerleşik, primer alandan sensori-fugal akım boyunca birbirlerine en fazla üç sinaps uzaklıkta bulunan

modalite-spesifik lokal ağların senkronizasyonları Damasio'ya göre yüz tanıma gibi spesifik-antite bağlamayı mümkün kılmaktaydı. Modalite-spesifik ağlar lokal birleşim bölgelerinde ("local convergence zones") parçacık kayıtlarından ("fragment records") antite bağlamayı ("entity binding") yapabilirlerken, en içteki 5. ve 6. konsantrik halkada yerleşik non-lokal birleşim bölgeleri jenerik ve spesifik antitelerden multi-modal eşzamanlı yaşantılar olarak olay bağlama ("event binding") yeteneğindedirler. Heteromodal asosiasyon ve limbik çekirdekler bilinçli fenomenal yaşantı için gerekli olan bu transmodal bağlanmanın mümkün olduğu geniş boyutlu nörokognitif ağların senkronizasyonu görevini üstlenirler. Düşük (delta, teta ve alfa) ve yüksek (beta ve gamma) frekanslı nöral osilasyonlar, ilki geniş boyutlu, ikincisi lokal ağların olmak üzere, kortikal bileşenlerinin kesinlikli zamansal korelasyonlarını sağlayan temel mekanizmadır (von Stein and Sarnthein 2000).

Anterior heteromodal alan çekirdeği-medio-dorsal çekirdek (MD)

Frontal lobun rostral parçası olan heteromodal granüler prefrontal korteks (PF) bütün alt alanlarıyla MD'nin alt alanlarıyla büyük ölçüde resiprokal olarak bağlantılıdır.

Kemiricilerde medial, santral ve lateral olarak üç sektöre ayrılan MD primatlarda da bu sınıflamayı koruyarak histolojik özellikler ve bağlantısallık tarzlarına göre daha da alt sektörlere ayrılır (Mitchell 2015; Mitchell and Chakraborty 2013). Medial sektör büyük hücreleri ile karakterizedir ve magnoselüler MD (MDmc) adını alır. MDmc primatlarda lateralinde iyi myelinli bir pars fibrosa (pf-MDmc) ve medialinde myelinden zayıf bir pars mediana (pm-MDmc) şeklinde ikiye ayrılır. Santral MD de primatlarda iki alt sektöre ayrılır. En dorsalde, kaudal kutuba doğru ilerleyen, myelinden ve neuropilden fakir bir büyük hücreli sektör MD caudo-dorsalis (MDcd) adını alır. MDcd'nin ventralindeki santral MD ise küçük hücrelerden oluşan parvoselüler alt sektördür (MDpc) ve MDpf gibi yoğun biçimde myelinizedir. MD ile intralaminar çekirdekler arasındaki sınırı lateral MD yapar. Paralamellar MD (MDpl) adı da verilen lateral MD primatlarda daha rostraldeki pars multiformis ve daha ventraldaki pars densocellularis olarak iki alt sektöre ayrılır.

pf-MDmc, orbito-frontal korteksin (OF) frontopolar bölgesi (BA 10), santral ve lateralindeki BA 11, 12 ve rostral 13. alanlarla resiprokal bağlantılıdır. Aynı zamanda, ventrolateral PFC (BA 12, 45/47), dorsal anterior singulat girus (dACC), basolateral amygdala, piriform korteksten girdiler alır. Ventral pallidumdan (VP) GABA-erjik, periakuaduktal gri madde (PAG) ve ventral tegmental alandan (VTA) DA-erjik girdiler alır. MDpc ile birlikte thalamusun en yoğun DA-erjik girdileri bu alt sektöredir (Melchitzky, Erickson, and Lewis 2006).

pm-MDmc ise OF'nin kaudal ve medial alanlarıyla, agranuler insula (Ia) ile ve BA 13 ve 14. alanların kaudal bölümleriyle resiprokal bağlantılıdır. Aynı zamanda dACC, basolateral amygdala, piriform korteksten bağlantılar alır. GABA-erjik girdileri VP, DA-erjik girdileri limbik orta hat çekirdekleri gibi hipothalamik DA-erjik hücre grupları (A13-15) kaynaklıdır (Sanchez-Gonzalez et al. 2005). Bu bağlantısallık tarzı ile dikkat çekerlik ağının ("salience network" - SN) thalamik bileşeni olabilir.

MDcd medial PF'nin BA 14, anterior singulat korteksin (ACC) BA 24 ve 32. alanlarıyla resiprokal bağlantılıdır (Ray and Price 1993). Bu bağlantısallık tarzıyla olağan durum ağının ("default mode network" -DMN) anterior majör düğümünün thalamik bileşeni olabilir.

MDpc dorsolateral PF (dlPF) alanları BA 9 ve 46 ile BA 10 ve 8 ile resiprokal olarak bağlantılıdır. Ayrıca, GPi, VTA, PAG ve beyinsapından girdiler alır. Bu bağlantısallık tarzı ile yürütücü kontrol ağının ("executive control network" - ECN) thalamik bileşeni olabilir. ECN yürütücü işlevler ve çalışma belleğinden sorumludur.

MDpl başlıca heteromodal anterior FEF ve dlPF ile resiprokal olarak bağlantılıdır. Ayrıca, GPi, VTA ve SC'den girdiler alır. Bu bağlantısallık tarzı ile dorsal dikkat ağının ("dorsal attention network" -DAN) (Vossel, Geng, and Fink 2014; Fox et al. 2006) anterior yapılarının senkronizasyonuna katılan thalamik çekirdek olabilir.

MD kökenli thalamo-kortikal projeksiyon tüm TRN'ye akson kollateralleri gönderir ve TRN'nin tümünden girdiler alır. Bu durum TRN'nin sadece alt bölümleriyle bağlantı kuran diğer tüm thalamik çekirdeklerden farklıdır. Benzer şekilde PFC VI. tabaka kökenli kortiko-thalamik projeksiyonlar da TRN'nin tümüne akson kollateralleri verir. Bu benzersiz bağlantı tarzı MD'nin tüm diğer thalamik çekirdekleri TRN üzerinden denetlemesini sağlar (Zikopoulos and Barbas 2006).

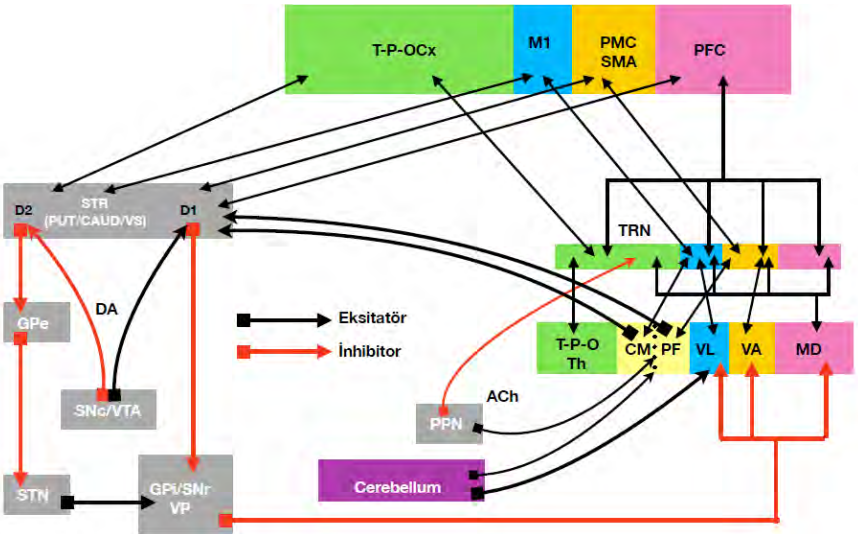
MD, VA ve VL çekirdekleri tanımlanan bu bağlantısallıklarıyla GPi/SNr girdisi alan yegane çekirdeklerdir ve frontal lobun tümüyle ilişkilidirler. Böylelikle frontal lob çekirdekleri olarak da adlandırılırlar **(Şekil 4)**. Sol frontal lob ve onun thalamik ve striatal bağlantıları, dile ilişkin geniş boyutlu nörokognitif ağın, düşüncelerin gramer kurallarına uygun biçimde dizilenmesi ve konuşma çıktısı olarak ifade edilmesinden sorumlu anterior bileşenlerini içerir.

Tüm MD'nin arteryel beslenmesini sağlayan PmA tıkanmaları yukarıda sıralanan çok sayıda varyasyon dolayısıyla bilateral medyan thalamik enfarkta neden olduğunda uyanıklık kusuru ile sunulur. "Coma vigil" veya "hipersomnolans" adları da verilen, bilinç bulanıklığının genellikle dalgalanma gösterdiği bu akut dönem günlerden haftalara kadar sürebilir. Sonrasında hasta genellikle sekel olarak kalıcı olan ve "thalamik demans" olarak da adlandırılan kronik apatik bir duruma evrilir. TtA alanını da içeren, özellikle sol unilateral enfarktlardan sonra sekel olarak kalıcı olabilen apati ve amnestik durum birlikte görülür. Hasta konfabulasyonlar sergileyebilir. Bu takdirde tablo tiamin eksikliği sonrası ortaya çıkan Wernicke-Korsakoff sendromunun Korsakoff bileşenine benzer. Korsakoff sendromu AG itici girdilerinin subkortikal kökeni olan hipothalamik mamiller cisimcikler ve MD'lerin hasarı sonucu gelişir ve apati, amnestik durum ve konfabulasyonlar tipiktir. İzole unilateral MD hasarı apatik durum ile sonlanır (Schmahmann 2003). Sol MD hasarları ile birlikte sol VL/VA hasarları "thalamik afazi" ile sonuçlanabilir. Bu çekirdeklerin birlikte veya izole hasralarından sonra anlamanın göreli olarak korunduğu, anomi, konuşma çıktısında ve akıcılıkta azalma, verbal parafazilerle karakterize afaziler görülebilir (Barbas, Garcia-Cabezas, and Zikopoulos 2013).

Parkinson hastalığında nigro-striatal DA-erjik eksikliğin yukarıda sözedildiği gibi basit motor devreyi etkilemesi VLa'nın tonik inhibisyonuyla hastalığın bilinen hipokinetik motor belirtilerine sebep olur. DA-erjik girdisini yine nigrostriatal yolaktan alan diğer paralel devreler olan dorsolateral ve orbitofrontal devrelerdeki DA-erjik eksiklik ise sırasıyla MDpc ve MDmc'nin tonik inhibisyonuna neden olur ve hastalıkta temel kognitif bozukluk olan yürütücü bozukluk sendromunun sorumlusu olabilir. DA-erjik girdisini VTA'dan alan limbik devre ise Parkinson hastalığında kullanılan DA-erjik replasman tedavisi nedeniyle DA-erjik aşırı uyarımla karşı karşıya ve bu nedenle VP'si tonik olarak inhibe, buna karşılık MDpm'si tonik olarak disinhibe durumdadır. Dopamin disregülasyon sendromunun impulsivite-disinhibisyonla karakterize sosyal kognitif bozuklukları ağdaki bu denge değişikliğinin sonucudur (Cilia et al. 2014).

Fatal insomnia (FI) familyal (FFI) ve sporadik (sFI) formlarıyla nörodejeneratif bir ender prion hastalığıdır. Patolojik prion proteini (PrPSc) birikimi başlıca thalamusa sınırlıdır ve iki yanlı MD'ler ile antero-ventral çekirdeği hasarlar (Lugaresi et al. 1998). Klinik sunum uykusuzluk, otonom hiperaktivite ve serebellar motor bulgular ile karakterizedir. Aynı triad bir otoimmun ansefalit olan Morvan sendromu ve alkol yoksunluk sendromu olan delirium tremenste de görülür ve üçü birlikte agrypnia excitata (AE) sendromları şemsiyesi altında sınıflanırlar (Lugaresi and Provini 2001). AE'deki uykusuzluk (agrypnia) yavaş dalga uykusunun ("short wave sleep"-SWS) tümden kaybı (SWS fizyolojik özellikleri olan uyku iğcikleri, K kompleksleri ve delta aktivitesinin kaybı) ve günlük ritmin uyanıklık, ve evre I non-REM uykusu arasında dalgalanmasıdır; REM uykusu kaybolmasa da çok kısa sürelidir ve evre I non-REM içine karışır (Provini 2013). SWS'nin tümden kaybolmasına rağmen evre I'in sebat etmesi bu uyku evresinin non-REM içine dahil edilmesini tartışmalı hale getirmiştir (Montagna 2005). Bu FDG-PET ile göreli korunmuş kortikal metabolizmaya karşın belirgin iki yanlı thalamik hipometabolizma FI için tanı koydurucudur (Perani et al. 1993). Mutasyon taşıyan iki FFI olgusunda thalamik hipometabolizma hastalığın ilk klinik belirtilerinden 12-21 ay önce ortaya çıkmıştır (Cortelli et al. 2006).

Şizofreni, otizm, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, bağımlılık gibi kompleks psikiyatrik, gelişimsel bozuklukları da MD'nin de dahil olduğu nöral ağlardaki, özellikle de dikkat çekerlik ağındaki anormal bağlantısallıkla açıklama çabaları son zamanlarda yoğunlaşmıştır (Peters, Dunlop, and Downar 2016; Ouhaz, Fleming, and Mitchell 2018).



Şekil 4: Kortiko-Striato-Pallido-Thalamo-Frontal döngü

Striatum, neo ve ventral parçalarıyla bütün korteksten girdi alıp, basal ganglianın çıkış kapısına (GPi/SNr veya VP) tek sinapslık direkt yolaktan veya multisinaptik indirekt yolaktan ulaşır. SNc/VTA kökenli striatal dopaminerjik innervasyonun direkt yolak başlangıcındaki D1 reseptörlerine eksitatör, indirekt yolak başlangıcındaki D2 reseptörlerine inhibitör etkisi olduğundan, direkt yolak baskınlığı GPi/SNr'yi inhibe, indirekt yolak baskınlığı eksite eder. GPi/SNr kökenli inhibisyonun kalkması (ilk durumda) thalamik hedefi disinhibe, artması (ikinci durumda) inhibe eder. Huntington hastalığı gibi hiperkinetik (ilk durum) ve Parkinson hastalığı gibi hipokinetik (ikinci durum) motor fenomenler bu şekilde açıklanabilir. Striatum bütün korteksten girdi alsa da pallido-thalamik yolaklar frontal lob çekirdekleri olan VL/VA/MD'de sonlanıp, sadece frontal lobtaki hedeflerine ulaşarak döngüleri kapatırlar. Bütün thalamik çekirdekler kortikal hedeflerine doğru ilerlerlerken TRN'de kendilerine ait sektörlere akson kollateralleri verirler. MD sadece kendine ait TRN sektörüne değil TRN'nin tüm sektörlerine akson kollateralleri gönderir. Benzer şekilde tüm kortiko-thalamik resiprokal girdiler, TRN'de sadece kendilerine ait sektörlere akson kollateralleri verirken, PFC TRN'nin tümüyle bağlantılıdır. Kolinerjik PPN innervasyonu intralaminar çekirdekleri ve bu arada thalamo-striatal bağlantının kökeni CM/PF'i eksite ederken, TRN üzerinde inhibitör etki gösterir.

Kısaltmalar: *ACh, asetilkolin; DA, dopamin; CM/PF, sentromedyan ve parafasiküler çekirdekler; MD, medyodorsal çekirdek; T-P-O Th, temporo-pariyeto-oksipital kortekslerin thalamik çekirdekleri; TRN, thalamik retiküler çekirdek; VA, ventral anterior çekirdek; VL, ventrolateral çekirdek; M1, primer motor korteks; PMC, premotor korteks; PFC, prefrontal korteks; SMA, suplamanter motor alan; T-P-O CX, temporo-pariyeto-oksipital korteksler; GPe, eksternal globus pallidus; GPi/SNr, internal globus pallidus ve substantia nigra pars reticulata; SNc, substantia nigra pars compacta; PUT/CAUD/VS, putamen, kaudat çekirdek ve ventral striatum; STN, subthalamik çekirdek; VTA, ventral tegmental alan; PPN pedinculopontin çekirdek.*

Posterior heteromodal alan çekirdeği-medial pulvinar (PM)

Medial pulvinar çekirdek (PM), MD ile birlikte thalamusun en büyük çekirdeğidir. Primatlarda, özellikle de insanda benzersiz bir şekilde büyümüştür. Yukarıda sözedildiği gibi lateral pulvinarın dorsomedial sektörü (PLdm) de PM gibi heteromodal asosiasyon alanları ile bağlantılıdır ve burda PM ve PLdm birlikte değerlendirilecektir. PM bağlantısallığı açısından medial (PMM) ve lateral (PML) sektörlere ayrılır. PLdm, posterior parietal korteks (PPC) ve dlPFC ile karşılıklı bağlantılıdır. PML, caudal superior temporal sulcus (cSTS), inferior temporal girus, insula ve posterior singulat korteks (PCC) ile PMM ise PCC, dlPFC, OFC, rostral STS (rSTS) ve amygdala ile karşılıklı bağlantılıdır (Benarroch 2015). İnsanda ayrıca hipokampus, parahipokampal girus (PHG) ve temporal kutup (TP) ile işlevsel bağlantısallığı gösterilmiştir (Rosenberg et al. 2009). Bu bağlantısallık tarzları PLdm'yi bilateral hemisferik temsile sahip "dorsal dikkat ağı (DAN)", PM sektörlerini ise sağ hemisfer baskınlığı gösteren "ventral dikkat ağı (VAN)" ile ilintili thalamik bileşenler olduğunu düşündürmektedir. Majör düğümleri FEF ve intra-parietal sulcus (IPS) olan DAN kontrlateral mekanda dikkati çeker bir uyarana cevabın ha-

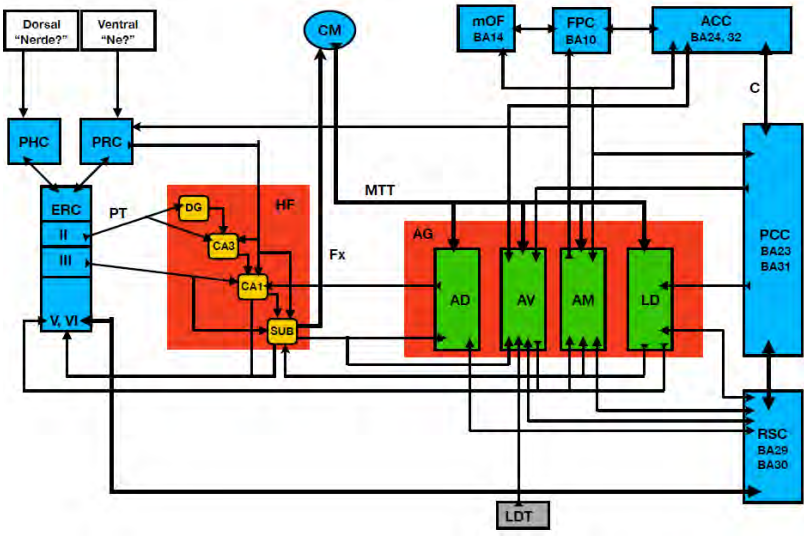
zırlanması sırasında aktifken, çekirdek yapıları temporo-parietal birleşim (TPJ) ve ventro-lateral PFC (vlPFC) olan VAN kontrlateral mekanda beklenmedik bir dikkate değer uyaranın belirmesiyle aktiflenir (Vossel, Geng, and Fink 2014). Bu çekirdekler PPT ve LDT'den kolinerjik girdiler de alırlar.

Sol PM'nin posterior dil ağının, sağın ise mekansal dikkat ağının senkronizasyonundaki rolleri vasküler hasarları sonrasında bu işlevlerinin akut olarak bozulmalarını yansıtan klinik tablolarda ortaya çıkar. Yukarıda sözedildiği gibi PM mPChoA'dan beslenir. Bu arterin sol tarafta tıkanması adlandırma ve anlamanın bozulduğu, spontan konuşmada semantik parafazilerin izlendiği bir posterior afazi tablosua neden olur (Crosson 2013). Sağ taraf mPChoA tıkanması ise sol kontrlateral mekan ihmaline neden olur (Benarroch 2015).

Status epilepticus MRG'de tek veya iki yanlı pulvinar yüksek sinyale neden olabilir; özellikle tedaviye dirençli olgularda bu sinyal değişikliği kalıcı olabilir (Hernandez-Lain et al. 2013; Ohe et al. 2014). MRG ile pulvinarda sinyal değişiklikleri yeni varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığı, paraneoplastik ansefalit ve Fabry hastalığında da görülebilir (Benarroch 2015). Lewy cisimcikli demans olgularında PM ile ilişkilendirilebilecek traktografi ve MR spektroskopi bulguları bir çalışmada dikkat dalgalanmalarıyla (Delli Pizzi et al. 2015), bir diğerinde hallusinasyonlar ile (Delli Pizzi et al. 2014) ilişkilendirilmiştir. Şizofreni ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi dikkat bozukluğunun ön planda olduğu psikiyatrik hastalıklarda da pulvinar tutulumu ileri sürülmüştür (Benarroch 2015).

Paralimbik çekirdekler-anterior grup (AG)

Yukarıda belirtildiği gibi, IML'nin thalamusun antero-dorsalinde yaptığı "Y" çatallanmasının önünde anterior grup (AG) çekirdekleri oluşturan üç çekirdek, antero-ventral (AV), antero-medial (AM) ve antero-dorsal (AD) çekirdekler bulunur. "Y" çatalının dışında, lateralde ve VA'nın superiorunda yeralan latero-dorsal çekirdek (LD) de benzer bağlantısallık tarzı nedeniyle genellikle AG'ye dahil edilir. AG, episodik belleğe ilişkin geniş boyutlu nörokognitif ağ olan Papez devresinin bütün kortikal bileşenlerinin transthalamik yolunu temsil eder ve bu rolüyle bütün ağın senkronizasyonu görevini üstlenir. Papez devresi, perirhinal korteksten (PRC) inferotemporal olarak gelen ventral nesne ve yüz bilgisini, parahipokampal korteksten gelen dorsal mekan bilgisini alan entorhinal korteks (EC) ile başlar. EC'nin II. tabakasından çıkan perforan yolak (PT) aracılığıyla dentat girusa (DG) bağlanılarak hipokampal formasyona (HF) girilmiş olur. HF entrensek döngüsünde DG, cornu ammonis 3. sektörüne (CA3) yosunsu lifler, CA3 CA1'e Schaffer kollateralleri aracılığıyla bağlıdır. CA1 subiculuma (SUB) bağlanır. SUB ise bir yandan EC'nin derin tabakalarına bağlanarak HF'nin polisinaptik "indirekt" döngüsünü kapatır, diğer yandan geniş Papez devresini başlatacak şekilde HF'yi hipothalamik mamiller cisimcikler (CM) ile bağlayan forniksi verir. HF içinde indirekt yolak üzerindeki ara istasyonları atlayan ve SUB'a daha hızlı ulaşan daha "direkt" yolaklar da vardır. PT'den bir akson kollaterali DG'yi atlayarak doğrudan CA3'e bağlanır. PT'den bağımsız, EC III. tabaka kökenli başka bir entrensek bağlantı CA1 ve bir akson kollaterali ile SUB ile doğrudan bağlantılıdır. PHC kökenli mekan bilgisi zorunlu olarak indirekt polisinaptik yolağı dolaşırken, PRC kökenli nesne-yüz bilgisinin direkt yolları da seçebilecek bağlantısallık tarzına sahiptir (O'Mara 2005). İndirekt yolağın yenilik bilgisini işlemek üzere "örüntü ayrıştırma", direkt yolakların ise aşina bilgiyi işlemek üzere "örüntü tamamlama" yaptığı söylenebilir (Wilson et al. 2006). AG, HF çıktılarını bir ölçüde doğrudan aldığı gibi başlıca CM kökenli mamillothalamik tractus (MTT) aracılığıyla dolaylı olarak da alır. Papez devresinin daha ileri istasyonları olan posterior singulat korteks (PCC, BA 23, 31), retrosplenial korteks (RSC, BA 29, 30) ile de karşılıklı bağlantılıdır. RSC, EC'nin derin tabakalarına bağlanarak Papez devresini de kapatmış olur. AV LDT'den kolinerjik girdiler alır. RSC ayrıca PFC ile (başlıca BA 46, 9, 10 ve 11) yoğun bağlantılara sahiptir (Kobayashi and Amaral 2007). RSC-PFC bağlantısallığı, RSC ve PCC'nin MDmc ve MDpc bağlantısallığı (Aggleton et al. 2014) ile birlikte değerlendirildiğinde, oluşan bu kesişen lokal ağın çalışma belleği ve karar vermeye episodik bellek katkısı olduğu düşünülebilir. AG'yi oluşturan çekirdeklerin ayırıcı bağlantısallık tarzları **Şekil 5**'de gösterilmiştir.



Şekil 5: Entrensek hipokampal formasyon ve geniş papez devresi döngüleri ve paralimbik çekirdekler

Multimodal kortekslerde işlenen mekan bilgisi PHC, nesne ve yüz bilgisi PRC aracılığıyla ERC'nin PT çıktısı olan II. tabakasına taşınır. PT HF içinde multisinaptik indirekt yolu başlatır. ERC'nin III. tabakasından HF'nin ileri duraklarına, bu arada son durağı olan SUB'a doğrudan bağlantılar vardır (direkt yol). PHC değil ama PRC'nin direkt yol duraklarına doğrudan bağlantıları bulunur. SUB bir yandan ERC'nin alt tabakalarıyla bağlantılıdır, diğer yandan kendisini CM'ye bağlayacak olan Fx'in kökenidir. AG içinde AD ve AV SUB'dan direkt afferentler alırken AM ve AD resiprokal olarak SUB ile bağlantılıdır. MTT CM'yi AG ile bağlantılandırır. Tek tek AG çekirdekleri Papez devresi dışında kalan MDmc ile ilişkili orbital ve medial PF, ACC ile tek yönlü veya resiprokal bağlanırlar. Papez devresi PCC ve RSC ile devam eder. Özellikle RSC'nin tek tek bütün AG çekirdekleriyle yoğun resiprokal bağlantıları vardır. RSC, ERC ile doğrudan ve PHC ile bağlanarak Papez devresini kapatır. AG'ini theta frekansında osilasyonları bütün devrenin senkronizasyonunu sağlar. AV LDT'den kolinerjil girdiler alır. Jankowski ve ark'ları ile O'Mara'dan uyarlanmıştır (Jankowski et al. 2013; O'Mara 2005).

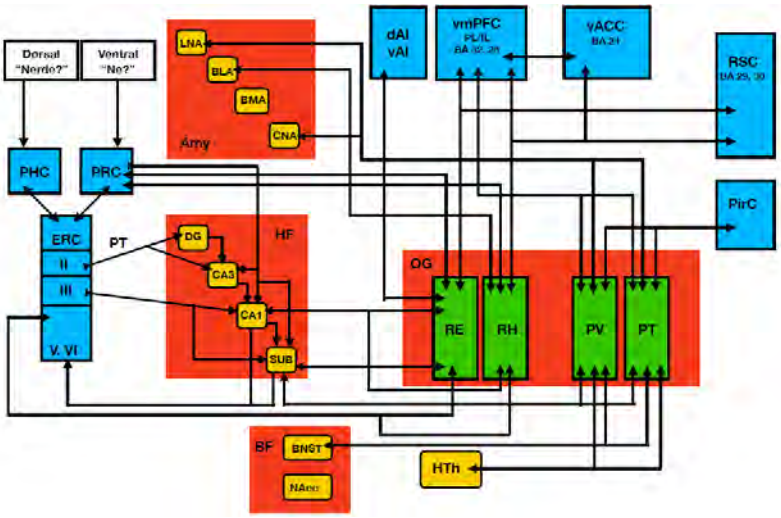
Kısaltmalar: *AD, antero-dorsal çekirdek; AG, anterior grup çekirdekler; AM, antero-medial çekirdek; AV, antero-ventral çekirdek; LD, latero-dorsal çekirdek; CA1 ve CA3, cornu ammonis 1. ve 3. sektörleri; DG, dentat girus; SUB, subiculum; HF, hipokampal formasyon; ACC ve PCC, anterior ve posterior singulat korteks; CM, corpus mamillare; ERC, entorhinal korteks; PHC, parahipokampal korteks; PRC, perirhinal korteks; mOF, medial orbito-frontal korteks; FPC, fronto-polar korteks; RSC, retrosplenial korteks; LDT, latero-dorsal tegmental çekirdek; C, cingulum; Fx, fornix; MTT, mamillo-thalamik traktus; PT, perforan traktus.*

Yukarıda sözedildiği gibi AG, PComA kökenli TtA'dan beslenir. Bu arterin tıkanması ağırlıkla materyel-spesifik bir amnestik durumla (sol tarafta verbal, sağ tarafta görsel) sonuçlanır (Ghika-Schmid and Bogousslavsky 2000). AG'nin de dahil olduğu episodik bellek nörokognitif ağı en erken dönemlerinden itibaren Alzheimer hastalığının (AH) nöropatolojik süreçlerine yatkınlık gösterir. Mesulam, AH'de nörofibriler yumakların (NFY) zamansal-mekansal ilerleyişini açıklamak için "nöroplastisite yetmezliği" teorisini ileri sürdü (Mesulam 1999). Bu teoriye göre AH'nin risk faktörleri fosforile tau proteininin desfosforilizasyonunu beynin en yüksek plastisite potansiyeli taşıyan ve dolayısıyla en fazla fosforilizasyon görülen alanlarından başlayarak bozar. Patolojik olarak hiperfosforilize tau (fosfo-tau) oligomerleşerek birikme ve biriktikleri nöronları öldürme eğilimindedir. EC'den başlayan tau nörodejenerasyonu transsinaptik olarak yavaş yavaş ilerleyerek HF ve Papez devrelerini istila eder. Yıllara yayılan bu ilerleyiş AH'nin "hafif kognitif bozukluk" ("mild cognitive impairment" -MCI) evresine karşılık gelir ve seyri içinde AG'yi de tutar. Braak ve Braak intrathalamik olarak özellikle anterior nükleer komplekste, en yoğun olarak da AV'de NFY'lerin varlığını saptamışlardır (Braak and Braak 1991). Yakın tarihlerde AH'nin diğer patolojik birikintisi amiloid plakların (AP) DMN yapılarına yatkınlık gösterdiği, bu yatkınlık dolayısıyla DMN bağlantısallığındaki azalmanın daha preklinik evrede başladığı, hatta APOE ε4 taşıyıcılarında PET ile gösterilebilir bir amiloid yükü veya BOS'ta Aβ42 azalması olmadan dahi görüldüğü ve bu yatkınlığın muhtemel nedeninin DMN'nin çekirdek yapılarının yerleştiği orta hat yapılarının yüksek glikoliz talepleri olabileceği ileri sürüldü (Sheline and Raichle 2013; Sheline, Morris, et al. 2010; Sheline, Raichle, et al. 2010). DMN'nin posterior majör bileşeni olan PCC ve RSC (Greicius et al. 2003) AG ile olan yoğun karşılıklı bağlantıları intrathalamik AP birikimini

de açıklayabilir (Braak and Braak 1991). Yakın tarihli bir derlemede Aggleton ve arkadaşları AH'nin erken tanısı için limbik thalamusa odaklanmanın önemini vurgulamışlardır (Aggleton et al. 2016). Bir çalışmada TDP proteinopatisi gösterilen semantik varyant primer progresif afazi ve davranışsal varyant fronto-temporal demans olgularında da anterior thalamik atrofi ve bunun demans şiddetiyle korelasyonu gösterilmiştir (Tan et al. 2014).

Limbik çekirdekler-orta hat grup (OG)

Thalamusun en medialinde, III. ventrikül duvarı komşuluğunda ince bir hat şeklinde dizilen dört adet çekirdek, paraventriküler (PV), paratenial (PT), rhomboid (RH) ve reuniens (RE) çekirdekleri orta hat grup çekirdekleri (OG) oluşturur. "Limbik çekirdekler" terimi burda sadece limbik yapılara sınırlı bağlantısallık tarzları dolayısıyla OG için kullanılmaktadır. Bu terimin yaygın kullanımı OG ile birlikte, ekstra-limbik yapılar yanısıra limbik yapılarla da bağlantılı diğer çekirdekler olan AG, MDmc ve CM'yi de içerir. RE ve RH başlıca HF ve mPFC, PV ve PT başlıca amygdala, nucleus accumbens (NAcc) ve kortekste vmPFC'nin sınırlı bir parçası prelimbik (BA 32) ve infralimbik (BA 25) alanlar ile bağlantılıdır (Vertes, Linley, and Hoover 2015). Bu bağlantısallık tarzları RE/RH'nin başlıca karar verme davranışı ile episodik bellek ile ilişkilendiren, DMN'nin anterior yapılarıyla örtüşen bir lokal ağın senkronizasyonunu yaparken PV/PT'nin ödül, bağlanma, bağımlılık davranışlarına ilişkin diğer bir limbik lokal ağın senkronizasyonuna katıldığını düşündürmektedir. Özellikle PV'nin hipothalamik suprakiazmatik çekirdekle olan bağlantısı onu uyku/uyanıklık diurnal ritmini düzenleyen nöral ağın thalamik bileşeni yapmaktadır (Colavito et al. 2015). OG bağlantısallığı **Şekil 6**'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Limbik orta hat çekirdeklerinin bağlantısallığı

Aralarındaki bazı nüanslarla birlikte bağlantısallıkları açısından RE ve RH birlikte, PV ve PT birlikte gruplanabilirler. RE/RH başlıca HF ve vmPFC arasında bir lokal ağa hizmet ediyor gibi görünmektedir. PV/PT ise amygdala, vmPFC ve hipothalamus ile bir lokal ağ kurmaktadır.

Kısaltmalar: *Amy, amygdala; BLA, basolateral amygdala; BMA, basomedial amygdala; CNA, amygdala santral çekirdeği; LNA, amygdala lateral çekirdeği; BF, basal önbeyin; BNST, stria terminalis yatak çekirdeği; NAcc, nucleus accumbens; HF, hipokampal formasyon; CA1 ve CA3, cornu ammonis 1. ve 3. sektörleri; DG, dentat girus; SUB, subiculum; HTh, hipothalamus; OG, orta hat çekirdekleri; PT, paratenial çekirdek; PV, paraventriküler çekirdek; RE, reunians çekirdek; RH, rhomboid çekirdek; dAI ve vAI, dorsal ve ventral anterior insula; ERC, entorhinal korteks; PHC, parahipokampal korteks; PRC, perirhinal korteks; PirC, piriform korteks; RSC, retrosplenial korteks; vACC, ventral anterior singulat korteks; vmPFC, ventromedial prefrontal korteks; IL, infralimbik korteks; PL, prelimbik korteks.*

Yaygın projeksiyon sistemi-intralaminar çekirdekler (IL)

İntralaminar çekirdekler (IL) thalamusu medial, lateral ve anterior olarak üçe ayıran internal meduller lamina (IML) içinde yerleşiktir. Önde yeralan üç küçük çekirdek IL'nin anterior grubunu (ILa) oluşturur: medial santral (mC), parasantral (pC) ve lateral santral (latC) çekirdekler. Arkada yeralan irice iki çekirdek ise posterior gruptur (ILp): centromedian (Cm) ve parafasciculer (Pf) çekirdekler. ILa tüm thalamo-kortikal hedeflerle bağlantılıyken, ILp thalamusun thalamo-striatal projeksiyonlarını

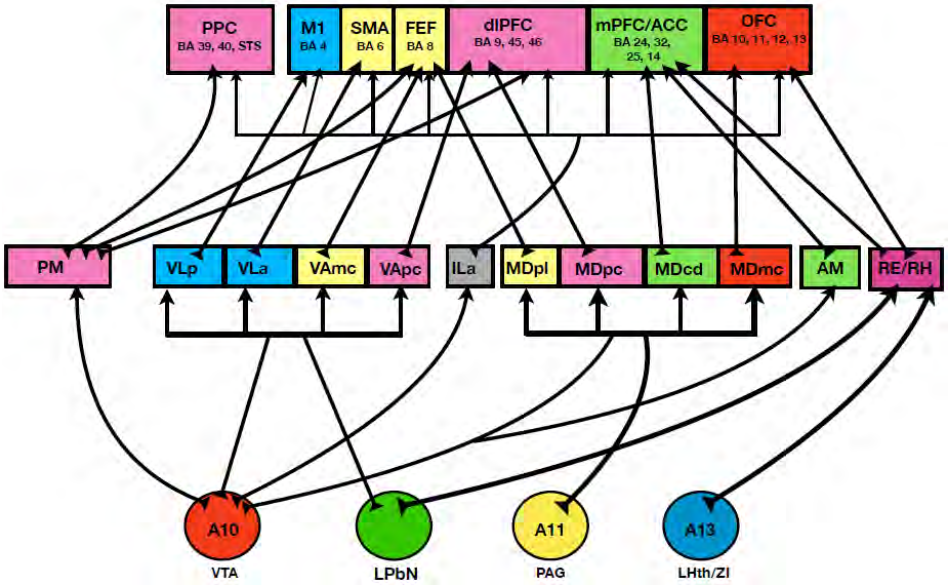
oluşturur. IL'nin tbeyinsapı retiküler formasyonunun thalamik devamlılığı olarak tüm merkez sinir sistemiyle bu ilişkisi onun klasik olarak "yaygın projeksiyon sistemi" olarak adlandırılmasının nedenidir. Buna rağmen yakın tarihli çalışmalarda tek tek IL çekirdeklerin örtüşmeyen farklı afferent ve efferentlerini vurgulanmıştır (Saalmann 2014).

Motor alanlar ve parietal korteks latC'ye, dlPFC pC'ye, OFC ise mC'ye girdi verirler. latC ve pC başlıca frontal dorsal ve lateral alanlara projete olurlarken, mC frontal medial ve basal kortikal alanlarla bağlanır. Parietal kortikal alanların girdisi başlıca latC kökenlidir. ILp içinde Cm M1'den girdi alıp sensori-motor striatuma, yani başlıca putamene efferent gönderirken, Pf PMC'den girdi alıp kognitif-limbik striatuma, yani başlıca kaudat çekirdeğe ve ventral striatuma efferent gönderir. Cm'in kortikal hedefi yine motor korteks iken, Pf rhinal sulcus ve singulat girus ile de bağlanır.

ILa beyinsapı retiküler formasyonunun thalamik devamlılığı olarak uyanıklık ve dikkatin düzenlenmesinde merkezi önemdedir. İki yanlı hasarları uyanıklık kusuruyla sonuçlandığı gibi "minimal bilinçli" hastalarda derin beyin stimulasyonu aracılığıyla iki yanlı uyarımları davranışsal cevaplılıkta iyileşmeyle sonuçlanabilir (Schiff 2008, 2009; Schiff et al. 2007).

ILp'nin tüm striatumla bağlantısı etkilerini fronto-striatal devreler üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir. Bu rolü destekleyen bir çalışmada sol ILp'ye sınırlı hasarı olan 8 hastada zihinsel esneklik ile ilintili bir nöropsikolojik test olan Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) performansının bozulduğu thalamik hasarları ILp'yi içermeyen geri kalan 11 olguda ise WCST performansının normal sınırlarda kaldığı görülmüştür (Liebermann et al. 2013).

Şekil 7'de başlıca PFC ve PPC bağlantılı thalamik çekirdekler ve dopaminerjik girdileri gösterilmiştir.



Şekil 7: Geniş boyutlu nörokognitif ağların thalamik çekirdekleri ve dopaminerjik girdileri

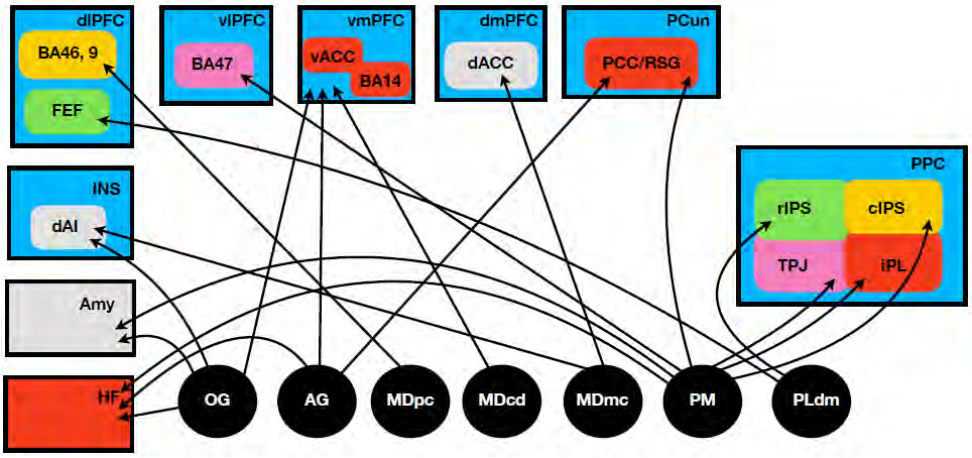
Geniş boyutlu nörkognitif ağların kortikal alt yapılarını oluşturan heteromodal, paralimbik ve limbik alanlarla bağlantılı thalamik çekirdekler ve bu çekirdeklerin dopaminerjik girdileri gösterilmiştir.

Kısaltmalar: *PPC, posterior parietal kortikal; M1, primer motor korteks; SMA suplamanter motor alan; FEF, frontal göz alanı; dlPFC, dorsolateral prefrontal korteks; mPFC/ACA, medial prefrontal korteks ve anterior singulat korteks; OFC, orbito-frontal korteks; PM, medial pulvinar çekirdek; VLp ve VLa, posterior ve anterior ventro-lateral çekirdek; VAmc ve VApc, magnoselüler ve parvoselüler ventral anterior çekirdek; ILa, anterior intralaminar çekirdekler; MDpl, MDpc, MDcd ve MDmc, paralamellar, parvoselüler, kaudoselüler ve magnoselüler medio-dorsal çekirdek; AM, antero-medial çekirdek; RE/RH, reuniens ve rhomboid çekirdekler; A10/VTA, ventral tegmental alan A10 dopaminerjik sektörü; LPbN, lateral parabrakial çekirdek; A11/PAG, periakuaduktal gri madde, A11 dopaminerjik sektörü; A13/LHth/ZI, lateral hipothalamus ve zona incerta, A13 dopaminerjik sektörü.*

Thalamik retiküler çekirdek (TRN)

TRN thalamusu dorsali ve lateralinden bir kılıf gibi sarar. Uzun süre beyinsapı retiküler formasyonunun bir devamlılığı gibi düşünülen TRN'nin anatomik ve fizyolojik özellikleri büyük ölçüde yirminci yüzyılın son çeyreğinde yapılan çalışmalarla aydınlatılmıştır (Guillery and Harting 2003). Tüm thalamik çekirdeklerle ilintili TRN'nin çeşitli ayırıcı özelliklerine bu bölümün başından itibaren yeri geldikçe ayrıntılı bir şekilde değinilmişti. **Şekil 1** ve **Şekil 4**'te TRN'nin korteks ve thalamusla ilişkisi gösterilmektedir. TRN'nin kortiko-thalamik ve thalamo-kortikal etkileşimdeki bu stratejik konumu Francis Crick'in bilincin nörobiyolojisini kavramakta önemli adımlardan biri olan "thalamik projektör hipotezini" ileri sürmesine neden olmuştu (Crick 1984). Bu teoriye göre tüm korteksi "aydınlatma" yeteneğindeki IL ve korteks bağlantısallığı ile tüm thalamusu "susturma" yeteneğindeki retikulo-thalamik bağlantı arasındaki zamansal dinamik etkileşim her bir anda belli bir korteks alanını projektörün hedefi haline getiren geçici nöronal grup asambleleri veya "vertikal nöronal hatlar" oluşturmaktadır. Crick bu geçici vertikal nöronal hatların birbirleriyle hızlı patlamalarla bağlantılarını geçici olarak güçlendiren sinapslarla bağlandığını ileri sürmüş ve bu hipotetik sinapslara "Malsburg sinapsları" adını vermiştir.

Şekil 8'de buraya kadar anlatılanlar ışığında insanda saptan başlıca kognitif-affektif işlevsel bağlantısallık ağları olan entrensek bağlantısallık ağları (ICNler) muhtemel thalamik bileşenleri ile birlikte gösterilmektedir.



Şekil 8: İnsan beynindeki entrensek bağlantısallık ağleri ve thalamik bileşenleri

Entrensel bağlantısallık ağları (ICN'ler) insan beyninde zamansal olarak koheran osilasyon gösteren, Sıklıkla primat beyni ile analoji kurulabilecek anatomik yapısal bağlantısallığa da sahip, belli bir işlevde özelleşmiş, mekansal olarak bir birinden farklı alanlarda, dağınık bir şekilde beyin coğrafyasında yerleşik ağlardır. Bu şekilde Yeo ve ark'ları tarafından saptanan beş kognitif-affektif ICN, onlardan bir eksik (limbik) ve bir fazla olarak (dikkat çekerlik) olarak resmedilmektedir (Yeo et al. 2011). Yeo ve ark'larının çalışmalarındaki renk kodları farklı ICNleri simgelemek için kullanılmıştır. Buna göre, kırmızı: olağan durum ağı (DMN); turuncu: yürütücü kontrol ağı (ECN) veya fronto-parietal ağ (FPN); yeşil: dorsal dikkat ağı (DAN); pembe: ventral dikkat ağı (VAN); gri: dikkat çekerlik ağı (SN).

Kısaltmalar: *HF, hipokampal fromasyon; Amy, amygdala; INS, insula; dAI, dorsal anterior insula; dlPFC, dorsolateral prefrontal korteks; FEF, frontal göz alanı; vlPFC, ventro-lateral prefrontal korteks; vmPFC, ventro-medial prefrontal korteks; vACC, ventral anterior singulat korteks; dmPFC, dorso-medial prefrontal korteks; dACC, dorsal anterior singulat korteks; PCun, precuneus; PCC, posterior singulat korteks; RSG, retrosplenial girus; PPC, posterior parietal korteks; rIPS, rostral intraparietal sulkus; cIPS, kaudal intraparietal sulkus; TPJ, temporo-parietal birleşim; iPL, infraparietal lobül; OG, orta hat grup çekirdekleri; AG, anterior grup çekirdekler; MDpc, MDcd ve MDmc, medio-dorsal çekirdek parvoselüler, kaudoselüler ve magnoselüler sektörleri; PM, medial pulvinar çekirdek; PLdm, lateral pulvinar çekirdeğin dorso-medial sektörü.*

KAYNAKLAR

1. Aggleton, J. P., A. Pralus, A. J. Nelson, and M. Hornberger. 2016. 'Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit', Brain, 139: 1877-90.
2. Aggleton, J. P., R. C. Saunders, N. F. Wright, and S. D. Vann. 2014. 'The origin of projections from the posterior cingulate and retrosplenial cortices to the anterior, medial dorsal and laterodorsal thalamic nuclei of macaque monkeys', Eur J Neurosci, 39: 107-23.
3. Alexander, G. E., M. D. Crutcher, and M. R. DeLong. 1990. 'Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions', Prog Brain Res, 85: 119-46.
4. Barbas, H., M. A. Garcia-Cabezas, and B. Zikopoulos. 2013. 'Frontal-thalamic circuits associated with language', Brain Lang, 126: 49-61.
5. Benarroch, E. E. 2015. 'Pulvinar: associative role in cortical function and clinical correlations', Neurology, 84: 738-47.
6. Braak, H., and E. Braak. 1991. 'Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus', Acta Neuropathol, 81: 261-8.
7. Caplan, L. R., L. D. DeWitt, M. S. Pessin, P. B. Gorelick, and L. S. Adelman. 1988. 'Lateral thalamic infarcts', Arch Neurol, 45: 959-64.
8. Cilia, R., C. Siri, M. Canesi, A. L. Zecchinelli, D. De Gaspari, F. Natuzzi, S. Tesei, N. Meucci, C. B. Mariani, G. Sacilotto, M. Zini, C. Ruffmann, and G. Pezzoli. 2014. 'Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome', J Neurol Neurosurg Psychiatry, 85: 311-8.
9. Colavito, V., C. Tesoriero, A. T. Wirtu, G. Grassi-Zucconi, and M. Bentivoglio. 2015. 'Limbic thalamus and state-dependent behavior: The paraventricular nucleus of the thalamic midline as a node in circadian timing and sleep/wake-regulatory networks', Neurosci Biobehav Rev, 54: 3-17.
10. Cortelli, P., D. Perani, P. Montagna, R. Gallassi, P. Tinuper, F. Provini, P. Avoni, F. Ferrillo, D. Anchisi, R. M. Moresco, F. Fazio, P. Parchi, A. Baruzzi, E. Lugaresi, and P. Gambetti. 2006. 'Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and 18FDG-PET studies', Brain, 129: 668-75.
11. Crick, F. 1984. 'Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis', Proc Natl Acad Sci U S A, 81: 4586-90.
12. Crosson, B. 2013. 'Thalamic mechanisms in language: a reconsideration based on recent findings and concepts', Brain Lang, 126: 73-88.
13. Crunelli, V., S. Lightowler, and C. E. Pollard. 1989. 'A T-type Ca2+ current underlies low-threshold Ca2+ potentials in cells of the cat and rat lateral geniculate nucleus', J Physiol, 413: 543-61.
14. Damasio, A. R. 1989. 'Time-locked multiregional retroactivation: a systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition', Cognition, 33: 25-62.
15. Delli Pizzi, S., R. Franciotti, J. P. Taylor, A. Thomas, A. Tartaro, M. Onofrj, and L. Bonanni. 2015. 'Thalamic Involvement in Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies: Magnetic Resonance Evidences', Cereb Cortex, 25: 3682-9.
16. Delli Pizzi, S., V. Maruotti, J. P. Taylor, R. Franciotti, M. Caulo, A. Tartaro, A. Thomas, M. Onofrj, and L. Bonanni. 2014. 'Relevance of subcortical visual pathways disruption to visual symptoms in dementia with Lewy bodies', Cortex, 59: 12-21.
17. Denion, E., S. Defoort-Dhellemmes, C. F. Arndt, and J. C. Hache. 2005. '[Quadruple sectoranopia]', J Fr Ophtalmol, 28: 1137-44.
18. Fox, M. D., M. Corbetta, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, and M. E. Raichle. 2006. 'Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems', Proc Natl Acad Sci U S A, 103: 10046-51.
19. Francis, J. T., S. Xu, and J. K. Chapin. 2008. 'Proprioceptive and cutaneous representations in the rat ventral posterolateral thalamus', J Neurophysiol, 99: 2291-304.
20. Friedman, D. P., and E. A. Murray. 1986. 'Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque', J Comp Neurol, 252: 348-73.
21. Ghika-Schmid, F., and J. Bogousslavsky. 2000. 'The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: a prospective study of 12 cases', Ann Neurol, 48: 220-7.
22. Gott, J. A., D. T. Liley, and J. A. Hobson. 2017. 'Towards a Functional Understanding of PGO Waves', Front Hum Neurosci, 11: 89.
23. Greicius, M. D., B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon. 2003. 'Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis', Proc Natl Acad Sci U S A, 100: 253-8.
24. Guillery, R. W., and J. K. Harting. 2003. 'Structure and connections of the thalamic reticular nucleus: Advancing views over half a century', J Comp Neurol, 463: 360-71.
25. Guillery, R. W., and S. M. Sherman. 2002. 'The thalamus as a monitor of motor outputs', Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 357: 1809-21.
26. Hernandez-Lain, A., E. T. Hedley-Whyte, L. P. Hariri, B. Molyneaux, K. J. Nagle, A. J. Cole, and R. Kilbride. 2013. 'Pathology of bilateral pulvinar degeneration following long duration status epilepticus', Seizure, 22: 901-4.
27. Hoerder-Suabedissen, A., S. Hayashi, L. Upton, Z. Nolan, D. Casas-Torremocha, E. Grant, S. Viswanathan, P. O. Kanold, F. Clasca, Y. Kim, and Z. Molnar. 2018. 'Subset of Cortical Layer 6b Neurons Selectively Innervates Higher Order Thalamic Nuclei in Mice', Cereb Cortex, 28: 1882-97.
28. Jankowski, M. M., K. C. Ronnqvist, M. Tsanov, S. D. Vann, N. F. Wright, J. T. Erichsen, J. P. Aggleton, and S. M. O'Mara. 2013. 'The anterior thalamus provides a subcortical circuit supporting memory and spatial navigation', Front Syst Neurosci, 7: 45.
29. Jones, E. G., S. P. Wise, and J. D. Coulter. 1979. 'Differential thalamic relationships of sensory-motor and parietal cortical fields in monkeys', J Comp Neurol, 183: 833-81.
30. Jones, Edward G. 1985. The Thalamus (Plenum: Plenum, New York).
31. Kaas, J. H., and D. C. Lyon. 2007. 'Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates', Brain Res Rev, 55: 285-96.
32. Kandel, Eric R., James H. Schwartz, Thomas M. Jessell, Steven A. Siegelbaum, and A. J. Hudspeth. 2013. Principles of neural science (McGraw-Hill, Health Professions Division: New York).
33. Kim, J. E., H. Song, J. H. Jeong, K. G. Choi, and D. L. Na. 2007. 'Bilateral Ageusia in a Patient with a Left Ventroposteromedial Thalamic Infarct: Cortical Localization of Taste Sensation by Statistical Parametric Mapping Analysis of PET Images', J Clin Neurol, 3: 161-4.
34. Kobayashi, Y., and D. G. Amaral. 2007. 'Macaque monkey retrosplenial cortex: III. Cortical efferents', J Comp Neurol, 502: 810-33.
35. Lee, M. S., and C. D. Marsden. 1994. 'Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region', Mov Disord, 9: 493-507.
36. Lehericy, S., S. Grand, P. Pollak, F. Poupon, J. F. Le Bas, P. Limousin, P. Jedynak, C. Marsault, Y. Agid, and M. Vidailhet. 2001. 'Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions', Neurology, 57: 1055-66.
37. Liebermann, D., C. J. Ploner, A. Kraft, U. A. Kopp, and F. Ostendorf. 2013. 'A dysexecutive syndrome of the medial thalamus', Cortex, 49: 40-9.
38. Lim, A. S., A. M. Lozano, E. Moro, C. Hamani, W. D. Hutchison, J. O. Dostrovsky, A. E. Lang, R. A. Wennberg, and B. J. Murray. 2007. 'Characterization of REM-sleep associated ponto-geniculo-occipital waves in the human pons', Sleep, 30: 823-7.
39. Luco, C., A. Hoppe, M. Schweitzer, X. Vicuna, and A. Fantin. 1992. 'Visual field defects in vascular lesions of the lateral geniculate body', J Neurol Neurosurg Psychiatry, 55: 12-5.
40. Lugaresi, E., and F. Provini. 2001. 'Agrypnia excitata: clinical features and pathophysiological implications', Sleep Med Rev, 5: 313-22.

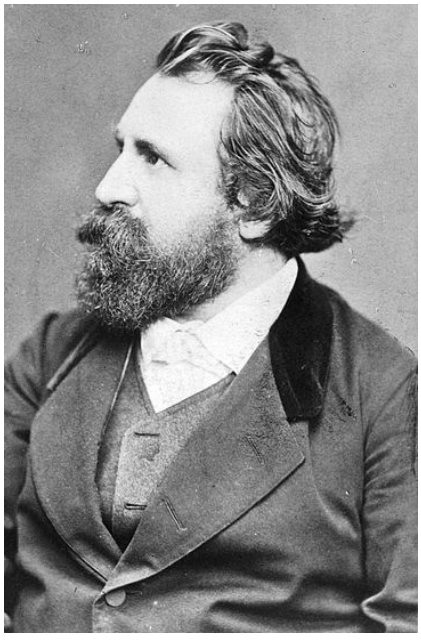
41. Lugaresi, E., I. Tobler, P. Gambetti, and P. Montagna. 1998. 'The pathophysiology of fatal familial insomnia', Brain Pathol, 8: 521-6.
42. McFarland, N. R., and S. N. Haber. 2002. 'Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas', J Neurosci, 22: 8117-32.
43. Melchitzky, D. S., S. L. Erickson, and D. A. Lewis. 2006. 'Dopamine innervation of the monkey mediodorsal thalamus: Location of projection neurons and ultrastructural characteristics of axon terminals', Neuroscience, 143: 1021-30.
44. Mesulam, M. M. 1990. 'Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory', Ann Neurol, 28: 597-613.
45. 1998. 'From sensation to cognition', Brain, 121 (Pt 6): 1013-52.
46. 1999. 'Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles', Neuron, 24: 521-9.
47. Mesulam, M. Marsel. 2000. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology (Oxford University Press: Oxford; New York).
48. Mitchell, A. S. 2015. 'The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making', Neurosci Biobehav Rev, 54: 76-88.
49. Mitchell, A. S., and S. Chakraborty. 2013. 'What does the mediodorsal thalamus do?', Front Syst Neurosci, 7: 37.
50. Montagna, P. 2005. 'Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology', Sleep Med Rev, 9: 339-53.
51. Mudumbai, R. C., and A. Bhandari. 2007. 'Bilateral isolated lateral geniculate body lesions in a patient with pancreatitis and microangiopathy', J Neuroophthalmol, 27: 169-75.
52. O'Mara, S. 2005. 'The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us', J Anat, 207: 271-82.
53. Ogawa, Y., M. Nakagawa, M. Yazaki, S. Ikeda, and S. Shu. 2014. 'An Abnormal MRI Signal in Both Lateral Geniculate Bodies Is a Diagnostic Indicator for Patients with Behcet's Disease', Case Rep Neurol, 6: 78-82.
54. Ohe, Y., T. Hayashi, I. Deguchi, T. Fukuoka, Y. Horiuchi, H. Maruyama, Y. Kato, H. Nagoya, A. Uchino, and N. Tanahashi. 2014. 'MRI abnormality of the pulvinar in patients with status epilepticus', J Neuroradiol, 41: 220-6.
55. Onoda, K., and M. Ikeda. 1999. 'Gustatory disturbance due to cerebrovascular disorder', Laryngoscope, 109: 123-8.
56. Ouhaz, Z., H. Fleming, and A. S. Mitchell. 2018. 'Cognitive Functions and Neurodevelopmental Disorders Involving the Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus', Front Neurosci, 12: 33.
57. Paxinos, George, and Jürgen K. Mai. 2004. The human nervous system (Elsevier Academic Press: Amsterdam ; Boston).
58. Perani, D., P. Cortelli, G. Lucignani, P. Montagna, P. Tinuper, R. Gallassi, P. Gambetti, G. L. Lenzi, E. Lugaresi, and F. Fazio. 1993. '[18F]FDG PET in fatal familial insomnia: the functional effects of thalamic lesions', Neurology, 43: 2565-9.
59. Percheron, G. 1973. 'The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology', Z Neurol, 205: 1-13.
60. Peters, S. K., K. Dunlop, and J. Downar. 2016. 'Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment', Front Syst Neurosci, 10: 104.
61. Provini, F. 2013. 'Agrypnia excitata', Curr Neurol Neurosci Rep, 13: 341.
62. Ray, J. P., and J. L. Price. 1993. 'The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys', J Comp Neurol, 337: 1-31.
63. Rosenberg, D. S., F. Mauguiere, H. Catenoix, I. Faillenot, and M. Magnin. 2009. 'Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar: a depth stimulation and evoked potential study in human brain', Cereb Cortex, 19: 1462-73.
64. Saalmann, Y. B. 2014. 'Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition', Front Syst Neurosci, 8: 83.
65. Sanchez-Gonzalez, M. A., M. A. Garcia-Cabezas, B. Rico, and C. Cavada. 2005. 'The primate thalamus is a key target for brain dopamine', J Neurosci, 25: 6076-83.
66. Schell, G. R., and P. L. Strick. 1984. 'The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas', J Neurosci, 4: 539-60.
67. Schiff, N. D. 2008. 'Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness', Ann N Y Acad Sci, 1129: 105-18.
68. 2009. 'Central thalamic deep-brain stimulation in the severely injured brain: rationale and proposed mechanisms of action', Ann N Y Acad Sci, 1157: 101-16.
69. Schiff, N. D., J. T. Giacino, K. Kalmar, J. D. Victor, K. Baker, M. Gerber, B. Fritz, B. Eisenberg, T. Biondi, J. O'Connor, E. J. Kobylarz, S. Farris, A. Machado, C. McCagg, F. Plum, J. J. Fins, and A. R. Rezai. 2007. 'Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury', Nature, 448: 600-3.
70. Schmahmann, J. D. 2003. 'Vascular syndromes of the thalamus', Stroke, 34: 2264-78.
71. Seeley, W. W., V. Menon, A. F. Schatzberg, J. Keller, G. H. Glover, H. Kenna, A. L. Reiss, and M. D. Greicius. 2007. 'Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control', J Neurosci, 27: 2349-56.
72. Sheline, Y. I., J. C. Morris, A. Z. Snyder, J. L. Price, Z. Yan, G. D'Angelo, C. Liu, S. Dixit, T. Benzinger, A. Fagan, A. Goate, and M. A. Mintun. 2010. 'APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42', J Neurosci, 30: 17035-40.
73. Sheline, Y. I., and M. E. Raichle. 2013. 'Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease', Biol Psychiatry, 74: 340-7.
74. Sheline, Y. I., M. E. Raichle, A. Z. Snyder, J. C. Morris, D. Head, S. Wang, and M. A. Mintun. 2010. 'Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly', Biol Psychiatry, 67: 584-7.
75. Sherman, S. M. 2017. 'Functioning of Circuits Connecting Thalamus and Cortex', Compr Physiol, 7: 713-39.
76. Sherman, S. Murray, and R. W. Guillery. 2006. Exploring the thalamus and its role in cortical function (MIT Press: Cambridge, Mass.).
77. 2013. Functional connections of cortical areas : a new view from the thalamus (The MIT Press: London, England ; Cambridge, Mass.).
78. Shipp, S. 2003. 'The functional logic of cortico-pulvinar connections', Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 358: 1605-24.
79. Shumikhina, S., and S. Molotchnikoff. 1999. 'Pulvinar participates in synchronizing neural assemblies in the visual cortex, in cats', Neurosci Lett, 272: 135-9.
80. Steriade, Mircea, Edward G. Jones, and David A. McCormick. 1997. Thalamus (Elsevier: Amsterdam ; New York).
81. Tan, R. H., S. Wong, J. J. Kril, O. Piguet, M. Hornberger, J. R. Hodges, and G. M. Halliday. 2014. 'Beyond the temporal pole: limbic memory circuit in the semantic variant of primary progressive aphasia', Brain, 137: 2065-76.
82. Tanaka, K., I. Wada, and T. Suenaga. 2017. 'Incongruous, incomplete, homonymous hemianopia due to an infarction localized to the lateral geniculate body', Rinsho Shinkeigaku, 57: 595-98.
83. Varela, C. 2014. 'Thalamic neuromodulation and its implications for executive networks', Front Neural Circuits, 8: 69.
84. Vertes, R. P., S. B. Linley, and W. B. Hoover. 2015. 'Limbic circuitry of the midline thalamus', Neurosci Biobehav Rev, 54: 89-107.
85. von Stein, A., and J. Sarnthein. 2000. 'Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization', Int J Psychophysiol, 38: 301-13.

86. Vossel, S., J. J. Geng, and G. R. Fink. 2014. 'Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles', Neuroscientist, 20: 150-9.
87. Wilson, I. A., M. Gallagher, H. Eichenbaum, and H. Tanila. 2006. 'Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding', Trends Neurosci, 29: 662-70.
88. Wong, P., C. E. Collins, M. K. Baldwin, and J. H. Kaas. 2009. 'Cortical connections of the visual pulvinar complex in prosimian galagos (Otolemur garnetti)', J Comp Neurol, 517: 493-511.
89. Yeo, B. T., F. M. Krienen, J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, D. Lashkari, M. Hollinshead, J. L. Roffman, J. W. Smoller, L. Zollei, J. R. Polimeni, B. Fischl, H. Liu, and R. L. Buckner. 2011. 'The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity', J Neurophysiol, 106: 1125-65.
90. Zikopoulos, B., and H. Barbas. 2006. 'Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms', J Neurosci, 26: 7348-61.

19

Meynert'in Bazal Çekirdeği

Erdal Coşkun, Yakup Ozan Türkmenoğlu



Theodor Hermann Meynert (15 Haziran 1833-31 Mayıs 1892), Alman-Avusturyalı bir psikiyatrist, nöropatolog ve Dresden'de doğan anatomist idi. Meynert, beyin gelişimindeki bozuklukların psikiyatrik hastalık için bir yatkınlık olabileceğine ve bazı psikozların geri döndürülebileceğine inanmaktadır. Meynert'in bazal optik çekirdeği, Meynert'in substantia innominatası ve calcarine fissürü yakınındaki serebral kortekste bulunan tekli piramidal hücrelerden oluşan "Meynert hücreleri" de dahil olmak üzere birkaç anatomik yapıları vardır. 1869'da Meynert, mesencefalonda bulunan sol ve sağ tectospinal ve tectobulbar yollarının dorsal tegmental karmaşasını tanımladı.

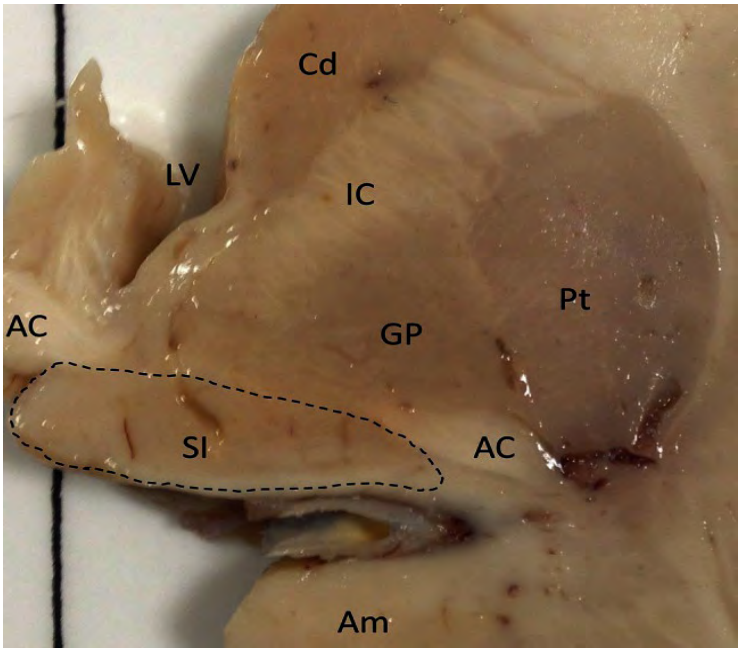
1861'de tıp doktorasını kazandı ve 1875'de Viyana Üniversitesine bağlı psikiyatri kliniğinin direktörü oldu.Viyana'daki tanınmış öğrencilerinden bir kısmı, 1883 yılında Meynert'in psikiyatri kliniğinde çalışan Josef Breuer, Sigmund Freud ve sifiliz tedavisi alan Julius Wagner-Jauregg idi. Meynert, daha sonra hipnoz gibi uygulamalara karışması nedeniyle Freud'tan uzaklaştı. Meynert ayrıca Freud'un erkek histerisi fikrini de güdümsedi; bazı yazarlar bunun kendi gizli sakatlığından dolayı olduğuna inanıyorlardı, ölüme yakınında Freud ile bir uzlaşma sağlıyordu.[1]

Bazal önbeyin kapsamında değerlendirilebilecek yapıların büyük bir bölümü, substantia perforata anteriorun derinliklerinde, önde stria olfactoria medialis ve lateralisin ayrım noktasından arkada infuindibuluma kadar uzanan, üstte comissura anterior, globus pallidus, putamen ve nucleus accumbens ile sınırlandırılabilecek dar alanda bulunurlar. Bazal önbeyinin tabanını a. cerebri anterior ve medianın

perforan dalları nedeniyle delikli bir görünümü olan substantia perforata anterior oluşturur. Bu bölgede cortex cerebrinin laminar organizasyonunun yerini dağınık çekirdek grupları almıştır ve bunlardan en büyüğüne genellikle '**Meynert'in bazal çekirdeği'** (nucleus basalis of Meynert) adı verilmektedir. Bu çekirdekler neokorteksle bağlantıları bulunan ve asetilkolin ve kolin asetiltransferaz enzimlerinden zengin nöronlardan oluşur. Meynert'in basal çekirdeği ve area septalisde bulunan nöronların büyük bir bölümü kolinerjik nöronlardır ve afferent uyarılarını limbik sistemi oluşturan bazı yapılar ve hypothalamustan alırlar. Meynert'in basal çekirdeğini oluşturan kolinerjik nöronların efferentleri, korteks cerebrinin hemen hemen tüm bölgelerine uzanmaktadırlar. Area septalisteki nöronların kolinerjik uzantıları ise forniks üzerinden hipocampuse ve Brocca'nın diagonal bandı aracılığıyla da corpus amygdaloideuma ulaşırlar *(Brocca'nın diaogonal bandı içerisinde serpilmiş halde bulunan nöronlar* ***(Nucleus Stria Diagonalis)*** *pek çok kaynakta basal önbeyin yapıları içerisinde değerlendirimektedir.*

Bu bağlantıları sayesinde, basal önbeyin yapıları cortex cerebri ve limbik sistemdeki kolinerjik uyarının en önemli kaynağını oluştururlar. Hippocampusde kolinerjik uyarının bilginin hafızaya yerleştirilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Neocortex'de ise, EEG kayıtlarında yapılan incelemelerde kolinerjik uyarının 'uyanıklık' durumunda önemli rol üstlendiği gösterilmiştir. Basal önbeyin çekirdekleri uyarılan hayvanlarda, cortex cerebri nöronlarının duyusal ve motor uyaranlara cevabının güçlendiği gösterilmiştir. İlerleyici hafıza kaybıyla kendini gösteren dejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığında, basal önbeyin nöron kaybına bağlı olarak ortaya çıkan kolinerjik aktivitedeki azalmanın hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır.

Basal önbeyin konu başlığında değinilmesi gereken bir diğer kavram farklı kaynaklarda farklı şekilde tanımlanmış olan '**substantia innominata**'dır. Substantia innominatayı Meynert'in basal çekirdeği ile eş anlamda kullanan kaynaklar olduğu gibi, Meynert'in basal çekirdeği, area septalis ve Brocca'nın diagonal bandından oluşan basal önbeyin tanımlamasıyla eş anlamlı olarak kullanan kaynaklar da bulunmaktadır.



Bazal önbeyinin bir diyagramı (koronal kesit). AC ant komissür, Am amigdala, Cd kaudat, GP globus pallidus, IC internal kapsül, LV lateral ventrikül, Pt putamen, SI substantia innominata

Fonksiyonları

Kolinerjik nöronların hücre gövdelerinin birincil konsantrasyonu, neokorteksle bağlantısı olan substantia perforata anteriorun substantia innominatasında bulunan bazal çekirdekte bulunur. Bu kolinerjik nöronlar, özellikle gerçeklik oranını ve görsel algılamanın sanal gerçeklik bileşenlerini modüle etme açısından önemli işlevlere sahiptir.

Deneysel kanıt, normal görsel algılamanın iki bileşene sahip olduğunu göstermiştir. Birincisi, üst görsel kortekste (bilinçli algılamanın gerçekleştiği yerde) gelen girdinin lateral geniculate cisim ve visual korteks vasıtasıyla retinadan geldiği düşünülen bileşendir. Bu bileşen aslında dışarıda olanlarla ilgili bilgi taşır. İkincisi, üst görsel kortekse gelen girdinin korteksin diğer bölgelerinden geldiği yukarıdan aşağıya doğru olan bir bileşendir. Bu bileşende, beynin hesapladığı şey hakkında muhtemelen dışarıdan gelen bilgiyi taşır. Normal görüşte, dikkatin merkezinde görülen şey birinci bileşen tarafından taşınır ve dikkatin çevresindeki malzeme esas olarak ikinci bileşen tarafından taşınır. Potansiyel olarak önemli bir uyaran alındığında Nucleus Basalis etkinleştirilir. Görsel kortekse gönderdiği aksonlar, eksitatör nikotinik alıcıları harekete geçirdiği ve böylece visual korteksin retinal aktivasyonunu güçlendirdikleri katman IV'deki piramidal hücrelere (retina lifleri için giriş katmanı) kollateraller sağlar. Kolinerjik aksonlar daha sonra, piramidal hücrelerin inhibitör muskarinik reseptörlerini aktive ettiği ve böylece kortiko-kortikal iletimi engelleyen 1-11 tabakalarına (kortiko-kortikal lifler için giriş katmanı) ilerlemektedir.[2] Bu şekilde, Nucleus Basalisin etkinleştirilmesi birincil bileşeni teşvik eder ve ikincil bileşeni inhibe eder, böylece yeni uyarana tam dikkat verilmesine izin verir.

Meynert'in bazal çekirdeğindeki nöron kaybının, Alzheimer hastalığı gibi demans bozukluklarında bilişsel düşüş ile korele olduğu bilinmektedir.

Lewy cisimciklerinin identifikasyonu ve substantia nigradaki nöronal kayıp Parkinson hastalığının nöropatolojik tanısı için altın standart kabul edilmesine rağmen, bu iki patolojik özellik aslında Friedrich Lewy tarafından Meynert'in çekirdek bazalisinde 1913'de görüldü. Bazal çekirdeklerdeki sinir kaybı, demans bozukluklarında iyi bir şekilde tespit edilmiştir. Bununla birlikte, patolojik önemi, şiddetli nöronal dejenerasyonun bulunduğu Lewy'nin paralysis ajitans (şimdi parkinson hastalığı olarak bilinen) bir dizi hastada ilk tanındı.[3] Ayrıca konsantrik hyalinden zengin "Kugeln" (Toplar, başlangıçta globus pallidusda tanımlandığı gibi) bazal çekirdekte ve vagusun dorsal motor çekirdeğindeki hayatta kalan nöronlarda bulunmuştur.[4] Bu intranöronal inklüzyonlara lewy body adı verildi ve lewy body varlığı Parkinson hastalığının nöropatolojik temel özelliklerinden biri oldu. Lewy, bazal çekirdekteki nöron kaybının Parkinson hastalığında görülen motor defisitlerin bir kısmından sorumlu olduğunu ve muhtemelen 1930'lu yıllara kadar, Hassler'ın bazal çekirdeklerdeki patolojik değişikliklerin Parkinson hastalığında bilişsel fonksiyon açıklarıyla ilişkili olduğunu ileri sürdü.[5]

Bazal çekirdeğin işlevsel önemi ve bağlantıları, Alzheimer hastalığındaki kolinerjik hipotez önerildiğinde 1970'li yıllara kadar bilinmiyordu. Bazal çekirdeğin kolinerjik bir merkez olduğu ve nöronların tüm neokortekse kolinerjik afferentler sağladığı bulundu.Bu nedenle, demans bozukluklarında görülen korteks asetilkolin düzeyindeki azalmanın, bazal çekirdek içindeki hücre ölümü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[6]

Çekirdek bazalis filogenetik olarak ilerici bir çekirdeğidir ve en büyük farklılaşmayı insan beyninde gösterir. İnsanın çekirdeği bazalisi, olfaktor tüberkülünün seviyesinden, posterior amigdala seviyesine kadar uzanır ve ön-arka eksende 13-14 mm'lik bir mesafeyi kapsar ve substantia innominata içinde 18 mm'lik bir mediolateral genişliğe erişir.[7] Her yarım kürede yaklaşık 200.000 nöron içerir. İnsan beyninde, Ch4 nöronları, ChAT, veziküler ACh taşıyıcı, AChE, kalbindin-d28k, yüksek afiniteli sinir büyüme faktörü reseptörü (NGFr) trkA ve düşük afiniteli p75 NGFr'yi ifade eder. Ch4 nöronlarının azınlığı, NGFr negatiftir ve en azından sıçanda, amigdalaya tercihan projedir. Nukleus bazalis ayrıca, nikotinamidadenindinükleotit fosfat diaphoraz (NADPHd) -pozitif, γ-aminobütirik asit (GABA) ergik, peptidergik veya tirozinhidroksilaz pozitif olan kolinerjik olmayan nöronlardan oluşan kompleks bir mozaik içerir. Çekirdek bazalis, lokalizasyon, bağlantı ve hücresel morfolojiye dayanarak, limbik sistemin ve yükselen retiküler aktive edici sistemin birleşme yeri olarak kavramsallaştırılmıştır.[8]

Beyindeki kolinerjik liflerin en büyük kaynağı olan Meynert'in bazal çekirdeği, insanlardaki patolojik yaşlanma sırasında etkilenir (Samuel ve ark, 1991; Cullen ve ark., 1997). Bartzokis ve ark. (1994, 1997), MR ile doku demirinin in vivo değerlendirmesinin gelecekteki yönlerinin, patolojik yaşlanmaya, örneğin bazal önbeyin gibi son derece alakalı yapılara odaklanmasını önerdi. Özellikle, Meynert'in çekirdeği, globus pallidusun ventral uzantısı ile yapısal ve işlevsel olarak yakından ilişkilidir. Ventral globus pallidusdaki demir seviyeleri beyindeki en yüksek seviyelerdedir ve standart klinik magnetler (1.5 T) olan insanlarda iyi görselleştirilmiştir. Globus pallidusdaki artmış demir seviyeleri, bazal önbeyininde artmış demirin bir göstergesi olabilir (Bartzokis, 1997). İnsanlarda, bazal önbeyin kolinerjik yapılardaki demir birikimi, küçük boyutlarından dolayı in vivo olarak görselleştirilememektedir. Fare lemurlarının yüksek çözünürlüklü ve manyetik alanlı (11.7 T) MR görüntüleri, bazal önbeyininde demir tespit etmeyi sağlamıştır (Gilissen ve ark., 1999). Demir birikimi alanları, ChAT-immünoreaktif nöronların dağılımı ile büyük ölçüde örtüşmektedir. Dahası, demir içeriğinden kaynaklanan MR kontrastı, bazal önbeyin yapılarında ve globus pallidusta karşılaştırılabilir niteliktedir. Bu, demir depolanmasının, ventral globus pallidus ile yakın ilişkileri nedeniyle bazal önbeyin kolinerjik yapıları etkilediğini düşündürmektedir. Bazal önbeyin ve globus pallidustaki demir birikimlerinin ne kadar korelasyona sahip olduğunu değerlendirmek için daha uzun süreli çalışmalar gereklidir.[9]

KAYNAKLAR

1. Fancher, R., E. (1996). Pioneers of Psychology (3rd eds). Norton and Company Inc., London/New York
2. Yu AJ, Dayan P (May 2005). "Uncertainty, neuromodulation, and attention". Neuron. 46(4): 681-92. doi:10.1016/j.neuron.2005.04.026. PMID 15944135.
3. Lewy F. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Dtsch Z Nervenheilk. 1913;50:50-55.
4. Schiller F. Fritz Lewy and his bodies. J Hist Neurosci. 2000;9:148-151. [PubMed]
5. Tagliavini F, Pilleri G. Basal nucleus of Meynert. A neuropathological study in Alzheimer's disease, simple senile dementia, Pick's disease and Huntington's chorea. J Neurol Sci. 1983;62:243-260. [PubMed]
6. Acetylcholine Neurotransmission in CNS.M.-M. Mesulam, in Encyclopedia of Neuroscience, 2009
7. Mesulam MM, Geula C. Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. J Comp Neurol. 1988;275:216-240. [PubMed]
8. Acetylcholine Neurotransmission in CNS.M.-M. Mesulam,Current as of 20 September 2016
9. Brain Aging in Strepsirhine Primates Emmanuel P. Gilissen, John M. Allman, in Functional Neurobiology of Aging, 2001

20

Septal Nukleuslar

Banu Özen Barut, Çağatay Barut

Giriş

Septal nukleuslar limbik sistemin bir parçası olup, eski beyin yapıları ile yeni beyin yapıları arasındaki etkileşimden sorumludur. Bu yüzden anatomisi ve fonksiyonu itibari ile beyinsapı ve diensefalik yapılarla olduğu kadar daha yeni telensefalik beyin bölgeleri ile de yakın bağlantıları bulunmaktadır. Motivasyon, duygulanım, hareket, dikkat, bellek ve kognisyon gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol alan septal nukleuslar, bu fonksiyonlar ve anatomik yerleşimlerine bağlı olarak Alzheimer hastalığı, anksiyete, şizofreni, bağımlılık, dikkat bozuklukları ve hareket bozuklukları gibi klinik durumlarla da ilişkilendirilmiştir.[1]

Septal nukleusların tarihçesi

İnsan beyninde lateral ventriküllerin ön boynuzlarını birbirinden ayıran orta hatta yer alan ince kısım, 2. yüzyılda yaşayan *Galen*'den beri bilinmektedir. 1543 yılında yani yaklaşık 13 yüzyıl sonra *Vaselius* bu bölgede ince ve saydam bir yapı olan "septum","ventriküler septum" ya da "interventriküler septum"u tanımladı ve çizdi. Burdach, Mayer ve Vicd'Azyr ilk defa septum pellucidumun gri cevheri çevreleyen ince fibröz bir tabaka içerdiğini tanımladı. Yaklaşık bir yüzyıl sonra Meynert nucleus septupellucidi olarak adlandırdığı yapıların histolojik çizimlerini yayınladı. Ancak septumdaki nöronal morfolojiyi detaylandırarak medial, lateral septal nucleusları ve triangular ya da dorsal nucleusları tanımlayan Cajal olmuştur. Septumun genellikle serebral korteksin bir parçası olarak kabul edilmesine rağmen Cajal bu yapının korpus striatumun bir parçası olduğunu öne sürmüştür. Septumun serebral korteksin mi yoksa bazal çekirdeklerin mi bir parçası olduğu konusu uzun süre tartışıldı. Günümüzde septum bazal çekirdeklerin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bu bölgenin tanımlanmasından sonra bu alanın isimlendirilmesi oldukça sıkıntılı olmuştur. 20. yüzyıl sonrası bilim insanları bu bölgeyi tanımlarken oldukça farklı terminolojiler kullanmışlardır. Elliot Smith tarafından prekomisural alan ya da paraterminal gövde terimleri kullanılmıştır ancak bu isimlendirme bizim anladığımız düzeyde septal nukleuslardan daha geniş bir alanı kapsar. Unger ve Herrick daha aşina olduğumuz nucleus lateralis septi ve nucleus medialis septi isimlerini kullanmış ancak bu terminoloji Johnston tarafından

reddedilmiştir. Johnston makalesinde hipokampusun septal nukleusun büyük kısımlarından evrildiğini işaret ederek daha önce Elliot Smith tarafından önerilen "primordium hippocampi" terimini kullanmıştır. Johnston'un primordium hipokampisi şu anda kullanılan lateral septal nukleusa karşılık gelmektedir. Herrik'in tanımladığı geri kalan alanlara medial ve lateral paraolfaktor alan ismini önermiştir. Ancak Johnston'ın terminoloji önerisi de fazla kabul görmemiştir. Birçok araştırmacı hala medial ve lateral septal nukleus şeklinde isimlendirmeyi tercih etmektedir. Fox'un 1940'larda kedilerde yaptığı çalışmalarla bu yaklaşım medial ve lateral septal bölge olarak genişletilmiştir Lateral septal alan nucleus accumbens septiyi içermektedir.[1,2] 1968 yılında Andy ve Stephan'ın çalışması terminolojiyi tekrar değiştirmiştir. İnsan beyni üzerinde yaptıklar çalışmaları ile septumu medial, lateral, dorsal ve kaudal olmak üzere dört temel grupa ayırmışlardır. Dorsal, lateral ve kaudal septal gruplar Herrik'in lateral septal nukleusuna karşılık gelmektedir ancak nukleus accumbens septi çıkarılmıştır.[3] 1987 yılında ise Horvarth septumu lateral ve medial kısım olarak iki ana kısıma ayırmıştır.[4]

Septal nukleusların lokalizasyon, gelişim ve bölümleri

İnsan beyninde septum, septum pellucidum ve septum verum (gerçek septum) olmak üzere ikiye ayrılır. Septum pellucidum lif yolları ve gliadan oluşurken, septum verumda ise bu yapılara ilaveten çekirdeksel yapılar yer alır. Septum pellucidum sadece yüksek primatlara özgü bir yapıdır. Bu yapının oluşumunda hızla büyüyen corpus callosumun oluşturduğu gerilme etkisi sorumlu tutulmuştur. Septum iki hemisfer arasında rostral telensefalonda yer alır. Komşulukları dorsal kısımda corpus callosum, lateralde ventriküller, rostral bölgede subkallozal girus, hipokampusun devamı ve corpus callosumun genusu şeklindedir. Subkallozal girus ve nukleus accumbensin rostraventralinde, comissura anterior, preoptik alan ve hipotalamusun kaudaventralinde yer alır. Septum verum ile subkallozal gyrus ve olfaktor tuberkül gibi çevre beyin yapıları arasındaki yakın ilişki nedeniyle bazen septum verum bu çevresel yapıların devamı olarak değerlendirilebilir. Septum verumun açık bir şekilde çevrelenmiş kortikal olmayan bir yapı olduğu vurgulanmalıdır. Subkallozal girusun korteksinden, nucleus accumbens ve olfaktor tüberkülden aslında kolaylıkla ayrılmaktadır. Septumun şeklini incelediğimizde ters dönmüş huni şeklinde bir yapıda olup taban kısmı geniş, üst kısmı daha dardır. Septumun tüm beyin dokusuna oranı incelendiğinde bu oranın insan beyninde diğer canlılara göre daha küçük olduğu belirlenmiştir ancak telensefalonda neokortikal yapıların hızla gelişmiş olması nedeniyle bu tarz karşılaştırmaların doğru olmadığı vurgulanmıştır. Allometrik yöntemler yapılarak elde edilen sonuçlara göre ise septumun yukarı doğru giden primatlarda giderek büyüdüğü ve insanda en büyük hacime eriştiği belirlenmiştir.[3]

Septal alan frontal lobun posterior, inferior ve medial kısımlarında tam olarak corpus callosumun rostral kısmının altında yer alır. Bu alanda çok iyi tanımlanmamış çekirdek grupları yer alır. Bu yüzden insan ve diğer üst düzey primatlarda septal alan ya da bölge terimleri daha fazla alt grup ya da özelleşmiş çekirdeklere ayrılmadan kullanılır. Ancak bu bölgenin yine de medial ve lateral bölge olarak ayrıştırılarak isimlendirilmesi söz konusudur.[5] Septal nükleuslar evrimsel olarak oldukça iyi korunmuş yapılardır ve tüm vertebralı canlılarda bulunur. Santral sinir sisteminin evrimsel süreci göz önüne alındığında septal çekirdeklerin önceleri hipokampal gyrusun posterior kısmının bir parçası olduğu, telensefalonun giderek genişlemesi ile bu yapıların ayrılarak primat beynindeki bugünkü yerini aldığı düşünülmektedir. Ancak septumdan çıkan ya da giren lifleri taşıyan C şeklinde birçok yolak bu iki yapının evrimsel ve fonksiyonel ilişkisini desteklemektedir.[5,6] Septal nukleusların sınıflaması tarihçeden de anlaşıldığı gibi zaman içinde değişimlere uğramıştır. Bu sınıflamalarda sıklıkla ratlarda yapılan detaylı incelemeler kullanılmıştır. Swanson'un ratlarda yaptığı detaylı anatomik incelemeler sonucunda septumun organizasyonu 1979 yılındaki makalesinde aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:[7]

Lateral kısım;

Striatumun diğer bölgeleri gibi lateral septumdaki temel hücreler orta büyüklükteki dikensel çıkıntılı nöronlardır. Bu kısım septal bölgedeki en büyük hücre kitlesidir. Dorsal, intermedial ve ventral kısımlara ayrılır. Major kortikal inputlar Ammon boynuzu ve subikulumdaki eksitatör piramidal hücrelerden gelir, major inhibitör inen yolaklar ise ventral pallidumun medial bölgesine ve üst beyinsapı kısımlarına özellikle de hipotalamusa projekte olur.[7]

Medial kısım;

Septal alanın en büyük ve koyu boyanan nöronlarından oluşan bu kısım ventral kısımda diyagonal bandın çekirdeği, dorsal kısımda ise medial septal nukleus olarak ikiye bölünür. Ventral pallidumun medialinde yer alır ve hipotalamus ile beyinsapının alt kısımlarına inhibitör uyarılar gönderir. Medial septum-Broca'nın diyagonal bandı kompleksi fimbria ve dorsal fornix aracılığı ile projekte olur ve hippocampusun CA2, 3 ve 4 bölgeleri ile subiculum, parasubiculum ve entorinal korteks bölgelerinde sonlanır.[7,8]

Posterior kısım;

Posterior kısımdaki septal nukleusların bağlantıları çok iyi anlaşılamamıştır. Septofimbrial nükleusu oluşturan hücreler lateral nükleusla hücrelerine göre görece daha büyüktür. Çekirdeğin ince bir kaudal genişlemesi dorsal fornixin önüne uzanır ve hipokampusun CA bölgesinin rostral ucuna erişir. Triangular septal nukleus ise ventral hipokampal komisur ile fimbria arasında yer alır. Temel olarak habenulaya projekte olur.[7]

Ventral kısım;

Stria terminalisin çekirdek yatağını içeren bu bölgenin kabul görmüş bir bölünmesi bulunmamaktadır. Bu yapı comissura anterior ve stria medullaris tarafından çaprazlanır ve bu bölgeye tümden stria terminalisin çekirdek yatağı denir. Bu bölge stria terminalis aracılığı ile amygdaladan input alır.[7]

Andy ve Stephan 1968 yılındaki insan beyni üzerindeki çalışmalarına dayanan yazılarında ise septal dokuyu dört kısıma ayırmıştır; nükleus septalis dorsalis ile dorsal grup, nükleus septalis lateralis ile ventral grup, nucleus septalis medialis ve Broca'nın diyagonal bandı ile medial grup ve nükleus septalis fimbrialis ve triangularis ile anterior komisur ve stria terminalisin çekirdek yatağı ile kaudal grup.[3]

Dorsal grup:

Nucleus septalis dorsalis

Pars anterior

Pars externa

Pars intermedius

Pars interna

Ventral grup:

Nucleus septalis lateralis

Pars externa

Pars interna

Medial grup:

Nucleus septalis medialis

Pars anterior

Pars posterior

Broca'nın diyagonal bandının nukleusu

Pars dorsalis (septal kısım)

Pars ventralis (tubercular kısım)

Caudal grup:

Nucleus septalis fimbrialis

Nucleus septalis triangularis

Bed nucleus of the anterior commissure

Bed nucleus of stria terminalis

Pars anterior

Pars externa

Pars interna

Yine insan beyninde Horvarth ve Palkovits tarafından yapılan çalışmada septal alan lateral ve medial bölge olarak ikiye bölünmüştür. Horvarth ve Palkovitz'in sınıflamasına göre medial hücre grubu medial, triangular septal nukleus ve Broca'nın diyagonal band nukleusunun ventral kısmını içerir. Medial nukleus içinde ise pars dorsalis, pars ventralis, pars fimbrialis, pars intermedia ve pars posterior yer alır. Lateral hücre grubu ise dorsal ve lateral septal nukleusdan oluşmaktadır. Lateral septal nukleus şu bölümlerden meydana gelmektedir; pars anterior, pars dorsalis ve pars ventralis.[4]

Septal çekirdeklerin bağlantıları

Septal lifler baskın olarak fascia dentata, cornu ammonisin CA3 kısımında, subiculum ve entorinal kortekste sonlanır. CA1 bölgesi septumdan input almaz. Cornu ammonisin tüm bölgeleri, subikulum ve entorinal korteks kendisine ulaşan projeksiyonları lateral septum daki alanlara geri gönderir ve medial nukleusda yer alan septohipokampal yollar ile zıt bir şekilde çalışır. Septumun afferent ve efferent yolları aşağıda özetlenmiştir.[1]

A: Lateral septal nukleus

Affarent yollar

*Prekomisural forniks aracılığı ile hipokampal formasyon

*preoptik bölge

*hipotalamus

*Locus ceruleus

*Raphe çekirdeği

*Laterodorsal tegmental çekirdek

*parabrakial çekirdek

*Kolliker-Fuse çekirdeği

*dorsal vagal kompleks

Efferent yollar

*MS/DB kompleks

*hipotalamik, supramamillar ve medial önbeyin demeti aracılığı ile ventral tegmental bölgeler

*stria medullaris aracılığı ile talamik çekirdekler.

B: Medial Septum/Boraca'nın Diyagonal Bandı Kompleksi (MS/DB Kompleksi)

Afferent yollar

*Lateral septal nukleus

*Lateral preoptiko-hipotalamik alan.

*medial mammilar nukleus

*dorsal tegmental nukleus

Efferent yollar

*Hipokampal formasyon (subikulumu içerecek şekilde)

*Entorinal korteks

*Preoptik bölge

*Lateral hipotalamik alan

*Mamillar kompleks

*Supramamillar bölge

*Ventral tegmental alan

*Mezensefalik raphe nukleusu

Septohipokampal yolak çoğunlukla Medial septum/Broca'nın diyagonal bandı (MS/DB) ile hippocampus arasında yer alan kolinerjik ve GABAerjik projeksiyonlardan oluşur ve hem muskarinik hem de GABAA reseptörleri içerirler.[9] Bu yüzden medial septuma kolinerjik ya da GABAerjik agonist ya da antagonist enjeksiyonu her iki reseptör sistemi üzerinde etkili olur.[10] Septo hipokampal kolinerjik yolaklar MS/DB kompleksinin ana ve en bilinen efferent yolaklarıdır öğrenme ve bellek fonksiyonlarında önemli rolü vardır.[9]

Septo hipokampal glutamaterjik bağlantıların hipokampusa projekte olan septal nöronların aktivitesini regüle ettiği bilinmektedir.[10,11] Glutamaterjik N-Metil-Daspartat (NMDA) reseptör alt tipleri hipokampusta ve septumda yüksek miktarda bulunmaktadır. Medial septumu NMDA reseptörleri kognitif performans özellikle de öğrenme ve bellek ile ilişkilidir.[9]

GABA reseptörleri bazal önbeyin, septum, hipokampus ve serebral kortekste yer alır ve kolinerjik nöronların modülasyonunda önemli rol oynar. GABAerjik septohipokampal projeksiyonların hipokampusta bilgiyi kodlamada kritk bir rolü olan hipokampal teta ritminin oluşturulmasında önemli görevi vardır.[12]

Lateral septum ise hipokampusdan güçlü glutamaterjik girdiler alır. Dürtüsel durumlar ve motivasyon yanıtlarından sorumludur. Lateral ve medial hipotalamik hücre grupları ve periakuaduktal gri madde gibi mesencephalon bölgeleri ile karşılıklı GABAerjik bağlantıları vardır. Lateral septum bunun dışında amygdala, stria terminalisin çekirdek yatağından, medial prefrontal korteks ve entorinal korteksten girdiler alır ve bu girdiler emosyonel durumun önemli düzenleyicileridir. Ayrıca lateral septum ve medial septumun resiprokal bağantıları karşılıklı etkileşime yol açmaktadır. Bunun dışında lateral septumun hipotalamus ile de karşılıklı iki yönlü etkileşimi vardır.[13]

Septumda Asetilkolin, GABA ve glutamat dışında pek çok nörotransmiterin görevi vardır. Mesencephalon'dan kaynaklanan dopaminerjik hücreler septumda inhibitör ya da eksitataör postsinaptik yanıta neden olmakta, tuberoinfundibular bölgeden kaynaklanan histaminerjik hücrelerin uzantıları MS/DB kompleksi de asetilkolin salınımını artırmaktadır. Önbeyinde serotonin sistemi dorsal ve medial raphe nukleusdan oluşur. Median raphe nukleusundan MS/DB kompleksi ve lateral septumun lateral kısmında serotonerjik uyarılar sonlanmaktadır. Septumda serotonin miktarı yüksektir ve medial ve lateral septumun GABA internöronlarını inerve etmektedir. Bunun dışında septum adrenalin, opiad, kanabinoid ve galanin reseptörleri içerir.[9]

Septal nukleusların fonksiyonu

Septumun fonksiyonu tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte hipotalamus ile ilişkili olarak fizyolojik ve davranışsal yanıtlara katkısı olduğu düşünülmektedir. Septumun diğer limbik sistem parçaları gibi hipotalamus ve mezensefalon ile belirgin bağlantıları bulunmaktadır. Elektrofizyolojik çalışmalar septumun uyarılmasının hipotalamus üzerinde hem inhibitör hem de eksitatör etki oluşturduğunu göstermektedir.[2]

Limbik sistemin detaylandırılmış sınıflandırmasında MacLean limbik sistemi üç ana gruba ayırmıştır; amygdala, septum ve anterior talamik nükleer kompleks. Amygdala'nın kendini koruma, septumun türü koruma ve anterior talamik nükleusun ise aile ile ilişkili annelik gibi davranışlardan sorumlu olduğu belirtilmiştir.[14] Literatürde memeliler üzerinde yapılan çalışmalara baktığımızda septal çekirdeklerin lezyon ya da stimülasyonunda elde edilen sonuçların amygdala ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların zıttı şeklinde olduğu belirlenmişir. Laboratuar ortamında yumuşak başlı hayvanlar olarak bilinen ratlarda septal bölgede bir lezyon oluşturulduğunda oldukça büyük davranışsal değişiklikler gözlenmiştir. Rahatsız edilmediğinde sessiz bir şekilde oturan hayvana hafif bir uyarı ya da provakatif bir davranış yapıldığında hayvanın oldukça saldırgan davrandığı gözlenmiştir. Amygdala lezyonlarının tersine septal nükleus lezyonlarında sosyal temas ihtiyacı artmaktadır. İnsan-

larda bu tip davranışlar sosyal yapışıklık olarak adlandırılan davranış şekline ve sosyal etkileşimde sınırların çizilmesinde zorlanmaya sebep olur. Septal nükleusların uyarılması agresyonun önlenmesinin yanı sıra zevk almaya da neden olmaktadır. Bu bölgenin uyarılması ayrıca hipotalamik bağlantıları destekleyecek şekilde otonom değişikliklere yol açmaktadır . Bu bölgenin ayrıca su alımını sağlayan davranışlar üzerinde etkisi vardır.[5,15] Septal nukleuslar her ne kadar çok farklı çalışmalarda oldukça detaylı olarak sınıflandırılmış olsa da fonksiyonel açıdan Septal nükleuslar daha önce de ifade edildiği gibi lateral ve medial septal nukleus olarak ikiye ayrılmaktadır;[16]

Lateral septum

Lateral septum (LS) duygulanım ve motivasyonel durum ile ilişkili önemli bir role sahiptir. Nöroanatomik olarak duygulanımı düzenleyen hipokampus, amygdala ve hipotalamus ile önemli bağlantıları vardır. Mezokortikolimbik dopaminerjik yolak ile olan bağlantıları motivasyonu sağlar. Septal alan edimsel davranışların oluşmasını desteklediği gösterilmiş ilk bölgedir. İnsanlar da dahil olmak üzere tüm hayvanlarda septal alanın güçlendirici stimuluslar ile etkileşerek adaptif davranışları koordine ettiği belirlenmiştir. Bu durum susuzluk, tuz gereksinimi, karşı cinsle ve anne yavru ilişkisinde ödüle ulaşma davranışındaki dürtüsel süreçleri desteklemektedir. Bu temel görevin dışında lateral septum sosyal davranış, hipotalamo-pituiter-adrenal aks, kardiyak fonksiyonlar, termoregülasyon, ağrı, spasyal kognisyon ve hastalık ile tetiklenen, interlökin ile ilişkili bilişsel olaylarda rol alır.[13]

Sosyal davranışı belirleyen cinse ve türe özgü davranışların belirlenmesinde septumun sosyal davranışlardan sorumlu beyinin diğer bölgeleri ile olan bağlantıları ve sitokimyasal yapısının rolü vardır. Gonadal steroid hormonların üreme, uyum ve diğer sosyal davranışlarda önemli rolü vardır. Septumun da androjen ve östrojen reseptörleri içermesi nedeniyle bu davranışlarla ilgisi olduğu düşünülmektedir. Septumun annelik davranışı ile ilgili önemli fonksiyonları bulunmakta olup deney farelerinde yapılan çalışmalarda hamilelik hormonları ile birlikte birden annelik davranışının ortaya çıkmasında septumun rolü olduğu gösterilmiştir. Lateral septumdaki östrojen ve prolaktin hormon reseptörlerinin bu görev ile ilişkisi bulunmaktadır.[1] Lateral septumun sosyal hafıza, ebeveynlik davranışları, tür içi agresyon ve ast-üst ilişkileri ve sınırlarının belirlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Yani bu alan bir çeşit sosyal iletişim ağı olarak nitelendirilebilir. Lateral septumun efferent bağlantıları direkt ya da indirekt olarak medial septal kompleks aracılığı ile üreme, savunma ve destek davranışlarını kontrol eden sosyal davranışları hedeflemektedir. Ana afferent girdiler ise hipokampal yapılardan gelmekte olup durumsal bilgileri aktarmaktadır. Lateral septum sosyal tanıma ve sosyal hafızada önemli role sahiptir.[6]

Baldino ve arkadaşlarının deney fareleri üzerinde yaptığı çalışmalarda lateral septal nukleus lezyonlarında adrenalektomiye bağlı olarak indüklenen arjinin vazopresin mRNA düzeylerinin arttığını gösterdiler; bu etki lezyon tarafında sadece ipsilateral olarak ortaya çıkmıştır.[17] Septal nukleus ile ilgili hayvan çalışmalarında bu bölgenin sodyum-su dengesinin davranışsal kontrolünden sorumlu suprahipotalamik bölge ile olan bağlantıları dolayısı ile tümöre bağlı sodyum retansiyonunda etkisi olduğu belirlenmiştir. Septumun ADH aracılığı ile su alımını ayarladığı hipotezi desteklenmiştir.[15]

Lateral septal alan limbik sistemde emosyonel davranışlar ile ilişkili kardiyovasküler yanıtlarda rol almaktadır. Bu alanın kimyasal olarak uyarılması pressör yanıta neden olmaktadır.[18]

Termoregülasyonda (vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, titreme, ısıya bağlı renk değişikliği) her ne kadar hipotalamusun önemli bir rolü olduğu bilinmekle birlikte lateral septumun da ısı değişikliklerine verilen yanıtta rol aldığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Akut ve tekrarlayan sıcak maruziyetinde lateral septumun ventral ve dorsal kısmlarında c-fos ekspresyonunda artış gösterilmiştir.[19]

Lateral septumun kişini ruh hali ve motivasyonu ile ilişkisi nedeniyle ilaç kötüye kullanımı, psikotik hastalıklar, anksiyete ve depresyon gibi pek çok psikiyatrik hastalık ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Örneğin cavum septum pellucidi olarak adlandırılan septum pellucidumun iki yaprağı arasında boşluk bulunması durumunun mental hastalıklarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Şizofreni, şizoafektif bozukluk ve bipolar bozukluk olgularının genel poplasyona göre daha büyük cavum septum pellucidileri olduğu gösterilmiştir.[13]

Medial septum

Medial septum kritik olarak çeşitli kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde görevli olup, hormon ve çeşitli büyüme faktörlerinin dikkat ve bellek ile ilgili işlevleri düzenlediği bir bölgedir.[13] Lateral septum ve hipokampus ile derin bağlantıları nedeniyle fonksiyonel olarak bu yapılar ile de ilişkilidir. Memelilerde medial septum GABAerjik ve kolinerjik projeksiyonları aracılığı ile hipokampusun nöronal aktivitesini senkronize eden bir pace maker görevi görür ve teta ritmini oluşturur.[6] Medial septum ve Broca'nın diyagonal bandından çıkan Kolinerjik ve GABA'erjik lifler hipokampusa projekte olarak septo hipokampal yolağı oluşturur ve bu yolağın öğrenme ve hafızada önemli rolü vardır. Septohipokampal yolaktaki kolinerjik transmisyonun bozulmasının hafıza kaybı ve demansa neden olabileceği, bu durumun Alzheimer hastalığına giden yolu oluşturabileceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.[9]

Teta frekansındaki (5-12 Hz) hipokampal osilasyonların kısa dönem bellek, epizotik bellek, spasyal çalışan bellek, navigasyon, uyanıklık ve sensorimotor işlemlerde kritik rolü bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar medial septal çekirdeğin elektriksel uyarımı ile teta osilasyonlarının oluşturulabileceği şeklindedir Hipokampusdaki teta osilasyonları medial septal çekirdek ile olan bağlantılar aracılığı ile oluşmaktadır. Medial septal çekirdeğm tetrakain ile inaktivasyonu sonrası hipokampal teta osilasyonları ortadan kalkmakta ve bu da erişkin ratlarda öğrenme ve bellek kusurlarına neden olmaktadır. Bu bölgenin ritmik elektriksel uyarımı teta osilasyonlarını tekrar oluşturmakta ve kognitif performans düzelmektedir. Artmış teta aktivitesi insanda epizodik belleğin başarılı olarak kodlanması ile ilişkilidir ve başarılı bellek geri çağırma sürecinde hipokampal teta aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Benzer hayvan çalışmaları da bellek kapasitesi ve davranışsal öğrenmenin teta aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular teta aktivitesinin bellek fonksiyonlarındaki önemini vurgulamaktadır.[20]

Septumun patolojileri ve cerrahisi

Bu bölgenin cerrahi müdahaleleri sırasında bellek ile ilgili komplikasyonlar görülebilmektedir. Örneğin Alexander ve Freedman Anterior komunikan arter (ACoA) ruptürü olan hastalarda amnezi ortaya çıkmasını septal nukleusların etkilenmesi ile açıklamışlardır.[21]

Septum bölgesi anterior komünikan arter ve onun perforan dalları ile beslenmektedir. Anterior komunikan arter intrakranial anevrizmaların en sık görüldüğü bölgelerden biri olup ruptüre olarak subaraknoid kanamaya neden olabilir. Mikrocerrahi tekniklerinin ve yoğun bakım şartlarının gelişmesi ile bu hastaların yaşam oranı artmıştır. Anterior komunikan arter anevrizması sonrası kalıcı bellek problemleri %3-83 arasında değişmektedir. Bu oranların bu derece değişken olması bu hastaların bir kısmının nöropsikolojik takiplerinin eksik olması ile açıklanmıştır. Klasik ACoA sendromunda amnezi, konfobulasyon ve kişilik değişiklikleri görülebilmektedir. En sık görülen nöropsikolojik bulgu anterograd amnezidir.[1]

Bazal önbeyin tümörleri ve anterior forniksial lezyonlarda septumun etkilenmesine bağlı olarak kognitif değişiklilere neden olabilmektedir. Berti ve arkadaşlarının sunduğu bir olguda septum pellucidum tümörünün transkallozal eksizyonu sonrası hastada Korsakoff sendromu benzeri bir amnezi tablosu gelişmiştiği bildirilmiştir.[22]

Septumun etkilendiği kişilerde görülen nöropsikolojik profil en sık anterograd amnezi şeklindedir. Retrograd amnezi akut dönemde görülebilir ancak zamanla düzelmektedir. Primer çalışma belleği ve tanıma, ön hazırlama ve işlemsel bellek genelde korunmuştur.[1]

Septal bölgenin derin beyin stimulasyonu ile uyarılarak psikyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılması deneyimi 1950'li yıllarda Heath tarafından gerekleştirilmiştir.[23] 19 şizofreni hastası üzerinde yaptığı çalışmada mortalite ve morbiditesi sıkıntılı sonuçlar elde edilmiştir. Heath ve Mickle bu bölgenin uyarılmasının bazı hastalarda uyanıklık ve iyilik hissinin ortaya çıkmasına neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Gol kemik metastazı olan bir bronşiyal kanser tanısı olan hastasının ağrılarını tedavi etmek amacıyla septal bölgeye stimülatör yerleştirmiş ve hastanın ağrıları bu tedaviden fayda görmüştür.[24] Daha sonra Schwarcz nörojenik ağrı tedavisi amacıyla 19 hastaya septal derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulamış ve 12 hastada ağrının kesildiğini gözlemlemiştir.[25] Bu bölgenin epilepsi tedavisinin

derin beyin stimulasyonuyla tedavisinde olası hedef bölgelerden olabileceği tartışılmıştır. Septal alanın beynin zevk merkezi olarak bilinmesi nedeniyle bu bölgenin uyarılması ile ilgili etik endişeler söz konusu olmuştur. Bu bölgenin aşırı uyarılmasının bağımlılığa neden olup olmayacağı tartışılmıştır. Özellikle yüksek frekanslı uygulamalar bu tip etkilere neden olabilmektedir. Stimulasyon bağımlılığa neden olacak şekilde, alışkanlık yaratacak cinsel haz ve kendi kendine kuvvetlendirici etkiye neden olmamalıdır. Neyse ki daha önce yapılan çalışmalarda bu tip yan etkilerden çok iyilik hissi ve uyanıklık gibi daha kabul edilebilir etkiler gözlemlenmiştir.[26]

Bu bölge daha önce bahsedildiği gibi Alzheimer hastalığında belirgin olarak etkilenmektedir; septal alanda atrofi, özellikle MS/DB'da asetikolinesteraz ve asetiltransferaz aktivitesinde azalma yine bu bölgelerde amyloid içeren nöritik plaklar Alzheimer hastalarında saptanmıştır. Otizm olgularında medial septumda patoloji, Kuru vakalarında ise görece büyük septal nükleuslar çalışmalarda gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında ise septumun ventral bölgesindeki hürelerde artmış noradrenalin düzeyleri tesbit edilmiştir.[27]

KAYNAKLAR

1. Numan R. The Behavioral Neuroscience of the Septal Region, Springer-Verlag, New York, 2000. p: v-x; 1-14; 383.
2. Defrance JF.Septal Nuclei, NewYork Plennum Press, New York, 1976. p: vii-viii; 185-228.
3. Andy OJ, Stephan H. The septum in the human brain, J. Comp. Neurol. 1968, 133: 383-410.
4. Horvath S, Palkovits M. Morphology of the human septal area: a topographic atlas, Acta Morphol. Hung. 1987, 35: 157-174.
5. Mendosa JE, Founda AL, Clinical Neuroanatomy: A Behavioral Approach. Springer, New York, 2008. p: 234-235.
6. Lanuza E, Martínez-García F. "Evolution of septal nuclei," in Encyclopedia of Neurocience, eds M. D. Binder, N. Hirokawa, and U. Windhorst. Springer, Berlin, 2009. p: 1270-1278.
7. Swanson LW, Cowan WM. The connections of the septal region in the rat. J. Comp. Neurol. 1979, 186: 621-656.
8. Mellgren SI, Srebro B. Changes in acetylcholinesterase and distribution of degeneration fibers in the hippocampal region after septal lesions in the rat. Brain Res. 1973; 52: 19-36.
9. Khakpai F, Nasehi M, Haeri-Rohani A, Zarrindast MR. Septo-Hippocamposeptal loop and memory formation, Basic Clin. Neurosci. 2013, 4: 5-23.
10. Roland JJ, Savage LM. Blocking GABA-A receptors in the medial septum enhances hippocampal acetylcholine release and behavior in a rat model of diencephalic amnesia. Pharmacol Biochem Behav. 2009, 92(3): 480-487.
11. Cervera-Ferri A, Rahmani Y, Martinez-Bellver S, Teruel-Marti V, Martinez-Ricos J. Glutamatergic projection from the nucleus incertus to the septohippocampal system. Neurosci Lett. 2012, 517(2): 71-76.
12. Stanley E M, Fadel JR, Mott DD. Interneuron loss reduces dendritic inhibition and GABA release in hippocampus of aged rats. Neurobiol Aging. 2012, 33(2): 431 e1-13.
13. Sheehan TP, Chambrs RW, Russell DS. Regulation of affect by the lateral septum: Implications for neuropsychiatry. Brain Research Reviews. 2004, 46: 71-117.
14. Heimer L, Van Hoesen GW, Trimble M, Zahm DZ. Anatomy Of Neuropsychiatry: The New Anatomy Of The Basal Forebrain and Its Implications for Neuropsychiatric Illness. Elsevier, Amsterdam, 2008. p:27
15. Guimarães F, Rettori O, Vieira-Matos AN & Fernandes GA. The influence of septal lesions on sodium and water retention induced by Walker 256 tumor. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 1999, 32: 309-317.
16. Brisch R, Bernstein HG, Dobrowolny H, Krell D, Stauch R, Trübner K, et al. A morphometric analysis of the septal nuclei in schizophrenia and affective disorders: reduced neuronal density in the lateral septal nucleus in bipolar disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2011, 261: 47-58.
17. Baldino F Jr, O'Kane TM, Fitzpatrick-McElligott S, Wolfson B. Coordinate hormonal and synaptic regulation of vasopressin messenger RNA. Science. 1988, 241 (4868): 978-981.
18. Kubo T, Kanaya T, Numakura H, Okajima H, Hagiwara Y, Fukumori R. The lateral septal area is involved in mediation of immobilization stress-induced blood pressure increase in rats. Neurosci Lett. 2002, 318(1): 25-28.
19. Bachtell RK, Tsivkovskaia NO, Ryabinin AE. Identification of temperature-sensitive neural circuits in mice using c-Fos expression mapping. Brain Res. 2003, 960(1-2):157-164.
20. Lee DJ, Gurkoff GG, Izadi A, Berman RF, Ekstrom AD, Muizelaar JP, Lyeth BG, Shahlaie K. Medial septal nucleus theta frequency deep brain stimulation improves spatial working memory after traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2013, 30:131-139.
21. Alexander, M. P., Freedman, M. Amnesia after anterior communicating artery aneurysm rupture. Neurology. 1984, 34: 752-757.
22. Berti A, Arienta C, Papagno C. A case of amnesia after excision of the septum pellucidum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990, 53(10): 922-924.
23. Heath R, Mickle WA. Evaluation of seven years' experience with depth electrode studies in human patients. In: Ramey E, O'Doherty D, editors. Electrical Studies on the Unanesthetized Brain. Harper & Brothers, New York, 1960. p. 214-47.
24. Gol A. Relief of pain by electrical stimulation of the septal area. J Neurol Sci 1967, 5:115-120.
25. Schvarcz JR. Long-term results of stimulation of the septal area for relief of neurogenic pain. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993, 58:154-155.
26. Fisher RS. Stimulation of the medial septum should benefit patients with temporal lobe epilepsy. Med. Hypotheses. 2015, 84:543-550.
27. Swaab DF. The human hypothalamus. Basic and clinical aspects. Part I: Nuclei of the hypothalamus. In: Aminoff, M.J., Boller, F., Swaab, D.F. (Eds.), Handbook of Clinical Neurology, 2003, vol. 79. 476 pp.

21

Akkümbens Nukleus (Nucleus Accumbens)

M. Ayberk Kurt

Nucleus accumbens, motivasyonel ve emosyonel fonksiyonlarda işlevi olduğu ve çeşitli psikoaktif ilaçların etkilerinin oluşumuna aracılık ettiği düşünülen, ventral striatumun ana yapılarından biri olan ve bazı kaynaklarda basal çekirdek içerisinde dahil edilen bir santral sinir sistemi çekirdeğidir. Nucleus accumbens, obesite ve uyuşturucu bağımlılığı, anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, bipolar bozukluk, Parkinson, Alzheimer ve Huntington hastalıkları gibi farklı klinik tabloya sahip çok sayıda nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta ilişkilendirilmiştir. Bağımlılık, Tourette sendromu, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk gibi farklı rahatsızlıklarda nucleus accumbens üzerinde gerçekleştirilen stereotaksik cerrahi uygulamalarda hastalarda olumlu sonuçlar elde edildiğinin bildirilmesi ile bu çekirdeğe yönelik klinik ilgi son dönemde daha da artmıştır.

Tarihçe

Nucleus accumbensin anatomik özelliklerine ilişkin çalışmalar 1872 yılına kadar gitmektedir. Bu dönemde gerçekleştirilen anatomik çalışmalarda nucleus accumbensin nucleus caudatusun bir uzantısı olduğu düşünülmüştür. Kappers ve Theunissen tarafından 1908 yılında gerçekleştirilen çalışmada nucleus accumbensin septum ile olan yakın topografik ilişkisi gözlenmiş ve striatumun diğer bölümlerinden ayrılarak "septuma dayanan çekirdek" anlamına gelen "nucleus accumbens septi" ismi kullanılmaya başlanmıştır. Bu tanımlama, yapının olfaktor merkezin bir bölümü olduğunu savunan Johnston tarafından başlangıçta reddedilmiş ve yerine "nucleus lateralis parolfactorius" ismi önerilmiştir. Johnston daha sonraki çalışmalarında önerdiği bu ismi kullanmaktan vazgeçerek nucleus accumbens septi terimini kullanmaya başlasa da, merkezin striatumun diğer bölümlerinden ayrı bir olfaktor merkez olarak tanınması gerektiği yönündeki düşüncesini savunmaya devam etmiştir. Bu düşünce, nucleus accumbensin olfaktor sisteme ait lifleri içeren medial önbeyin demeti (medial forebrain bundle) ile yakın ilişkili içinde olduğunu savunan Herrick tarafından da desteklenmiş ve Herrick bu alan için "olfacto-striatum" ismini önermiştir. Ancak 19. yüzyılın ikinci yarısında bölgeyi inceleyen bilimsel çalışmalarda elde edilen sonuçlar bu terminolojik yaklaşımın doğru olmadığına yönelik önemli deliller ortaya koymuştur. Kemirgenlerde nucleus accumbensde sonlanan olfaktor uyarıların bulunduğu bilinse

de, 1982'de maymun ve kedilerde bu bölgeye bulbus olfaktorius ya da sekonder olfaktor alanlardan gelen afferent liflerinin bulunmadığı saptayan Haimler ve arkadaşları bölge için "olfacto-striatum" tanımının kullanılmasının yanıltıcı olacağını savunmuşlardır. Nucleus accumbensin diğer striatum yapılarına benzer afferent ve efferent bağlatılarının bulunduğunu gösteren çalışmaları da dikkate alan Heimler ve arkadaşları, nucleus accumbensi ventral striatumun bir bölümü olarak kabul etmenin daha doğru bir yaklaşım olacağını ifade etmiştir.

Nucleus accumbensin striatumun bir bölümü olarak kabul edilmesi gerektiği yönündeki görüş halen tartışmalı olsa da, yıllar içerisinde bu çekirdeğin nöronal bağlantıları, ontogenik ve histokimyasal yapısı, opiat reseptör dağılımı, asetilkolin ve dopamin seviyeleri açısından striatuma benzer özellik gösterdiğine ilişkin çok sayıda bilimsel kanıt ortaya konmuştur. Öte yandan nucleus accumbens ile striatum arasında önemli farklılıklar olduğunu bildiren pek çok çalışma da bulunmaktadır. Yaşanan tarihsel süreç sonrasında günümüzde nucleus accumbensin striatumun özelleşmiş bir bölümü olduğu, nucleus caudatus ve putamen ile yakın ilişki içinde olduğu, yapısal ve fonksiyonel olarak septumdan ayrı bir yapı olarak değerlendirimesi gerektiği konusunda genel bir uzlaşı bulunmaktadır.

Nucleus accumbens anatomisi

Nucleus accumbens, commissura anteriorun hemen önünde, corpus callosumun rostrum bölümün altında basal önbeyin adı verilen bölgede bulunan, orta hatta paralel olarak önden arkaya doğru uzanan, başlangıçta yuvarlak yapılı ancak dorsal bölgeye doğru düzleşen bir yapıya sahip olan bir çekirdektir. Erken anatomik çalışmalarda, nucleus accumbensin medial bölümünü septumdan ayıran zona limitans dışında çekirdeğin çevre yapılardan ayıran net sınırlarının bulunmadığı ifade edilmiştir. Ancak güncel anatomik araştırmalarda çekirdeğin sınırları aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır.

Arka sınır: Commissura anteriorun arka kenarı.

Ön sınır: Nucleus caudatusu putamenden ayıran internal kapsülün ön sınırı.

İç sınır: Lateral ventrikülün alt boynuzunun iç kısmından geçen sagital düzlem.

Dış sınır: İnternal kapsülün ön sınırından aşağıda ve dışarıya doğru uzanan temsili düzlem.

Üst sınır: Nucleus caudatusun caput bölümün altından geçen, lateral vetrikülün alt kenarından internal kapsülün alt sınırına uzanan temsili horizontal düzlem.

Alt Sınır: Önde; dışta eksternal kapsül ve içte brocanın diagonal bandından başlayıp arkada anterior hipothalamik nucleusun alt sınırına ulaşan temsili düzlem.

Anatomik çalışmalar nucleus accumbensin en uzun bölümünün anterior-posterior eksende, en kısa bölümünün ise dorsal-ventral eksende olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çekirdek kesitleri MR görüntülemelerinde sırasıyla en iyi olarak coronal plan, saggital planda ve en son olarak ise transvers planda görülür. Nucleus accumbensin çevre yapılara göre belirgin bir sinyal yoğunluk farkının bulunmadığı, dolayısı ile sınırlarının anatomik tekniklerle MR görüntülemeye göre daha iyi belirlenebileceğini bildiren erken çalışmalara karşın, güncel çalışmalarda nucleus accumbensin T2 ağırlıklı MR sekanslarında nucleus caudatus ve putamene oranla daha yoğun sinyal oluşturduğu ve bu çekirdeklerden ayrılmasının mümkün olduğu bildirilmektedir.

Nucleus accumbens, merkezde bulunan bir 'çekirdek' bölümü ve bu çekirdek bölümünü medial, ventral ve lateral yönde kuşatan 'kabuk' bölümü olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu iki bölüm caudal bölgede daha belirgin biçimde görülür ve çekirdeğin bu iki bölümünün tam olarak ayrılamadığı rostral bölüm "rostral kutup" olarak adlandırılmıştır. Çeşitli hücresel, histokimyasal, bağlantısal ve elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarla bu iki bölümün farklı yapısal özelliklerde oldukları ve farklı işlev üstlendiklerine yönelik önemli deliller ortaya konmuştur.

Nucleus accumbensin taraf, cinsiyet ve yaşla ilişkili dimorfizm gösterip göstermediği konusu literatürde tartışmalıdır. Nucleus accumbensin solda daha büyük olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, sağda daha büyük olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Benzer şekilde bazı çalışmalarda

çekirdein erkeklerde daha büyük olduğu bildirilirken, cinsiyet ya da hemisfer farkı gözlemediklerini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda yaşla birlikte çekirdek hacminde azalma olduğu öne sürülürken, diğerlerinde çekirdekte yaşa bağlı boyut değişikli gözlenmediği bildirilmiştir.

Nucleus accumbensin büyük bölümünün, nucleus caudatusun caput bölümün alt kısmı ile buraya komşu olan internal kapsül ve putamenin ventral bölümü gibi anterior serebral arterin recurren dalı olan Heubner arteri (a. centralis longa) tarafından beslendiği bildirilmiştir.

Nucleus accumbensin nöronal bağlantıları

Afferent bağlantılar

Ventral striatum yapılarından biri olarak kabul nucleus accumbens, diğer striatum yapıları gibi basal çekirdeklerin affarent çekirdeklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Nucleus accumbensin subiculum ve amygdaladan, hippocampusdan, talamusdan, prelimbik ve prefrontal korteksden glutamaterjik, ventral tegmental alan ve substantia nigradan ise dopaminerjik uyarılar aldığı gösterilmiştir. Tıpkı diğer striatum yapıları gibi, nucleus accumbensde sonlanan affarent liflerin de topografik sonlanma özellikleri gösterdikleri, santral sinir sisteminin farklı bölümden gelen liflerin nucleus accumbensin farklı bölümlerinde sonlandıkları gösterilmiştir.

Efferent bağlantılar

Nucleus accumbensin efferent uzantıları, diğer striatum yapılarında olduğu gibi basal çekirdeklerde, mesencephalonun çeşitli bölümlerinde ve diencephalonda sonlanırlar. Literatürde efferent uzantıların sonladığı yerler arasında; preoptik alan, talamusun mediodorsal çekirdeği, lateral habenular çekirdek, substantia nigra, ventral tegmental alan, lateral hypotalamus, cingulum, talamus, globus pallidus ve ventral pallidum bulunmaktadır. Amydala ve septum ile de efferent bağlantılarının olduğunu bildiren bazı çalışmalar bulunsa da, bu bağlatılar henüz genel kabul görmemiştir. Tıpkı nucleus accumbensde sonlanan affarent lifler gibi, bu çekirdekten çıkan efferent uzantıların da topografik bir dağılım özelliği gösterdikleri ve çekirdeğin farklı bölümlerinden çıkan efferent uzantıların santral sinir sisteminin farklı bölümlerinde sonlandıkları bilinmektedir.

Nöronal yolaklar

Nucleus accumbens üzerinden gerçekleşen nöronal yolakların da, diğer striatum yapıları gibi kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikal döngü modelini izleyecek şekilde, santral sinir sisteminin farklı bölgelerindeki yapıların ardaşık innervasyonuna dayandığı bilinmektedir. Örneğin, prefrontal korteksden gelen uzantılar nucleus accumbensde, nucleus accumbens nöronal uzantıları ventral pallidumda, ventral pallidumdan başlayan lifler talamusun medial dorsal çekirdeğinde sonlanır ve son olarak talamusdan başlayan lifler de tekrar prefrontal kortekse dönerek nöronal yolak tamamlanır. Nucleus accumbensin en önemli işlevinin ödül yolağı olarak da bilinen dopaminerjik mesolimbik yolak aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Mezensefalonda yer alan ventral tegmental alandan nucleus accumbense uzanan ve dopaminerjik bir iletinin taşındığı mezolimbik yolağın, ödül ve güdülenme davranışı, beslenme davranışı ve bağımlılıkta önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Nucleus accumbensin işlevi

İmmunohistokimyasal ve histolojik çalışmalar nucleus accumbens araştırmalarının erken dönemlerinde temel bilimciler açısından büyük ilgi çekmiş olsa da, güncel fonksiyonel çalışmalar ile çekirdeğin davranış üzerindeki rolünü aydınlatmaya başlamış olması ile, nucleus accumbens klinik odaklı çalışmaların da önemli bir hedefi haline gelmiştir. Nucleus accumbensin literatürde genel kabul gören ve en iyi bilinen fonksiyonu beynin ödül yolağındaki rolüdür. Yemek yeme, cinsel ilişkide bulunma, uyuşturucu kullanma gibi ödül olarak algılanabilecek bir eylem gerçekleştiğinde beyinde ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların aktive olduğu, bu nöronların nucleus accumbense projekte oldukları ve çekirdekte dopamin seviyelerinin artmasına neden oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle nucleus accumbensde ödül deneyimi ile dopamin seviyesi arasında saptanan ilişki başlangıçta pek çok sinirbilimcinin nucleus accumbensin ana işlevinin ödül mekanizmalarında aracı rolü üstlenmek olduğunu düşünmesine neden olmuş ve nucleus accumbens sıklıkla bağımlılık ve bağımlılığa neden

olan süreç ile ilişkilendirilmiştir. Ancak daha sonraki yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda nucleus accumbensde dopamin seviyesinin yalnız ödül uyaranları ile değil korku ya da ağrıya neden olan yüksek ses, parlak ışık, aşırı sıcak ya da soğuk gibi kaçınmalı (aversive) uyaranlarla da arttığının gösterilmesi, nucleus accumbens fonksiyonların tekrar değerlendirilmesine neden olmuştur. Şu an için yaygın olarak kabul edilen bakış açısı çekirdekteki dopamin seviyelerinin yalnız ödül deneyiminde değil, pozitif ya da negatif olarak sayılabilecek herhangi uyaran ile artabildiği yönündedir.

Nucleus accumbens fonksiyonu üzerine gerçekleştirilen çok sayıdaki çalışma çekirdeğin yalnız teşvik ve ödül davranışlarında (özellikle daha önceden tahmin edilmeyen ödüllenme durumu) değil hareket yeteneğinde, öğrenmede (gerek şartlandırma gerekse kaçınma yoluyla öğrenmede), dürtü kontrolünde, risk alma davranışında, beslenme davranışında, seksüel motivasyonda önemli rol üstlendiğine ilişkin deliller ortaya koymaktadır. Limbik sistemden aldığı efferent uyarılar ile diğer striatum yapılarına benzer hücresel yapı ve bağlantı özelliklerine dayanılarak, nucleus accumbensin limbik ve motor sistemler arasındaki bir arayüz olduğu, sağkalım ve üreme gibi çok önemli biyolojik dürtülerin kontrolünde de önemli rol üstlendiği düşünülmektedir.

Nucleus accumbensin kabuk ve çekirdek bölümleri arasında fonksiyonel açıdan bir işbölümü olduğunu düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır. Kabuk bölümünün (özellikle kabuğun medial kısmının), yeme davranışında, ödüllendirmede, uyuşturucu yoksunluk tablosunda aracılık ettiği, çekirdek bölümünün ise uzamsal öğrenme, koşullandırılmış davranış, motivasyonel uyaranlara cevap oluşumu, dürtüsel seçimler gibi işlevlerde rol oynadıkları düşünülmektedir.

Nucleus accumbensle ilişkili patolojik durumlar

Bağımlılık

Nucleus accumbens ile bağımlılık arasında önemli bir ilişki bulunduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Yukarıda da tartışıldığı üzere, nucleus accumbens beyin ödül sisteminde önemli rolü olan ve bir ödül uyarısı sonrasında dopaminerjik uyarının arttığı bir çekirdektir. Çekirdeğin bu fonksiyonuna yönelik gerçekleştirilen bazı bilimsel çalışmalarda pek çok ödül uyaranı için ödüle tekrarlı erişimin olduğu durumda, ödül uyaranı sonrasında oluşan dopamin salınım artışının zamanla azaldığı gösterilmiştir. Ancak, kokain, opiatlar, ethanol, nikotin ve eroin gibi nucleus accumbenste dopaminerjik uyarıya neden olduğu bilinen bağımlılık oluşturan ilaç ve maddelerin tekrarlayan kullanımında da dopamin salınımındaki bu azalmanın görülmediği bildirilmiştir. Kötüye kullanılan ve bağımlılık oluşturan ilaçların nucleus accumbenste dopamin salınımını ya da sinaptik plastisiteyi artırdığı, ancak diğer ilaçların ve ödül uyaranlarının nucleus accumbens dopamin seviyesi ya da sinaptik plastisiteyi genellikle etkilemediği gösterilmiştir. Bu durum bağımlılığı olan kişilerin beyinlerinde mesolimbik dopaminerjik sistemin hipofonksiyonel olduğu, bu kişilerde ilaçla ilişkili olmayan uyaranlara ilgi azalırken, bağımlı olunan ilaç ya da maddeye duyarlılığın arttığına yönelik hipotezlerin geliştirilmesine olmuştur.

Bağımlık davranışının nuclues accumbens dopaminerjik nöronlarının lezyonu sonrasında da sürdüğünü gösteren bazı çalışmalar, öğrenilmiş davranış ve ödül mekanizmalarında diğer nörotransmitterlerin de rolünün olabileceğini göstermiştir. Norepinefrin, serotonin ve GABA gibi nörotransmitterlerin etkilerini savunan sınırlı sayıda çalışma olsa da, glutamatın çekirdeğin bu yöndeki işlevinde önemli rol üstlendiği pek çok araştırıcı tarafından kabul görmektedir. Moleküler seviyede ise, başta CREB, ΔFosBand ve CaMKII olmak üzere pek çok transkripsiyon faktörünün nucleus accumbensteki değişikliklere yol açarak bağımlılık oluşumunda etkisi olduğunu bildiren bilimsel çalışmalar bulunmaktadır.

Duygudurum bozuklukları

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda nucleus accumbens aktivasyonun azaldığı ve hacminin küçüldüğü saptanmış, depresyon hayvan modellerinde ventral tegmental alan-nucleus accumbens yolağında değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Nucleus accumbense yönelik moleküler çalışmalarda da, çekirdeğin duygudurum bozukluğu ve depresyonda rolünün olduğuna yönelik önemli

deliller ortaya konmuştur. Nucleus accumbensde CREB (cAMP response element-binding protein) seviyelerin artması ile zevk alamama, duygulanımın azalması ve bağımlık yapıcı ilaçların ödül etkisinde azalmanın oluştuğunun gösterilmesi, ventral tegmental alan-nucleus accumbens yolağında CREB'e bağlı transcripsiyonun duygudurum değişikliklerinde rol oynadığını düşündürmüştür. Nucleus accumbensde bazı serotonin reseptör subtiplerinin hücre yüzeyindeki yerleşimini düzenleyen p11 geninin susturulması depresyon benzeri etki oluştururken, p11 gen tedavisinin bu bulguları ortadan kaldırması, nucleus accumbensin duygudurum bozukluklarındaki rolünü gösteren bir diğer grup çalışmadır. Deneysel çalışmaların yanı sıra, tedaviye dirençli depresyonda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda nucleus accumbensin derin beyin stimülasyonu ile uyarılması sonrasında pozitif sonuçlar elde edilmesi nucleus accumbensin duygudurum bozuklukları ve depresyonda önemli rolü olduğunu desteklemektedir.

Nucleus accumbense yönelik cerrahi uygulamalar

Nucleus accumbens ablasyon çalışmaları

Opiat ve alkol bağımlılığında nucleus accumbensin bilateral ablasyonu ile etkili sonuçlar alındığını bildiren klinik çalışmalar bulunmaktadır. Ancak cerrahi sonrasında bu vakalarda kişilik özellikleri, kısa-süreli hafıza ve dikkatte önemli değişiklikler meydana geldiği bildirilmiştir. Bu hastaların kısa süreli takiplerinde bağımlılık üzerindeki olumlu etkinin devam ettiğine yönelik bazı bilgiler ortaya konsa da, kapsamlı ve uzun süreli takip verisinin bulunmaması ve nucleus accumbensin kognitif ve davranış fonksiyonları üzerindeki irreversible etkilerinin yol açtığı etik sorunlar nedeniyle ile bu çekirdekte gerçekleştirilen ablasyon çalışmaları büyük ölçüde durdurulmuştur.

Nucleus accumbens stimülasyon çalışmaları

Derin beyin stimülasyonu (DBS) nörol yolak aktivitesinin modülasyonunda kullanılan ayarlanabilir ve reversible bir yöntemdir. DBS'in distoni, esansiyel tremor ve Parkinson hastalığında motor fonksiyonlar üzerinde oluşturduğu olumlu etki ve bu etkinin ablasyon yöntemlerine göre daha tutarlı ve daha az yan etki oluşturması nedeniyle, yöntem pek çok nörolojik ve psikiatrik hastalıkta tedavi amaçlı olarak denenmeye başlamıştır. Nucleus accumbenste DBS'in etkisi obsesif kompulsif bozukluk, Tourette sendromu, depresyon, alkol eroin, nikotin gibi ilaç ve madde bağımlıkları gibi rahatsızlıklarda araştırılmıştır. Gerek deney hayvanı modellerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmlarda, gerekse çeşitli hasta gruplarında gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, bu rahtasızlıkların bir bölümünde olumlu sonuçlar elde edildiğine yönelik deliller ortaya konmaktadır. Örneğin tedaviye dirençli obsesif kompülsif bozukluğu bulunan hastalarda çekirdeğe yönelik DBS uygulamasının hastaların büyük bölümünde semptomlarda anlamlı düzelmeye yol açtığı gösterilmiş, ilaç tedavisine dirençli major depresyonu bulunan hastalarda DBS uygulamasının hedanik aktivitelerde anlamlı düzeyde artışa neden olurken, anksiyete skalasında anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Alkol ve madde bağımlılığında, Tourette seondromunda da benzer olumlu sonuçlar bildiren gerek deneysel gerekse klinik DBS uygulaması çalışmaları bulunmaktadır. Ancak literatürde yer alan çalışmaların önemli bölümü henüz ön çalışmalar niteliğinde olup az sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmiş çalışmalardır. Gelecekte yöntemin etkinliğinin yanı sıra güvenli ve güvenilir olduğunun kanıtlanması halinde nucleus accumbens odaklı DBS'in çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar ve bağımlılıkta yaygın olarak kullanılması olası gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abelson JL, Curtis GC, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordoni B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry (2005) 57: 510-516
2. Alexander B, Warner-Schmidt J, Eriksson TM, Tamminga C, Arango-Lievano M, Vernov M, Stavarache M, Musatov S, Flajolet M, Svenningoun P, Greengard P, Kaplitt MG. Reversal of depressed behaviors in mice by p11 gene therapy in the nucleus accumbens. Sci Transl Med (2010) 2:54ra76
3. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Underweight rats have enhanced dopamine release and blunted acetylcholine response in the nucleus accumbens while bingeing on sucrose. Neuroscience (2008) 156:865-871
4. Balleine B, Killcross S. Effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on instrumental action. Behav Brain Res (1994) 65:181-193
5. Barr JL, Rasmussen BA, Tallarida CS, Scholl JL, Forster GL, Unterwald EM, Rawls SM. Ceftriaxone attenuates acute cocaine-evoked dopaminergic neurotransmission in the nucleus accumbens of the rat. Br J Pharmacol (2015) 172(22):5414-5424

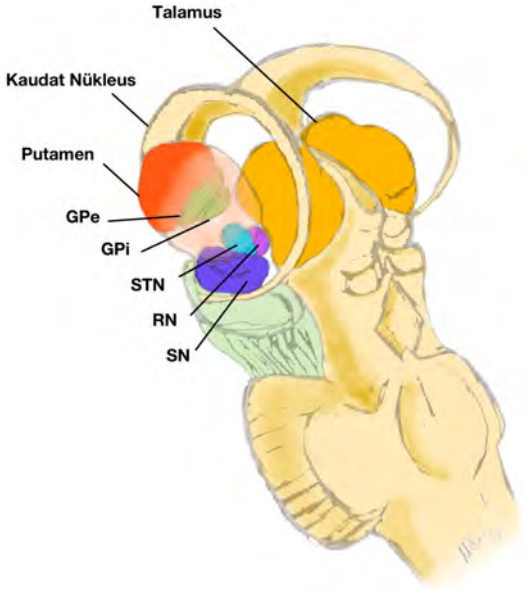
6. Basar K, Seisa T, Groenewegen H, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V, Temel Y. Nucleus accumbens and impulsivity. Prog Neurobiol (2010) 92:533-557
7. Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ. Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. Behav Brain Res (2009) 199:89-102
8. Bewernick BH. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. Biol Psychiatry (2010) 67:110-116
9. Cardinal RN, Cheung TH. Nucleus accumbens core lesions retard instrumental learning and performance with delayed reinforcement in the rat. BMC Neurosci (2005) 6:9-14
10. Denys D, Mantione M, Figce M, Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, Bosch A, Schorman R. Deep brain stimulation of nucleus accumbens for treatment of refractory obsesive compusive disorder. Arch Gen Psychiatry (2010) 67(10): 1061-1068
11. Deutch AY, Cameron DS. Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. Neuroscience (1992) 46:49-56
12. Grubert C, Hurlemann R, Bewernick BH, Kayser S, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Sturm V, Schaepfer TE. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effects of 12-month stimulation. World J Biol Psychiatry (2011) 12:516-527
13. Heimer L, Switzer RD, Van Hoesen GW. Ventral striatum and ventral pallidum: components of the motor system? Trends Neurosci (1982) 5:83-87
14. Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltmann C. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. Neuroscience (1991) 41:89-125
15. Herkenham M, Pert CB. In vitro autoradiography of opiate receptors in rat brain suggests loci of 'opiatergic' pathways. Proc Natl Acad Sci U S A (1980) 77:5532-5536
16. Herrick CJ. Brains of Rats and Men. University of Chicago Press, (1926)
17. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kahn J, Kaulausakis A, Mai S, Paumann J, Maarauf M, Klosterkötter J, Sturn V. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: outcomes after one year. Clin Neurol Neurosurg (2010) 112:137-143
18. Ito R, Robbins TW, Everitt BJ. Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. Nat Neurosci (2004) 7:389-397
19. Johnston JB. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. J Comp Neurol (1923)35:337-481
20. Jongen-Rêlo AL, Voorn P, Groenewegen HJ. Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. Eur J Neurosci (1994) 6:1255-1264
21. Kappers CUA, Theunissen WF. Die Phylogenese des Rhinencephalons des Corpus striatum und der Vorderhirnkommissuren. Leipzig, W. Klingkardt, (1908)
22. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. Physiol Behav (2005) 86:773-795
23. Koikegami H, Hirata Y, Oguma J. Studies on the paralimbic brain structures. Psychiatry Clin Neurosci (1967) 21:151-180
24. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Anatomy of the human nucleus accumbens: a combined morphometric study. Surg Radiol Anat (2011) 33:405-414
25. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Stereotactic anatomy of the human nucleus accumbens: from applied mathematics to microsurgical accuracy. Surg Radiol Anat (2011) 33:583-594
26. McClure WO, Ishtoyan A, Lyon M. Very mild stress of pregnant rats reduces volume and cell number in nucleus accumbens of adult offspring: some parallels to schizophrenia. Dev Brain Res (2004)149:21-28
27. Melis M, Spiga S, Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. Int Rev Neurobiol (2005) 63:101-154
28. Mitchell JB, Gratton A. Involvement of mesolimbic dopamine neurons in sexual behaviors: implications for the neurobiology of motivation. Rev Neurosci (1994) 5:317-329
29. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. Prog Neurobiol (1980)14:69-97
30. Muhammad A, Carroll C, Kolb B. Stress during development alters dendritic morphology in the nucleus accumbens and prefrontal cortex. Neuroscience (2012) 216:103-109
31. Nauta WJ, Smith GP, Faull RL, Domesick VB: Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. Neuroscience (1978) 3:385-401
32. Neto LL, Oliveira E, Correia F, Ferreira AG: The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. Neuromodulation (2008)11:13-18
33. Nicola SM. The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. Psychopharmacology (2007)191:521-550
34. Nieto A, Mexicano G, Cappello S, Contreras CM, Nieto D. Projections of the nucleus accumbens in the cat. Jpn J Psychiatry Neurol (1989) 43:105-112
35. O'Donnell P, Lavín A, Enquist LW, Grace AA, Card JP. Interconnected parallel circuits between rat nucleus accumbens and talamus revealed by retrograde transynaptic transport of pseudorabies virus. J Neurosci (1997) 17:2143-2167
36. Prensa L, Richard S, Parent A. Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures. J Comp Neurol (2003) 460:345-367
37. Roberts MD, Gilpin L, Parker KE, Childs TE, Will MJ, Boothh FW. Dopamine D1 receptor modulation in nucleus accumbens lowers voluntary wheel running in rats bred to run high distances. Physiol Behav (2012) 105:661-668
38. Salgado S, Kaplitt MG. The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review Stereotact Funct Neurosurg (2015) 93:75-93
39. Swanson LW, Cwan WM. A note on the connections and development of the nucleus accumbens. Brain Res (1975) 92:324-330
40. Tenayuca JM, Nazarian A. Hydrocodone and morphine possess similar rewarding effects and reduce ERK and CREB phosphorylation in the nucleus accumbens. Synapse (2012) 66:918-922
41. Vialou V, Feng J, Robinson AJ, Ku SM, Ferguson D, Scobie KN, Mazei-Robinson MJ, Mouzon E, Nestler EJ. Serum response factor and cAMP response element binding protein are both required for cocaine induction of ΔFosB. J Neurosci (2012) 32:7577-7584
42. Voges J, Müller U, Bogerts B, Münte T, Heinze HJ. Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction. World Neurosurg (2013) 80:e21-e31
43. Yin HH, Ostlund SB, Balleine BW. Reward-guided learning beyond dopamine in the nucleus accumbens: the integrative functions of cortico-basal ganglia networks. Eur J Neurosci (2008) 28:1437-1448
44. Yun IA, Wakabayashi KT, Fields HL, Nicola SM. The ventral tegmental area is required for the behavioral and nucleus accumbens neuronal firing responses to incentive cues. J Neurosci (2004) 24:2923-2933
45. Zahm DS: Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. Ann N Y Acad Sci (1999) 877:113-128
46. Ziehen T Das Zentralnervensystem der Monotremen und Marsupialier. Jena, Fischer, (1904)

22

Red Nukleus

Feridun Acar, Selçuk Göçmen

Kırmızı çekirdek (RN) veya nükleus ruber olarak da bilinir. Rostral orta beyin tegmentumunda, akuaduktus silvius altında, önde substansia nigra (SN) ve laterallerde retiküler formasyon ile sınırlı alanda lokalizedir. Kırmızı çekirdek ve substansia nigra ekstrapiramidal motor sistemin subkortikal merkezleridir **(Şekil 1)**. Soluk pembe renkli olup, kırmızı çekirdeğin içinde iki farklı yapıda olan ferritin ve hemoglobinden kaynaklanır.



Şekil 1: Cerrahide kullanılan hedef çekirdeklerin 3 boyutlu çizimi. Kırmızı çekirdeğin (RN), subtalamik nükleus (STN), serebral pedinkül ve substansiya nigra'ya (SN) yakınlığına dikkat ediniz. SN, substansiya nigra; GPe, globus pallidus eksternus; STN, subtalamik nükleus; GPi, globus pallidus internus; SN, substansiya nigra; RN, red nükleus.

Kırmızı çekirdek, histolojik olarak küçük, orta ve büyük olmak üzere üç parçadan oluşur.[1] Padel ve ark.'ları büyük hücrelerin genelde kaudal uçta, orta ve rostralde ise orta ile küçük hücrelerin yer aldığını belirtmişlerdir.[1] Buna göre magnoselüler (RNm) kırmızı büyük hücreli kaudal kısmı oluştururken, orta ve küçük hücreler rostral parvoselüler (RNp) olarak bilinen iki kısımdan meydana gelir. Sürüngenlerde ve kuşlarda çekirdek neredeyse büyük hücrelerden oluşmaktadır.[1] Bu omurgalılarda rubrospinal yol belirgindir. Morfolojik çalışmalar, insanlarda RNp gelişiminin arttığı, RNm ve RNp gelişiminin birbirinden tamamen bağımsız olduğunu göstermektedir.[1] RNp kortikal, lateral serebellar ve talamik uyarılar alırken, inferior olive ile motor korteks ve serebelluma uyarılar gönderir.[2] RNm ise serebellumun interpose nükleusundan uyarılar alır ve rubrospinal yolakla spinal korda uyarılar gönderir.[2]

Motor korteks, serebellum ve posterior talamik nükleustan kırmızı çekirdeğe ana afferentler gelir. Kırmızı çekirdek rubrospinal traktus yoluyla spinal korda ve motor bağlantılı beyinsapı nükleuslarına uyarılar gönderir.[2]

Fonksiyonu

Kırmızı çekirdeğin, serebral korteks ile spinal kord arasında inen ve çıkan yolakların motor bağlantılarında temel görevi vardır.[3] Geriye yönelik araştırmalar incelendiğinde, ipsilateral motor ve somatosensorial yolların magno- ve parvoselüler rubral bölgelerde projekte olduğu bildirilmiş.[3] RNm, hareketin ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Serebellum, premotor ve motor korteks arasında ana bağlantıyı sağlar ve ikincil motor nöronlar ile rubrospinal traktus yoluyla distal kasların internöronlarına ulaşır.[3] RNp hareketin hazırlığında önemli rol oynar ve 24 no'lu Broadman alanı, primer frontal, suplemanter motor korteksten aferentler alır.[3] Bununla birlikte, fronto-paryetal korteks kırmızı çekirdeğe projekte olur. Buradan talamus, inferior olivar nükleus ile ipsilateral ve kontralateral serebellumla bağlantı sağlar.[3]

Önemli bir kortikospinal yol bulunmayan omurgalılarda yürüme genellikle kırmızı çekirdeğin kontrolü altındadır. Kortikospinal yol dominant olup, yürüyüşte kol sallanması gibi bu durumlar kırmızı çekirdek sağlamaktadır. Magnoselüler kısım projeksiyonlar yoluyla omuz ve üst kol kaslarının kontrolünde ek bir rol oynayabilir. İnsanlarda kırmızı çekirdeğin eller üzerinde seyrek kontrolleri vardır. Omuriliğin üst torasik bölgesinde sonlandığı için büyük kas hareketlerinde rubrospinal bölge daha fazla etkilenir. Parmakların ince kontrolü daha çok kortikospinal yola bağımlı olduğu için kırmızı çekirdeğin işleyişi ile değişmez. Kırmızı çekirdeğin aksonlarının çoğunluğu omuriliğe değil, bunun yerine (parvoselüler kısım yoluyla) medullada önemli geçiş merkezi olan inferior olivar nükleus aracılığıyla motor korteksden serebelluma bilgi aktarmaktadır.

Kırmızı çekirdeğe karşı tarafın serebellumundan ve aynı taraftaki motor korteksten uyarı gelir. İki efferenti vardır;

1. Uyarıların çoğu aynı taraftaki inferior olivar nükleusa doğru media tegmental alan boyunca devam ederek, serebellumu nihai olarak etkileyen bir yoldan gelir.
2. Diğer uyarı rubrospinal projeksiyon, rombonsefalik retiküler oluşuma ve karşı taraftaki omuriliğe giderek rubrospinal traktı oluşturur.

Rubrospinal bölge primat dışı türlerde daha önemlidir. Primatlarda iyi gelişmiş serebral korteks nedeniyle kortikospinal bölge rubrospinal rolü üstlenmiştir.

RNm'deki rubrospinal yol ve hücre gövdeleri düşük memelilerden primatlara giderek azalmaktadır. Haines nispeten az sayıdaki rubrospinal aksonların insan omurgasında servikal seviyenin altına uzandığını belirtir.[4] Klinik bulgular insan rubrospinal sistemin ağırlıklı olarak üst ekstremite üzerinde kontrolü sağladığı ve çok az alt ekstremiteyi etkilediğini gösteriyor. RNm ve rubrospinal yol basittir. Erken omurgalılarda piramidal yol olmadan, RNm'ye esas itibariyle aferentler serebral korteksden gider.

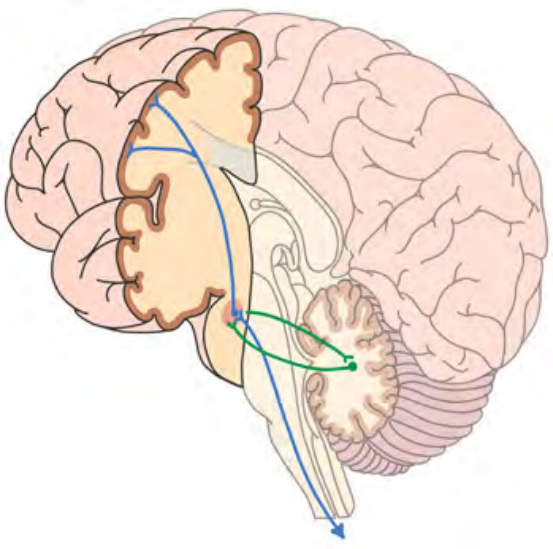
Alt omurgalılarda, RNm eklem hareketlerini kontrol eden dominant motor yolaktır. Anatomik olarak RNm, kırmızı çekirdeğin yöneten kısmıdır. İnsanlarda oksipital, temporal, prefrontal korteks ve dentate çekirdeklerden projeksiyonlar aldığı için RNp daha da büyümüştür. Veriler, sensorimotor fonksiyonda olduğu gibi RNp'nin kendisini daha yüksek işlev seviyeleri ile entegre ettiği için giderek daha baskın hale geldiğini gösteriyor.[1]

Son nörolojik görüntülemeler serebellumun, duyusal işleme daha önce düşünülenden daha fazla karıştığını göstermektedir.[1] Liu ve ark.ları kırmızı çekirdeğin olası duyu aktivasyonu araştırmalarında, dentate çekirdek ve kırmızı çekirdek aktivasyon seviyelerini değerlendirmek için fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanmışlardır.[5] Pasif ve aktif parmak duyusal faaliyetleri değerlendirmişler ve kırmızı çekirdeğin, dentate çekirdekle birlikte parmak hareketleri koordinasyonu olmadığında bile duyusal uyaranlarla aktive olduğunu görmüşlerdir. RNp, serebellumun dentate nükleusun kontralateral tarafından aferent projeksiyonlar alır.[6] RNp sırasıyla; kontralateral spinal trigeminal subnükleus oralis (Vo), spinal trigeminal subnükleus interporalis (Vi) ve spinal trigeminal subnükleus caudalis (Vc); bilateral nükleus soliter traktusun (NTS) ventral kısmına ve dominant karşı taraf ile nükleus ambiguosun üzerindeki lateral retiküler formasyona eferent projeksiyonlar gönderir.[7] RNm dominant karşı taraf ile paratrigeminal nükleustan (Pa5) bilateral aferent projeksiyonlar alır.[8] RNm sırasıyla; kontralateral Vo, Vc ve lateral retiküler nükleus, bilateral Vi ve karşı taraf dominant ile parabrakial nükleusun lateral kısmına eferent projeksiyonlar gönderir.[9] Bu verilerin ışığında, serebellumun son zamanlarda tanımlanan duyusal özellikleri, tam fonksiyonu bilinmeyen kırmızı çekirdeğin bazı duyusal işlemlerde de rol oynadığını gösterir. RNp, taktil diskriminasyon görevleri sırasında aktivasyon verileri duyusal bir yapı gösterir.[5]

Habas ve Cabanis 1.5 tesla (T) ve 3 T diffüzyon tensor imaging (DTI) MRG'de striopallidal sistemle serebral korteks ve bazı subkortikal bağlantıların yaygın projeksiyonlarının olduğunu göstermişlerdir.[10,11]

Morcuende ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, RNm'nin beyinsapında fasial motor nükleuslara projeksiyonlarının olduğu bildirilmiştir.[12] Kırmızı çekirdeğin stimülasyonu sonucunda yutma refleksi suprese olmakta, bu durumda yutkunmanın kontrolünde de rolü bulunduğunu göstermektedir.[9]

Kırmızı çekirdek ile kortikal ve subkortikal alanlar; serebellar korteks, talamus, parasentral lobül, postsantral girus, presantral girus, superior frontal girus ve dentate nükleus arasında bağlantılar vardır.[3] Kırmızı çekirdek, serebral korteksin motor alanı, serebellum ve spinal kord, kortikorubral ve rubrospinal trakt yolaklarıyla bağlanmaktadır **(Şekil 2)**.



Şekil 2: Kırmızı çekirdeğin, serebral korteksin motor alanı, serebellum ve spinal kord, kortikorubral ve rubrospinal trakt yolaklarıyla olan ilişkisi.

Lefranc M ve ark.'ları, serebellar tremorda derin beyin stimülasyonu (DBS) için kırmızı çekirdeği hedef olarak belirtmişlerdir.[13] Dentato-rubro-olivar traktus (Guillain-Mollaret üçgen, kırmızı çedirdekte) kritik bir subkortikal devredir ve bu sebeple kırmızı çekirdek serebellar tremorun oluşumunda önemli bir merkezdir. Bundan dolayı, ilaca dirençli tremorlarda DBS için seçilebilecek bir hedef çekirdektir.[13]

Sonuç

Kırmızı çekirdek serebral korteksten omuriliğe inen ve çıkan yolakların çalışmasını entegre eden motor ağ içindeki en önemli merkezdir. Ayrıca, serebellar tremor oluşumunda önemli rolü olup, birçok duyusal fonksiyonları da vardır. Bu nedenle kırmızı çekirdekle ilgili daha detaylı nöroanatomik klinik ve deneysel araştırmalar gerekir.

KAYNAKLAR

1. Gruber P, Gould DJ. "The red nucleus: past, present, and future". Neuroanatomy, 2010;9:1-3.
2. Aqhoqhovwia BE, Oorschot DE. Absoltu number of parvicellular and magnocellular neurons in the red nucleus of the rat midbrain: a stereological study. J Anat. 2016;229(3):406-415.
3. Millardi D, Cacciola A, Cutroneo G et al. Red nucleus connectivity as revealed by constrained spherical deconvolution tracthography. Neurosci Lett. 2016;626:68-73.
4. Haines DE. Motor system I: Peripheral sensory, Brainstem, and Spinal Influence on anterior horn neurons. In: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.2006.
5. Liu Y, Pu Y, Gao J, et al. The human red nucleus and lateral cerebellum in supporting roles for sensory information processing. Hum Brain Mapp. 2000;10:147-159.
6. Ruigrok T.J.H, Cella F. Precerebellar nuclei and red nucleus. In: Paxinos G(ed). The rat nervous system 2004, 3rd. Ed. Academic press, San Diego, pp.277-308.
7. Yasui Y, Yokota S, Ono K et al. Projections from the red nucleus to the parvicellular reticular formation and the cervical spinal cord in the rat with special reference to innervation by branching axons. Brain res. 2001;923, 187-192.
8. Pinto M, Olynto-Tokunaga, H.H.V., Souccar C et al. The interstriatal system of the trigeminal spinal tract projections to the red nucleus in mice. Somatosens. Motor Res. 2007;24, 221-225.
9. Satoh Y, Tsuji K, Tsujimura T, Ishizuka K, Inoue M. Supression of the swallowing reflex by stimulation of the red nucleus. Brain Res Bull. 2015;116:25-33.
10. Habas C, Cabanis EA. Cortical projections to the human red nucleus: a diffusion tensor tractography study with a 1.5-T MRI machine. Neuroradiology, 2006;48(10):755-62.
11. Habas C, Cabanis EA. Cortical projections to the human red nucleus: complementary results with probabilistic tractography at 3T. Neuroradiology, 2007;49(9):777-84.
12. Morcuende S, Delgado-Garcia J-M, Ugolini G. Neuronal premotor networks involved in eyelid responses:retrograde transneuronal tracing with rabies virus from the orbucularis oculi muscle in the rat. J Neurosci 2002, 22:8808-8818.
13. Lefranc M, Manto M, Merle P, Tir M et al. Targeting the red nucleus for cerebellar tremor. Cerebellum, 2014;13(3): 372-7.

23

Klaustrum

Nüket Göçmen Mas, Selim Karabekir

Sözcük olarak "uzak, gizli" anlamına gelen "claustrum" bilateral yerleşimli olup, insulanın derinliklerinde yer alan ganglia basale yapılarından biri olarak kabul gören ince, düzensiz, şerit şeklindeki gri cevher yapısıdır. Lateralinde yer alan insuladan capsula extrema adı verilen beyaz cevher yapısı ile ayrılır. Medialinde bulunan putamen ile de capsula externa aracılığı ile komşuluk yapar. Claustrumun ön ve aşağısında substantia perforata anterior, corpus amygdaloideum (amygdala) ve prepiriform korteks yer alır. Klasik anatomi kaynaklarında claustrumun bağlantılarının ve fonksiyonlarının tam olarak anlaşılamamış olduğu bilgisi yer almaktadır.[1,2]

Bilinç oluşumuna ilişkin nörobiyolojik teoriler bağlamında claustrum ile ilgili olarak Filozof Dennett (1991) tarafından tartışma yaratan metaforik bir tanım ortaya konulmuş, hayali zihin ile beyinin buluştuğu merkez olarak bilincin claustrumda oluştuğu iddia edilmiştir. Son yıllarda claustrumun karmaşık fonksiyonuna yönelik, bir orkestra şefi gibi kortikal merkezleri yani müzisyenleri senkronize eden düzenleyici ve birleştirici rol üstlendiğine ilişkin değerlendirmeler göze çarpmaktadır. Claustrumun üstlendiği bu rolün, renk ve hareket gibi özelliklerin diğer bir deyişle görsel algı ve ses konum gibi farklı modalitelerin hızla birleştirilmesine yönelik katkı niteliğinde olduğu ortaya konulmuştur.[2]

Deneysel hayvan çalışmalarında claustrum ile neokortikal yapılar arasındaki bağlantılar karşılıklı olarak tanımlanmış olmasına rağmen, insanda bölgenin fonksiyonel ve klinik önemine ilişkin bilgiler sınırlıdır.[1] Claustrumun insula ve corpus striatum arasındaki yerleşimi anatomik olarak "insular claustrum" ve "temporal" ya da "prepriform claustrum" olarak anılan iki ayrı fonksiyonel yapıda değerlendirilmesine yol açmıştır.[1,3] Geçmişten günümüze kadar olan kaynaklar incelendiğinde 1980'li yıllarda maymunlar üzerine yapılan bir çalışmada lobus frontalisin kortikal alanlarının claustrumun ventral yarımıyla, lobus parietalisin kortikal alanlarının ise dorsal yarımıyla ilişkide olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada oksipital ve temporal kortikal alanların claustrumun dorsal ve inferior kısımlarıyla ilişkisi bildirilmiştir.[4]

Claustrum morfolojisinin beş memeli (Insectivora, Rodentia, Lagomorpha, Carnivora ve Primatlar) türünde incelendiği ve tüm türlerde claustrumun ventral ve dorsal bölgesinin ayırt edildiği belirlenmiştir. Çevredeki yapılardan şekil ve renk ayrım farklarına dayanarak, claustrumun beş morfolojik tipi ortaya konulmuş olup, insectivora türünün ve bazı kemirgenlerin en küçük karmaşık morfolojik tipi temsil ettiği bildirilmiştir. İnsan claustrumunun morfolojik açıdan en karmaşık yapıyı oluşturduğu, ancak ventral ve dorsal bölümlerinin diğer memeli türlerinden daha belirgin olduğu gösterilmiştir. İnsanda claustrumum ventral bölümü olan paraamygdaloid kısmın, morfolojik özellikleri ve limbik sistemle olan bağlantıları nedeniyle diğer memelilerin claustrumunun endopiriform nukleusuna ya da ventral bölümüne karşılık geldiği ortaya konulmuştur. İncelenen türler arasında claustrumun dorsal ve ventral bölümlerinin hacim oranının önemli bir farklılık göstermediği bildirilmiştir.[5]

Gelişimsel olarak kuşların, sürüngenlerin ve memelilerin ön ve orta beyin bölgelerinde bazal ganglionların, kognitif, motor, beyin hemisferleri arasında birleştirici, hafıza ve öğrenme süreçlerine katkı sağlayan birbirleriyle ilintili subkortikal nukleus grupları olduğu;[6,7] davranışa bağlı öğrenme, davranışsal güçlendirme, bağımlılık, uyarılma, hareket seçimi ve başlatma da dahil olmak üzere birçok fonksiyon üzerinde kontrol sağladığı[8,9,10] ortaya konulmuştur. Bu çok yönlü fonksiyonel işlevi yerine getirebilmek için claustrum da bir bazal ganglion çekirdeği olarak serebral korteks ve thalamusdan girdiler alır.[2,11] Literatürde claustrumun neredeyse bütün kortikal alanlardan girdi aldığının gösterilmiş olması, yaygın neokortikal ve allokortikal bağlantılarına işaret etmektedir.[2] Claustrum, thalamus aracılığı ile serebral korteksin ilgili bölgelerine çıktı iletmeden önce çoklu paralel döngüleri[12] kullanarak bu bilgiyi öncelikle işler.[13,14]

Maymunlarda yapılmış çalışmalarda claustrumun lobus frontalisdeki motor korteks, prefrontal korteks, gyrus cinguli, görsel kortikal bölgeler, lobus occipitalis, temporal ve temporopolar korteksler, parietooccipital ve posterior parietal korteks, frontoparietal operkulum, somatosensoriyal alanlar, prepiriform, olfaktor alanlar ve entorhinal korteks ile bağlantıları tespit edilmiştir.[15,16,17] Ayrıca hipokampus,[15] amigdala[16] ve nucleus caudatus[18] ile de bağlantıları bildirilmiştir. Claustrumun bilinç oluşturulmasında merkezi rol oynamasına ilişkin hipotez, korteksin tüm bölgelerinden akson projeksiyonlarına sahip olmasıyla açıklanmaktadır. Farmakolojik ve elektrot stimülasyon uygulamaları ile bu hipotezin desteklendiği çalışmalar bulunmaktadır.[19,20]

Mikroskobik anatomik olarak claustrumun dorsal bölümündeki nöronların sayısal yoğunluğunun, ventral bölümünden belirgin düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Claustrumun ventral ve dorsal bölümleri arasındaki morfolojik ve hücresel yapı farklılıkları, olasılıkla farklı kortikal alanlara bilgi aktarımı ve işlevsel farklılıklara neden olmaktadır.[17]

İnsanlar ve maymunlarda claustrum mikroskobik olarak incelendiğinde, Tip 1 nöronlar olarak anılan dendrit iskeletiyle çevrelenmiş büyük tipteki temel hücrelerden oluştuğu gözlenir. Şekilleri önemli ölçüde değişkenlik göstermekte olup; bazıları piramidal, bazıları fusiform şekildeyken, bir kısmı ise küresel yapıda hücre gövdesinden oluşmaktadır. Bu hücrelerin dendritleri saptanabilen sabit bir yerleşime sahip değildir. Örneğin kortikal piramidal hücrelerin dendritleri apikalde yer almaktadır. Tip 1 hücrelerinin aksonları lokal kollateral bağlantılar yaptıktan sonra sıklıkla medial veya lateral yönde claustrumu terkeder. Bu hücrelerin neokorteks ile resiprokal bağlantıları mevcuttur. Tip 1 nöronların bir kısmı aynı taraftaki kortekse projekte olurken, bazıları ise kontralateral hemisfer korteksine projekte olurlar.[5]

Nöroanatomik bağlantılı çalışmalar ile davranışsal ve fizyolojik kombine deneysel çalışmalarla claustrum hakkında detaylı bilgi edinilebilir. Geniş kapsamlı bağlantıları göz önüne alındığında claustrumdan başlayan aksonların ulaşmadığı neokortikal bölgelerin de netlikle ortaya konulması, fonksiyonel sonuçlarla bu bilgilerin karşılaştırılması, yapının işlevlerine açıklık kazandıracaktır. Claustrum fonksiyonunu anlayabilmek için lokal döngü şemasının, nöroanatomik bağlantılar ve biyofiziksel bilgi kapsamında tam olarak aydınlatılması gerekmektedir. Claustrumun organizma davranışları üzerine etkisi ile ilgili olarak yapının kortikal bağlantılarından nedenselliğe doğru çıkarımda bulunabilmek için claustrumun nöronal bağlantıları ile davranış modelleri hakkında seçici, önceden düşünüp dikkat-

le tasarlanarak, geri dönüşümlü ve hassas uygulamalı yöntemler kullanılarak daha fazla sayıda klinik ve deneysel araştırma planlanması gerekmektedir.[5]

KAYNAKLAR

1. Standring S. Nervous System. Gray's Anatomy. 39th ed. London: Churchill-Livingstone; 1995: 95,403, 1197
2. Crick F.C and Koch C. What is the function of the claustrum Phil. Trans. R. Soc. B (2005) 360, 1271-1279 doi:10.1098/rstb.2005.1661
3. Aldur M, Sargon M, Celik H. The morphology of claustrum with compuret aided 3D reconstructions in man. Gazi Medical journal, 2000; 11: 153-157
4. Pearson RC, Brodal P, Gatter KC, Powell TP. The organization of the connections between the cortex and the claustrum in the monkey. Brain Res. 1982 Feb 25;234(2):435-41.
5. Crick FC, Koch C. What is the function of the claustrum? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005 Jun 29;360(1458):1271-9. Review.
6. Deschenes M, Bourassa J, Parent A. Striatal and cortical projections of single neurons from the central lateral thalamic nucleus in the rat. Neuroscience. 1996 Jun;72(3):679-87.
7. Stern EA, Jaeger D, Wilson CJ. Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. Nature. 1998 Jul 30;394(6692):475-8.
8. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci. 1989 Oct;12(10):366-75. Review.
9. Suri RE, Albani C, Glattfelder AH. A dynamic model of motor basal ganglia functions. Biol Cybern. 1997 Jun;76(6):451-8.
10. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organisation of the basal ganglia. J Anat. 2000 May;196 (Pt 4):527-42. Review.
11. Wilson CJ. The sensory striatum. Neuron. 2014 Sep 3;83(5):999-1001.
12. Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. Science. The basal ganglia and adaptive motor control. 1994 Sep 23;265(5180):1826-31. Review.
13. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci. 1986;9:357-81. Review.
14. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. Prog Brain Res. 1990;85:119-46. Review.
15. Amaral, D. G. & Cowan,W. M. 1980 Subcortical afferents to the hippocampal formation in the monkey. J. Comp. Neurol. 189, 573-591.
16. Amaral, D. G. & Insausti, R. 1992 Retrograde transport of D-[3H]aspartate injected into the monkey amygdaloid complex. Exp. Brain Res. 88, 375-388.
17. Kowiański P, Dziewiatkowski J, Kowiańska J, Moryś J.Comparative anatomy of the claustrum in selected species: A morphometric analysis. Brain Behav Evol. 1999;53(1):44-54.
18. Arikuni, T. & Kubota, K. 1985 Claustral and amygdaloid afferents to the head of the caudate nucleus in macaque monkeys. Neurosci. Res. 2, 239-254.
19. Koubeissi MZ, Bartolomei F, Beltagy A, Picard F. Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. Epilepsy & behavior 2014 Aug;37:32-5
20. Stiefel KM, Merrifield A, Holcombe AO. The claustrum's proposed role in consciousness is supported by the effect and target localization of Salvia divinorum. Frontiers in integrative neuroscience. 2014 Feb 26;8:20.

24

Pineal Bez

Levent Sinan Bir

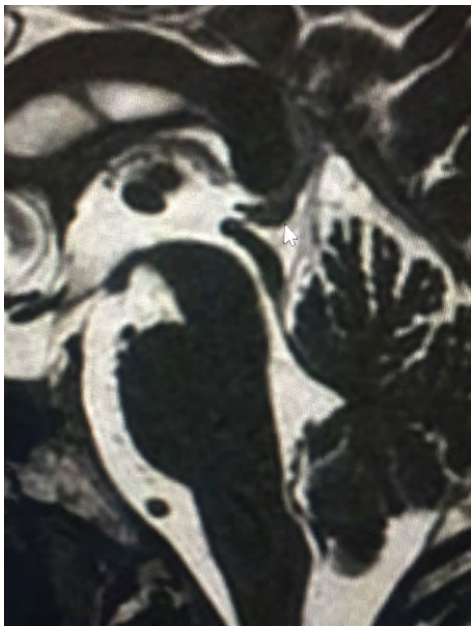
Kafatası boşluğunun merkezine denk gelen pineal bez veya diğer adıyla epifiz bezi, görüntüsüyle ufak bir çam kozalağını andırır. Beyinde sagittal planda orta hatta yerleşmiş ve çifti olmayan simetrik tek bir yapıdır.[1] İlk kez Vesalius'a ait kaynaklarda belirtildiği bildirilen bez, önceleri bir kapakçık işlevi gördüğü sanılan bir alan olarak düşünülürken, Galen tarafından yerleşimine atıf yapılmış, görece detaylı tanımlanmış ve çam kozalağına (*pine cone*) benzer görüntüsü nedeni ile adını almıştır (grekçe konalion, latince glandula pinealis); 17. yüzyıl ünlü filozofu Descartes ise, epifiz bezine ruhun kaynağı olarak işaret etmiştir.[2] 19. yüzyıl ortalarına kadar üzerinde kayda değer bir morfolojik inceleme yapılmamıştır; bunun başlıca nedeni olasılıkla derin yerleşimli ve zor erişilebilir olmasıdır; kesi ve boyama yöntemlerinin gelişmesinden sonra embriyolojik, histolojik ve anatomik olarak daha detaylı incelenmeye başlanan pineal bezin, nöroendokrinolojik özelliği, uyku uyanıklık ritmi ve üreme fizyolojisindeki önemi 20. yy'ın ikinci yarısında ancak anlaşılabilmiştir.[1]

Pineal bölge terimi, kuadrigeminal araknoidal sisterna içerisindeki pineal gövdeyi ve etrafındaki önemli yapıları tanımlar: 3. ventrikülün posterioru, tektum, Galen veni, korpus kallozum spleniumu ve talamik çekirdekler.[1] Üçüncü ventrikül posteriorundaki bu alanda sıklıkla izlenen patolojiler pineal kistler, kavernomlar, pinealositomlar, pinealoblastomlar, gliom ve germinomlardır ki tedavileri sıklıkla cerrahidir ve gerek bu sahaya ulaşımın güçlüğü, gerekse vasküler yapıların zenginliği ve farklı varyasyonları ayrıntılı morfoloji bilgisi gerektirmektedir.[3]

Epifiz bezi gri-kahverengi bir renktedir. Uzunluğu 6-10 mm, genişliği 5-6 mm, kalınlığı 1.5-4 mm, ağırlığı yaklaşık 25 cg'dir; maksimum boyuta 5-7 yaşları arasında kavuşmaktadır. Priform şekilli bu bez tepe (apeks), gövde (pineal body), sap (stalk), inferior ve superior iki kök (root) kısımları içerir.[1] 20 yaşından sonra kalsiyum, fosfor, az miktarda magnezyum ve stronsiyum birikimi başlar ki bu durum görüntüleme yöntemlerinde kolay tanınmasını sağlar.[1,4] Suudi Arabistan popülasyonunda yapılan bir bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çalışmasında kalsifikasyon oranı %64.8 olarak saptanmış olup, kadınlarda daha sık bulunmuştur ve insidansın yaşla belirgin olarak arttığı bildirilmiştir ancak yaş ile kalsifikasyon derecesi arasında bağıntı gösterilememiştir.[4]

Yerleşim ve komşuluklar:

Epifiz, diensefalik oluşumlar içerisinde sayılır ancak yerleştiği alan göz önüne alındığında, diensefalomezensefalik bileşkede bulunduğu söylenebilir.[1] Resimde MRG'de (sagittal ince kesitli üç boyutlu T2 ağırlıklı sekans) bezin yerleşimi görülmektedir **(Şekil 1)**.



Şekil 1: PAÜTF Radyoloji A.D arşivinden, Dr. Ergin Sağtaş'ın izni ve desteği ile

Bez, üçüncü ventrikülün çatısından protüzyon gösterir ve krusiform oluğun üzerinde, beyinsapı dorsal yüzünde tektumun üst kısmında iki superior kolliküli arasında uzanır.[4,5] Korpus kallosum spleniumun altında ve her iki talamus pulvinarının arasında kalmaktadır.[5] Bez, üstte habenular nükleusu barındıran habenula (veya diğer adıyla beyin epifizinin anterior pedinkülü) aşağıda ise posterior komissür ile devamlılık gösterir.[1]

Simon ve ark. 5 kadavra üzerinde yaptıkları anatomik incelemelerde epifiz bezi ve ventriküler ilişkiyi şöyle detaylandırmaktadır[1]: Posterior kommissürün hemen önünde yer alan akuaduktusun üst açılımı ile epifiz arasındaki ventrokaudal ilişki önemlidir, çünkü pineal tümörler burayı tıkayarak triventriküler hidrosefaliye neden olabilir. Epifiz daha yukarıda üçüncü ventrikülün iki girintisi ile komşuluk gösterir ve ayrıca diensefalik embriyolojik kalıntının kabartısının epifiz ile oluşturduğu girinti 3. ventrikül posterioruna endoskopik olarak ulaşılabilmesine olanak sağlar. Pineal bez, epandimal bir membranla örtülü üçgen biçimindeki 3. ventrikül çatısının posterior ögesidir. Epandimal membran iki oluşumla yoğunlaşır. Bunlardan ilki tektorial membrandır ki her iki habenulanın lateraline yapışıktır ve önde habenulanın anterioru, arkada ise interhabenular komissür ile sınırlanır. Diğeri ise iki katmanlı superior kolloidal dokudur, alt katmanı tektorial membranı örter. İki katman arasındaki boşluk, velum interpositum, median koroid pleksusları barındırır. Lamina ayrıca koroid arterleri ve pineal bölgenin çok sayıda venini sarar.

Damarlanma:

Pineal bölgedeki nörovasküler yapılanma ve araknoid örüntü oldukça karmaşıktır. Pineal bez, gerek derin yerleşimi, gerekse çevresindeki damar yapıları nedeni ile cerrahlar tarafından ulaşılması ve girişimi zor bir sahadadır. Bezin arterial beslenmesi başlıca medio-posterio koroid arter tarafından sağlanır, bazal ve internal serebral venler, internal oksipital venler, serebellomezensefalik fissür veni (presantral serebellar ven) bu alanda kompleks bir drenaj sağlar ve Galen venine açılırlar. Galen veni de, çok sayıda varyasyon ve anomali içerebilmektedir. Tek geniş bir ven olarak bulunabileceği gibi, cerrahi girişimlerde sahaya müdahaleyi zorlaştıracak küçük çok sayıda ufak bölünmelere de uğramış

olabilir, bu nedenle venöz enfarktüs ya da serebellar ödem gelişimi en çok korkulan cerrahi komplikasyonların başında gelir.[3] Vaskülarizasyon zenginliğinin radyolojik görüntüleme yöntemlerinde yarattığı sıkıntı ise epifizin hemen daima kontrast tutmasına neden olması ve kontrast tutmasıyla tanınan tümoral ve imflamatuvar oluşumların ayırt edilmesinin güçlüğüdür.[6] Epifiz, radyolojik görüntüleme yöntemlerinde de solid ya da kistik yapıda izlenebilir; Horsburgh ve Massoud 3T Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemi ile yaptıkları araştırmada olguların %84'ünde epifizin görülebildiğini ve araştırıcılar arasında %90 oranında fikir birliğine varıldığını rapor etmişlerdir.[7] Altmış olguluk başka bir retrospektif bir çalışmada ise kontrastlanma paterni %15 diffüz, %25 parsiyel, %20 solid ya da yüzük biçiminde ve %40 periferal biçimde bildirilmiştir.[8]

Bu bölgeye farklı yollarla ulaşılabilir; cerrahi rota ve yöntem, lezyonun büyüklüğü, yayılım paterni ve cerrahın deneyimine göre değişebilmektedir. Klasik (median) supratentoriyal yaklaşım, Galen'in ven kompleksini aşağıya ittirmiş orta hat lezyonları için genellikle uygun bulunur ancak bu yöntemle üçüncü ventrikül lateral duvarlarına yayılmış bir lezyonu iyice görmek zordur. İnfratentorial supraserebellar yaklaşım ise pineal beze direkt ulaşımı sağlamaktadır ve araknoid zar içerisindeki vasküler yapıların disseksiyonu da kolay olur. Ancak bu yöntem de talamusa doğru yayılan lezyonlarda sıkıntı yaratabilir.[3]

Kan beyin bariyeri ve sekretuvar organ olarak epifiz:

Sekretuvar özelliği göz önüne alındığında, epifiz, bariyerin tümüyle sıkı bir biçimde şekillenmediği düşünülen sirkumventriküler yapılardan biri olarak sayılabilmektedir.[6] Diğerleri, nörohipofiz, lamina terminalis organum vaskülorum, subforniseal organ, subkomissural organ ve area postremadır. Bu yapılar beynin pencelereleri olarak nitelendirilmekte, santral sinir sisteminin diğer alanlarına kan beyin bariyeri nedeni ile giremeyen bazı maddelerin ulaşabildiği ve çeşitli kimyasallar aracılığı ile beyinden perifere mesaj iletebilen sahalardır. Bu özelliklerinden ötürü son yıllarda enfeksiyöz santral sinir sistemi süreçleri, sepsis, immün mekanizmalarla gelişen yangısal süreçler, stress ve sistemik amiloidozis gibi hastalık durumlarında rolleri olabileceğine dair görüşler nedeni ile daha çok ilgi çeker olmuştur.[8] Ancak epifiz dokusu, kapillerlerinin daha geniş ve yoğun anostomozlar içermesi ve fenestrasyonların belirgin olmayışı nedeni ile bazı araştırıcılar tarafından bu gruba dahil edilmez.[6] Melatonin kan beyin bariyerini geçebilmektedir, dolayısı ile plazmaya karışan melatonin, koroid pleksus yoluyla beyin omurilik sıvısına ulaşır. Ancak, Leston ve ark.'ları cerrahi girişim sırasında üçüncü ventrikül ve lateral ventriküllerden topladıkları beyin omurilik sıvısı örneklerinde 6-sulfatoksimelatonin düzeyini araştırdıklarında 3. ventriküldeki melatonin konsantrasyonun lateral ventriküller ve plazmadan belirgin bir biçimde daha yüksek olduğunu saptamışlardır; lateral ventriküllerdeki konsantrasyon ise plazmadakiyle benzer bulunmuştur. Bu durum melatoninin pineal girinti aracılığı ile beyin omurilik sıvısına direkt olarak geçtiğini düşündürmektedir, fakat bunun fizyolojik anlamı bilinmemektedir.[9] Melatonin reseptörleri beyinde pek çok alanda bulunur.

Melatonin salınımının kontrolü ile ilgili yapılar:

Melatonin hormonu salınımını superior servikal ganglia orijinli noradrenerjik liflerin düzenlediği bilinir, diğer bazı transmitterlerin de etkisi olduğu sanılmaktadır: Pineolosit kültürlerinde yapılan bir çalışmada noradrenerjik etkiye beta adrenoseptörlerin aracılık ettiği ve mitokondrial stimülasyon yaptığı, serbest mitokondri sayısının arttığı saptanmıştır; pinealositlerde alfa-1 adrenerjik reseptörler de bulunmakla birlikte türlere göre işlevi değişkenlik gösterir.[10]

Sirkadian ritm melatonin salınımını etkileyen en önemli direkt faktör olarak da ele alınabilir. Uzun süre karanlıkta bırakılan deney hayvanlarında pinealositlerdeki mitokondri hacmi artarken, sürekli ışıklı ortamda tutulanlarda tersi gözlenmektedir. Süreç retinaya düşen ışığın etkilerinin optik sinir aracılığı ile beyine ulaştırılması ile başlar. Optik sistem işlevsel açıdan imaj oluşturan (nesnelerin görüntüsünü vizüel kortekste taşıyan ve algılatan) ve imaj oluşumu ile ilgili olmayan şeklinde ikiye ayrılabilir. İmaj oluşumu ile ilgili olmayan optik sistem, beynin endojen saati olarak nitelendirilebilir.[11,12] Bu sistem retinadaki klasik fotoreseptörleri değil, retinanın iç kısmında ganglion hücre katmanında yer alan, melanopsin adı verilen ve oldukça yeni tanımlanmış bir fotokimyasalı içeren bir grup spesifik bipolar

hücreyi kullanmaktadır.[13] Bu alt sistem ile ilgili sinir demetleri hipotalamusta yer alan suprakiazmal nükleusun ventraline projekte olmaktadır, böylelikle günlük ve mevsimsel ışık ritmi bilgisi suprakiazmal nükleusa ulaşmaktadır; Suprakiazmal nükleusun ossilatör hücreleri, yine bu nükleus içerisinde yer alan ve biyolojik saat kavramı ile ilgili birçok gen tarafından kodlanan transkripsiyon faktörlerini barındıran ve otoregülasyonu iç geri besleme sistemleri ile sağlayan bazı hücrelerin karmaşık moleküler etkisinde çalışır.[14] Biyolojik saat genlerinin ekspresyonunun ısıya duyarlı olduğu da saptanmıştır.[15] Suprakiazmal nükleusun en önemli hedeflerinden birisi epifiz bezidir. Epifiz, melatonin adı verilen hormonunu özellikle gece karanlıkta salgılar, gündüz seviyesi düşer, bu salınım kortizol salınımı ve ısı düzenlemesi ile de yakın bağıntı gösterir. Melatonin sinyalleri günlük döngü yanı sıra mevsimsel fotoperiyodik değişimlerden de etkilendiğinden, mevsimsel fizyolojik değişikliklerin integrasyonunu sağlamakta ve memelilerde en uygun üreme zamanının tespitinde ve onunla ilgili davranışların düzenlenmesinde rol almaktadır.[11] Nöronal düzenleme ile ilgili anatomik yapılar, hipotalamik suprakiazmatik nükleustan sonra sırasıyla orta beyin retiküler formasyonu, retikülospinal yolak, spinal kordun üst torasik segmentlerindeki lateral kolumna, T1 spinal sinir, superior servikal sempatik ganglion, internal karotid arter çevresindeki sempatik pleksus ve nihayetinde pineal bezdir.

Melatonin döngüsü, sentez enzimi olan serotonin N-asetilamin transferaz enzim aktivitesi ile benzer patern gösterir; hormon suprakiazmal nükleus ossilatör nöronlarının membranında yer alan reseptörleri aracılığı ile de bu nükleusa negatif geri besleme yapar; diğer reseptörler ise beyinde yaygın olarak bulunur ve etkilerine aracılık eder.[16] Moleküler biyolojik saat gen ve ürünlerinin, beyin dışında, kalp ve karaciğer gibi diğer bazı organlarda da bulunduğu, dokuların suprakiazmal nükleustan nöral ve hümoral (Transforming growth faktör-alfa, prokinesitin) sinyaller aldığı da anlaşılmış[17] ve kronofarmakolojinin önemli kavramları arasında yerini almıştır.

Genetik, embriyolojik gelişim ve histoloji:

Pineal agenezi:

PAX6 mutasyonu sıklıkla izole aniridi ile kendini belli etmekte olup, 11. kromozomun kısa kolundaki genin ve ilgili genlerin delesyonu sonucunda aniridi yanı sıra Wilms tümörü, genitoüriner anomaliler ve bilişsel sorunlar gelişebilmektedir.[18] Mitchell ve ark., PAX6 mutasyonlu 24 olgunun otopsisi ile pineal bezin gelişemediğini göstermişlerdir.[19] Bu genin göz kadar pineal bez gelişiminde önemli olduğu anlaşılmış olup, PAX6 ekspresyonuna farelerde erken embriyolojik gelişim dönemlerinde rastlanabilmektedir.[20] Mutasyonlu çocuklarda melatonin seviyesinin düştüğü ve uyku problemleri görüldüğü bildirilmiştir.[21]

Pineal bezin gelişim aşamaları:

Embriyoda 4. haftada, embriyonun boyu 6-7 mm iken diensefalik çatının kaudal ucunun median hatta kese biçiminde dışarıya doğru kabartısı biçiminde belirmeye başlar; Bu aşamada posterior ve habenular komissürler mevcuttur; Pineal yapılanmayı anterior embriyonik nöral plakanın lateral sınırlarındaki iki alan oluşturur; Bu alanlar dorsal orta hatta füzyon göstererek tek bir bezi oluşturmaktadır; Epifiz, 5. haftada çatının yuvarlak bir yükselişi gibi görünür; Çıkıntının kaudoventralindeki hücrelerde çoğalma devam ederek embriyonun 30 mm uzunluğa ulaştığı dönemde pineal bezin tomurcuk olarak adlandırılan ilk şekli oluşur; İki komissür arasında ince epandimal bir divertikül olarak beliren organın duvarlarının kalınlaşması ve mezenşimal vasküler yapıların birleşmesi ile yapısı belirginleşir; Hücre çoğalmasının 3. ventrikül kökenli pineal oyuğu gittikçe küçültüğü görülür; 3.-4. aylara kadar gözlenebilen kavite, bazen de postnatal olarak kalabilmektedir; Bu aşamada iki hücre tipi görülmektedir: Bunlardan biri daha sonra astrositik glial hücrelere dönüşecek olan soluk küçük spongioblastlar, diğeri ise küçük ancak yoğun görünüşlü çekirdek içeren pinealoblastlardır; Pineoblastların pinealositlere dönüşümü fetusun 8. ayındadır, yine bu evrede meningeal yapılar pineal bezi örterken içlerinden geçecek vasküler yapıları barındıran bir bölme ile bezin yapısına karışır.[1]

Histolojik özellikler:

Epifiz subaraknoid aralıkta yer alır; bağlantı yeri dışında bol damarlı, ince bir kapsül şeklini almış piamater ile sarılmıştır; piamaterden ayrılan septumlar organ içerisine girer ve organı tam olmayan lobüllere ayırır.[22] Böylelikle histolojik yapı kapsül, trabekül ve parankim adları altında üç kapsamda incelenebilir. Lobüllerde, pinealosit (ya da epiteloid hücreler) ve glial interstisyal hücreler olmak üzere 2 tip temel parankimal hücre izlenir.[23] Ancak az sayıda fagosit ve peptiderjik nöron benzeri hücreler görülebilir. Fenestre kapillerler ve aksonlar parankimde izlenebilir, sinir sonlanmaları direkt olarak pinealositlerle bağlantı kurar. Parankimde bunlar dışında mikrokristaller ve lamellat cisimcikler bulunur.[22,23]

Sinir sonlanmaları temelde noradrenerjiktir ancak immünhistokimyasal yöntemlerle özellikle çeşitli transmitterler içerebilen ara nöronlar (GABA'erjik, kolinerjik, P maddesi içeren) ve peptiderjik diğer afferent lifler ayırt edilebilmektedir.[24]

Rutin preparatlarda epiteloid hücreleri ayırt etmek oldukça zordur, fakat gümüşleme tekniği ile çok iyi şekilde görülebilirler. Bu metodla incelenen hücrelerin düzensiz şekilli olduğu, bulböz uçlar şeklinde sonlanan uzun, dallanma gösteren uzantılara sahip olduğu görülür. Pinealosit soması ve çıkıntıları çeşitli sinaptik ribbon ve sferüller, annulat lamella, yüzey altı sisternler ve çeşitli sinaptik bağlantılar içermektedir.[25] Sitoplazmalarının hacmi hücreden hücreye farklılık gösterir; burada dens özlü membranla çevrili granüller, lizozomlar ve lipid damlacıklarını içerebilirler. Ayrıca sitoplazmaları çoğunluğu agranüler olan yaygın endoplazmik retikülüm ve çok sayıda mikrotübüllerin bulunuşu ile karakterizedir. Komşu pineolositler arasında sıklıkla geçit bağlantıları, desmozomlar ve ara bağlantılar oluşur. Büyük ve yuvarlağımsı olan çekirdek derin yarıklarla düzensiz, loblu bir görünüm kazanmıştır. Daha çok çekirdek membranının iç yüzünde toplanmış kromatin kitleleri ve iri bir çekirdekçik içerir.[22,23,25]

Glial hücreler pinealosit kümeleri veya kordonları arasında bir ağ oluşturarak destek elemanları olarak fonksiyon görürler. Glia hücrelerinin sayıları pineolositlerin sayısından daha azdır (bez hücrelerinin %5'i), çekirdekleri uzamıştır ve koyu boyanır. Sitoplazmik çıkıntıları 5-6 nm çapında çok sayıda ince filamanlar içerir. Bu uzantılar glial hücrelerden dışarı doğru uzanarak onlara astrositimsi görüntü verir.[22,23,25]

Epifiz ilerleyen yaşlarda özellikle destek elemanları başta olmak üzere gerileyici değişiklikler gösterir. Flor akümülasyonunun temel hedeflerinden biridir, bu birikimin manyetik etkilerle olaylandığı sanılmaktadır; yaşlanmayla birlikte F/Ca oranı kemiği geçer.[26] Bağ dokusu miktarında artma görülür ve lobüller keskin sınıra sahip olur. Katı sert bir şekilde bir araya gelmiş cisimcikler olan Acervuli (corpora arenacea veya beyin kumu) başlıca kapsül ve septumlarda görülür. Lamelli bir görünüme sahip olan bu cisimciklerin sayıları ve büyüklükleri oldukça farklıdır. Bu yapılar primer olarak organik bir matriks içerisinde kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfattan oluşmuştur.[22,23,25]

KAYNAKLAR

1. Simon E, Afif A, M'Baye M, Mertens P. Anatomy of the Pineal Region Applied to Its Surgical Approach. Neurochirurgie 2015; 61(2-3):70-6.
2. Berhouma M. Beyond the Pineal Gland Assumption: A Neuroanatomical Appraisal of Dualism in Descartes' Philosophy. Clin Neurol Neurosurg 2013;115(9):1661-70.
3. Aboul-Enein H, Sabry A, Farhoud AH. Supracerebellar Infratentorial Approach with Paramedian Expansion for Posterior Third Ventricular and Pineal Region Lesions. Clin Neurol Neurosurg 2015;139:100-9.
4. Aljabra N, Abdulrahman AA. Pineal Gland Calcification within Saudi Arabian Populations. Journal of Anatomical Society of India 2017;66:43-7.
5. Duvernoy HM, Parratte B, Tatu L, Vuillier F. The Human Pineal Gland: Relationships With Surrounding Structures and Blood Supply. Neurol Res 2000;22(8):747-90.
6. Horsburgh A, Massou TF. The Circumventricular Organs of the Brain: Conspicuity on Clinical 3T MRI and A Review Of Functional Anatomy. Surg Radiol Anat 2013;35(4):343-9.
7. Inoue Y, Saiwai S, Miyamoto T, Katsuyama J. Enhanced High-Resolution Sagittal MRI of Normal Pineal Glands. J Comput Assist Tomogr 1994; 18(2):182-6.
8. Benarroch EE. Circumventricular Organs: Receptive and Homeostatic Functions And Clinical Implications. Neurology 2011;77(12):1198-204.
9. Leston C, Harthe C, Mottolese C, Mertens P, Sindou M, Claustrat B: Is Pineal Melatonin Released in the Third Ventricle in Humans? A Study in Movement Disorders. Neurochirurgie 2015;61(2-3):85-9.
10. Przybylska-Gornowicz B, Lewczuk B, Ziółkowska N, Prusik M. Adrenergic Control of Pinealocyte Chondriome - An in Vitro Study. Polish Journal of Veterinary Sciences 2016;19(4):819-29.
11. Moller M, Lund-Andersen C, Rovsing L, Sparre T, Bache N, Roepstorff P, et al. Proteomics of the Photoneuroendocrıne Circadian System of the Brain. Mass Spectrometry Reviews 2010;29(2):313- 25.
12. Hannibal J. Roles of PACAP-Containing Retinal Ganglion Cells in Circadian Timing. Int Rev Cytol 2006; 251:1-39.
13. Foster RG, Hankins MW. Circadian Vision. Curr Biol 2007;17(17):R746-51.
14. Reppert SM, Weaver DR. Molecular Analysis of Mammalian Circadian Rhythms. Annu Rev Physiol 2001;63:647-76.
15. Lahiri K, Vallone D, Gondi SB,Santoriello C, Dickmeis T, Foulkes NS. Temperature Regulates Transcription in the Zebrafish Circadian Clock. PLoS Biol 2005;3(11):e351.
16. Dubocovich ML. Melatonin Receptors: Role on Sleep and Circadian Rhythm Regulation. Sleep Med 2007;8 (Suppl 3):34-42.
17. Giebultowicz JM. Peripheral Clocks and Their Role in Circadian Timing: Insights From Insects. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356(1415):1791-9.
18. Lee H, Khan R, O'Keefe, M. Aniridia: Current Pathology And Management. Acta Ophthalmol 2008;86(7):708-15.
19. Mitchell TN, Free SL, Williamson KA, Stevens JM, Churchill AJ, Hanson IM, et al. Polymicrogyria and Absence of Pineal Gland due to PAX6 mutation. Ann Neurol 2003;53(5):658-63.
20. Rath MF, Bailey MJ, Kim JS, Ho AK, Gaildrat P, Coon SL, et al. Developmental and Diurnal Dynamics of Pax4 Expression in the Mammalian Pineal Gland: Nocturnal Down-Regulation is Mediated by Adrenergic-Cyclic Adenosine 30,50-Monophosphate Signaling. Endocrinology 2009; 150(2):803-11.
21. Hanish AE, Butman JA, Thomas F, Yao J, Han JC. Pineal Hypoplasia, Reduced Melatonin and Sleep Disturbance in Patients With PAX6 Haploinsufficiency. J Sleep Res 2016;25(1):16-22.
22. Kuş İ, Sarsılmaz M. Pineal Bezin Morfolojik Yapısı ve Fonksiyonları. T Klin Tıp Bilimleri 2002;22(2):221-6.
23. Çavdar S, Oktay Ş, Vural F.The Pıneal Gland. Marmara Medical Journal 1989;2(6):122-7.
24. Yu H, Benitez SG, Jung SR, Altamirano LEF, Kruse M, Seo JB, et al. GABA'ergic Signaling in the Rat Pineal Gland. J Pineal Res 2016;61(1):69-81.
25. Bhatnagar KP. The Ultrastructure of Mammalian Pinealocytes: A Systematic Investigation. Microsc Res Tech 1992; 21(2):85-115.
26. Luke J. Fluoride Deposition in the Aged Human Pineal Gland. Caries Res 2001;35(2):125-8.

25

Stria Terminalisin Yatak Nukleusu

Erdal Coşkun, Yakup Ozan Türkmenoğlu

"Stria terminalis"in yatak çekirdeği (BNST), beyinde korku, endişe ve stres tepkisinde kilit role sahip olan amigdalanın bir bölümüdür. Stria terminalisin yatak çekirdeği, otonom sinir sisteminin röle çekirdeğini, hipotalamik bölgeleri ve amigdalanın merkezi çekirdeği gibi çeşitli beyin bölgelerine izdüşümler aracılığıyla; endişe ve korku gibi davranışsal ifade ile birlikte, duygusal-sıçramalı uyaranlara yanıt olarak endokrin ve otonomik reaksiyonları kontrol eder.

Stria terminalisin yatak çekirdeği ilk olarak Johnston tarafından 1923'de stria terminali çevreleyen ve kaudal ve rostral uçlarında genişleyen bir gri madde yapısı olarak tanımlanmıştır.[1] Johnston'un tanımladığı kuyruk ucu şimdi amigdala ait bir parçası olarak tanımlanmaktadır.

Stria terminalis, superior talamostriat venin üzerinde ve beyin ventriküllerinin kaba diseksiyonunda üstten bakıldığında görülen talamus ve kaudat çekirdeği arasında bir çizgiyi işaret eder. Stria terminalis, interventriküler foramina bölgesinden, lateral ventrikülün temporal boynuzuna uzanır ve amigdaladan beynin septum çekirdeği, hipotalamik ve talamik bölgelerine lifleri taşır. Ayrıca, bu alanlardan çıkarak amigdalaya dönen lifleri taşır.

Stria terminalisin yatak çekirdeğinin aktivitesi, tehdit izlemeye yanıt verme kaygısı ile korelasyon gösterir.[2] Hipotalamik-pituiter-adrenal eksende bir geçiş yeri olarak düşünülür ve akut strese yanıt olarak aktivitesini düzenler.[3] Bununla birlikte, stres tepkisi zamana bağlıdır ve stria terminalinin yatak çekirdeği bağlamsal korku için harekete geçmez. Bu, on dakikanın altında olan ani korkutucu bir durumun stria terminalinin yatak çekirdeğini etkinleştirmediği anlamına gelir.[4] Ayrıca, orbitofrontal korteks girdisi yoluyla, yabancılara yanıt olarak davranışsal inhibisyonu teşvik ettiği düşünülmektedir.[5] Bu yolağın ikili olarak bozulmasının, kemirgenlerde uyuşturucu arama davranışının eski durumuna getirilmesini zayıflattığı gösterilmiştir.[6]

Stria terminalisin yatak çekirdeğinin merkezi alt bölümü seksüel olarak dimorfiktir. Ortalama olarak stria terminalisin yatak çekirdeği kadınlarda erkeklerinkine oranla iki kat büyüktür ve somatostatin nöronlarının sayısı erkeklerden iki kat daha fazladır.[7]

Yapılan bir çalışmada östrojen alan altı erkekten kadına transseksüelin stria terminalisin yatak çekirdeği normal kadınlardaki stria terminalisin yatak çekirdeği gibi olduğu tespit edilirken, bir testosteron alan kadından erkeğe transseksüelin tipik bir stria terminalisin yatak çekirdeği gibi olduğu tespit edildi.[8,9] Bu çalışmayla stria terminalisin yatak çekirdeğinin cinsiyete dayalı kimlik bozukluğunun nörobiyolojik temelinin kanıtını sunduğuna ve doğumdan önce bunun belirlendiğine karar verdiler.

Somatostatin salgılayan nöronlar tipik olarak postsinaptik nörona dendritik inputları bloke ederek, ilişkili yapılardan geçen sinyalleri inhibe ettiği için, daha büyük stria terminalisin yatak çekirdeğine sahip erkeklerde (transseksüel erkekler de dahil olmak üzere) görülen irkilme tepkisini azalttığına inanılmaktadır. Kadınlarda spesifik fobilerin görülme oranının yüksek olması ve kadınların farelerden daha fazla korkmasının olası bir kaynaktan sorumlu olması gerektiği düşünülmüştür.[10]

Pedofili erkek faillerde sağ amigdala, hipotalamus ve ilgili yapılardaki anormalliklerin ortaya çıkmasına ek olarak, stria terminalisin yatak çekirdeğinin boyutunun azalması da gözlenmiştir. Buna bağlı olarak, stria terminalisin yatak çekirdeğinin ve medial amigdaladaki inhibisyon sonucunda cinsel olgunluğun oluşmasında defisitlerin ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir.[11]

Yapısal beyin çalışmalarında, beynin cinsel davranışla ilgili bölgesi olan ve cinsiyet hormonlarından ve cinsel yönelimden etkilenmediği bilinen stria terminalis yatak çekirdeği hacminin erkekten kadına dönüşen transseksüellerde kadınlardakine benzer olduğu gösterilmiştir.[12] Kadından erkeğe dönüşen transseksüellerde polikistik over ve hiperandrojenemi sıklığının normal popülasyona göre arttığı[13], androjen ve östrojen gibi seks steroidleri ile ilişkili genlerin transseksüalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[14] Birincil ve ikincil erkek cinsiyet özelliklerinin gelişiminde önemli bir rolü olan ve testosteron ya da dihidrotestosteron bağlayarak aktif hale gelen androjen reseptörü geni tekrar sayısının erkekten kadına transseksüellerde daha kısa olduğu, bu durumunu da testosteron bağlanma etkinliğini azalttığı bildirilmiştir.[15] Yapılan çalışmalarda transseksüalitenin perinatal dönemde kadınlarda androjen artışı erkeklerde ise androjen eksikliği, luteinizan hormona östrojen yanıtının türü ve başta cinsel davranışta etkili beyin bölgesi olan stria terminalis bed çekirdeği olmak üzere çeşitli hipotalamik çekirdeklerdeki hacim ve/veya yapısal değişiklikler ile ilişkili olabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiş olsa da çalışmalar şu an için etyolojik bir bağ kurmak için yeterli değildir.[16]

Stria termialisin yatak çekirdeği stres ve duygusal tepki ile ilişkili önemli bir beyin yapısı olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle stria termialisin yatak çekirdeği aktivitesi kaygı benzeri davranışlarla, depresyon benzeri davranışları, bağımlılık süreçleri, strese cevap, stresle indüklenen anoreksi ve ağrının duygusal bileşeni gibi davranışlarla ilişkilendirilmiştir.

Yaygın anksiyete bozukluğunda çeşitli yapıların işe karıştığı bilinmektedir. Lokus seroleus ve sempatik sinir sisteminin korku ve uyarılmada rol oynadığı bilinmesine karşın, anksiyetedeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseni ve kortizol salınımı strese yanıtta rol oynar. Bazı kanıtlar sürekli stresle karşı karşıya gelmenin kortizol salınımının düzensizleşmesine ve inatçı bir anksiyetenin ortaya çıkmasına neden olduğunu gösterir. Bu noktada amigdala ve stria terminalisin yatak çekirdeğinin önemli olduğu görülmektedir. Amigdala korku tepkilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar.[17] Amigdala potansiyel tehditleri kontrol eder ve hipotalamusla yaptığı bağlantılarla da sempatik sinir sistemi ve hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenini aktive eder; merkezi orta beyinle yaptığı bağlantılarla savaş ya da kaç ve dona kalma gibi davranışsal savunma yanıtlarına aracılık eder. Bununla birlikte amigdalanın anksiyetedeki rolünün daha az önemli olabileceği söylenebilir. Amigdala bağlantılı bir yapı olan stria terminalisin yatak çekirdeği anksiyetede önemli bir rol oynayabilir.[18] Korku koşullamasının kazanılması ve ifadesi için sorumlu beyin alanı amigdaladır.

Stria terminalisin yatak çekirdeği diğer limbik yapılarda olan bağlantıları yanı sıra hipotalamik ve beyinsapı çekirdekleri ile karakterize edilir.[19] Otonomik, nöroendokrin ve davranışsal cevapların kontrolünde önemli bir rol oynar.[20] Stria terminalisin yatak çekirdeğinin centromedial amigdala ile karşılıklı bağlantıları vardır ve hipokampus ve medial prefrontal korteksten projeksiyonlar alır.[21] Stria terminalisin yatak çekirdeğinin, limbik bilişsel merkezler ile ödül, stres ve kaygı işlemesinde kullanı-

lan çekirdekler arasında bir geçiş merkezi görevi göreceği düşünülmektedir. Dahası, hipertansiyon ve kanama gibi sistemik stres faktörleri artışı ile ilgili bilgi alır.[22] Bu nedenle, stria terminalisin yatak çekirdeğinin örneğin otonomik ve nöroendokrin fonksiyonları ilişkili hipotalamik ve beyin bölgelerine amigdala, hipokampus medial prefrontal korteks olarak bölümleri arasında, fizyolojik ve davranış tepkilerin entegrasyonu ile önemli bir rol oynadığı görülmektedir.[23]

Birçok çalışma, stria terminalisin yatak çekirdeğinin kardiyovasküler fonksiyonların kontrolünde rolü olduğunu göstermiştir. İlk kanıt, stria terminalisin yatak çekirdeğinin elektriksel uyarımı ile sağlanmıştır.[24] Dunn & Williams (1995), Stria terminalisin yatak çekirdeğinin elektrik stimülasyonu sonucunda anestezi uygulanmış sıçanlarda depresör veya baskılayıcı tepkilerin ortaya çıkardığını göstermiştir. Bu çelişkili sonuçlar stimülasyonun yapıldığı stria terminalisin yatak çekirdeği bölgesindeki farklılıklar ile açıklanmıştır. Yazarlar, stria terminalisin yatak çekirdeği medial bölünmesinin stimülasyonunun arter basıncını arttırdığını, lateral bölünmenin stimülasyonunun arterial basıncı düşürdüğünü, buna karşın stria terminalisin yatak çekirdeğinin ventral bölgesinin uyarılmasını takiben hem basıncı hem de depresyon yanıtlarını gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Bu öncü sonuçlar, stria terminalisin yatak çekirdeğinin farklı subregionlarının kardiyovasküler fonksiyonu farklı şekilde modüle edebildiğini göstermiştir. Aynı grup, stria terminalisin yatak çekirdeği elektrik stimülasyonunu takiben, baroreseptör denervasyonun arterial basınç değişikliklerini etkilemediğini gözlemlemişlerdir.[25] Stria terminalisin yatak çekirdeği uyarımıyla uyarılan kardiyovasküler değişikliklerin bir barorefleks stimülasyonu ile modüle edilmediğini düşündürmektedir.

Anterior stria terminalisin yatak çekirdeğinin stimülasyonu kardiyovasküler değişikliklere neden olurken, stria terminalisin yatak çekirdeğinin kardiyovasküler fonksiyonun korunması üzerine tonik bir etkisi olduğu görülmemektedir.[26]

Barorefleks, kardiyovasküler parametrelerin anlık ayarlanması için önemli bir mekanizmadır ve bu refleks mekanizmasının düzenlenmemiş olması birçok kardiyovasküler patolojide rol oynamaktadır.[27] Stria terminalisin yatak çekirdeği kardiyovasküler fonksiyonun korunmasında önemli bir rol oynamasa da, barorefleks aktivitesinin tonik kontrolünde rol oynayan önemli bir önbeyin yapısıdır.

KAYNAKLAR

1. Johnston JB. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. J. Comp. Neurol. 1923;35(5):337-481Somerville L, Whalen P, Kelley W (2010). "Human Bed Nucleus of the Stria Terminalis Indexes Hypervigilant Threat Monitoring". Biol Psychiatry. 68 (5): 416-424. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.002. PMC 2921460. PMID 20497902.
2. Somerville L, Whalen P, Kelley W (2010). "Human Bed Nucleus of the Stria Terminalis Indexes Hypervigilant Threat Monitoring". Biol Psychiatry. 68 (5): 416-424. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.002. PMC 2921460. PMID 20497902
3. Choi D, Furay A, Evanson N, Ostrander M, Ulrich-Lai Y, Herman J (2007). "Bed Nucleus of the Stria Terminalis Subregions Differentially Regulate Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity: Implications for the Integration of Limbic Inputs". J Neurosci. 27 (8): 2025-34. doi:10. 1523/JNEUROSCI.4301-06.2007. PMID 17314298.
4. Hammack SE, Todd TP, Kocho-Schellenberg M, Bouton ME (2015). "Role of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis in the Acquisition of Contextual Fear at Long or Short Context-Shock Intervals". American Psychological Association. 129 (5): 673-678. doi:10.1037/bne0000088. PMC 4586907. PMID 26348716.
5. Fox A, Shelton S, Oakes T, Converse A, DavidsonR, Kalin N (2010). "Orbitofrontal Cortex Lesions Alter Anxiety-Related Activity in the Primate Bed Nucleus of Stria Terminalis". J Neurosci. 30 (20): 7023-27. doi:10.1523/JNEUROSCI.5952-09.2010. PMC 2915894. PMID 20484644.
6. Suzanne Erb • Natalina Salmaso • Demetra Rodaros Jane Stewart (2001). "A role for the CRF-containing pathway from central nucleus of the amygdala to bed nucleus of the stria terminalis in the stress-induced reinstatement of cocaine seeking in rats". Psychopharmacology. 158 (4): 360-65. doi:10.1007/s002130000642. PMID 11797056
7. Swaab D (2007). "Sexual differentiation of the brain and behavior". Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 21 (3): 431-44. doi:10.1016/j.beem.2007. 04.003. PMID 17875490.
8. Zhou J, Hofman M, Gooren L, Swaab D (1995). "A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality". Nature. 378 (6552): 68-70. doi:10.1038/378068a0. PMID 7477289.
9. Kruijver F, Zhou J, Pool C, Hofman M, Gooren L, Swaab D (2000). "Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus". J. Clin. Endocrinol. Metab. 85 (5): 2034-41. doi:10.1210/jcem.85.5.6564. PMID 10843193.

10. Cameron, Alasdair (2004). Crash Course Psychiatry. Elsevier Ltd. ISBN 0-7234-3340-2.
11. Schiltz K, Witzel J, Northoff G, Zierhut K, Gubka U, Fellman H, Kaufmann J, Tempelmann C, Wiebking C, Bogerts B (2007). "Brain pathology in pedophilic offenders: Evidence of volume reduction in the right amygdala and related diencephalic structures". Archives of General Psychiatry. 64: 737-746. doi:10.1001/archpsyc.64.6.737. PMID 17548755
12. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF (1995) A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. Nature, 378:68-70
13. Baba T, Endo T, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, Ikeda H et al (2007) Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. Hum Reprod, 22:1011-1016.
14. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundström B, Ekselius L, Bodlund O, et al (2005) Sex steroid-related genes and male-tofemale transsexualism. Psychoneuroendocrinology, 30:657-664.
15. Hare L, Bernard P, Sanchez F, Baird P, Vilain E, Kennedy T, et al. (2009) Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. Biol Psychiatry, 65:93-96.
16. Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG (1999) Transsexualism: a review of etiology, diagnosis and treatment. J Psychosom Res, 46:315- 333
17. LeDoux J (1998) Fear and the brain: where have we been, and where are we going? Biol Psychiatry, 44:1229-1238.
18. Davis M (1998) Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? Biol Psychiatry, 44:1239-1247.
19. Dong HW, Petrovich GD, Watts AG, Swanson LW. Basic organization of projections from the oval and fusiform nuclei of the bed nuclei of the stria terminalis in adult rat brain. J. Comp. Neurol. 2001;436(4):430-455.
20. 19. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans role of the extended amygdala in fear vs anxiety. Neuropsychopharmacology. 2010;35(1):105-135.
21. Shammah-Lagnado SJ, Beltramino CA, McDonald AJ, Miselis RR, Yang M, de Olmos J, Heimer L, Alheid GF. Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis contains central and medial extended amygdala elements evidence from anterograde and retrograde tracing experiments in the rat. J. Comp. Neurol. 2000;422(4):533-555
22. 23. Li YW, Dampney RA. Expression of Fos-like protein in brain following sustained hypertension and hypotension in conscious rabbits. Neuroscience. 1994;61(3):613-634.
23. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. Front. Neuroendocrinol. 2003;24(3):151-180.
24. Dunn JD, Williams TJ. Cardiovascular responses to electrical stimulation of the bed nucleus of the stria terminalis. J. Comp. Neurol. 1995;352 (2):227-234.
25. Dunn JD, Williams TJ. Effect of sinoaortic denervation on arterial pressure changes evoked by bed nucleus stimulation. Brain Res. Bull. 1998; 46(4):361-365.
26. Alves FH, Resstel LB, Correa FM, Crestani CC. Bed nucleus of the stria terminalis alpha1- and alpha2-adrenoceptors differentially modulate the cardiovascular responses to exercise in rats. Neuroscience. 2011;177:74-83.
27. Hatam M, Nasimi A. Glutamatergic systems in the bed nucleus of the stria terminalis, effects on cardiovascular system. Exp. Brain Res. 2007; 178(3):394-401.

26

Anterior Olfaktör Nukleus

Nüket Göçmen Mas, Gökşin Nilüfer Yonguç

Memelilerde koku sisteminin organizasyonu ve işlevi üzerine yapılan araştırmalar, Linda Buck ve Richard Axel'in 2004 Nobel Ödülüne konu olan "olfaktor reseptörünün moleküler biyolojisi" konulu çığır açan çalışmasıyla ivme kazanmıştır.[1] Kokuların işlenmesinde kortikal bölgelerin rolüne ilişkin bilgilerin göreceli olarak kısıtlı olması koku sisteminin kapsamlı şekilde anlaşılmasını güçleştirmektedir. Koku bilgisini işlemede bölgenin belirgin önemi ortaya konulmakla birlikte nucleus olfactorius anteriorun yapısı, organizasyonu, katkısı ve işlevi halen tam olarak bilinmemektedir.[1,2] Haberly (2001) tarafından önerilen ilk terminolojik tanım olarak "nucleus olfactorius anterior" ismi bölgenin yalnızca bir alt kümesini ifade etmekte olduğundan; son yıllarda bölgenin işlevsel ve anatomik özelliklerini daha iyi tanımladığı gerekçesiyle bölgeye "anterior olfaktör korteks" tanımlaması da yapılmaktadır.[1]

Nucleus olfactorius anterior, bulbus olfactoriusun arkasında ve lateralinde yer alan piriform korteks ile medialinde bulunan tuberculum olfactorium arasında, genellikle "pedinculus olfactorius" ya da "retrobulbar alan" olarak adlandırılan bir bölgede yer alır. Yine de "pedinculus olfactorius" teriminin "nucleus olfactorius anterior" ile eşanlamlı olmadığı vurgulanmalıdır, çünkü koronal kesitte nukleusun bir kısmı bulbus olfactoriusa kadar uzanır ve pedinculus olfactorius farklı bazı yapıları da içerir. Pedinculus olfactorius içerisinde yer alan bu yapılar; nucleus olfactorius anterior, rudimente dorsal hipokampal bölge yani taenia tecta ve dorsal peduncular korteks olarak bildirilmiştir. Pedinculus olfactoriusun ventrolateralinde tractus olfactorius lateralis bulunur.[1]

Olfaktor korteks, bulbus olfactoriusdaki ana nöronların doğrudan projeksiyonunu alan beyin bölgesi olarak tanımlanır. Olfaktor korteks; nucleus olfactorus anterior, tractus olfactorius, tuberculum olfactorium, nucleus tractus olfactorius lateralis, kortikal amigdala ve entorinal korteks de dahil olmak üzere çeşitli alanlardan oluşur.[3] Nucleus olfactorius anterior hem ipsilateral hem de kontralateral bulbus olfactorius ve priform korteks ile resiprokal bağlantılar içerir.[4,5,7]

Klasik kaynaklarda nukleusun, memeliler arasında da farklılık gösterdiği, tractus opticus içinde yer alan bulbus olfactoriusdan afferent lifler aldığı ve bulbus olfactoriusa da efferent lifler ilettiği bilgisi yer alır. Diğer bir deyişle olfaktör korteks içinde nucleus olfactorius anteriorun nöronları ve pyramidal

nöronlara ait kollateraller bulbus olfactoriusdaki granüler hücrelere projekte olduğu gibi; bulbus olfactoriusa nucleus olfactorius anteriordan direkt lifler de projekte olabilmektedir.[7]

Bölgeyle ilgili mikroskobik çalışmalarda nukleus yapısında nucleus tractus olfactorius lateralis, corpus amygdaloideumun ventral ve dorsolateral kortikal bölgeleri, Brocca'nın diogonal bandının horizontal bölümünden bağlantıların da yer aldığı bildirilmektedir. Horseradish peroxidase method (HRP) floreasan mikroskop ile daha detaylı inceleme sonucunda, hücrelerin nucleus tractus olfactorius lateralis, corpus amygdaloideumun ventral ve dorsolateral kortikal bölgeleri, Brocca'nın diogonal bandının horizontal ve vertikal bölümü, piriform korteksi, bulbus olfactoriusun mitral hücre tabakasını, tenia tecta ve kontralateral nucleus olfactoriusun bağlantılarını içerdiği bildirilmiştir.[8]

Priform korteks ile nucleus olfactorus anterior basit kortikal yapılar olmakla birlikte bölgesel organizasyon, nukleus içi ya da diğer beyin bölgeleriyle sinaptik bağlantılar açısından birbirinden farklılık göstermektedir.[4] Koku korteksinin bölgesi olarak nucleus olfactorius anteriorun, kokuyla ilgili diğer bölgelere göre daha az dikkat çektiği, bu yüzden geçmişten günümüze değin daha kısıtlı sayıda çalışmada incelendiği bildirilmiştir.[1,9] Bulbus olfactorius ve priform korteks arasında konumlanmış nukleus, bulbus olfactoriusdan ilk girdi alan bölge olma özelliğindedir.[1] Nukleusun, bulbus olfactoriusdan piriform kortekse geçen bilginin ileriye dönük aktarım ve tekrar geri dönüş döngüsünün düzenlenmesinde de rol aldığı bilinmektedir. Ayrıca, commissura anterior aracılığı ile sol ve sağ bulbus olfactoriuslar arasında bilgi aktarır ve bilginin sol ve sağ piriform kortekste dağıtılmasında da benzer rol üstlenir. Çalışmalar nukleusun interhemisferik bağlantı da sağlayarak koku alma işlevinde karmaşık ve aktif bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır.[1,6,10]

Bulbus olfactoriusun mitral ve tufted (yumak) nöronlarında, nazal mukoza epitelinden başlayarak os ethmoidale lamina cribrosasını geçen fila olfactorianın aksonları sinaps yapmaktadır. Mitral ve tufted nöronlar aksonlarını direkt olarak tractus olfactoriusa gönderir ve nucleus olfactorius anterior olarak projekte olan akson kümeleri oluşturabilir veya aksonlarını piriform kortekse, tuberculum olfactoriusa ve lateral entorhinal kortekse (Brodman 28) yansıtabilir.[11,12] Entorhinal korteksin yüzeyel tabakası, bulbus olfactorius, nucleus olfactorius anterior ve piriform korteks gibi koku yapılardan önemli ölçüde girdi alır.[13-15] Nucleus olfactorius anterior, pyramidal kortekse pyramidal hücrelerin proksimal dendritlerinde yaptığı sinaps yoluyla nöronal ileti gönderirken, aynı zamanda bulbus olfactoriusdaki her işlemi kontralateral nucleus olfactorius anteriora da ileterek bilgi aktarır.[1] Güncel çalışmalarda nucleus olfactorus anteriorun eksitator projeksiyon nöronları ve inhibisyon internöronları olmak üzere iki ana nöronal yapıdan oluştuğu bildirilmektedir. Bulbus olfactorius veya priform korteks de projeksiyon nöronları saptanırken; anterior nukleusun farklı fizyolojik karakter göstererek derin ve yüzeyel pyramidal hücreler ile ilişkili bağımsız efferent bağlantıları olduğu gösterilmiştir. Nucleus olfactorus anterior internöronların inhibitör GABA'erjik nöronlar olduğuna ve bu nöronların priform korteks ve diğer bağlantılı bölgelerden farklı yapı ve alt birim içerdiklerine dair veriler ortaya konulmuştur.[4]

Nukleus hücresel olarak pars externa ve pars principalis olmak üzere iki alt bölümden oluşmaktadır. Pars externa, bulbus olfactoria ile bağlantıda bulunan küçük bir nöron bandıdır. Çalışmalar bu rolü ile bulbus olfactoriusdan önemli ölçüde topografik girdi aldığını ve kontralateral bulbus olfactorusa da benzer şekilde bilgi gönderildiğini gösterir. Bununla birlikte, görünüşte basit olan resiprokal aktarım sırasında, bu yol boyunca iletilen bilgilerin ve girdinin tam bir kopyası olup olmadığı veya bazı ön işleme tabi tutulup tutulmadığı bilinmemektedir. Pars principalis ise, pedinculus olfactoriayı çevreleyen büyük bir hücre halkasıdır. Pars principalis, ipsilateral ve kontralateral projeksiyonlara ve hücresel farklılıklarına dayalı pars lateralis, pars dorsalis, pars medialis ve pars ventroposterior olmak üzere dört alt bölgeye ayrılmıştır.[1,13,16,17] Pars principalis, korteksin tüm özelliklerine sahip olup bir dış pleksiform katmanı ve piramidal hücreleri içeren bir internal hücresel katman içerir ki, bu özellik priform korteksin trilaminer organizasyonundan farklılık gösteren bir özelliktir.[18] Genç nöronlar, nukleusun superficial tabakasını derin tabakadan önce doldururken, tersi priform korteks için geçerlidir. Priform korteks ile nukleusun, primer koku merkezi dışındaki bölgelerle olan sinaptik bağlantılarının da farklılık gösterdiği bildirilmektedir.[1,4,18]

KAYNAKLAR

1. Brunjes PC, Illig KR, Meyer EA. A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex). Brain Res Brain Res Rev. 2005 Dec 15;50(2):305-35. Epub 2005 Oct 17. Review.
2. Buck L., Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell, 65 (1991), pp. 175-187
3. Luskin,M.B.,andPrice,J.L.(1983).Thetopographicorganizationofassociational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactorybulb.J.Comp.Neurol.216,264-291.
4. Kay RB, Brunjes PC. Diversity among principal and GABAergic neurons of the anterior olfactory nucleus. Front Cell Neurosci. 2014 Apr 29;8:111.
5. Yamaguchi M. Functional Sub-Circuits of the Olfactory System Viewed from the Olfactory Bulb and the Olfactory Tubercle. Front. Neuroanat., 11 April 2017 https://doi.org/10.3389/fnana.2017.0003.http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnana.2017.00033/full
6. Padmanabhan K, Osakada F, Tarabrina A, Kizer E, Callaway EM, Gage FH, Sejnowski TJ.Diverse Representations of Olfactory Information in Centrifugal Feedback Projections. J Neurosci. 2016 Jul 13;36(28):7535-45. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3358-15.2016.
7. Standring S. Nervous System. Gray's Anatomy. 38th ed. London: Churchill-Livingstone; 1995: 432
8. De Carlos JA, López-Mascaraque L, Valverde F. Connections of the olfactory bulb and nucleus olfactorius anterior in the hedgehog (Erinaceus europaeus): fluorescent tracers and HRP study. J Comp Neurol. 1989 Jan 22;279(4):601-18.
9. Haberly L.B. Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. Chem. Senses, 26 (2001), pp. 551-576
10. Lledo PM, Gheusi G, Vincent JD. Information processing in the mammalian olfactory system Physiol. Rev., 85 (2005), pp. 281-317
11. Shipley M, Reyes P (1991) Anatomy of the human olfactory bulb and central olfactory pathways. In: Laing DG, Doty R, Breipohl W (eds) In The sense of smell. Springer, Heidelberg
12. Foveau B, Albrecht S, Bennett DA, Correa JA, LeBlanc AC.Increased Caspase-6 activity in the human anterior olfactory nuclei of the olfactory bulb is associated with cognitive impairment. Acta Neuropathol Commun. 2016 Dec 8;4(1):127.
13. Haberly, L.B., and Price, J. L. (1978). Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of ther at. J. Comp. Neurol. 181,781-807. doi:10.1002/cne. 901810407
14. Kosel,K.C.,VanHoesen,G.W.,andWest,J.R.(1981).Olfactorybulbprojections to the parahippocampal area of the rat. J. Comp. Neurol. 198, 467-482. doi:10.1002/cne.901980307
15. Witter MP, Doan TP, Jacobsen B, Nilssen ES, Ohara S. Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes. Front Syst Neurosci. 2017 Jun 28;11:46. doi: 10.3389/fnsys.2017.00046. eCollection 2017.
16. Meyer EA, Illig KR, Brunjes PC. Differences in chemo- and cytoarchitectural features within pars principalis of the rat anterior olfactory nucleus suggest functional specialization. J Comp Neurol. 2006 Oct 20;498(6):786-95.
17. Illig KR, Eudy JD. Contralateral projections of the rat anterior olfactory nucleus. J Comp Neurol. 2009 Jan 1;512(1):115-23. doi: 10.1002/cne.21900.
18. Brunjes PC, Kenerson MC. The anterior olfactory nucleus: quantitative study of dendritic morphology. J Comp Neurol. 2010 May 1;518(9):1603-16. doi: 10.1002/cne.22293.

27

Subtalamik Nukleus (Nucleus Subthalamicus)

M. Ayberk Kurt

Giriş

Corpus Luysii (Luys cismi) olarak da bilinen subtalamik nukleus (nucleus subthalamicus), işlevleri ve sahip olduğu nöronal bağlantılar nedeniyle basal çekirdekler içerisinde değerlendirilen, anatomik konumu itibariyle talamus ile substantia nigra arasında yer alan, coronal kesitlerde bikonveks şekilli olarak görülen ve insanlar ve primatlarda en gelişmiş boyutlarda olan bir motor çekirdektir.

Tarihçe

Subtalamik nukleus ilk kez 1865'de Jules Luys tarafından gösterilmiş ve "***oliva superiorların aksesuar bandı***" olarak adlandırılmıştır. 1877 Auguste Forel bu tanımlamanın anatomik olarak doğru olmadığını bildirmiş ve yapıyı adlandırmak üzere "***corpus Luysii (Luys cismi)***" ismini kullanmıştır. 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyıl başlarında hemiballismus vakalarının bildirildiği yayınlar bulunsa da, subtalamik nukleus ile kontralateral hemiballismus arasındaki ilişki ilk kez 1927'de J.P. Martin tarafından açık bir şekilde ifade edilmiştir. Subtalamik nukleusla sınırlı bir hemoraji vakasında kontralateral hemiballismus geliştiğini bildiren Martin, o döneme kadar yayınlanan hemiballismus hastalarına ait çalışmaların sonuçlarını da derlemiş ve 12 vaka bildiriminin 11'inde kontralateral subtalamik nukleus lezyonu bulunduğunu ortaya koymuştur. 1947'de Whittier'in kontralateral hemiballismuslu bir vakada subtalamik çekirdekten globus pallidus internaya uzanan ve internal kapsülün subtalamik fasikülünde yer alan efferent liflerde lezyon saptaması sonrasında, yalnız subtalamik nukleusda değil bu çekirdeğin efferent bağlantılarında meydana gelen lezyonların da hemiballismusa yol açtığı anlaşılmıştır. 1949'da Whittier ve Mettler maymunlarda subtalamik çekirdekte lezyon oluşturarak hemikore-hemiballismus için ilk kez bir deney hayvanı modeli geliştirmiş, takip eden yıllarda bu model üzerinde kapsamlı çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalarla subtalamik nukleus ile pallidum arasında yoğun bağlantıların bulunduğu, subtalamik çekirdeğin pallidum fonksiyonlarında düzenleyici inhibitör etki gösterdiği, hemikore-hemiballismusun oluşması için subtalamik çekirdekte en az %20 oranında hücre kaybı meydana gelmesi gerektiği ve globus pallidusta oluşturulan lezyonların hemikore-hemiballismus bulgularını azalttığı ya da ortadan kaldırdığı bildirilmiştir. 20. yüzyılın ilk yarısı bo-

yunca hemiballismusun kötü bir prognozu olan, haftalar ya da aylar içerisinde progresyon göstererek ölümle sonuçlanan bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Ancak sonraki yıllarda hemiballismusun görece benign bir seyir gösterip kendiliğinden düzelebildiği, çeşitli farmakolojik ya da cerrahi tedavilere yanıt verebildiği gösterilmiştir. Erken dönem çalışmalarına dayanılarak 1980'lerin sonuna kadar kabul edilen genel görüş, subtalamik nukleusun globus pallidusu inbitör (GABAerjik) uyarılar ile modüle ettiği yönündedir. Ancak daha sonraki dönemde geçekleştirilen çalışmaların sonuçları ile subtalamik nukleusun nörokimyasal ve nörofizyolojik yapısına ilişkin görüşler büyük ölçüde değişmiştir. 1988'de Smith ve Parent maymunlarda gerçekleştirdikleri immünohistokimyasal çalışmada subtalamik nukleusdaki nöronların neredeyse tamamının düşünüldüğü gibi GABA değil, glutamat immünoreaktivitesi gösterdiğini saptamıştır. Subtalamik nukleusun inhibitör değil eksitatör etkiye sahip olduğuna işaret eden bu bulgu, 1989'da Albin ve arkadaşlarının kedilerde gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada da doğrulanmıştır. 1992'de Hamada ve DeLong maymunlarda subtalamik nucleus lezyonu sonrasında globus pallidusun her iki bölümünde de deşarj hızlarının etkilendiğini göstermiş ve subtalamik çekirdeğin globus pallidusun hem internal hem de eksternal bölümlerinde eksitatör etki oluşturduğunu kanıtlamıştır. Bu tarihten itibaren subtalamik nukleusun hem hiperkinetik hem de hipokinetik hareket bozukluklarının patofizyolojisinde önemli role sahip olan bir çekirdek olduğu kabul edilmektedir.

Subtalamik nukleus anatomisi

Subtalamik nukleus, anatomik lokasyon olarak talamusun altında yer alan ve çekirdeğe ismini veren subtalamik bölgenin en alt bölümünde yerleşmiş olan, küçük ve açık renkte boyanan nöronların yoğun bir biçimde yerleştiği "badem" şekilli bir basal çekirdektir. Subtalamus ile mezensefalonun tegmentum bölgesi arasındaki geçiş bölgesine kadar uzanan çekirdek, substantia nigranın üst ucunun dorsolateralinde, internal kapsülün medialinde ve hipotalamusun üst kısmının lateralinde yer alır.

Oldukça küçük boyutu ve substantia nigra, nucleus ruber gibi diğer küçük subkortikal yapılara olan yakın konumu nedeniyle, subtalamik nukleusu yaygın kullanılan düşük çözünürlüklü MR yöntemleri ile ayrıntılı biçimde görüntülemek güçtür. Yüksek çözünürlüklü 7 Tesla görüntüleme tekniklerinin kullanılmaya başlaması ile subtalamik nucleus ve substantia nigra arasında sınırı belirlemek mümkün hale gelmiştir. Çekirdeğin en uygun görüntülerini elde etmek için kullanılması gereken plan ve tarama sekansını belirlemeye yönelik çalışmalarda çekirdeğin ana hatlarının en belirgin olarak görülebildiği, en geniş kesit alanı görünümü veren ve sınırlarının manuel olarak çizilebildiği sekans ve planın sırasıyla, 3D volumetrik T2 sekans ve koronal plan olduğu bildirilmiştir. Yüksek çözünürlüklü MR tarama yöntemi ile 134 sağlıklı erişkine ait 268 subtalamik nukleusun morfolojik yapısının değerlendirildiği bir çalışmada çekirdek üç morfolojik tipe ayrılmıştır; çift konveks lens tipi (%64, 172 adet), koç boynuzu tipi (%23, 62 adet) ve söğüt ağacı yaprağı tipi (%13, 34 adet). MR görüntülemelerinde subtalamik nukleusun kesit alanı, en uzun ve en kısa eksenleri gibi parametrelerde lateralizasyon saptanmamış, farklı cins ya da yaş grupları arasında anlamlı fark da bulunmamıştır.

Subtalamik nucleus Parkinson hastalığı başta olmak üzere hareket bozukluklarında derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulamasının en sık gerçekleştirildiği anatomik yapılardan biridir. Bu nedenle elektrotların doğru yerleşimi ve istenmeyen yan etkilerin azaltılması için çekirdeğin olası anatomik alt-bölümlerinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme imkânlarının ve nöronal bağlantı izleme yöntemlerin geliştirilmesi ile subtalamik nukleusun alt-bölgeleri hakkında daha fazla bilgi elde edilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar doğrultusunda subtalamik nukleusun; dorsolateral bölümde yer alan motor alan, orta bölümde yerleşen kognitif/asosiyatif alan ve medial uç bölümde yer alan limbik alan olmak üzere üç farklı fonksiyonel alt-bölgeye sahip olduğu öne sürülmüştür. Ancak, Haynes ve Haber (2013) tarafından 43 makak üzerinde viral izleme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilen ve subtalamik çekirdeğin alt-bölgelerinin araştırıldığı bir çalışmada, farklı fonksiyona sahip olan bu bölgelerin çekirdek içerisinde yukarıda açıklandığı şekilde bir topografik yerleşime sahip olsa da, bölgelerin birbirinden keskin sınırlarla tamamen ayrılmadığı bildirilmiştir. Çalışmada, limbik, kognitif ve motor alanlardan uyarı alan nöronlar her ne kadar yukarıda tanımlanan bu üç bölgede fonksiyonel özelliklerine göre ağırlıklı olarak konumlansalar da, tüm nöron tiplerinin

her üç bölgede de bulunabildiği gösterilmiştir. Morfolojik olarak gösterilen bölümler arasındaki bu örtüşme, Lambert ve arkadaşlarının (2012) on iki sağlıklı genç erişkinin sağ ve sol subtalamik çekirdeklerini difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanarak inceledikleri çalışmalarında elde ettikleri bulgularla da desteklenmektedir. Söz konusu çalışmada, görüntülenen voksellerin önemli bir kısmının subtalamik çekirdeğin birden fazla alt-bölgesinin bir parçası olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, subtalamik çekirdekte birbirinden keskin sınırlarla ayrılmış tamamen farklı yapı ve işleve sahip alt-bölgelerin değil, topolojik olarak kısmen örtüşen fonksiyonel alt-bölgelerin yer aldığına işaret etmektedir. Bu durum nedeniyle, DBS uygulaması sırasında alt-bölgeleri dikkate alan daha hassas bir elektrot yerleşimiyle kognitif ve limbik bölgelerin istenmeyen stimülasyonuna bağlı yan etkilerin azaltılabileceği, ancak bölgeler arasındaki kısmi örtüşme ve elektrik akımının doku içerisindeki olası yayılımı nedeniyle tamamen önlenemeyeceği öne sürülmüştür.

Subtalamik nucleus gibi subkortikal yapıları hedef alan DBS uygulamasının hareket bozukluğu ile seyreden hastalıklarda sıklıkla kullanılmaya başlaması, bu subkortikal çekirdeğin stereotaktik anatomisini önemli hale getirmiştir. MR görüntüleri ve ıslak beyinler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar subtalamik nukleusun stereotaktik koordinatlarının önemli bireysel değişkenlikler göstermediği ve bu çekirdek için X, Y ve Z koordinatları tanımlanarak 'standart stereotaktik alanlar' oluşturulabileceği gösterilmiştir. Subtalamik nukleus, accumbens nukleus ile birlikte standart stereotaktik alanları cinsiyet, yaş ve taraf faktörlerinden etkilenmeyecek şekilde matematiksel formüller kullanılarak hesaplanan alanlardan biridir. Bu yöndeki bir çalışmada, Mavridis ve arkadaşları (2014) MR görüntüleri ve ıslak beyin numunelerinde subtalamik çekirdeğin stereotaktik anatomisini karşılaştırmalı analiz ederek, hatasız bir subtalamik çekirdek hedeflemesi için standart bir koronal zon (*T zonu*), standart bir koronal plan (M planı) ve standart bir transvers alan (C alan) belirlemişlerdir.

Subtalamik nukleusun nöronal bağlantıları

Subtalamik nukleus basal çekirdeklerin indirekt yolağındaki ana bağlantı istasyonlarından biridir. Çekirdeğin eksitatör uyarıları taşıyan efferent lifler, direkt yolağın GABAerjik uyarılarını taşıyan liflerle birlikte globus pallidus interna ve substantia nigra pars reticularis sonlanır ve bu çekirdeklerin aktivitesini düzenler. Subtalamik nukleusa gelen afferent lifler ise serebral korteksten, globus pallidus eksternadan, talamusun parafasiküler ve sentromedian çekirdeğinden, substantia nigra pars compacta ve dorsal raphe çekirdeğinden köken alır ve çekirdeğin aktivitesi bu bölgelerden gelen uyarılar aracılığıyla düzenlenir. Subtalamik nukleusun temel afferent ve efferent bağlantıları aşağıda detayları ile açıklanmaktadır.

Afferent bağlantılar

Subtalamik çekirdeğin afferent bağlantılarının önemli bir bölümü korteks kaynaklıdır. Primatlarda, subtalamik çekirdeğe gelen kortiko-subtalamik liflerin büyük bir bölümünün primer motor alandan, suplementer motor alandan, dorsal ve ventral premotor alandan geldiği gösterilmiştir. Bu lifler büyük ölçüde çekirdeğin dorsolateral bölümünde sonlanır ve basal çekirdeklerin motor ileti döngüsünün ana unsurlarından birini oluştururlar. Subtalamik çekirdeğin ventromedial bölümünün frontal göz alanı (8. Alan) ve suplementer frontal göz alanından da (9. alan) afferent lifler aldığı ve bu bölgenin göz hareketi ile ilişkili nöronal devrelerde rol oynadığı gösterilmiştir. Kemirgenlerde prefrontal korteksin prelimbik-medial orbital bölümünden subtalamik çekirdeğin medial bölümüne projekte olan ve limbik ileti döngüsünde rol oynadığı düşünülen kortiko-subtalamik lifler de bildirilmiştir. Kemirgenlerde ve primatlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda singulat korteks, somatosensorial korteks ve insular korteksten subtalamik çekirdeğe gelen kortiko-subtalamik liflerin bulunduğu gösterilse de bu liflerin fonksiyonel rolü tartışmalıdır. Primer motor alandan subtalamik çekirdeğe projekte olan afferent liflerin büyük bölümünün korteksin 5. tabakasından başladığı ve piramidal yolun bir bölümü striatuma da giden kollateral lifleri olduğu düşünülmektedir. Bu liflerin terminalleri subtalamik çekirdekteki küçük dendritlerle sinaps yapar ve glutaminerjik uyarı oluştururlar. Primer motor alandan başlayan bacaklar, kollar ve yüz bölgesi ile ilişkili liflerin subtalamik çekirdeğin dorsolateral bölümünde medialden laterale doğru ilerleyen bir somatotopik organizasyon ile sonladığı, suplementer motor

alan, dorsal ve ventral premotor alandan gelen liflerin ise çekirdeğin daha orta bölümünde yer alan ve kognitif/asosiyatif alan olarak adlandırılan bölümde sonlandığı düşünülmektedir.

Subtalamik çekirdekte sonlanan bir diğer afferent lif grubunu, büyük bir bölümü globus pallidus eksternadan başlayan pallido-subtalamik lifler oluşturur. Bu liflere ait terminaller subtalamik çekirdekte hücre gövdeleri ve proksimal dendritlerle sinaps yapar ve subtalamik çekirdeğin inhibisyonunu sağlayan GABAerjik uyarı oluştururlar. Pallido-subtalamik liflerin çekirdeğin tüm alt-bölgelerine projekte olabildiği ve topografik dağılımlarının türden türe değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir. Kemirgenler de pallidumun lateral bölümü subtalamik çekirdeğin lateral bölümünü innerve ederken, medial ve ventral pallidumdan başlayan lifler subtalamik çekirdeğin medial bölümünde sonlanır. Primatlarda ise daha karmaşık bir topografik dağılım olduğu gösterilmiştir. Bu topografik dağılımda globus pallidus eksternanın motor ve limbik bölümlerinden gelen lifler subtalamik çekirdeğin kendilerine uyumlu olan motor ve limbik bölümlerinde sonlanırken, asosiyatif bölgeden başlayan liflerin subtalamik çekirdeğin asosiyatif bölümünün dışında motor bölümünde de sonlandığı bildirilmiştir.

Subtalamik çekirdeğe talamusdan da affarent lifler gelir. Talamo-subtalamik liflerin başladığı ana talamus bölgeleri talamusun parafasiküler ve sentromedian çekirdeğidir. Primatlarda subtalamik çekirdeğe gelen talamo-subtalamik liflerin önemli bir bölümünün kaynağının parafasiküler çekirdek olduğu, centromedian çekirdekten çok az lif geldiği gösterilmiştir. Kemirgenlerde ise parafasiküler ve sentromedian çekirdek tek bir yapı şeklindedir. Bu liflerin terminalleri subtalamik çekirdekteki küçük dendritlerle sinaps yapar ve glutaminerjik uyarı oluştururlar. Kemirgenlerde talamo-subtalamik liflerin çekirdeğin mediolateral bölümünde topografik dağılım gösterdikleri düşünülmektedir. Primatlarda ise parafasiküler çekirdek liflerinin çekirdeğin rostral bölümün medial kısmında sonlanarak asosiyatif ve limbik bölgeleri innerve ettiği, sentromedian çekirdek liflerinin ise çekirdeğin dorsolateral bölümünde sonlanarak motor bölgeyi innerve ettiği bildirilmiştir.

Subtalamik nukleus beyinsapındaki substantia nigra pars compactadan dopaminerjik, pedinkülopontin çekirdek ve dorsal tegmental çekirdekten kolinerjik, dorsal raphe çekirdeğinden ise serotoninerjik uyarılar da alır. Beyinsapından gelen bu afferent liflerin de çekirdeğin modülasyonunda önemli role sahip oldukları düşünülmektedir.

Efferent bağlantılar

Subtalamik nukleusun efferent liflerinin önemli bir bölümünü globus pallidusun her iki segmentine (eksterna ve interna) giden subtalamo-pallidal lifler oluşturur. Subtalamik çekirdekten başlayan bu glutaminerjik lifler her iki segmentte de düzgün bir dallanma ile dağılır ve bölgedeki çok sayıda nöronla sinaps yaparlar. Subtalamik çekirdeğin motor, asosiyatif ve limbik bölgelerinden başlayan liflerin büyük ölçüde globus pallidusun kendilerine uyan motor, asosiyatif ve limbik bölgelerinde sonlandığı bildirilmiştir.

Subtalamik nucluesun tıpkı globus pallidus gibi substantia nigranın da her iki bölümünü (pars compacta ve pars reticularis) etkilediği gerek kemirgenlerde gerekse primatlarda gerçekleştirilen çalışmalar ile gösterilmiştir. Subtalamo-nigral liflerin büyük bölümü pars reticularisde sonlanırken, bir bölüm akson pars compactaya ulaşır ve dopamin salınımının düzenlenmesini sağlayan mekanizmalardan birini oluşturur. Subtalamo-nigral liflerin büyük bölümünün çekirdeğin ventromedial bölümünden başladığı, substantia nigraya ulaştıklarında dallanarak çok sayıda kollateral oluşturduğu, akson terminallerinin glutamat vezikülleri içerdiği ve nigral hücre dendritleriyle sinaps yaptıkları gösterilmiştir.

Kemirgen ve primatlarda subtalamik çekirdekten striatuma da giden çok az sayıda efferent lifin bulunduğu gösterilmiştir. Subtalamik çekirdeğin asosiyatif ve limbik bölgelerinden başlayan subtalamostriatal lifler daha çok kaudat çekirdekte, motor bölgesinden başlayan lifler ise daha çok putamende sonlanmaktadır. Globus pallidusa giden efferentlerden farklı olarak striatal efferentlerin striatumda çok az dallanma gösterdiği ve geçiş yollarında yer alan striatal hücrelerde eksitatör etki oluşturduğu öne sürülmüştür.

Ana efferent bağlantıları dışında, subtalamik çekirdeği pedinkülopontin çekirdeğe, ventral tegmental alanla da efferent bağlantılara sahip olduğu bildirilmiştir.

Subtalamik nukleusun işlevi

Morfolojik açıdan motor, asosiyatif ve limbik alt-bölgelere sahip olan subtalamik çekirdeğin, bu üç farklı bölgenin bağlantıları aracılığıyla gerçekleşen üç farklı işlevi olduğu düşünülmektir.

Motor işlevler

Subtalamik nukleus lezyonları sonrası kontralateral ekstremitelerde gelişen istemsiz motor hareketler, motor hareketlerdeki işlevin en önemli göstergesidir. Subtalamik nukleusda bulunan nöronların yaklaşık %30 ila %50'sinin çekirdeğin motor işlevleriyle ilişkili nöronlar olduğu düşünülmektedir. Bu nöronların büyük bir bölümünün çekirdeğin dorsal yarısında yer aldığı ve kontralateral ekstremitelerin pasif ya da aktif hareketleri sırasında aktifleştiği gösterilmiştir. Hareketin farklı aşamalarında aktivasyon görülen beyin bölgelerinin araştırıldığı çalışmalarda, hareketin başlatılması sırasında substantia nigra, kaudat çekirdeğin caput bölgesi, putamen ve posterior talamus aktivasyonu saptanırken, hareketin inhibisyonu sırasında subtalamik nukleus, globus pallidus, striatum ve dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonu meydana geldiği bildirilmiştir. Bu bulgular subtalamik nukleusun motor hareketlerindeki işlevinin motor inhibisyon yönünde olduğuna işaret etmektedir.

Subtalamik çekirdekteki nöronların yaklaşık %20'sinin göz sabitleme, sakkadik göz hareketleri ve görsel uyaranlarla aktive olduğu bildirilmiştir. Subtalamik çekirdek aktivasyonunun substantia nigra pars reticularis aktivasyonunu, pars reticularis aktivasyonunun ise colliculus superior inhibisyonunu sağlayarak gözün ilgilenilen obje üzerinde sabit kalmasını veya sakkadik hareket sonrasında gözün tekrar sabitlenmesini sağladığı düşünülmektedir.

Subtalamik çekirdeğin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda sık karşılan tekrarlamalı motor hareketlerin oluşumunda da etkisi olduğu düşünülmektedir. Farklı tekrarlamalı motor davranışları gösteren fare türlerinde gerçekleştirilen karşılaştırmalı çalışmalarda, bu davranışın yüksek olduğu gruplarda subtalamik çekirdekteki dendritik dikensi uzantı (spine) yoğunluğunun, gen ekspresyonunun ve nöronal aktivasyonun anlamlı düzeyde düşük olduğu ve bu farelerde subtalamik çekirdeğin hipoglutaminerjik özellik gösterdiği bildirilmiştir. Söz konusu fareler zenginleştirilmiş ortama alındıklarında tekrarlamalı davranışlarının azaldığı, subtalamik çekirdekteki dikensi uzantı miktarının ve glutaminerjik etkinin ise arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular subtalamik çekirdeğin tekrarlamalı motor hareket davranışı ifadesinde katkı sağlayan temel yapılardan biri olduğunu düşündürmektedir.

Asosiyatif işlevler

Subtalamik nukleusun motor inhibisyondaki rolünün daha detaylı incelendiği davranış ve görüntüleme çalışmalarda çekirdekle beyinin asosiyasyon alanları arasında da bağlantı olduğu saptanmıştır. Örneğin, bir ekranda arka arkaya yönü hızla değişen sağ ve sol yönlü oklar gösterilen deneklerin, oku gördüklerinde ok yönüne uyan tarafta yer alan bir düğmeye basmaları, bir ses duydukları takdirde ise basma hareketi durdurmaları istenen bir davranış çalışmasında, hareketin durdurulması esnasında deneklerin subtalamik çekirdelerinde aktivasyon artışı saptanmıştır. Bu durumun subtalamik çekirdekle beynin asosiyatif alanları arasında bir bağlantı olduğunun bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. Subtalamik çekirdekle, presuplementer motor alan ve inferior frontal korteks gibi asosiyasyon alanları arasında bağlantıların bulunduğu difüzyon ağırlıklı traktografi çalışmaları ile de gösterilmiştir. Beynin asosiyatif alanları ile olan bu bağlantıların, subtalamik nukleusun motor hareketlerin inhibisyonunda primer motor alanlar ve asosiyatif alanlar arasında ilişki kuran bir ara istasyon görevi üstlendiğine işaret ettiği öne sürülmektedir.

Limbik işlevler

Subtalamik çekirdeğin limbik fonksiyonlarına yönelik bilgilerin büyük bölümü patolojik gözlemlere dayanmaktadır. Subtalamik çekirdekte oluşturulan deneysel lezyonlar sonrasında dürtü kontrolünün ve inhibisyonun azaldığının, erken yanıt verme cevabının ise arttığının saptanması sonucu sub-

talamik çekirdeğin dürtüsel davranışın inhibisyonunda da rolü olduğu düşünülmüştür. Çekirdeğin limbik ve emosyonel fonksiyonlardaki fizyolojik rolü de sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bu yönde gerçekleştirilen çalışmalarda; anne sevgisi ile subtalamik çekirdek aktivasyonu arasında ilişki olduğu, duygusal filmlerin subtalamik çekirdek aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir.

Subtalamik nukleus stimülasyon çalışmaları

Subtalamik nukleusun GABAerjik topikal antagonist infüzyonu ile stimülasyonu sonrasında kemirgenlerde postural asimetri ve zıplama, anormal baş ve ekstremite hareketleri gibi anormal hareketler geliştiği ancak belirgin bir gezme aktivitesi artışı oluşmadığı bildirilmiştir. Çekirdek yüksek frekanslı elektrik akımı ya da yüksek konsantrasyonlarda GABAerjik antagonist verilerek uyarıldığında ise diskinezi gibi anormal hareketlerin oluştuğu gösterilmiştir. Primatlarda da subtalamik nukleusun düşük frekanslı uyarılarında herhangi bir etki görülmezken, yüksek frekanslı stimülasyonlar ile diskinezi ve anormal hareketler oluştuğu bildirilmiştir.

Subtalamik nukleus lezyonları

Subtalamik çekirdeğin lezyonlarında vücudun kontralateral tarafında hemiballismus olarak bilinen hareket bozukluğu meydana gelir. Hemiballismus, vücudun bir yarısında aniden oluşan, düzensiz, geniş açılı ve fırlatma tarzında istemsiz hareketler ile karakterizedir. Bu spontan hareketler en sık üst ekstremitelerde ve ekstremitelerin proksimal bölümlerinde görülür. Bazen yüz ve boyun kasları da etkilenebilmektedir. Subtalamik çekirdek, talamusun ventral lateral çekirdeğinde inhibitör etki oluşturan globus pallidus eksternaya eksitatör uyarı gönderir. Hemiballismusda globus pallidus eksternaya giden eksitatör uyarının bozulması sonucu globus pallidus eksternanın talamusun ventral lateral çekirdeği üzerindeki inhibitör etkisi zayıflar. İnhibitör etkinin zayıflaması ile talamus ventral lateral çekirdeğinden motor hareketlerin gerçekleşmesinden sorumlu alanlara giden uyarılar artar ve hemiballismusun karakteristik kontrolsüz ve istemsiz motor hareketleri meydana gelir. Hemiballismus genellikle subtalamik çekirdeği besleyen damarın tıkanmasına/kanamasına bağlı olarak gelişse de, beynin çeşitli bölümlerinin farklı etiyolojilere bağlı olarak etkilenmesi sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Anormal hareketlerin oluşabilmesi için çekirdeğin %20'den fazlasının etkilenmiş olması gerektiği uzun yıllar genel kabül görmüş olsa da, çekirdeğin %4'ünün etkilenmesi halinde fokal geçici diskezilerin oluşabildiğini bildiren güncel çalışmalar da bulunmaktadır. Anormal hareketlerin ortaya çıkması için lezyonun boyutu kadar lokalizasyonu da önemlidir. Subtalamik nukleusun efferent liflerindeki küçük bir lezyon bile ballism oluşturabilirken, çekirdeğin büyük bölümünü kapsayan ve pallidumun iç kısmına yayılan lezyonların istemsiz hareket oluşturmayabildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Subtalamik nukleus ile ilişkili patolojik durumlar

Subtalamik nukleusla ilişkili patolojik durumların başında, çekirdekte oluşan lezyonlara bağlı olarak meydana gelen ve genellikle lezyonun kontralateralinde şiddetli, istemsiz, fırlatma hareketleri ile kendini gösteren hemiballismus gelir. Hastalardaki hâkim bulgu istenmeyen motor hareketler olsa da, subtalamik çekirdek infiraktı sonrası hemmiballismusa eşlik eden hiperseksüalite, hafıza ve bilişsel fonksiyon kaybı bulguları gösteren vakalar da bildirilmiştir.

Subtalamik çekirdeğin ilişkilendirildiği bir diğer önemli hastalık Parkinson hastalığıdır. Dopaminerjik afferent uyarı kaybına bağlı olarak subtalamik çekirdekte meydana gelen disinhibisyonun Parkinson hastalığının motor bulgularının ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Subtalamik çekirdeğe uygulanan DBS'in bu nedenle motor bulgulara olumlu etki oluşturduğu bilinmektedir.

Bazı nörodejeneratif hastalıklarda da subtalamik çekirdekte patolojik bulguların bulunduğu öne sürülmüştür. Örneğin progresif supranükleer palsi hastalarında subtalamik çekirdek hacminin azaldığı, çekirdekte anlamlı nöronal kayıp, gliosis, nörofibriler yumaklar ve astrositlerde tau birikimi saptandığı bildirilmiştir. Kortikobasal dejenerasyonu bulunan hastalarda ve pallidonigrolusian atrofi hastalarında da benzer bulguların geliştiği raporlanmıştır. İlerlemiş Alzheimer hastalarında subtalamik çekirdekte nörofibriler yumakların geliştiği bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalar çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla subtalamik çekirdek arasında bir ilişki bulunduğuna işaret etse de, çalışmaların büyük

bölümünün küçük vaka serilerine ya da olgu sunumlarına dayalı olduğu ve bu nedenle subtalamik çekirdeğin bu hastalıkların patogenezindeki rolünün tartışmalı olduğu vurgulanalıdır.

Subtalamik çekirdek ile bazı genetik hastalıklar arasında da ilişki olduğu öne sürülmüştür. Örneğin, subtalamik çekirdek ile ilgili olduğu düşünülen bir genetik hastalık, bebek ve çocukları etkileyen, otozomal çekinik geçiş gösteren bir hastalık olan Leigh hastalığıdır (Subakut nekrotizan ensefalopati). Başta putamen olmak üzere basal çekirdeklerin etkilendiği bilinen hastalıkta subtalamik çekirdek ve beyinsapı tutulumunun hastalığın değişmez bulgusu olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde alpha-N-asetil-nöraminidaz (siyalidaz) enziminin eksikliği nedeniyle oluşan otozomal çekinik geçişli nadir bir kalıtsal lizozomal depo hastalığı olan siyalidoz da subtalamik çekirdekle ilişkilendirilmiştir. Hastalık başlangıç yaşı ve bulguların şiddetine göre tip I ve tip II olarak iki gruba ayrılmıştır. Tip I hastalarda ilerleyici ve nistagmusa eşlik eden görme kaybı, ataksi ve konvülziyon bulguları görülürken, daha erken başlangıçlı ve daha ağır seyreden siyalidoz tip II'deki başlıca belirtiler kaba yüz, dizostoz multipleks (yetersiz kemikleşme), karaciğer ve dalak büyüklüğü, gelişme geriliği ve zeka geriliğidir. Tip I siyalidoz vakalarının volumetrik MR görüntülemelerinde hastaların subtalamik çekirdek hacimlerinin kontrol gruplarına oranla anlamlı düzeyde küçük olduğunu saptanmıştır.

Subtalamik nukleusa yönelik cerrahi uygulamalar

Subtalamik nukleusa yönelik cerrahi uygulamalardan biri çekirdeğin bir bölümünün tahrip edilmesine dayanan subtalamotomidir. Subtalamotomiden başlangıçta hemiballismus gelişimine neden olunabileceği korkusu ile kaçınılsa da, hayvanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalar ve insanlardaki pilot uygulamalarda güvenli bir şekilde uygulanabileceği ve Parkinson hastalığı bulgularında önemli düzelme sağlayabildiğini göstermiştir. Bu cerrahi uygulamanın sonuçlarının değerlendirildiği bazı çalışmalarda Parkinson hastalığının ana bulgularında anlamlı düzelme elde edildiği, hastalarda motor dalgalanmalar ve diskinezinin azaldığı bildirilmiştir.

Subtalamik çekirdeğe DBS uygulamasının Parkinson hastalarının yaşam kalitesini etkileyen semptomları önemli ölçüde azalttığının gösterilmesi, nöroloji ve psikiyatri alanlarında çığır açan bir gelişme olmuştur. Parkinson hastalığının tedavisinde L-dopa kullanımı halen altın standart tedavi yaklaşımı olsa da, pek çok hastada ilaçla ilişkili motor dalgalanmalar görülebilmekte ve hastalığın ilerleyen aşamalarında ilaç dozunun artırılmasıyla rijidite ve istemsiz hareketler gibi yan etkiler oluşabilmektedir. Bu durum Parkinson hastaları için etkili alternatif tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. DBS'in Parkinson hastalığında yeni ve etkili bir yöntem olarak kullanılmasında, Atlanta Emory Üniversitesinden Mahlon DeLong ve Fransa Grenoble'daki Joseph Fourier Üniversitesinden Alim-Louis Benabid'in çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Bir nörolog olan DeLong 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine primat modellerinde gelişen Parkinson bulgularının subtalamik nukleusdaki anormal elektriksel aktiviteye bağlı olduğunu ve bu çekirdekte oluşturulan lezyonların bulguları azalttığını bildirmiştir. Bir beyin cerrahı olan Benabid ise, DeLong'un maymunlarda elde ettiği sonuçlardan yola çıkarak Parkinson hastalarında subtalamik nukleusa DBS'i ilk kez uygulamış ve çekirdeğin yüksek frekanslı elektriksel stimülasyonunun tremorun ortadan kaldırılması için kullanılan ablatif cerrahi yöntemleri ile benzer sonuçlar oluşturduğunu göstermiştir. Takip eden çalışmalarda da DBS'in motor semptomlara olan olumlu etkisinin kanıtlanması ile DBS uygulaması tedavi için uygun olan Parkinson hastalarında yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. DBS'in motor bulgulara olan olumlu etkilerinin yanı sıra, non-motor semptomlara da olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Subtalamik çekirdeğe DBS uygulanan 67 Parkinson hastasında, uygulamadan 24 ay sonraki motor ve non-motor bulgular değerlendirildiğinde, yalnız motor bulgularda değil, non-motor bulgularda da olumlu sonuçlar elde edildiği, hastaların yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktivitelerinin olumlu etkilendiği bildirilmiştir. Fransa ve Almanya'daki 17 merkezde takip edilen Parkinson hastalarının dâhil edildiği bir diğer çok merkezli çalışmada ilaç tedavisi ile birlikte DBS uygulanan hastalarda, yalnız ilaç tedavisi uygulanan hastalara oranla daha iyi toplam davranış çıktıları elde edildiği bildirilmiştir.

Subtalamik çekirdek DBS uygulaması Parkinson hastalarında motor semptomlara olumlu etkilerken, kalp hızına, motivasyon ve ruhsal duruma, cinsel davranışa ilişkin yan etkiler de oluşturabilmek-

tedir. DBS uygulamasının sık görülen yan etkileri hipofoni (boğuk konuşma), apati, öfori/hipomani, inme ve depresyonun ağırlaşmasıdır. Bazı hastaların eşleri, aileleri ve sosyal çevreleri ile olan sosyal ilişkilerinde güçlük yaşaması, geçici mani, ağlama atakları ve anksiyete, DBS uygulanan hastalarda gelişebildiği bildirilen diğer istenmeyen durumlardır. DSB ile tedavi edilen hastalarda görülen bazı yan etkilerin L-dopanın kesilmesi ile ilgili olabileceğini öne süren araştırıcılar da bulunmaktadır. Daha önce kognitif ve psikiyatrik bozukluğu bulunmayan Parkinson hastalarının dâhil edildiği çalışmalarda subtalamik nukleus DBS uygulamasının ruhsal durum, anksiyete ve yaşam kalitesini olumlu etkilediği herhangi bir kalıcı psikiyatrik rahatsızlık ya da kişilik değişikliğine neden olmadığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalar DBS'in motor fonksiyonlara etkileri ve sonrasında ortaya çıkabilen yan etkilerle, elektrotların anatomik lokalizasyonu arasında ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Örneğin, hipomanik yan etkiler görülen iki hastada durumun DBS temasının subtalamik nukleusun anteromedial bölümünde olmasına bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir. Subtalamik çekirdeğin farklı bölümlerinde uygulanan DBS'in Parkinson hastalığındaki davranış değişikliklerine etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada, DBS'in subtalamik çekirdeğin tüm bölgelerinde motor bulgulara olumlu etki oluştururken, çekirdeğin dorsal bölümüne uygulandığında ruhsal durum ve anksiyeteye yönelik olumlu etki oluştuğu bildirilmiştir.

Subtalamik çekirdeğe DBS uygulamasının, ilaçlarla kontrol altına alınamayan tedaviye dirençli epilepsi de etkin sonuç verebildiği çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin Handford ve arkadaşları (2006) bilateral subtalamik DBS'in tedaviye dirençli epilepside etkili ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Vonck ve arkadaşları (2013) subtalamik DBS uyguladıkları ve ortalama 8,5 yıl süre ile takip ettikleri 11 hastadan altısında nöbet sıklığında %90'nın üzerinde azalma saptadıklarını ve bu altı hastanın üçünde üç yılın üzerinde bir süre ile hiç nöbet gelişmediğini bildirmişlerdir. Nöbet sıklığının kalan beş hastanın üçünde %40 ila %70 arasında, ikisinde ise %30'un altında azalma gösterdiği saptanmıştır. Araştırıcılar ayrıca DBS'in bilateral uygulanmasının unilateral uygulamaya göre daha iyi sonuçlar verdiğini ve her iki uygulamanın da hastaların nörofizyolojik işlevlerini etkilemediğini öne sürmüştür. Feng ve arkadaşları (2014) ise trangenik fare modelinde transsinaptik viral izleme yöntemi kullandıkları çalışmalarında, subtalamik çekirdeğin dorsal bölümlerinde oluşturulan stimülasyonun ilaç tedavisine dirençli epilepsi için geçerli bir tedavi yaklaşımı olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde tardif diskinezi ve tardif distoni vakalarında gerçekleştirilen subtalamik DBS uygulamasının motor bulgulara olumlu etkileri olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Obsesif kompulsif bozukluğu bulunan hastalarda subtalamik çekirdeğin DBS uygulaması için uygun bir hedef olduğu düşünülmektedir. Parkinson ve küme baş ağrısı bulunan bir olguda subtalamik DBS uygulaması sonrasında Parkinson bulgularındaki düzelmenin yanı sıra küme baş ağrısının da tamamen ortadan kalktığı ve ağrı için kullanılan ilaçların kesildiği bildirilmiştir. Tüm bu ve benzeri çalışmalar, subtalamik çekirdeği hedef alan DBS'in gelecekte Parkinson dışı bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar için de kullanılabilecek bir cerrahi tedavi yöntemi olabileceğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Absher JR, Vogt BA, Clark DG, Flowers DL, Gorman DG, Keyes JW, Wood FB. Hypersexuality and hemiballism due to subthalamic infarction. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol (2000) 13(3):220-229
2. Albin RL, Aldridge JW, Young AB, Gilman S. Feline subthalamic nucleus neurons contain glutamate-like but not GABA-like or glycine-like immunoreactivity. Brain Res (1989) 491:185–188
3. Alkemade A. Subdivisions and anatomical boundaries of the subthalamic nucleus. J Neurosci (2013) 33(22):9233-9234
4. Alkemade A, Schnitzler A2, Forstmann BU. Topographic organization of the human and non-human primate subthalamic nucleus. Brain Struct Funct (2015) 220(6):3075-3086
5. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. J Neurosci (2006) 26(9):2424-2433
6. Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. J Neurosci (2007) 27(14):3743-3752
7. Barlas O, Hanagasi HA, Imer M, Sahin HA, Sencer S, Emre M. Do unilateral ablative lesions of the subthalamic nucleus in parkinsonian patients lead to hemiballism? Mov Disord (2001) 16:306-310
8. Bartels A, Zeki S. The neural correlates of maternal and romantic love. Neuroimage (2004) 21(3):1155-1166
9. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Fraix V, Ashraf A, Le Bas JF, Chabardes S, Pollak P. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. Arch Med Res (2000) 31:282-289
10. Benabid AL, Chabardès S, Seigneuret E, Fraix V, Krack P, Pollak P, Xia R, Wallace B, Sauter F. Surgical therapy for Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl (2006)70:383-392
11. Carpenter MB. Ballism associated with partial destruction of the subthalamic nucleus of Luys. Neurology (1955) 5:479–489
12. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA (2014) 311(16):1670-1683
13. Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, Sachse L, Steffen J, Dembek TA, Visser-Vandewalle V, Evans J, Antonini A, Martinez-Martin P, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 2018 Feb 21. doi: 10.1002/mds.27283. [Epub ahead of print]
14. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. J Neurophysiol (1985) 53:530-543
15. Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH. Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. Mov Disord (2002)17(5):1084-1085
16. Eisenstein SA, Koller JM, Black KD, Campbell MC, Lugar HM, Ushe M, Tabbal SD, Karimi M, Hershey T, Perlmutter JS, Black KJ. Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. Ann Neurol (2014) 76(2):279-295
17. Farina L, Chiapparini L, Uziel G, Bugiani M, Zeviani M, Savoiardo M. MR findings in Leigh syndrome with COX deficiency and SURF-1 mutations. American Journal of Neuroradiology (2002) 23:1095–1100
18. Feng L, Liu TT, Ye DW, Qiu Q, Xiang HB, Cheung CW. Stimulation of the dorsal portion of subthalamic nucleus may be a viable therapeutic approach in pharmacoresistant epilepsy: a virally mediated transsynaptic tracing study in transgenic mouse model. Epilepsy Behav (2014) 31:114–116
19. Forel A. Untersuchungen uber die Haubenregion und ihre oberen Verknupfungen im Gehirne des Menschen und einiger Sauǧethiere, mit Beitraǧen zu den Methoden des Gehirnuntersuchungen. Arch Psychiatr Nervenkr (1877) 7:393–495
20. Gultekin M, Bayramov R, Karaca C, Acer N. Sialidosis type I presenting with a novel mutation and advanced neuroimaging features. Neurosciences (2018) 23(1):57-61
21. Guridi J, Obeso JA. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a neurosurgical dogma. Brain (2001)124:5-19
22. Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in reduced pallidal neuronal activity during active holding. J Neurophysiol (1992) 68:1859–1866
23. Hamani C, Saint-Cyr JA,Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. Brain (2004) 127: 4-20
24. Handforth A, DeSalles AAF, Krahl SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. Epilepsia (2006) 47(7):1239–1241
25. Hardman CD, Halliday GM, McRitchie DA, Morris JG. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. J Neuropathol Exp Neurol (1997) 56: 132-142
26. Haynes WI, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: Implications for basal ganglia models and deep brain stimulation. J Neurosci (2013) 33:4804–4814
27. Huotarinen A, Reich M, Volkmann J, Pekkonen E. STN DBS for Advanced Parkinson Disease Simultaneously Alleviates Cluster Headache. Case Rep Neurol (2017) 9(3):289-292
28. Karama S, Armony J, Beauregard M. Film excerpts shown to specifically elicit various affects lead to overlapping activation foci in a large set of symmetrical brain regions in males. PLoS One (2011) 6(7):e22343. doi: 10.1371/journal.pone.0022343.
29. Keuken MC, Bazin PL, Schäfer A, Neumann J, Turner R, Forstmann BU. Ultra-high 7T MRI of structural age-related changes of the subthalamic nucleus. J Neurosci (2013) 33:4896–4900
30. Klawans HL, Moses H III, Nausieda PA, Bergen D, Weiner WJ. Treatment and prognosis of hemiballismus. N Engl J Med (1976) 295:1348–1350
31. Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, Draganski B, Ashburner J, Frackowiak R. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. Neuroimage (2012) 60:83–94
32. Lanska DJ. Chapter 33: the history of movement disorders. Handb Clin Neurol (2010) 95:501-546
33. Lewis MH, Buchwald Z, Boswell K, Edington G, King MA, Muehlmann AM. Subthalamic nucleus pathology contributes to repetitive behavior expression and is reversed by environmental enrichment. Genes Brain Behav (2018) Feb 19. doi: 10.1111/gbb.12468. [Epub ahead of print]
34. Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, Timmermann L, Hälbig TD, Pineau F, Durif F, Witjas T, Pinsker M, Mehdorn M, Sixel-Döring F, Kupsch A, Krüger R, Elben S, Chabardès S, Thobois S, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Regis JM, Maltête D, Sauvaget A, Rau J, Schnitzler A, Schüpbach M, Schade-Brittinger C, Deuschl G, Houeto JL, Krack P; EARLYSTIM study group. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. Lancet Neurol (2018)17(3):223-231.

35. Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption. Lancet Neurol. (2002) 1:225-231
36. Luys JB. Recherches sur la Systeme Nerveux Cerebrospinal: Sa Structure, Ses Fonctions, et Ses Maladies. Baillieře, Paris. (1865)
37. Lv H, Geng Z, Zhu Q, Wang L, Song Z, Chang R, Wang Y. MRI localization of the subthalamic nucleus in normal adults and its relation with age. Neuroreport (2015) 26(16):972-980
38. Macerollo A, Deuschl G. Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci (2018) Feb 5. pii: S0022-510X(18)30071-6. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.013. [Epub ahead of print]
39. Martin JP. Hemichorea resulting from a local lesion of the brain: the syndrome of the body of Luys. Brain (1927) 50:637-651
40. Massey LA, Miranda MA, Zrinzo L, Al-Helli O, Parkes HG, Thornton JS, So PW, White MJ, Mancini L, Strand C, Holton JL, Hariz MI, Lees AJ, Revesz T, Yousry TA. High resolution MR anatomy of the subthalamic nucleus: imaging at 9.4 T with histological validation. Neuroimage (2012)59(3):2035-2044
41. Matsumura M, Kojima J, Gardiner TW, Hikosaka O. Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. J Neurophysiol (1992) 67:1615-1632
42. Mattila P, Togo T, Dickson DW. The subthalamic nucleus has neurofibrillary tangles in argyrophilic grain disease and advanced Alzheimer's disease. Neurosci Lett (2002)320:81-85
43. Mavridis IN, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Stereotactic anatomy of the human subthalamic nucleus: providing coordinates for accurate electrode placement. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg (2014) 75(4):289-98
44. Mavridis IN. Stereotactically Standard Areas: Applied Mathematics in the Service of Brain Targeting in Deep Brain Stimulation. Brain Sci (2017) 7(12) pii: E163
45. Mori H, Motoi Y, Kobayashi T, Hasegawa M, Yamamura A, Iwatsubo T. Tau accumulation in a patient with pallidonigroluysian atrophy. Neurosci Lett (2001) 309:89-92
46. Mulders AEP, Plantinga BR, Schruers K, Duits A, Janssen MLF, Ackermans L, Leentjens AFG, Jahanshahi A, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: Neuroanatomical and pathophysiological considerations. Eur Neuropsychopharmacol (2016) 26(12):1909-1919
47. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. Brain Res Brain Res Rev (1995) 20:128–154
48. Perier C, Agid Y, Hirsch EC, Feger J. Ipsilateral and contralateral subthalamic activity after unilateral dopaminergic lesion. Neuroreport (2000) 11:3275-3278
49. Perier C, Tremblay L, Feger J, Hirsch EC. Behavioral consequences of bicuculline injection in the subthalamic nucleus and the zona incerta in rat. J Neurosci (2002) 22:8711-8719
50. Salin P, Manrique C, Forni C, Kerkerian-Le Goff L. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus selectively reverses dopamine denervation-induced cellular defects in the output structures of the basal ganglia in the rat. J Neurosci (2002) 22:5137-5148
51. Shine JM, Matar E, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ.Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. Brain (2013) 136(12):3671-3681
52. Smith Y, Parent A. Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. Brain Res (1988) 453:353–356
53. Togo T, Dickson DW. Tau accumulation in astrocytes in progressive supranuclear palsy is a degenerative rather than a reactive process. Acta Neuropathol (2002) 104:398-402
54. Toxopeus CM, Maurits NM, Valsan G, Conway BA, Leenders KL, de Jong BM. Cerebral activations related to ballistic, stepwise interrupted and gradually modulated movements in Parkinson patients. PLoS One (2012) 7(7):e41042. doi: 10.1371/journal.pone.0041042
55. Vonck K, Sprengers M, Carrette E, Dauwe I, Miatton M, Meurs A, Goossens L, Herdt VD, Achten R, Thiery E, Raedt R, Roost DV, Boon P. A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. Int J Neural Syst (2013) 23:1250034
56. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. Mov Disord (2006)14:305-327
57. Wertheimer J, Gottuso AY, Nuno M, Walton C, Duboille A, Tuchman M, Ramig L. The impact of STN deep brain stimulation on speech in individuals with Parkinson's disease: the patient's perspective. Parkinsonism Relat Disord (2014) 10:1065-1070
58. Whittier JR. Ballism and subthalamic nucleus (nucleus hypothalamicus; corpus Luysi). Review of the literature and study of thirty cases. Arch Neurol Psychiatry (1947)58: 672–692.
59. Whittier R, Mettler FA. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. II. Hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions, with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. J Comp Neurol (1949a) 90:319-372
60. Whittier JR, Mettler FA. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. II. Hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions, with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. J Comp Neurol (1949b) 90: 319–372
61. Zoghbi HY. From anatomy to electrophysiology: clinical Lasker goes deep. Cell (2014) 11;158(6):1225-1229

28

Broca'nın Diagonal Bandı

Erdal Coşkun, Barış Albuz

Fransız hekim ve antropolog olan Pierre Paul Broca 28 Haziran 1824 yılında Fransa'nın Bordeaux şehrinde Sainte-Foy-la-Grande isimli kasabada doğdu. Babası Benjamin Broca, Napolyon'un hizmetinde olan bir tıp doktoruydu. Annesi ise protestan bir vaizin iyi eğitimli bir kızıydı. Broca temel eğitimini memleketindeki okulda aldı. 16 yaşında ise lisans diploması aldı. 17 yaşında Paris'te tıp okuluna kaydoldu ve daha yaşıtlarının okula yeni başladığı 20 yaşında tıp okulundan mezun oldu. Konuşmanın motor yönü yani konuşmanın anlamlı seslere dönüştürülmesi işlevinin, beyinde sol frontal lobun arka alt bölümünde gerçekleştiğini ortaya koydu. Bu bölgeye daha sonra Broca alanı adı verilmiştir. Böylece beyin kabuğunun belirli bölgelerinde belirli fonksiyonların yerleştiği fikri ağırlık kazanmış oldu. Broca, aynı zamanda sapkın davranışlar gösteren insanların kafatasları ve beyinlerinin farklılık taşıdığını savunuyordu.[1]

Magnasellüler bazal ön beyin sistemi, Meynert (NBM) çekirdeğindeki bazalisin medial ve lateral kısımları, Broca'nın diagonal bandının çekirdeği (NDB) ve medial septal çekirdekten oluşur.[2]

Broca'nın diagonal bandı, gelişme esnasında ventral telencephalondan türetilen temel önbeyin yapılarından biridir. Bu yapı supstantia perforata anteriorun medial kenarını oluşturur.[3] Bu, supstantia perforata anteriorun arkasında sinir liflerinin kolinerjik bir demetidir. Septal bölgedeki paraterminal girus ile hipokampus ve lateral koku alanını birbirine bağlar. Forniks yoluyla hipokampal oluşuma projeksiyon yapar.[4]

Septum pellucidum ve medial septal çekirdeğin yanında, Broca'nın diagonal bandının hipokampusta teta dalgalarının oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Davranışı sinir büyüme faktörü ile değiştirilebilir.

Medial septum/Broca'nın diagonal bandı (MSDB), hipokampüsün elektriksel aktivitesini düzenler (Green & Arduni, 1954; Bland,1986; Freund & Antal, 1988; Lee et al., 1994; Wu et al., 2000) ve hipokampal fonksiyonun önemli bir modülatörüdür. MSDB, kolinerjik, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlardan gelen projeksiyonlarla hipokampüsü etkiler.[5] MSDB nöronlarının lezyonları veya inaktivasyonu, hipokampusa bağımlı öğrenme ve hafıza şekillerini etkiler.

Hipokampal aktiviteyi modüle etmenin yanı sıra, MSDB GABAerjik nöronları diğer MSDB nöronlarını da etkiler. Hem kolinerjik hem de GABAerjik MSDB nöronları GABAerjik reseptörlerine sahiptir, GABAerjik terminallerinden girdi alır ve spontan IPSC'leri gösterir. GABAerjik agonistler çoğu MSDB nöronunu inhibe ederken, antagonistler bu hücreleri uyarır. Buna ek olarak, hipokampal asetilkolin (ACh) akışı, sırasıyla, GABAerjik agonistler ve antagonistlerle azaltılır ve arttırılır. Dahası, intraseptal GABAerjik agonistler hipokampusa bağlı öğrenmeyi ve hafızayı engellerken intraseptal GABAerjik antagonistleri öğrenmeyi ve hafızayı kolaylaştırabilir, ancak bu her zaman geçerli değildir. Bu farmakolojik çalışmalar intrinsik GABAerjik MSDB nöronlarından etkilenenler ile ekstrinsik GABAerjik afferentlerden MSDB'ye olan etkileri ayırt edemez.

KAYNAKLAR

1. "Memoir of Paul Broca". The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland. 10: 242-261. 1881. JSTOR 2841526.
2. Ken W.S. Ashwell 1, Jurgen K. Fetal Development of the Central Nervous System Department of Anatomy, School of Medical Sciences, The University of New South Wales, NSW, 2052, Australia, 2 Institute for Anatomy 1, Heinrich-Heine University Dusseldorf, Dusseldorf, Germany
3. Düzelt, James D. (2002). Nöroanatomi. Hagerstwon, MD: Lippincott Williams & Wilkins. s. 338. ISBN 0-7817-2829-0 .
4. Huh CY, Danik M, Manseau F, Trudeau LE, Williams S (February 2008). "Chronic exposure to nerve growth factor increases acetylcholine and glutamate release from cholinergic neurons of the rat medial septum and diagonal band of Broca via mechanisms mediated by p75NTR". J. Neurosci. 28 (6): 1404-9. doi:10.1523/JNEUROSCI.4851-07.2008. PMID 18256260.
5. J Neurosci. 2014 Jan 8; 34(2): 506-514. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2352-13.2014
   Medial Septum-Diagonal Band of Broca (MSDB) GABAergic Regulation of Hippocampal Acetylcholine Efflux Is Dependent on Cognitive Demands Jessica J. Roland,[2] Amanda L. Stewart,[2] Kellie L. Janke,[3] Matthew R. Gielow,4 John A. Kostek,[2] Lisa M. Savage,[5] Richard J. Servatius,[1,2,3] and Kevin C.H. Pang[1,2,3]

29

Substantia İnnominata

Erdal Coşkun, Barış Albuz

Bazal önbeyin terimi, alttaki beynin ventral yönünde veya anterior komissür seviyesinde yer alan heterojen bir telensefalik ve diensefalik yapılar grubunu belirtir. Talamusun ön kısmının, globus pallidus un ve anterior komissürün altında hipotalamusun ön kısmının lateral ve üst kısmındadır. Bazal önbeyin yapısının kesin bir tanımı olmamasına rağmen, çoğunlukla preoptik-ön hipotalamik alan, septal çekirdekler, stria terminalisin yatak çekirdeği, diyagonal bant çekirdeği, Meynert'in bazal çekirdeği dahil olmak üzere substantia innominata, akumbens çekirdeği, olfaktör tüberkül, olfaktör korteks ve amigdaloid çekirdeği bölgelerinden oluşan yapı olarak tanımlanır.[1]

Substantia İnnominata, innominat substans ya da Meynert'in İnnominat substansı isimleri ile anılan anatomik yapı latinceden dilimize "isimsiz madde" olarak çevrilen; dışardan bakıldığında anterior perforata substantia olarak görülen gri ve beyaz cevherin oluşturduğu bir alandır. İnce kesit koronal T2 ağırlıklı görüntülerde globus pallidusun hemen altında ince bir şerit olarak görüntülenir. Bu alan, bazalis çekirdeklerdeki kolinerjik nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak Alzheimer hastalığına neden olmasıyla tanınır.[1,2]

Substantia innominata da lokalize kolinerjik nöronlar sekiz gruba ayrılır (Ch1-Ch8). Ch1-Ch8, ana olarak Meynert in bazal nükleusu, diagonal band ve septal alan gibi bazal kolinerjik nükleuslardır. Meynert in bazal nükleusu ndaki Ch4 amigdalayı inerve eder. Pedünkülopontine (Ch5) ve dorsolateral tegmental çekirdek (Ch6) talamus aracılığı ile korteksi inerve eder. Amigdala ve entorhinal kortex yoğun kolinerjik inervasyona sahiptir. Ch1-Ch4 retiküler aktive edici sistemden limbik sisteme uyarı yollar ve talamusuda etkileyerek uyanıklık seviyesini, uyku-uyanıklık siklusunu, hafıza ve kognitif fonksiyonları ayarlar. Kolinerjik uyarının ana etkisi uyardıkları nöronlarda K^+ iletimini azaltarak bu nöronların eksitatör etkiye duyarlılığını arttırdığı kadar, GABAergic inter nöronlar aracılığı ile inhibitör etkisinide arttırır. Ch5 ve Ch6, dejenerasyonu ile serebral korteksin büyük oranda denervasyonu olur. Demans hastalarında Meynert bazal çekirdeğindeki dejenerasyona bağlı %70 kolinerjik uyarıda azalma vardır. Benzer şekilde Parkinson hastalarında kolinerjik uyarıda azalma vardır. Alzheimer hastalarının %30'unda rijidite ve bradikinezi gibi ekstrapiramidal semptomlar gelişir.[3,4,5]

Substantia innominata striatal kompleksin çevresindeki herhangi bir bölümden tam olarak ayrılamaz; daha büyük bir ventral striatal alanın bir parçasıdır. Ventral striatumun çoğu ant. komissürün temporal bacağının altında bulunur ve beyinin tanımlanamayan bir bölümünü istila ederek belirgin bir iç veya dış sınır olmadan 200 yıla yakın bir süredir substantia innominata adını almıştır. Substantia innominatanın ("bazalis bölgesi") en dikkat çeken bileşeni, büyük hiperkromatik kolinerjik hücrelerin bir araya toplanması ile oluşan Meynert'in temel çekirdeğidir. Substantia innominatayı Meynert'in basal çekirdeği ile eş anlamda kullanan kaynaklar olduğu gibi, Meynert'in basal çekirdeği, area septalis ve Brocca'nın diagonal bandından oluşan bazal forebrain tanımlamasıyla eş anlamlı olarak kullanan kaynaklar da bulunmaktadır. Ancak bazen substantia innominatanın çekirdeği olarak da adlandırılan Meynert'in basal çekirdeği bu alandaki çeşitli nöronal bileşenlerden sadece biridir. Bundan dolayı, bazal, subpallidal bölgeyi de içeren substantia innominata, nöropsikiyatrik literatürde sıklıkla dikkat odağı haline gelmesine rağmen, insan beynindeki en gizemli bölgelerden biri olarak kalmıştır.[1,2,3,5,6]

Substantia innominata anatomik olarak üst, orta ve alt olmak üzere üç tabakadan oluşur.

1. Ansa lenticularis olarakta adlandırılan üst tabaka lentiform nükleusun medüller tabakasından lifler alır ve kendi lifleri medial seyirle talamus ve subtalamik bölgede sonlanır. Bazı yazarlar tegmentum ve red nükleusta sonlandığını söyler.
2. Orta tabakada sinir lifleri ve fiberler vardır. Paryetal lobtan eksternal kapsül yoluyla lifler alırlar.
3. Alt tabaka talamusun alt sapının ana parçasıdır ve temporal lob ve insulayla bağlantısı vardır.[6]

Substantia innominata fonksiyonel olarak üç tanınabilir bölümden oluşur:

A: ventral striatopallidal sistem,

B: genişletilmiş amigdala ve

C: magnasellüler kortikopetal sistem.

- Striatopallidal sistem ventral olarak beyin tabanına ulaşır.
- Sentromedial amigdalanın sitriatopallidal sistem elemanlarının ventral uzantıları ile stria terminalisin yatak çekirdeğinin kaudali, subpallidal koridorla birlikte "genişletilmiş amigdala" olarak tanımlanabilecek büyük bir önbeyin birimini oluşturur.
- Büyük kolinerjik ve kolinerjik olmayan kortikopetal nöronlar, bazal önbeyinde striatopallidal ve genişletilmiş amigdala sistemleriyle iç içe geçmiş sürekli bir agregasyonu oluştururlar.[5,6]

Alzheimer hastalığı (AH), demans tablosunun en sık nedeni (%60-80) olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Her yıl tüm dünyada 4.6 milyon yeni AH olgusu geliştiği tahmin edilmektedir. Alzheimer hastalığında histopatolojik olarak senil amioid plaklar (SP), nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, sinaps nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi saptanır. Senil plakların oluşumu hastalığın en önemli histopatolojik belirtisidir ve özellikle amigdala, hipokampus ve neokorteksde görülür. Bunlardan en bilineni ve son zamanlarda en üzerinde durulan bölge Substantia İnnominata olarak öne çıkmaktadır. Öte yandan, AH kesin tanısı için NFY ve SP'lerin saptanması gerekli ancak yeterli değildir. Her iki lezyon da, hem normal yaşlanmada hem de bazı başka nörodejeneratif hastalıklarda görülebilir. NFY ve SP'lerin yanısıra innominatada gliozis, inflammasyon, nöron ve sinaps kayıpları, kortikal kolinerjik innervasyon ve diğer nörotransmitter sistemlerinde kayıplar AH nöropatolojisinin bileşenlerini oluştururlar.[7,8,9,10,11,12,13] Substantia innominata patolojilerinde her ne kadar Alzaimer Hastalığı (AH) akla gelse de son yapılan MR görüntüleme normal yaşlanma süreci, demans ve AH arasında anlamlı farklılıklar göstermeyen çalışmalar vardır.[14] AH'nin kesin tanısı için NFY ve SP'lerin belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda oldukları gösterilmelidir.[9,10,11,12,13]

Derin beyin stimülasyonu (DBS) Parkinson hastalığında,tremor, distoni hastalarında kullanılmaktadır. Obssesif-kompülsif hastalık, anoreksia nevroza, major depresyon ve birtakım medikal tedaviye dirençli psikiatrik hastalarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. DBS son zamanlarda gerek hayvan deneyleri, gerekse klinik çalışmalarda demansın da tedavi seçenekleri arasına sokulmuştur. DBS ile

demans hastalarında nöroplastisite ve asil kolin salınımı arttırılmaktadır. Nöral devrelerin fonksiyonlarını etkileyerek kognitif fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır. Amigdala, fornix, Meynert'in bazal çekirdeği ve entorinal korteks hedef noktalardır. Psikometrik testlerde hastaların özellikle görsel ve uzaysal hafızalarında düzelme görülmüştür.[15,16,17,18,19,20]

KAYNAKLAR

1. Alhed GF, Heimer L New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: Neuroscience. 1988 Oct;27(1):1-39.
2. Sasaki M, Ehara S, Tamakawa Y, Takahashi S, Tohgi H, Sakai A, Mita T. MR anatomy of the substantia innominata and findings in Alzheimer disease: a preliminary report. AJNR. American journal of neuroradiology. 16 (10): 2001-7.
3. Jiménez NG Cholinergic System Parkinson's Disease Neurobiology of Disease 2007, Pages 51-67
4. Teipel SJ, Heinsen H Cholinergic System Imaging in the Healthy Aging Process and Alzheimer Disease Encyclopedia of Neuroscience 2009, Pages 857-868
5. Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, Garcia MM, de Olmos J. Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. Neuroscience. 1997 ;76(4):957-1006.
6. Standring S (Ed). Gray's anatomy (39th Ed). Elsevier, London 2005.
7. Coyle J, Price D, DeLong M. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. Science (80-) t]. 1983 [cited 2017 Sep 27];219:1184-90.
8. Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: Lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. Exp Neurol. 2000;163:495-529.
9. Gürvit H. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu,Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In: Öge AE; eds. Nöroloji. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004: 367-415.
10. Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. J Clin Invest 2005; 115: 1121.
11. Öztürk GB, Karan MA Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi Klinik Gelişim 2009: 36-45
12. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature 1992; 359: 322-5.
13. Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al. Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. Science 1992; 258: 126-9.
14. Haruo Hanyu, Tetsuichi Asano, Hirofumi Sakurai, Yuriko Tanaka, Masaru Takasaki and Kimihiko Abe MR Analysis of the Substantia Innominata in Normal Aging, Alzheimer Disease, and Other Types of Dementia American Journal of Neuroradiology January 2002, 23 (1) 27-32;
15. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science 1982 [cited 2017 Sep 27];215:1237-9
16. Adrian W. Laxton f, Mary Pat McAndrew Deep Brain Stimulation Influences Brain Structure in Alzheimer's Disease Brain Stimulation 8 (2015) 645e654
17. Heschama S, Limd LW, Jahanshahia A, Bloklandc A, Temela Y. Deep brain stimulation in dementia-related disorders Rewiew, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 37 (2013) 2666-2675
18. Jacobs J, Miller J, Lee SA, Direct electrical stimulation of the human entorhinal region and hippocampus impairs memory. Neuron. 2016;92(5):983-990.
19. Wouters H, Appels B, van der FlierWM, vanCampen J, Klein M, Zwinderman AH, Schmand B, van Gool WA, Scheltens P, Lindeboom R: Improving the accuracy and precision of cognitive testing in mild dementia. J Int Neuropsychol Soc 18:1-9, 2012.
20. Stone SSD, Teixeira CM, DeVito LM, Zaslavsky K, Josselyn SA, Lozano AM, Frankland PW: Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. J Neurosci 31: 13469-13484, 2011.

30

Tüber Sinerum

Tolga Turan Dündar, Abdülkerim Gökoğlu

Anatomi-Embriyoloji

Diensefalon her iki hemisfer ve mezensefalon arasında bulunur. Üçüncü ventrikülün yan duvarlarını oluşturur. Pars dorsalis ve pars ventralis diensefali olmak üzere iki bölüme ayrılır. Epitalamus, Metatalamus ve talamus (dorsalis) pars dorsalis diensefaliye ait yapılar iken, talamus (ventralis) ve hipotalamus, pars ventralis diensefaliyi oluşturan yapılardır.

Hipotalamus, üçüncü ventrikülün anteroinferiorunda yer alır. Pituitar infundibulum (anterior), mamiller cisimler (posterior) ve ikisinin arasında 'tuber cinereum' bulunur. Tuber cinereum infudibulum ile devam eden gri cevher tümseğini ifade eder. Hipofizer stalkı çepeçevre saran bu yapı endoskopik üçüncü ventrikülostomi için mamiller cisimciklerin hemen önünde yerleşik girişimsel odaktır, ayrıca ventrikül içinden bakıldığı zaman infindubulumun taban etrafında median eminens denen çıkıntı da tuber cinereumun ventrikül içi kabarıklığıdır.[1] Beyin dokusuna alttan bakıldığı zaman, diencephalonun yalnızca alt yüzünü ve burada bulunan sırasıyla, optik kiazma, optik traktus, infundibulum, tuber cinereum ve corpus mamillare görülür.[1-4] Tuber cinereumun vasküler beslenmesi internal karotid arter, superior hipofizer arter ve posterior kommunikan arterin dalları ile olur.[1] Ek olarak baziller arter sıklıkla tuber cinereumun altındadır.[5,6]

Embriyonel gelişimi hakkında iki güncel teori mevcuttur. Kolumnar model ve prosomerik model. İntrauterin dördüncü haftada nöral plağın orta hatta füzyonu ve rostral nöroporun kapanmasıyla ön beyin vezikülü oluşur. Beşinci haftada telensefalon ve diensefalon adı alan iki sekonder veziküle ayrılır. Kolumnar modele göre hipotalamik yapılar diensefalonun ventral yüzünden longitudinal olarak gelişir. Nörol plak fate-mapping analizlerinde, hipotalamik yapıların nöroaksisin ön yüzünün büyük bir bölümünden kaynaklandığı gösterilmiştir.[4,7,8] Segmental prosomerik modele göre ise bazal ve alar plaklardan ön beyinin büyük bir kısmı gelişir. Bu modele göre hipotalamik yapılar diensefalon kaynaklı değildir. Nöral tüpün (sekonder prosensefalon) ventral yüzünde bulunan ikinci veya üçüncü rostral segmentlerinden hipotalamik yapılar gelişir. Prosomerik modelin güncel formülasyonuna göre, sekonder prosensefalonun basal 'pretalamik' alanından gelişir.[7]

Embriyolojik gelişim birçok gen ve transkripsiyon faktörünün kontrolüne bağlıdır. Özellikle LHX2 geni tuberal hipotalamus diferensiasyonu ve spesikasyonunda kritik rol oynar. LHX2, bir transkripsiyon faktörü olan RAX'ı embriyolojik gelişim basamaklarının erken evrelerinde kullanır. Sonic hedgehog hücre içi metabolizma yolağının gelişim süresince aktiftir. LHX2 geni, Gpr50, Dio2 ve Foxj1 gibi transkripsiyon faktörlerini de regülasyon amacı ile kullanılır. Sim1, Arnt2, Otp, Brn2 ve Gsh1 tuberal nükleusların gelişiminde rol alan diğer transkripsiyon faktörlerleridir.[7, 9]

Fonksiyon

Tuber cinereum Arkuat ve ventromedial nükleus olmak üzere iki önemli nükleus içermektedir. Bunlar lateral hipotalamik alanla birlikte 'beslenme merkezi' olarak da bilinir. Bu bölgenin lezyonlarında anoreksi görülür.

Arkuat nükleus beslenme davranışları ve enerji hemostazına dair görevler üstlenir. Arkuat nükleusun ventrolateral kısmında POMC/CART nöronları bulunur. POMC (proopiomelanocortin) ve CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript) salınımında görevli bu arkuatik nöronların aktivasyonu beslenme isteğinde azalma ve enerji sarfında artışa yol açar (Anoreksijenik fonksiyon). Arkuat nükleusun ventromedial yüzünde NPY/AgRP (neuropeptide Y/Agouti-Related-Peptide) nöronlar bulunur. Bu nöronların aktivitesi beslenme isteğini artırır ve enerji sarfını azaltır (Oroksigenik fonksiyon). Arkuat nükleusda bulunan bu NPY/AgRP ve POMC/CART nöronlar periferik hormonların (leptin, insülün gibi) ve besin öğelerinin (glukoz, aminoasit, yağ asitleri gibi) kontrolü altındadır. Leptin ve insülin NPY/AgRP nöronlarını inhibe eder, POMCT/CART nöronlarını aktive eder. Caudat nükleusda bulunan diğer nöron çeşidi glikoz duyarlı hücrelerdir. Bunlar intertisyel alandaki glukoz oranını ayarlamakta görevlidir. POMCT/CART nöronlarının kan basıncı ve kalp atım sayısını da düzenlediğine dair çalışmalar vardır. (NPY) Ayrıca arkuat nükleus adenohipofizin endokrin fonksiyonlarını modüle eder.

Ventromedial nükleusun beslenme davranışlarında rolü vardır. Bu bölge 'doygunluk merkezi' olarak da anılır. Bu nükleusların hasarlanmasında hiperfaji, obesite, agresif davranışlar ve irritabilite ortaya çıkar. Ventromedial nükleus, hücre iskeletine göre hücreden fakir ve dendritik liflerden zengin olarak iki bölüme ayrılır. Buna görede ventromedial nükleusun subnüklear grupları tanımlanmıştır. Dorsomedial, santral,ventrolateral ve anterior alan (zon) olarak sınıflanır. Hücresel moleküler düzeyde incelemeledeki gelişmeler ventromedial nükleusun duygulanım, kardiyovasküler sistem etkileri, bayan seksüel fonksiyonlarına ve ağrı üzerine etkilerini ortaya koymuştur.[10] Bu etkilerini ventromedial nükleus bölgesel nükleer gen ekspresyonu veya transkripsiyon faktörleri ile düzenler. Örneğin Sox14, PACAP, Slit3, GABA A-B reseptörleri (dorsomedial, santral, ventrolateral zonlarda), Islet-1, Nkx2.1 (TTF-l) (santral, ventrolateral zonlarda), BDNF (dorsomedial ve santral zonlarda) etkinlikleri ortaya konulmuştur.

Ek olarak tuberal alanı örten ependimal hücreler olan "tanisit"ler melatonin aracılı mevsimsel biyolojik ritmi düzenler.[9, 11]

Cerrahi yaklaşım

Cerrahi deneyime bağlı olarak nöroendoskopik ve klasik anterolateral yaklaşımlarla (pterional, subtemporal, temporopolar, suborbital gibi) tuberal alana ulaşılacağı gibi, CISTA ve TCTA gibi spesifik yaklaşımlarla bu alana cerrahi ulaşım sağlanabilir. Bu iki yaklaşıma ek olarak morbiditeyi azaltmak için ek modifikasyonlar tanımlanmıştır.[7, 12, 13]

İnterhemisferik subkomissural translamina terminalis yaklaşım

CISTA (combined inter-hemispheric sub-commissural trans-lamina terminalis approach)

Cerrahi teknik kombine olarak interhemisferik subcomissural translamina terminalis yaklaşımı ile de tuber cinereum alanına ulaşılabilir. Baş 20 derece ekstansiyona gelecek şekilde, nötral pozisyonda ameliyat masasına konumlandırılır. Bikoronal insizyon ile cilt flebi ön tarafa doğru devrilir. Tek taraflı frontotemporal kraniotomi orta hat, superior sagital sinüs ve silvian fissürün laterali ortaya konulur.

Orbital osteotomi cerrahi alanı rahatlatabilir. Dura açıldıktan sonra, frontal lob hassas bir şekilde falks ve mesial frontal korteksden ayrılır. Ek olarak subfrontal diseksiyon yapılması, frontobazal koridor kullanımı sırasında frontal lob retraksiyonunu kolaylaştırır. İnterhemisferik diseksiyon, subkomissural yolakları koruyarak ile lamina terminalise kadar devam eder. Bu noktada, gri ve ince bir membran olan lamina terminalisin posteriorunda optik kiazma daha parlak görülür. Sonrasında anterior komminikan arter ve A1-A2 dalları sırasıyla ortaya konulurak üçüncü ventrikül ön yüzüne tuber cinereum dahil ulaşılabilir.

Transkallozal Transforaminal Yaklaşım (Transcallosal Transforaminal Approach, TCTA)

Transcallosal Transforaminal yaklaşımla ise, baş 20 derece fleksiyona gelecek şekilde nötral pozisyonda ameliyat masasına konumlanır. Açıklığı aşağı-yan bakacak şekilde U insizyon ile sagital ve koronal sütürler seçilmiş tarafta ortaya konulur. Cilt flebi yana devrilir. Koronal sütürün üçte ikisi anteriorda, üçte biri posteriorda bırakılarak ve superior sagital sinüsü ortaya koyacak şekilde orta hattı geçerek frontoparyetal kraniotomi yapılır. Dura tabanı medialde kalacak şekilde açılarak flep mediale doğru yatırılır. Büyük asıcı venler korunur, küçük amplitüdlü diseksiyonlarla geniş interhemisferik koridor açılır. Sonrasında interhemisferik diseksiyon, mezial frontal korteksin falks ve kontralateral korteksden kendi kendini retrakte etmesine izin verene kadar devam edilir.

İnterhemisferik diseksiyon tamamlandıktan sonra korpus kallozum görülür. Her iki perikallosal arterler tanımlandıktan sonra, en fazla iki santim olacak şekilde kallozotomi yapılır. Kallozotomi tamamlandığı zaman, ventrikülerin gri renkli ependimal dokusu görülür. Ventriküle girdikten sonra anatomik landmarklar tanımlanabilir. Foramen monro, etrafında koroid pleksus ile ventrikülün tabanında görülür. Talamostriat ven, lateralden anteromedial alana foramen, içine doğru yer alır. Foramenden ilerleyerek tuberal alana ulaşılır. Foramen genişliğinin sınırlı olması bu yaklaşımın dezavantajıdır.[14]

Endoskop yardımlı supraorbital yaklaşım ile infrakiazmatik veya optiko-karotid koridor kullanılarak bu alan ortaya konulacağı gibi ventrikülostomi prosedürleri ile de üçüncü ventrikül tabanına ulaşılarak intraventriküler eminentia mediana ya ulaşılabilir. Endoskopik ve mikroskobik kombine yaklaşımlarında tavsiye edilen çalışmalar da vardır. Doğal olarak, literatürde hangi yaklaşımın daha uygun olduğuna dair bir konsensus yoktur.[3,8,15]

Tuber cinereum ile ilgili patolojiler

Bu bölgeye ait intraoperatif yaralanmalar, infundibulo-tuberal sendroma sebep olabilir. Bu sendrom endokrin,metabolikve duygusal bozukluklarla karakterizedir.[6]

Hipotalamik-kiazmatik glioma, doğumsal kist ve diğer suprasellar- hipotalamik lezyonlar (lenfoma, germinom, hemanjiyoblastom gibi) tuberal alanda bulunur fakat nadir rapor edilmiştir. Tuber cinereum hamartomları literatürde daha çok dikkat çekmektedir. Hipotalamik nöronlar, displastik nöronlar ve glial hücrelerden oluşan embriyogenezis kalıntısıdır. Tuber cinereum hamartomları nonneoplastik heterotropi olmakla beraber jelastik nöbet, vizüel problemler ve erken puberte gibi klinik semptomlarla görülebilir. İzole tuber cinereum hamartomlarına bağlı bu semptomlar Ppallister-hall sendromu olarak da bilinir. Cerrahi tedavi ve semptomatik tedavi seçenekleri mevcuttur. Gamma-knife radyo cerrahi de uygulanmaktadır.[2, 16-18]

KAYNAKLAR

1. Albert L. Rhoton, The Lateral and Third ventricles, Neurosurgery 51[Suppl 1]:207-271, 2002 DOI: 10.1227/01.NEU.0000028161.91504.4F
2. Aşkın Şeker, Fatih Bayraklı, Yaşar Bayri, Albert L. Rhoton Jr Üçüncü Ventrikülün Anatomisi Turk Noroşir Derg Cilt: 24, Ek Sayı: 2, 9-25 2014
3. Aydin S, Yilmazlar S, Aker S, Korfali E Anatomy of the third ventricle in relation to endoscopic ventriculostomy. Clin Anat 22:916-924 2009
4. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C,. The Human Central Nervous System, Springer, Berlin, Germany, 4th edition, 2008.
5. Basaldella L, Fiorindi A, Sammartino F, De Caro R, Longatti P. Third ventriculostomy site as a neuroreceptorial area. Childs Nerv Syst. Apr;30(4):607-11. doi: 10.1007/s00381-013-2289-z. 2014
6. Tsutsumi S, Ono H, Yasumoto Y. The tuber cinereum as a circumventricular organ: an anatomical study using magnetic resonanceimaging.Surg Radiol Anat. Jul;39(7):747-751. doi: 10.1007/s00276-016-1806-7 2017
7. Chou SJ,Tole S. Lhx2, an evolutionarily conserved, multifunctional regulator of forebrain development. Brain Research doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.046 2018
8. Tubbs RS, Hattab EM, Loukas M, Chern JJ,Wellons M,Wellons JC 3rd et al Histological analysis of the third ventricle floor in hydrocephalic and nonhydrocephalic brains: application to neuroendocrine complications following third ventriculostomy procedures. J Neurosurg Pediatr 9: 178-181 2012
9. Lewis JE, Ebling FJ Tanycytes As Regulators of Seasonal Cycles in Neuroendocrine Function. Front Neurol. 10; 8:79. doi: 10.3389/fneur.2017.00079. eCollection 2017
10. King BM, "The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight," Physiology & Behavior, vol. 87, no. 2, pp. 221-244, 2006.
11. Salvatierra J, Lee DA, Zibetti C, Duran-Moreno M, Yoo S, NewmanE A, Wang H, Bedont JL, De Melo J, Miranda-AnguloAL, . The LIM homeodomain factor Lhx2 is required for hypothalamic tanycyte specification and differentiation J Neurosci, 34 (pp. 16809-16820 2014
12. Day JD, Giannotta SL, Fukushima T Extradural temporopolar approach to lesions of the upper basilar artery and infrachiasmatic region. J Neurosurg 81: 230-235 1994
13. Dolenc VV Microsurgical anatomy and surgery of the central skull base. Springer-Verlag/Wien, New York, pp 55-65 2003
14. Spina A, Gagliardi F, Bailo M, Boari N, Caputy AJ, Mortini P. Comparative Anatomical Study on Operability in Surgical Approaches to the Anterior Part of the Third Ventricle World Neurosurg. Nov;95: 457-463. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.073. 2016
15. Tang CT, Baidya NB, Ammirati M. Endoscope-assisted supraorbital approach to the retroinfundibular area: a cadaveric study. Neurosurg Rev. Apr;36(2):249-56; 256-7. doi: 10.1007/s10143-012-0418-x. Epub 2013
16. Amstutz DR, Coons SW, Kerrigan JF et-al. Hypothalamic hamartomas: Correlation of MR imaging and spectroscopic findings with tumor glial content. AJNR Am J Neuroradiol. 2;27 (4): 794-8. AJNR Am J Neuroradiol 2006.
17. Matthew T. Whitehead and Gilbert Vezina, "Tuber Cinereum Diverticula in a 28-Month-Old with Xq21 Deletion Syndrome," Case Reports in Radiology, vol. 2014, Article ID 413574, 4 pages, 2014. doi:10.1155/2014/413574
18. Tonn J, Westphal M, Rutka JT. Oncology of CNS Tumors. Springer Verlag. ISBN:364202873X. 2009

31

Subfornikal Organ

Abdülkerim Gökoğlu, Tolga Turan Dündar

Beyin orta hattında yer alan, üçüncü ve dördüncü ventrikül etrafında gruplanan ve kan beyin bariyeri içermeyen sirkumventriküler organlar adını alan oluşumlar vardır. Üçüncü ventrikül sınırlarında lokalize olmuş, özelleşmiş ependimal hücre alanları olarak tanımlanmaktadırlar (olry, Haines; 2001). Özel nöroepitelyal yapılar içeren bu alanların vaskülaritesi oldukça fazladır. Perifer ile korteks arasında sinyalizasyonda görevleri olmakla beraber oldukça önemli sekretuar görevleri de vardır. Bu yapılardan başlıcaları area postrema, median eminens, nörohipofiz, lamina terminalisin organum vaskulosumu, pineal organ, subkommissural organ ve subfornical organ olarak sıralanabilir (olry, Haines; 2001). Bunların "milieu inteŕieur" (homeostasis)'i korumada önemli görevleri vardır. Aralarında subfornikal organ dikkat çekmektedir.[8]

Anatomi:

Subfornikal Organ (SFO) Smith tarafından ilk kez yarasalarda (Nyctophilus-timorensis) gösterilmiş, Putnam 1922 yılında interkolumnar tuberkul olarak insanlarda tanımlamıştır. Subfornikal Organ ismi ise 1926 yılında Pines tarafından kullanılmıştır.[5]

Üçüncü ventrikülün çatısının medial bölümünüde oluşturan subforniceal organ, üçüncü ventrikülün rostral duvarından, lamina terminalisin dorsal kısmı arasında ve ventralden forniksin her iki kolonu arasında ve inferior yüzeyinde; dorsalden anterior beyaz komissür arasında yer alır. (olry, Haines; 2001),[5,8] Üçüncü ventrikülün tela choroideasının hemen altındaki küçük yapıdır. Koroid pleksus ependimi subfronikal organ içerisine doğru devam eder.[7]

Ependimal tabakası, ventrikülün geri kalan diğer tabakasından farklıdır. Genellikle sıkı bağlantılarla (tight junctions) birleşmiş yassı hücrelerden oluşur. Ependimal tabakanın periferi, mikrosilia ve mikrovilili konveks ependimal hücrelereden oluşur bunlar daireselleşmeye meyillidir.

Postero-dorsal yüzeyi pial yüzey, ventral yüzey ile ventrikül ve anterodorsal yüzey ile ventral hipokampal komissür ile temas halindedir. Komşulukları ile serebral, ventriküler ve subaraknoid bölümler olmak üzere üç yüzeyel kompartmana ayrılabilir.

Subfronikal organın ana arterial beslenmesi anterior serebral arterin subfornicial dalı ile olmaktadır. Subfornikal arter subfornikal organın kaudalinden girerek besler. Kapiller dolaşım sistemi oluşturan arteriyel dağılımda kan akımı diğer sirkümventriküler organlardaki gibi oldukça yavaştır. Dış yüzeyindeki kapiller dallanmalar kan beyin bariyeri kapiller özelliğini gösterir. İç yüzeyindeki kapiller ise fenestrelidir. Virchow-Robin perivasküler alanlar tümüyle intersitisyel sıvı ile doludur. Düşük akım hızı kan ve intersisyal sıvı arasında madde alış verişine imkan verir. Muhtemeldir ki, buradaki konsantrasyon SFO'nun hassas fonksiyonunu ayarlamada görevlidir. Venöz drenajı septal venlere doğrudur.[7,8,61]

Subfornikal organ nöronal ve glial hücrelerden oluşur. Ventromedian yüzeyi nöronal hücrelerden zengindir. Vakuolsüz sekretuar aktivitesi olan nöronlar ve vakuollü nöronlar olmak üzere başlıca iki nöron tipi göze çarpmaktadır. Diğer sirkümventriküler organlar gibi subfornikal organda birçok hormon ve iyonlar için reseptörler içerir. Ayrıca Angiotensin reseptorleri (AT), kalsiyum reseptörleri, kalsitonin reseptör ailesi, kalsitoningen bağımlı peptid (CGRP), amylin, adrenomedulin, glutamat reseptörleri, peptidler (ANP, BNP, CNP) ve etkileri de gösterilmiştir.[10,66] NPR-A, NPR-B ve NPR- C, serotonin ve vazopressin reseptörleri ve etkileride gösterilmiştir.[61-69]

Embriyoloji:

Nöral tüp 'fate mapping' incelemelerin hiç birinde subforniceal organ gösterilememiştir. Fakat nöral tüpün dorsal subdivisyon tabanında da eminentia talamikaya doğru yerleşmiş progenitörlerden kaynaklandığı sanılmaktadır. Burası mid-diensefalik zona limitans intratalamika ile telensefalon ve diensefalon sınır arasındadır.[1]

Pax2 (Paired box/homeobox gen ailesi) gen ekspresyonunun embriyolojik gelişiminde katkısı olduğu gösterilmiştir.[2] Fakat Pax2 gen bozukluklarında çeşitli nörolojik defisitler ortaya çıkarken subfornicial organ gelişiminde bozukluk saptanamıştır. Bu da subfornisial organın birden çok baskın genin kontrolünde olduğunu dolaylı olarak göstermektedir.[3]

Görev:

SFO'nun osmolarite üzerine etkisi, plazma sodyum konsantrasyonu, anjiotensin III düzeylerinin ayarlanması gibi tuz-sıvı hacmi-homeostaz ve kan basıncına santral yanıttaki görevi bir çok çalışmada ortaya konulmuştur.

Hormonal (uzak etkili) polypeptidler için reseptörlerde gösterilmiştir. Örneğin amylin, kolesistokinin, ghrelin, glukagon -like peptid -1, leptin ve vazopressin.[9,13,10,12] Subfornikal organ, yapılan radyootografi ve immunohistokimyasal çalışmalarda serotonin tarafından inerve edildiği anlaşılmıştır. (Calas et al., 1978; Takeuchi and Sano, 1983a; Tramu et al., 1983).

Cerrahi:

Patoloji:

Parazitler, beyin parankimini istila etmeden ve/veya nöroinvazyondan önce bile kan dolaşımı yoluyla CVO'lara ulaşabilirler. CVO'lardan parazitler, farklı beyin bölgelerindeki nöronal fonksiyonları potansiyel olarak etkileyebilir, humoral parazit-konakçı etkileşimi ve/veya aksonal retrograd sinyalleme yoluyla (Krister Kristensson, hepsi, 2013).

Bu faktörler, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler bozukluklarda ortaya çıkmadandaki IL-1β'nin SFO ve PVN'deki inflamasyonu ve RFO aktivitesini arttırmak için SFO'ya etki etmesi ve SFO'daki bu nörokimyasal proseslere müdahale etmenin önemi azaltabileceğini göstermektedir.

Hipertansif insanlarda subfornik organ nöronlarında artmış (Pro) renin reseptör expresyonu görülür (Cooper SG, et, all,. 2017.)

Bu çalışmalar, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler bozukluklarda artış gösteren dolaşımdaki IL-1β'nin SFO ve PVN'deki inflamasyonu ve RAS aktivitesini arttırmak için SFO'ya etki ettiğini ve SFO'daki bu nörokimyasal süreçlere müdahale etmenin önemli ölçüde azaltabileceğini

göstermektedir. Kanla taşınan interlökin-1β, hipotalamik paraventriküler nükleusun sempatoksistatör ortamını yukarı regüle etmek için subfornik organa etki eder (Wei SG, et all, 2017).

Paradigmatik bir örnek (ve bugüne kadar deneysel olarak araştırılmış olan tek), Trypanosoma brucei tarafından sağlanmıştır (Kristensson ve diğerleri, 2010). Deneysel T. brucei brucei enfeksiyonlarında gösterildiği gibi, bu parazitler, BBB'yi geçmeden önce bir süre CVO'larda bulunurlar. Afrika tripanosomiasis, aşırı nörodejeneratif olaylar ya da diğer nöronal hasarın yokluğunda, hem insanlarda hem de sıçanlarda uyku yapısının ve uyku-uyanımın sırayla karakteristik bozukluklarına neden olur. Parazitlerin BBB ile etkileştiği veya geçebildiği moleküler mekanizmalar tartışılmaktadır. Parazitlerin yanı sıra, parazitlerin sinir yolundan beyindeki burun tıkanıklığı yoluyla beyne doğrudan girişi ile, çevresel organların olası hedeflenmesi de vurgulanmaktadır. Son olarak, parazitlerin, parazitten türetilen moleküllerin toksik etkilerine veya enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtlarına bağlı olarak CNS'de disfonksiyona veya hasara neden olabileceği farklı mekanizmaları gösteren örnekler verilmiştir (Krister Kristensson, et all, 2013).

Adipsik hipernatremi, susuz regülasyon ve hipotalamik disfonksiyon bozukluğuna neden olan persistan hipernatremi olarak görülen nadir bir hastalıktır. Konjenital hastalık, tümörler ya da iltihaplanma sonucunda çoğu vakaya hipotalamik-hipofiz bölgesindeki yapısal anormallikler eşlik eder. Hipotalamik-hipofizer yapısal lezyonu olmayan olgular bildirilirken, etyolojisi henüz aydınlatılmamıştır. Son zamanlarda, serumdan türetilmiş immünoglobulin (Ig) ile spesifik olarak fare subfornical organ (SFO) dokusu ile reaksiyona giren üç adipik hipernatremi hastası sunduk. Kan ve beyin arasında duyusal bir arabirim oluşturan sünnetitan organlardan (CVO) biri olarak SFO, dehidratasyon ve hipernatremiye fizyolojik yanıtlar üretmek için kritik bir bölgedir. Hastanın Ig fraksiyonunun intravenöz enjeksiyonu, farelerde SFO'da inflamasyon ve apoptosis ile birlikte hipernatremiye neden olmuştur. Bu sonuçlar, kanıtlanabilir hipotalamik-hipofizer yapısal lezyonlar olmaksızın adiptik hipernatremiyi indüklemek için yeni bir otoimmünite ile ilişkili mekanizmayı desteklemektedir. Bu derlemede SFO fonksiyonu ile ilgili etiyolojik mekanizmalara ek olarak bu hastaların karakteristik klinik özelliklerini vurgulamayı amaçladık. Bu bulgular, SFO'ya bir otoimmün yanıtın neden olduğu adiptik hipernatremiyi teşhis etmek için yararlı olabilir ve önleme ve tedavi için yeni stratejilerin geliştirilmesini destekleyebilir (Nakamura-Utsunomiya A, et all, 2017).

Sistolik kalp yetmezliğinde (HF) dolaşımdaki proinflamatuar sitokinler, beynin kardiyovasküler bölgelerinde inflamasyon ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivitesini yukarı regüle ederek sempatik uyarım ve kardiyak disfonksiyona katkıda bulunur. Bunlar arasında önemli olan, etkili bir kan-beyin bariyerinden yoksun ve dolaşan mizahları algılayan bir önbeyin sünmez organı olan subfornical organdır (SFO). SFO'daki tümör nekrozis faktör-α (TNF-a) reseptörü 1'in (TNFR1) HF sıçanlarında sempatik uyarılma ve kardiyak disfonksiyona katkıda bulunduğunu varsaydık (Yu Y, et all,2017).

Obezitenin neden olduğu hepatik steatoz, beynin subfornical organında endoplazmik retikulum stresine aracılık eder (Horwath JA, et all, 2017).

Subfornikal organ çevresinde serotonin salınımı GABAerjic modülasyonla sağlanmaktadır (Takahashi M,et al, 2016).

İnterlökin-1 beta enjeksiyonlarının subfornical organ ve median preoptik çekirdeğe sodyum iştahı, kan basıncı ve sodyum tükenmiş sıçanların vücut ısısı üzerindeki etkileri.

İnterlökin-1β (IL-1β) beyin ve bağışıklık sistemi arasındaki karşılıklı iletişim aracısıdır. IL-1β'nin ateş, beslenme, içme ve kardiyovasküler kontrol dahil olmak üzere homeostatik fonksiyonları modüle ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, IL-1β enjeksiyonlarının, subteksikal organ (SFO) ve ortanca preoptik çekirdeğe (MnPO) doğrudan doğruya tuz iştahı, hedonik yanıt, lokomosyon, vücut ısısı ve sodyumun tükendiği durumlarda kan basıncına etkilerini araştırmaktır. Fareler, SFO ve MnPO'ya 0.2, 0.4, 0.8 ve 1.6 ng/0.2 μl dozlarında IL-1p enjeksiyonları sodyum tükenmiş sıçanlarda tuz alımının doz bağımlı inhibisyonunu arttırdı. "Tatlı" testi ve "açık alan" testinin sonuçları, tuz iştahının engellenmesinin, yutma davranışının hedonik yönündeki herhangi bir değişiklikten veya lokomotor aktivite-

sindeki değişikliklerden kaynaklanmadığını ileri sürmüştür. Beklendiği gibi, SFO ve MnPO'ya IL-1p enjeksiyonları vücut sıcaklığında bir artışı teşvik etti. Bununla birlikte, SFO'ya enjekte edilen IL-1β ile indüklenen ateş, MnPO'ya IL-1p enjeksiyonundan sonra elde edilen vücut sıcaklığındaki artıştan daha yavaş olmuştur. Ayrıca, MnPO'ya doğrudan enjekte edilen 1.6 ng/0.2 µl'lik bir dozda IL-1β, kan basıncında önemli bir artışa yol açarken, aynı konsantrasyonda IL-1β'ün SFO'ya enjeksiyonu, kan basıncında veya kalpte önemli bir değişikliğe yol açmamıştır. Oranı, Pro-inflamatuar sitokinlerin etkisi, vücut sıcaklığının, kan basıncının ve sıvı homeostazisinin normal kontrolüne müdahale ederek, enfeksiyon ve inflamasyon ile başa çıkmak için gerekli ayarlamaları üretebilir. Ateşle ilgili mekanizmaları, kan basıncını arttırmayı ve sodyum-tükenmiş sıçanlarda IL-1β enjeksiyonlarının SFO ve MnPO'ya indüklediği sodyum iştahının inhibisyonunu açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (Cerqueira DR,et all, 2016).

Sıçanlarda sodyum ve su alımı subfornical organ alanında serotonin salınımını indükler (Takahashi M, Tanaka J.; et all, 2016).

Subfornical organdaki mineralocorticoid ve anjiyotensin II tip 1 reseptörleri, anjiyotensin II ile indüklenen hipotalamik reaktif oksijen türleri ve hipertansiyona aracılık eder (Wang HW, et all, 2016).

Beyin subfornikal organındaki endoplazmik retikulum stresi, sıçanlarda anjiyotensin bağımlı hipertansiyonda cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunur. Erkeklerde anjiyotensin (ANG) II ile indüklenen hipertansiyonda anahtar kardiyovasküler düzenleyici merkez olan beyin subfornikal organındaki (SFO) endoplazmik retikulum (ER) stresi; Bununla birlikte, ER stresinin kadınlarda ANG II ile indüklenen hipertansiyona katkısı bilinmemektedir. Kadın hormonlarının periferde ER stresini önlediği gösterilmiştir. Hipertansiyonda cinsiyet farklılıklarına neden olan dişi erkeklerin erkeklere göre ANG II ile indüklenen SFO ER stresine daha az duyarlı olduğu hipotezini test ettik.

Yöntemler:

Erkek, intakt ve ovariektomize (OVX) dişi sıçanlar, sürekli 2 haftalık subkutan ANG II veya salin infüzyonu aldı. Ek erkek, sağlam ve OVX dişi sıçanlara, ER stres indükleyici tunikamisin intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu yapıldı.

Sonuçlar:

ANG II, ancak salin değil, hem erkek hem de kadınlarda kan basıncı (BP) artmıştır, ancak sağlam dişiler, erkeklerde veya OVX dişi ile karşılaştırıldığında, BP'de daha küçük bir artış ve gangliyon blokajına daha az depresyon yanıtı sergilemiştir. Moleküler çalışmalar, ANG II'nin hem erkeklerde hem de erkeklerde SFO'da ER stres biyobelirteçlerinin ve Fra-benzeri aktivitesinin ifadesini artırdığını; Bununla birlikte, bu parametrelerdeki yükselmeler sağlam kadınlarda erkeklere veya OVX dişilere göre daha azdı. Dahası, ICV tunikamisin, BP'de daha küçük bir yükselmeye ve erkeklerde veya OVX dişileri ile karşılaştırıldığında sağlam kadınlarda SFO'da ER stres biyobelirteçlerinin ekspresyonunda daha az artışa neden olmuştur.

Sonuçlar, ANG II ile indüklenen beyin endoplazmik retikulum stresindeki erkek ve erkekler arasındaki stres farklılıklarının ANG II aracılı hipertansiyonda cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunduğunu ve östrojenin dişileri ANG II ile indüklenen beyin ER stresine karşı koruduğunu düşündürmektedir (Dai SY, et all, 2016).

Önceki çalışmalarımız, subfornical organın (SFO) kanla taşınan proinflamatuar sitokinlerin önemli bir beyin algılayıcısı olduğunu ve bunların otonomik ve kardiyovasküler fonksiyon üzerindeki merkezi etkilerine aracılık ettiğini göstermiştir. Bununla birlikte, SFO'nun dolaşımdaki proinflamatuar sitokinlerin merkezi etkilerine aracılık ettiği mekanizmalar açık değildir. Proinflamatuar sitokinlerin SFO içinde sempatik sinir aktivitesini tetikleyen eksitatör ve inflamatuar mediatörlerin ekspresyonunu yukarı regüle etmek için hareket ettiklerini varsaydık. Üretan-anestetize edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarında, tümör nekroz faktörü (TNF) -a (25 ng) veya interfeukin (IL) -1β'nin (25 ng) SFO'ya doğrudan mikroenjeksiyonu, ortalama kan basıncı, kalp hızı ve böbrek sempatik sinir aktivitesini arttırdı.

Sistemik olarak uygulanan proinflamatuar sitokinlere yanıtı taklit ederek 15 ila 20 dakika içinde. Anjiyotensin II tip-1 reseptör bloker losartan (1 μg) mikroinjeksiyonları ile SFO'nun ön tedavisi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril (1 μg) veya siklooksijenaz-2 inhibitörü NS-398 (2 μg), bu yanıtları azalttı. TNF-a (25 ng) veya IL-l'in (25 ng) SFO mikroenjeksiyonundan dört saat sonra, anjiyotensin dönüştürücü enzim için mRNA, anjiyotensin II tip-1 reseptörü, TNF-a ve p55 TNF-a reseptörü, IL- 1β ve IL-1R reseptörü ve siklooksijenaz-2, SFO'da artmıştır ve anjiyotensin-dönüştürücü enzim, anjiyotensin II tip-1 reseptörü ve siklooksijenaz-2 için mRNA, hipotalamik paraventriküler çekirdeğin alt akışında artmıştır. Konfokal immünofloresan görüntüler, p55 TNF-a reseptörü ve IL-1 reseptörünün bir alt-birimi olan IL-1 reseptör aksesuarı proteini için immün reaktivitenin, anjiyotensin-dönüştürücü enzim, anjiyotensin II tip-1 reseptör-benzeri, siklooksijenaz-2 ile birlikte lokalize olduğunu ortaya koymuştur. ve SFO nöronlarında prostaglandin E2 EP3 reseptör immünoreaktivitesi. Bu veriler, proinflamatuar sitokinlerin sempatik uyarımı tetikleyen inflamatuar ve eksitatör mediatörlerin ekspresyonunu yukarı regüle etmek için SFO içinde hareket ettiğini göstermektedir (Wei SG, et all, 2015).

Subfornikal organ kemosensitif bir sirküm ventriküler organdır ve damarlanmasında kan-beyin bariyeri bulunmaz. Çalışmalarında kabuk ve çekirdek (shell and core) modellemesiyle değerlendirilldiğinde gliovasküler yapıların osmopersepsiyon ve dolaşımındaki peptidlere persepsiyon farklı sensoriyel fonksiyonlarının olduğu bildirilmiştir.İmmünohistopatolojik incelemelerde subfornikal organın 'kabuğunun' S100, GFAP ve aquaporin 4 için immünoreaktivite ile işaretlendiğini ve Nestin immünoreaktivitesi 'çekirdek' karakteristiğiydi. Çekirdekdeki damarlar lamininle kaplanmış ancak süreksiz bir aquaporin ekspresyonu gösterirler. Vimentin ve GFAP boyaması, genellikle fonksiyonel farklılıkları ile ilişkili olabilen ayrı glial elementlerde saptanmıştır. Beyindeki diğer damarlara benzer şekilde, kabuk damarları boyunca β-distrolikan tespit edildi, ancak laminin immünopozitifliği yoktur. Laminin immunopozitivitesinin tedricen kaybolması, perivasküler boşluğun tedricen kaybolmasına bağlanmıştır (Pócsai K, et all, 2015).

Beyin endoplazmik retikulum stressinin nörojenik hipertansiyona katkıda bulunduğu bildirilmiştir fakat nöronal anjiyotensin dönüştürücü enzim tip 2 aşırı ekspresyonunun bu hastalığı önlediği ve maskelediği bildirilmiştir. Bu enzim de subfornikal organ ve and paraventriküler nukleustan salgılanır ve deoksikorticosterone asetat (DOCA)-tuz hipertansiyonunda Beyin endoplazmik retikulum stresinden bağımsız olarak nörojenik hipertansiyonun önlenmesine kakıda bulunurlar (Xia H, et all, 2014, Agassandian K, et all, 2017). Ayrıca dişi farelerde subfornikal organda östrojen reseptör-alfa genetik olarak ortadan kaldırılması ANG II-indüklenen hipertansiyonu şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Xue B, et all, 2015).

Spesifik yapısal markerların patolojik incelemelerin neticesinde Erbb2 and Col11a1 ependim hücrelerinde, Epcam and Claudin-3 (CLDN3) subkomissüral organda, Ren1 and Slc22a3 subfornikal organda; Tph, Anat ve Asmt pineal bez için belirleyici olmuştur (Szathmari A, et all, 2014).

Subfornikal organda protein kinaz C-α aktivitesinin gerekliliği beyin anjitonijonenine yanıt olarak sıvı alımında çok önemli olduğu gösterilmiştir (Coble JP, et all; 2014).

Enerji dengesinin ve sıvı homeostazisinin regülasyonunda önemli bir sirkümventriküler organın olan subfronikal organın kolesistokinin hormonuna santral otonomik kontrol CCK_2 reseptörleri üzerinden olduğu bildirilmiştir ve p-ERK nöronlarının sayılarını arttırdığı gösterilmiştir (Ahmed AS, et all, 2014).

25 yaşında bir bayan olguda sol ventrikül içerisinde nadir görülen tümör olgusunda subfornikal organın karakteristik yapısal özelliklerini gösteren bir olgu bildirilmiş ve bu vaka "foramen monro ependimomu" olarak adlandırılmıştır (Gugg E, et al, 1987).

Ekstrasellüler kalsiyum (Ca2+o)-duyarlı reseptörü (CaR) sistemik kalsiyum homeostazisinin sağlanmasında kritik öneme sahiptir. CaR keratinositler, fibroblastlar ve nöronlarında dahil olduğu sistemik miral-ion dengesinin sağlanmasında görev alan diğer hücrelerden des alınır. Beyinde ise CaR özellikle subfornikal organ, sigulat korteks, hipokampus ve serebellumdaki nöronlarda bulunur. Rat

beyinlerinde fiber traktlarda, oligodendrogliave kültür yapılmış rat oligodenrositlerinde saptanması ise CaR'ın nöronal olmayan hücrelerin fonksiyonlarının modülasyonunda görevli olabileceği öne sürülmüştür, astrositomalardan da salgılandığı gösterilmiştir, dışa açılan potasyum kanalları mebran polarizasyonunda etkili ve sellüler eksitabiliteye yol açabileceği de öne sürülmüştür (Chattopadhyay N, et all, 1999).

KAYNAKLAR

1. Kiecker C. The origins of the circumventricular organs. J. Anat. 232, 540-553 2018
2. Fotaki V, Price DJ, Mason JO Newly identified patterns ofPax2expression in the developing mouse forebrain.BMC DevBiol8, 79 2008
3. Torres M, Gomez-Pardo E, Gruss P Pax2 contributes toinner ear patterning and optic nerve trajectory.Development122, 3381-3391. 1996
4. Szathmari A, Jouvet A, Mottolese C, Champier J, Fèvre Montange M. Anatomical, molecular and pathological consideration of the circumventricular organs. Neurochirurgie. 2015 Apr-Jun;61(2-3):90-100. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.04.006. Epub 2014 Jun 25.
5. Yao ST, McKinley MJ, May CN Circumventing a broken heart: cytokines and the subfornical organ. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017 Oct 1;313(4):H729-H731. doi: 10.1152/ajpheart.00480.2017. Epub 2017
6. Pócsai K, Kálmán M, Glial and perivascular structures in the subfornical organ: distinguishing the shell and core. J Histochem Cytochem. 2015 May;63(5):367-83. doi: 10.1369/0022155415575027. Epub 2015 Feb 11.
7. Sisó S, Jeffrey M, González L. Sensory circumventricular organs in health and disease. Acta Neuropathol. 2010 Dec;120(6):689-705. doi: 10.1007/s00401-010-0743-5. Epub 2010 Sep 10.
8. McKinley MJ, McAllen RM, Davern P, Giles ME, Penschow J, Sunn N, Uschakov A, Oldfield BJ., 2003, The sensory circumventricular organs of the mammalian brain. Adv Anat Embryol Cell Biol. 172: 1-122.
9. Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RBSubfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. Hypertension. 62(1): 118-125, 2013,
10. Vigh B, Manzano e Silva MJ, Frank CL, David C, Czirok SJ, Vincze C, Racz G, Lukats A, Szel A (2004). The circumventricular organs of the brain: do they represent a cerebrospinal fluid-dependent regulatory system? Med Hypotheses Res 1:77-100.
11. Guan JL, Wang QP, Shioda S (2000) Observation of the ultrastructure and synaptic relationships of angiotensin II-like immunoreactive neurons in the rat area postrema. Synapse 38:231-237
12. Holmes MC, Catt KJ, Aguilera G (1987) Involvement of vasopressin in the down-regulation of pituitary corticotropinreleasing factor receptors after adrenolectomy. Endocrinology 121:2093-2098
13. Johnston AK, Gross PM (1993) Sensory circumventricular organs and brain homeostatic pathways. FASEB J 7:678-686
14. Zimmerman CA, Lin YC, Leib DE, Guo L, Huey EL, Daly GE, Chen Y, Knight ZA. Thirst neurons anticipate the homeostatic consequences of eating and drinking. Nature. 2016 Sep 29;537(7622):680-684. doi: 10.1038/nature18950. Epub 2016 Aug 3.
15. Chattopadhyay N, Ye CP, Yamaguchi T, Vassilev PM, Brown EM. Evidence for extracellular calcium-sensing receptor mediated opening of an outward K+ channel in a human astrocytoma cell line (U87). Glia. 1999 Mar;26(1):64-72.
16. Gugg E, Russegger L, Weiser G. [So-called "ependymoma of the foramen of Monro" with differentiation of tissue toward the subfornical organ]. Wien Klin Wochenschr. 1987 Aug 28;99(16):577-80.
17. Ahmed AS, Dai L, Ho W, Ferguson AV, Sharkey KA. The subfornical organ: a novel site of action of cholecystokinin. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014 Mar 1;306(5):R363-73.
18. Coble JP, Johnson RF, Cassell MD, Johnson AK, Grobe JL, Sigmund CD. Activity of protein kinase C-α within the subfornical organ is necessary for fluid intake in response to brain angiotensin. Hypertension. 2014 Jul;64(1):141-8.
19. Takahashi M, Nomura M, Tanaka J. GABAergic modulation of serotonin release in the rat subfornical organ area. Neurosci Lett. 2016 Sep 6;630:114-9. doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.040. Epub 2016 Jul 21.
20. Szathmari A, Jouvet A, Mottolese C, Champier J, Fèvre Montange M. Anatomical, molecular and pathological consideration of the circumventricular organs. Neurochirurgie. 2015 Apr-Jun;61(2-3):90-100. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.04.006. Epub 2014 Jun 25.
21. Xia H, de Queiroz TM, Sriramula S, Feng Y, Johnson T, Mungrue IN, Lazartigues E. Brain ACE2 overexpression reduces DOCA-salt hypertension independently of endoplasmic reticulum stress. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015 Mar 1;308(5):R370-8. doi: 10.1152/ajpregu.00366.2014. Epub 2014 Dec 17.
22. Xue B, Zhang Z, Beltz TG, Guo F, Hay M, Johnson AK. Genetic knockdown of estrogen receptor-alpha in the subfornical organ augments ANG II-induced hypertension in female mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015 Mar 15;308(6):R507-16. doi: 10.1152/ajpregu.00406.2014. Epub 2014 Dec 31.
23. Pócsai K, Kálmán M. Glial and perivascular structures in the subfornical organ: distinguishing the shell and core. J Histochem Cytochem. 2015 May;63(5):367-83. doi: 10.1369/0022155415575027. Epub 2015 Feb 11.
24. Wei SG, Yu Y, Zhang ZH, Felder RB. Proinflammatory cytokines upregulate sympathoexcitatory mechanisms in the subfornical organof the rat. Hypertension. 2015 May;65(5):1126-33.
25. Dai SY, Fan J, Shen Y, He JJ, Peng W. Endoplasmic reticulum stress in the brain subfornical organ contributes to sex differences in angiotensin-dependent hypertension in rats. Acta Physiol (Oxf). 2016 May;217(1):33-44. doi: 10.1111/apha.12635. Epub 2015 Dec 21.
26. Wang HW, Huang BS, White RA, Chen A, Ahmad M, Leenen FH. Mineralocorticoid and angiotensin II type 1 receptors in the subfornical organ mediate angiotensin II-induced hypothalamic reactive oxygen species and hypertension Neuroscience. 2016 Aug 4;329:112-21.
27. Takahashi M, Tanaka J. Serotonin release in the subfornical organ area induced by sodium and water intake in the rat. Physiol Behav. 2016 Oct 1;164(Pt A):123-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2016
28. Cerqueira DR, Ferreira HS, Moiteiro ALBB, Fregoneze JB. Effects of interleukin-1 beta injections into the subfornical organ and median preoptic nucleus on sodium appetite, blood pressure and body temperature of sodium-depleted rats. Physiol Behav. 2016 Sep 1;163:149-160.

29. Horwath JA, Hurr C, Butler SD, Guruju M, Cassell MD, Mark AL, Davisson RL, Young CN. Obesity-induced hepatic steatosis is mediated by endoplasmic reticulum stress in the subfornical organ of the brain. JCI Insight. 2017 Apr 20;2(8). pii: 90170. doi: 10.1172/jci.insight.90170

30. Agassandian K, Grobe JL, Liu X, Agassandian M, Thompson AP, Sigmund CD, Cassell MD. Evidence for intraventricular secretion of angiotensinogen and angiotensin by the subfornical organ using transgenic mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017 Jun 1;312(6):R973-R981. doi: 10.1152/ajpregu.00511.2016. Epub 2017 May 10.

31. Yu Y, Wei SG, Weiss RM, Felder RB. TNF-α receptor 1 knockdown in the subfornical organ ameliorates sympathetic excitation and cardiac hemodynamics in heart failure rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017 Oct 1;313(4):H744-H756. doi: 10.1152/ajpheart.00280.2017. Epub 2017 Jul 14.

32. Nakamura-Utsunomiya A, Hiyama TY, Okada S, Noda M, Kobayashi M. Characteristic clinical features of adipsic hypernatremia patients with subfornical organ-targeting antibody. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(4):197-205. doi: 10.1297/cpe.26.197. Epub 2017 Sep 28.

33. Krister Kristensson, Willias Masocha. Marina Bentivoglio, in Handbook of Clinical Neurology, Neuroparasitology and Tropical Neurology; 2013 Volume 114, 2013, Pages 11-22

34. Wei SG, Yu Y, Felder RB. Blood-borne interleukin-1β acts on the subfornical organ to upregulate the sympathoexcitatory milieu of the hypothalamic paraventricular nucleus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2018 Mar 1;314(3):R447-R458. doi: 10.1152/ajpregu.00211.2017. Epub 2017 Nov 22.

35. Cooper SG, Trivedi DP, Yamamoto R, Worker CJ, Feng CY, Sorensen JT, Yang W, Xiong Z, Feng Y. Increased (Pro)renin Receptor Expression in Subfornical Organ Neurons in Hypertensive Humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017 Dec 22. doi: 10.1152/ajpheart.00616.2017. [Epub ahead of print]

32

Substantia Nigra

M. Ayberk Kurt

Giriş

Latince "siyah madde" anlamını taşıyan substantia nigra, işlevleri ve nöronal bağlantıları nedeniyle basal çekirdekler içerisinde değerlendirilen ve beyin kesitlerinde mezensefalonda ince ve eğimli bir şerit şeklinde görülen bir santral sinir sistemi çekirdeğidir. Çekirdeğin farklı anatomik, bağlantı ve nörotransmitter özelliklerine sahip olan iki bölümü; ***pars compacta*** ve ***pars reticularis*** olarak adlandırılır. Pars compactada bulunan dopaminerjik nöronların dejenerasyonu striatumun dopaminerjik innervasyonunun bozulmasına ve sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığına neden olur.

Tarihçe

Substantia nigra anatomik olarak ilk kez 1786'da Félix Vicq d'Azyr tarafından tanımlanmış, substantia nigra adı ise ilk kez 1791'de Samuel Thomas von Sömmerring tarafından kullanılmıştır. Substantia nigranın James Parkinson'nun 1817'de 'sarsıntılı felç (shaking palsy)' adıyla tanımladığı ve daha sonraki yıllarda bu çalışmaya atfen Parkinson hastalığı olarak adlandırılan hastalıkla ilişkisi ise ilk kez Paul Blocq ve Georges Marinesco tarafından gösterilmiştir. Blocq ve Marinesco 1893'de yayınladıkları çalışmalarında, nöroloji kliniğine yatan ve unilateral Parkinson tremor bulguları gösteren bir tüberküloz hastasının ölümünden sonra gerçekleştirdikleri otopside, tremor görülen ekstremitenin karşı tarafındaki mezensefalonda substantia nigra ile sınırlı enkapsüle tümör saptadıklarını ve hastada görülen tremorun buna bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Bu çalışmadan kısa bir süre sonra 1895'de Edouard Brissaud substantia nigranın Parkinson hastalığının meydana gelmesinde rol oynayan temel merkez olduğu hipotezini ortaya koymuştur. Brissaud'un bu hipotezi 1919'da Marinesco'nun laboratuvarında substantia nigraya yönelik kapsamlı post-mortem analizler gerçekleştiren Constantin Trétiakoff'un tez çalışmasında ortaya koyduğu sonuçlar ile desteklenmiştir. Trétiakoff tezinde idiopatik ve postensefalitik Parkinsonismde substantia nigrada belirgin bir hücre kaybı bulunduğuna ve bu hastalarda substantia nigrada mevcudiyeti ilk kez 1914'de Frederic Lewy tarafından gösterilen Lewy cisimciklerinin bulunduğuna ilişkin önemli deliller sunmuştur. Ancak o dönemdeki genel bilimsel kanı Parkinson

bulgularından sorumlu olan merkezlerin striatum ve pallidum olduğu yönünde olduğundan, bu tezin sonuçlarına uzun bir süre şüphe ile yaklaşılmıştır. 1930'larda gerçekleştirilen kapsamlı nöropatolojik çalışmalar, 1960'larda Parkinson hastalığında dejenere olan nöronların dopaminerjik karakterde olduğunun saptanması ve substantia nigradan striatuma uzanan dopaminerjik nigrostriatal yolağın gösterilmesi ile Trétiakoff'un tez sonuçları doğrulanmıştır. Substantia nigra ve Parkinson hastalığı ilişkinin kesin bir biçimde gösterilmesi ile tedaviye yönelik çeşitli girişimlerde de bulunulmaya başlanmıştır. Erken dönemde antikolinerjik ilaçlarla tedavi ya da nörocerrahi ablasyon uygulamaları denenmiş, ancak bu uygulamalar 1960'larda Carlsson, Hornykiewicz, Cotzias ve Yahr gibi bilim insanlarının çalışmaları neticesinde L-DOPA tedavisinin Parkinson hastalarında kullanılmaya başlaması ile büyük ölçüde gölgede kalmıştır.

Substantia nigra anatomisi

Mesencephalondaki en büyük çekirdek olan substantia nigra, mezensefalonun tegmentum ve crus cerebri bölümleri arasında yer alan ve yukarıda diencephalonun subtalamik bölgesine doğru uzanan bir santral sinir sistemi çekirdeğidir. Aşağı omurgalılarda rudimanter yapıda olan substantia nigra ilk kez memelilerde tanımlanmış olup insanlarda en büyük boyuttadır. Tek bir yapı gibi adlandırılan substantia nigra esasen anatomik ve fonksiyonel özellikleri bakımından farklı niteliklere sahip olan ***pars compacta*** ve ***pars reticularis*** adı verilen iki bölümden oluşur. Bazı kaynaklarda pars lateralis adı verilen üçüncü bir bölüm tanımlanmış olsa da, bu bölümün pars reticularis içerisinde değerlendirilmesi gerektiği yaygın kabul gören görüştür.

Pars compacta, çekirdeğin tegmentuma koşu olan ve melanin pigmenti içeren sitoplazmik granüller nedeniyle koyu renkli görünen dopaminerjik nöronların yer aldığı bölümüdür. Bu siyah renkli pigment sağlıklı erişkinlerin otopsi numunelerinde dahi çekirdeğin koyu rengi ile çevre yapılardan kolaylıkla ayırt edilebilmesi sağlar ve görünümü nedeniyle çekirdeğe "siyah madde" anlamını taşıyan "substantia nigra" adı verilmiştir. Pigment içeren dopaminerik hücreler primatlarda ve özellikle de insanlarda pars compacta da yoğun miktarda bulunur ve bölüm "*sıkı, yoğun, sıkıca paketlenmiş*" anlamı taşıyan compacta ismini bölgedeki nöronların bu yoğun yerleşiminden alır. Melanin pigmentinin substantia nigradaki fonksiyonel önemi kesin olarak bilinmemekte, ikili bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmektedir. Bazı araştırıcılar tarafından pigmentin demir ile güçlü şelasyon yapma becerisi olduğu ve lipitler, pestisitler ve diğer toksik bileşiklere afinite gösterdiği belirlenmiş ve bu özelliklerinin pigmentin koruyucu etkisine işaret ettiğini öne sürülmüştür. Ancak pigmentin substantia nigrada dopamin ile ilişkili biyokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan inert bir ürün olduğu savunan ve ölen nöronlardan salınan pigmentin nöroglial aktivasyon ile bölgedeki nöroinflamasyonun daha da artmasına neden olduğunu iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır. Doğumda çok az miktarda olan ve birinci yaşa kadar spektrofotometrik yöntemlerle saptanamayan melanin pigmentinin çocukluk döneminde hızla, yaşamın geri kalan döneminde ise daha yavaş bir seyirle sürekli artış göstererek altmışlı yaşlarda en yüksek miktara ulaştığı, bu yaşlardan sonra azalmaya başladığı gösterilmiştir. Sağlıklı 50-90 yaş arası bireylerde pigment miktarının 2,3-3,7 mg/g olduğu, Parkinson hastalarında ise melanin miktarının 1,2-1,5 mg/g seviyesinde olup benzer yaş grubundaki sağlıklı bireylere oranla en az %50 oranında düşük olduğu bildirilmiştir. Albinolarda da çekirdekte melanin pigmentinin bulunduğu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Pars compacta iç tarafta Tsainin ventral tegmental alanı ile devamlılık gösterir. Substantia nigra ile nucleus ruber arasında yerleşim gösteren bu alan ayrı bir anatomik yapı olsa da her iki bölgedeki nöronların da dopaminerjik nöronlar içermesi ve her iki bölgenin de striatuma projekte olması benzer özelliklerini oluşturmaktadır. İki yapı arasındaki temel fark ise, pars compacta nigrostriatal dopaminerjik nöronları dorsal striatumda sonlanıp hareketin gerçekleştirilmesinde işlev görürken, ventral tegmental alandan başlayan dopaminerjik liflerin ventral striatuma projekte olması ve ödül sistemi, amaca yönelik öğrenme, karar verme ve bağımlılık davranışında etkisi olduğu düşünülen "mesolimbik dopaminerjik sistemin" bir bölümünü oluşturmasıdır.

Pars reticularis yapısal ve fonksiyonel özellikleri açısından globus pallidus internaya benzer ve globus pallidus internadan internal kapsül ile ayrılır. Globus pallidus interna ile birlikte basal çekirdeklerin temel efferent çekirdeklerinden biri olan pars retikularis, globus pallidus internaya benzer şekilde striatumdan GABA, substans P ve dinorfin içeren inhibitör ve subtalamik çekirdekten glutamin içeren eksitatör uyarılar alır. Globus pallidus interna gibi, pars reticularis de basal çekirdeklerin dışına projekte olan ve pigment içermeyen büyük GABAerjik nöronlara sahiptir.

Substantia nigranın nöronal bağlantıları

Afferent bağlantılar

Substantia nigraya gelen afferent liflerin büyük bir bölümü striatum nöronlarından köken alır. Strionigral lifler pars reticularise direkt ve indirekt yol adı verilen iki farklı yolak aracılığıyla ulaşır. Direkt yol pars reticularise direkt olarak uzanan striatum orta boyutlu dikenli nöronların aksonlarının oluşturduğu yoldur. İndirekt yol ise, striatum orta boyutlu dikenli nöronlarının globus pallidus eksternaya, globus pallidus eksternadan başlayan GABAerjik nöronların subtalamik çekirdeğe ve nihayet subtalamik çekirdekten başlayan glutaminerjik nöronların pars reticularise projekte olduğu üç istasyonlu bir yolaktır. Striatum, direkt yolak aracılığıyla pars reticularis nöronlarında inhibisyon sağlarken, üç istasyonlu indirekt yolak aracılığıyla eksitatör etki oluşturur. Direkt ve indirekt yolaklar striatumda farklı orta boyutlu dikenli nöron alt kümelerinden köken alır. Bu farklı alt küme nöronları striatumda birbirine karışmış olsa da, farklı dopamin reseptör tiplerine ve farklı nörokimyasal özelliklere sahiptir. Daha az miktarda olsa da substantia nigraya, mezensefalonda yer alan raphe çekirdeğinden ve pons bölgesi retiküler formasyon çekirdeklerinden de afferent liflerin geldiği gösterilmiştir.

Efferent bağlantılar

Pars compacta bölümünden başlayan dopaminerjik efferent lifler büyük oranda dorsal striatumda sonlanırlar. Nigrostriatal yolak adı verilen bu yolağın sinaptik terminallerinde oluşan uyarının striatal nöronlar üzerine düzenleyici (genellikle inhibe edici) etki oluşturduğu bilinmektedir. Pars compacta nöronlarından dopamin salınımı yalnız striatumda sonlanan akson terminallerinden değil, substantia nigra içerisindeki komşu bölge olan pars reticularise doğru uzanan dendritlerden de gerçekleşir. Dendritlerden salınan dopamin pars reticularisde bulunan GABAerjik nöronlar üzerinde inhibe edici etki oluşturur. Pars reticularisden başlayan GABAerjik lifler striatuma, talamusun ventral medial çekirdeğine ve colliculus superiora projekte olurlar ve bu yapılarda inhibe edici etki oluştururlar. Dolayısı ile Parkinson hastalığında pars compactadan striatuma projekte olan inhibe edici dopaminerjik uyarı bozulduğu gibi ve substantia nigranın pars reticularis bölümünden striatum projekte olan inhibe edici GABAerjik uyarı da bozulur. Bu iki farklı bölgeden gelen dopaminerjik ve GABAerjik uyarının da bozulması ile striatum yapılarının inhibisyonu bozulur ve oluşan disinhibisyona bağlı olarak hastalığın klinik bulguları görülmeye başlar. Pars compactadan başlayıp temporal lobda bulunan corpus amygdaloideumda sonlanan daha küçük bir efferent lif grubunun da bulunduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Pars reticularisden başlayan efferent lifler globus pallidus internadan başlayan efferent lifler gibi talamusun ventral lateral çekirdeğinin ön bölümünde (ventral lateral anterior çekirdek; VLa), ventral anterior (VA) çekirdeğinde ve medial dorsal talamusun paralaminar bölümü ile colliculus superiorda sonlanır ve bu bölgede inhibitör etki oluştururlar. Substantia nigradan gelen liflerin sonlandığı talamus çekirdekleri ise prefrontal korteks, frontal göz alanı ve Broca'nın motor konuşma alanı ile bağlantıdadır. Yukarıda açıklanan bu bağlantılar aracılığıyla substantia nigranın pars reticularisi üzerinden gerçekleşen basal çekirdek efferent uyarılarının orofacial, göz, baş ve boyun hareketlerinin düzenlenmesinde ve kontrolünde rol oynadığı düşünülmektedir.

Substantia nigranın işlevi

Substantia nigra, özellikle göz hareketleri, motor planlama, ödül-arama davranışı, öğrenme ve bağımlılık başta olmak üzere pek çok beyin fonksiyonun gerçekleşmesinde işlevi bulunan santral sinir sistemi yapılarından biridir.

Substantia nigranın pars compacta bölümünün en önemli işlevi motor hareketlerin kontrolü ve amaca uygun gerçekleştirilmesidir. Ancak substantia nigranın hareket üzerindeki düzenleyici etkisi dopaminerjik nigrostriatal yolak aracılığıyla striatum üzerinden gerçekleştiğinden, çekirdeğin elektriksel stimülasyonu hareket oluşumuna direkt olarak neden olmaz. Bu bağlamda substantia nigranın motor hareketlerin kontrolü üzerindeki kontrolünün endirekt olduğu söylenebilir. Elektriksel stimülasyon hareket oluşumuna neden olmazken pars compacta nöronlarının kaybı ise hareketlerin kontrolünde ve düzenlenmesinde önemli etki oluşturur. Parkinson hastalarında görülen motor bulgular bu durumun en önemli kanıtıdır. Pars compactanın özellikle ince motor hareketlerin kontrolünde önemli rolü olduğu, bu bölgede lezyon oluşturulan Parkinson deney hayvanı modellerinde gerçekleştirilen çalışmalarla gösterilmiştir. Pars compactanın uyarılara yönelik cevabın öğrenilmesinde de önemli rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, primatlar yeni bir uyaran ile karşılaştığında nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöron aktivitesinin arttığı, aynı uyaranın tekrarlayan kullanımında ise bu aktivitenin azaldığı bildirilmiştir. Ancak bir ödül ile desteklen tekrarlayan uyaranın kullanılması durumunda dopaminerjik nöronların aktive olmaya devam ettikleri gösterilmiş ve bu durumun substantia nigranın ödül sistemi ve madde bağımlılığında da önemli işlevi olduğunun bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür. Pars compactada oluşturulan lezyonların ayrıca tekrarlayan hareketlerinin öğrenilmesinde de bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Pars compactanın kişilerin çevresi ve uzamsal konumu hakkında farkındalığını sağlayan uzamsal öğrenmede de önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Parkinson hastalarında uykusuzluk ve REM uykusu bozuklukları gibi bulguların sıklıkla görülmesi, pars compactanın uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesinde de işlevi olduğuna işaret etmektedir. Motor hareketleri etkilemeyecek düzeyde parsiyel dopamin eksikliği olan vakalarda bile uykusuzluk ve REM uykusu bozuklukları gibi bulguların sıklıkla görülmesi pars compactanın uyku-uyanıklık düzeninde işlevi olduğu yönündeki görüşü desteklemektedir.

Substantia nigranın pars reticularisi ise sakkadik göz hareketleri ile ilişkilendirilmiştir. Pars reticularisin GABAerjik nöronları basal çekirdekler içerisinde oluşan nihai uyarıları talamus ve colliculus superiora iletir. Pars reticularis nöronlarının spontan olarak aksiyon potansiyelleri oluşturduğu ve spontan ateşlenen aksiyon potansiyellerinin hedef yapılarda inhibisyona neden olduğu saptanmıştır. Bu spontan ve sürekli inhibisyonun azalması durumunda ise hareketin oluşumu gerçekleşir. Pars reticularisdeki spontan aksiyon potansiyellerinin ateşlenme oranını düzenleyen çekirdek, subtalamik çekirdektir. Ancak subtalamik çekirdek lezyonlarının pars reticularisin inhibitör uyarısında ancak %20 'lik bir azalmaya neden olduğunun gösterilmesi, pars reticularis aksiyon potansiyel oluşumunun büyük oranda otonom olarak gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Pars reticularisden colliculus superiora uzanan GABAerjik nöronların sakkadik göz hareketleri inhibe ettiği, bu inhibisyonun ortadan kalkması durumunda sakkadik göz hareketlerinin oluştuğu saptanmıştır.

Substantia nigra lezyonları

Parkinson hastalığında görülen selektif nörodejenerasyon dışında, substantia nigrayı izole olarak etkileyen lezyonlar oldukça nadir görülür. Bu tür vakaların çok nadir görülmesi nedeniyle insanlarda unilateral substantia nigra hasarının nörolojik etkileri konusundaki bilgiler de sınırlıdır. Literatürde bildirilen vakaların yaklaşık %75'inde nigral hasarın kontralateralinde hemiparkinsonism bulguları tanımlanırken, klinik bulguların ipsilateral tarafta görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Ekstremitelerde bradikinezi en sık görülen bulguyken, hâkim bulgunun tremor olduğu hastalar da bildirilmiştir. Vakaların büyük bölümünde bulgular üst ekstremitelerde daha belirginken, alt ekstremitede bulgu saptanan vakalar da bulunmaktadır. Örneğin sağ substantia nigranın orta bölümünde küçük bir laküner infarkt meydana gelen bir vakada sol kolda bradikinezi görüldüğü, substantia nigranın medial bölümüyle sınırlı lezyon saptanan bir diğer inme hastasında ise kontralateral alt ekstremitede Parkinson tipi tremor geliştiği bildirilmiştir. Tüm bu farklı bulgular bir arada değerlendirildiğinde substantia nigranın hastalarda görülen klinik bulguların niteliğini etkileyebilen ve klinik bulguların anatomik yerleşimini belirleyen somatotopik bir organizasyona sahip olduğu düşünülmektedir. Substantia nigra pars compactanın lateral bölümünden başlayan liflerin daha çok putamene, medial bö-

lümünden başlayan liflerin ise daha çok nucleus caudatusa projekte olduğunu gösteren çalışmalar, çekirdekte somototopik bir organizasyonun bulunduğu düşüncesini desteklemektedir.

Striatum bölgesinde hasar meydana gelen inme hastalarında, substantia nigrada sıklıkla sekonder dejenerasyon gelişebildiği bilinmiştir. Strionigral yolaktaki ileti kaybının substantia nigranın pars reticularis bölümünde disinhibisyona, bu uzun süreli disinhibisyonun da çekirdeğin retrograd nöronal dejenerasyonuna neden olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde substantia nigranın pars compactası da retrograd dejenerasyona uğrayabilmektedir. Sekonder dejenerasyon gölgenin radyolojik incelemesinde yüksek-yoğunluklu bir lezyon olarak görüntülendiğinden, yanıltıcı bir yeni infarkt izlenimi oluşturabilmektedir.

Substantia nigra ile ilişkili patolojik durumlar

Substantia nigra ile ilişkili en önemli patolojik durum çeşitli motor fonksiyon bozuklukları ile seyreden Parkinson Hastalığıdır (Paralizi ajitans). Parkinson hastalarının tamamında görülen ortak patolojik bulgu, çekirdeğin pars compacta bölümündeki melanin içeren dopaminerjik nöronlarda meydana gelen, kesin nedeni ve mekanizması henüz kesin olarak aydınlatılmamış olan selektif dejenerasyondur. Mitokondrial disfonksiyon ve oksidatif stres gibi hücresel stres nedenlerinin oluşan dejenerasyonda ve hastalığın patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Pars compacta nöronlarının yaklaşık %60-80'nin de kayıp meydana gelmesi sonucu basal çekirdeklerin en sık rastlanan hastalıklarından biri olan Parkinson hastalığı meydana gelir. Parkinson hastalığı bulguları genellikle 50'li yaşların sonunda görülmeye başlar. Bu bulguların en sık görülenleri; akinezi (istemli hareketlerin başlatılmasında güçlük) ve bradikinezi (hareketlerde yavaşlama), kaslarda rijidite (kas tonusu artışı), özellikle ellerde ve çenede görülen istirahat tremoru ve maske yüz görünümüdür. Bu bulgular genellikle yavaş gelişir, hastalığın ilerleyen dönemlerde hasta istemli hareketleri neredeyse tamamen yapamaz hale gelir ve kognitif bozukluklar da klinik tabloya eklenir.

Parkinson hastalığında substantia nigra nöronlarında meydana gelen nöronal dejenerasyonun nedeni tartışmalıdır. Bu nöronların neden ve nasıl dejenerasyona uğradığının aydınlatılması hastalığı tamamen ortadan kaldırmayı hedefleyen tedavi stratejileri açısından büyük önem taşımaktadır. Yukarıda da belirtildiği üzere Parkinson hastalığı genellikle 50'li yaşlardan sonra görülmeye başlayan bir hastalıktır. Ancak 1976 ve 1982'de ABD'de oldukça genç iki uyuşturucu bağımlısı hastada birkaç gün içerisinde Parkinson benzeri bir tablonun geliştiği bildirilmiştir. Normalde uzun yıllar içerisinde gelişebilecek semptomların bu vakalarda hızla meydana gelmesi bilim dünyasının ilgisini çekmiştir. Yapılan araştırmalarda her iki vakanın da sentetik olarak üretilen ve yasa dışı olan MPTP adlı narkotik maddeyi kullandıkları tespit edilmiştir. MPTP'nin beyinde MPP+'a dönüştüğü, bu molekülün de dopaminerjik nöronlar tarafından dopamin olarak algılanarak hücre içerisine alındığı ve hücre içerisinde biriken MPP+'nin mitokondride enerji üretimini engellediği ve programlanmış hücre ölümünü (apoptosis) tetikleyerek hücrenin ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. Bu iki vaka ile elde edilen bilgiler, Parkinson hastalığının çevremizde bulunan ve etkisini yavaş yavaş gösteren toksik kimyasallara maruz kalma nedeniyle oluşabileceği düşüncesine neden olmuştur. Ancak henüz hastalığa yol açtığı kesin olarak kanıtlanan bir toksik kimyasal bulunmamaktadır. Substantia nigrada hücre ölümünün temel nedeni olarak programlanmış hücre ölümünün tetiklenmesini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Farklı bazı genlerde meydana gelen mutasyonların da daha nadir görülen Parkinson benzeri sendromlara yol açtığı ancak Parkinson vakalarının yaklaşık %5 kadarı genetik geçiş özelliği gösterdiği bilinmektedir. Bu vakalara dayanarak, mutasyona uğrayan genlerin dopaminerjik nöronlarda biriken bu nöronlarda programlanmış hücre ölümünü hızlandıran proteinleri enkode ettiği düşünülmektedir. Genetik geçiş özelliği gösteren vakalarda gerçekleştirilen çalışmalarda alfa-sinüklein ve ubiquitin-proteozom proteolitik sistemin hastalığın gelişiminde etkisi olabileceği bildirilmiştir.

Parkinson hastalığına yönelik araştırmaların büyük bir bölümü hastalığı kopya etmek üzere oluşturulan sıçan ve fare modellerine dayanmaktadır. Parkinson hastalığına yönelik deney hayvanı modelleri başlangıçta büyük oranda 6-hydroxydopamine (6-OHDA) ve 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-

tetrahydropyridine (MPTP) gibi kimyasal nörotoksinlerin substantia nigraya verilmesi ve dopaminerjik nöronların akut olarak dejenerasyonu sonucu elde edilmiş olup, bu modeller halen Parkinson araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Nörotoksin kullanımına dayanan bu modeller üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar ile hastalığa ilişkin önemli bilgiler elde edilmiş olmasına karşın, bu modellerin Parkinson hastalığını yansıtmada bazı kısıtları da bulunmaktadır. Bu kısıtlardan bazıları; 1) nörodejeresyon ve klinik bulgular hastalarda yavaş bir progresyon ile gerçekleşirken, modellerde her ikisinin de hızla akut olarak oluşması, 2) modellerin fizyolojik olarak Parkinson hastalığından çok MPTP gibi nörotoksinlere bağlı ortaya çıkan Pakinsonizmi temsil etmesi ve 3) bu modellerde hastalık için patognomonik olan Lewy cisimciklerine benzer alfa-synuclein immünoreaktif intranöronal protein inklüzyonlarının bulunmamasıdır. Bu eksikleri kısmen gidermeye yönelik olarak kronik rotenone uygulaması ile Parkinson sıçan modelleri oluşturulmuş ve Parkinson hastalığıyla nedensel ilişkisi bulunduğu gösterilen genetik mutasyonların tespit edilmesi ile genetik manipülasyon uygulanan fare ve sıçan modelleri geliştirilmiştir. Bu bağlamda Parkinson hastalığıyla ilişkili olduğu saptanan alfa-sinüklein, Parkin, PINK1 ve DJ-1 genleri susturulmuş deney hayvanları ve yine alfa-sinüklein ve LRRK2 aşırı ifadesine (overekspresyonuna) sahip deney hayvanları güncel Parkinson araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İster kimyasal isterse genetik manipülasyonla olsun, Parkinson hastalığı gibi karmaşık bir nörodejeneratif hastalığı birebir temsil edecek bir hayvan modeli geliştirmek mümkün olmasa da, transgenik teknolojinin gelişmesi ile deney hayvanlarında substantia nigradan progressif dopaminejik nöron kaybı, Parkinson hastalığında görülenlere benzer lokomotor fonksiyon kayıpları ve yaşla ilerleyen anormal alfa-sinüklein protein agregatları oluşturabilmek mümkün hale gelmiştir. Translasyonel araştırma çalışmalarında elde edilen sonuçların faz I çalışmaları başlatılmadan önce kemirgen modelleri dışında daha büyük memeliler ve primatlarda da denenmesini gerektiren bazı yasal düzenlemeler, Parkinson hastalığı için 'faz 0" deneme aşamasında kullanılabilecek büyük hayvan ve primat modellerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Parkinson hastalığı motor semptomları için altın standart olan deney hayvanı modeli MPTP (0.0-2 mg/kg gün, 3 hafta süre ile) uygulanan primatlardır (macaca mulatta ve macaca fascicularis gibi). Alfa-sinüklein aşırı ifadesi oluşturulan marmosetler de Parkinson araştırmalarında kullanılan bir diğer başarılı primat modelidir. İnsanlara daha yakın olan fizyolojileri ve beyin anatomileri ile bu primat modellerinde Parkinson hastalığının klinik motor bulguları başarılı bir biçimde oluşturulabilmiştir. Primat modellerinin yüksek maliyeti ve kullanımlarındaki sıkı etik ve düzenleyici kurallar, daha uygun bir büyük memeli türü olan domuz modellerinin oluşturulmasına yönelik çalışmalara da neden olmuş ancak büyük bir bölümü genetik manipülasyona dayanan bu çalışmalarda henüz etkin bir Parkinson modeli oluşturulamamıştır. Bu çalışmaların bir bölümünde tüm domuzlar postnatal dönemde ölürken, bir bölümü yaşasa da Parkinson bulguları göstermemiştir. Dişi Göttingen mini-domuzlarına nigrostriatal yolağa unilateral 6-OHDA enjeksiyonları ile gerçekleştirilen güncel bir çalışmada ise, domuzların iyi bilinen bir parkinsonizm bulgusu olarak amfetamin enjeksiyonu sonrası unilateral rotasyon hareketleri gerçekleştirmeye başladıkları ve bu hareketlerin lezyonun bulunduğu tarafta uygulanan subtalamik çekirdek DBS uygulaması ile düzeldiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada apomorfin ile Parkinson bulguları oluşturulmasında tutarlı sonuçlar elde edilemediği ve modelin etkin bir Parkinson modeli olarak kabul edilmesinden önce ek çalışmaların gerçekleştirilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Parkinson hastalığı her ne kadar özellikli klinik bulgularla seyreden bir nörodejeneratif hastalık olsa da, hastalığın kesin tanısı güçtür ve idiopatik Parkinson hastalığının, benzer klinik bulgularla seyreden multipl sistem atrofisi, progresif supranükleer palsi gibi diğer bazı hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekebilmektedir. Transkranial sonografi Parkinson hastalığı ayırıcı tanısında kullanılmaya başlayan non-invazif, düşük maliyetli bir tanı yöntemidir. Farklı akustik dalga direnci ile karşılaşan ses dalgalarının yansımasını gösteren transkranial sonografi, hareket bozukluklarında BT ve MR görüntüleme gibi görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan substantia nigra ve diğer basal çekirdek anormalliklerinin saptanmasına olanak tanır. Transkranial sonografide nucleus lentiformisde normal ekojenite, substantia nigrada ise hiperekojenite saptanması halinde Parkinson hastalığı tanısının %90'ın üzerindeki bir doğrulukla konabileceği ve diğer Parkinsonyan sendromlarından ayırt

edilebileceği gösterilmiştir. Asemptomatik erişkinlerde transkranial sonografide substantia nigrada hiperekojenite saptanmasının nigrostriatal dopaminerjik sistemin bozulmaya başlamasının ve hastalık oluşumunun erken evrelerinin bir göstergesi olduğu, hiperekojenite yoğunluğunun Parkinson bulgularının ağrılığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Özetle transkranial sonografinin Parkinson hastalığı tanısında rutin kullanımı, gerek Parkinson ayırıcı tanısındaki yüksek doğruluktaki tanı oranı ile hastalığa spesifik tedavinin erken başlatılmasına olanak sağlaması, gerekse fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemlerine göre daha non-invazif, hızlı ve düşük maliyetli bir tanı yöntemi olması açısından, tanı ve ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemi olarak pek çok araştırıcı tarafından önerilmektedir.

Parkinson hastalarının beyinlerinde dopaminin belirgin düzeyde azaldığının ve bu dopamin kaybının substantia nigradan striatuma (özellikle de putamen bölümüne) projekte olan dopaminerjik nöronların selektif dejenerasyonuna bağlı olduğunun gösterilmesi hastalığın tedavisi için de bir dönüm noktası olmuştur. Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden, bunu gerçekleştirebilen bir dopamin prekürsörü olan L-dopa tedavi amaçlı kullanılmaya başlamış ve hastalarda bulguların anlamlı oranda düzeldiği görülmüştür. L-dopa verilmesi ile hastalarda substantia nigrada henüz dejenere olmamış nöronlarda dopamin sentezinin arttığı görülmüştür. Ancak L-dopa, substantia nigradaki nöronların dejenerasyon hızında ve dolayısı ile hastalığın progresyonunda değil, semptomların bir süre için kontrol altına alınmasında etki oluşturabilmektedir. Dejenere olan nöron sayısı arttıkça L-dopanın etkisi da azalmaktadır. Hatalı Parkinson tanısı konan ve L-dopa tedavisi düzenlenen hastaların klinik ve patolojik değerlendirmesinin yapıldığı güncel bir çalışmada, hastaların uzun süreli ilaç kullanıma rağmen ilaçtan objektif bir motor fayda sağlanmadığı ancak uzun süreli L-dopa kullanımının substantia nigra dopaminerjik nöronlarında toksik bir etki de oluşturmadığı bildirilmiştir.

Medikal ve derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi yöntemler hastalığın semptomlarına yönelik olumlu etkiler gösterse de, hastalığın ilerlemeye devam etmesi ile semptomlar tedaviye dirençli hale gelebilmekte ve tıbbi tedaviye bağlı yan etkiler oluşabilmektedir. Bu nedenle hastalığın kök nedeni ortadan kaldırmaya yönelik araştırmalar devam etmektedir. Dopaminerjik fötal kök hücrelerinin implantasyonu klinik çalışma aşamasına gelmiş tedavi yaklaşımlarından biridir. Yine genetik olarak dopamin üretmek üzere modifiye edilmiş non-nöronal hücre greftlerinin tedavi amaçlı kullanımı da henüz deney aşamasında olan bir diğer tedavi yaklaşımıdır.

Substantia nigraya yönelik cerrahi uygulamalar

Substantia nigraya yönelik cerrahi uygulamaların önemli bir bölümü Parkinson hastalığının tedavisine yönelik cerrahi yaklaşımlardır. Bu yöndeki cerrahi yaklaşımların büyük bir bölümü; i) lezyon oluşturma *(talamotomi, pallidotomi)* ya da derin beyin stimülasyonu (DBS) ile mevcut hücrelerin aktivasyonunu artırmaya, ii) yeni dopaminerjik hücre replasmanı stratejilerine ve iii) mevcut dopaminerjik nöronların restorasyonunu hedefleyen büyüme faktörlerinin bölgeye verilmesine dayanmaktadır. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde uygulanan ve mevcut hücrelerin aktivasyonunu hedefleyen stereotaktik cerrahi yöntemler unilateral lezyon oluşturma ve DBS'tir. Bu yöntemlerin uygulandığı hedef yapılar, talamus (nucleus ventrointermedius), pallidum (internal-posterior segment) veya subtalamik çekirdektir. Subtalamik DBS uygulaması, Parkinson hastalığı cerrahi tedavisinde halen en fazla tercih edilen güncel cerrahi uygulamadır. Gerçekleştirilen randomize çift-kör çalışmalarda fetal dopaminerjik doku transplantasyonunun anlamlı klinik iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak bazı hastalarda belirgin uzun süreli iyileşme olduğunun görülmesi, insan fetal dokusunun donör materyali olarak kullanılmasındaki etik boyut konusunda tartışmalar olsa da, Avrupa'da bu yönde bir seri araştırmanın gerçekleştirilmesini sağlamıştır (TRANSEURO; clinicaltrials.gov, kayıt no: NCT01898390). Dopaminerjik nöronların restorasyonunu hedefleyen büyüme faktörlerinin bölgeye verilmesine dayanan yaklaşımlarda ise glial hücre derive nörotrofik faktör (*glial cell-derived neurotrophic factor; GDNF*) direkt infüzyonu ve AVV-neurturin gibi büyüme faktörlerinin üretimini sağlayan viral vektörlerin infüzyonu gerçekleştirilmiştir. Her iki yaklaşım da preklinik çalışmalarda olumlu sonuçlar ortaya koysa da, intraparenkimal GDNF uygulamasının faz II denemelerinde anlamlı sonuç vermediği, AAV-2 ne-

urturin (CERE-120) uygulamasının da olumlu ilk bulgulara karşın randomize kontrollü çalışmalarda anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir.

Parkinson hastalığında deneysel olarak gerçekleştirilen bir diğer güncel cerrahi tedavi yaklaşımı DBS uygulaması sırasında bir grup Parkinson hastasında substantia nigra bölgesine otolog periferik sinir grefti yerleştirilmesine ve schwann hücrelerinden salgılanan çeşitli moleküllerin pars compacta dopaminerjik hücrelerine olan olumlu etkisinden faydalanmaya dayanmaktadır. Araştırıcılar uygulamanın gerçekleştirildiği 8 hastanın bir yıllık takibi sonrasında, uygulamanın hastalar açısından güvenli olduğunu ve yan etkilerin bir vakada sural sinirin alındığı bölgede gelişen enfeksiyon dışında rutin DBS uygulanan hastalardan farklı olmadığını, operasyon sonrası 48. saat ve 12. ayda gerçekleştirilen MR görüntülemelerinde herhangi bir patoloji saptamadıklarını bildirmişlerdir. Birleştirilmiş Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği kullanılarak yapılan klinik değerlendirmenin ise yöntemin bazı klinik faydalar sağladığı ancak bu bulguların istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmış ve elde edilen olumlu sonuçların daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanması gerektiği bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Barker RA, Barrett J, Mason SL, Björklund A. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. Lancet Neurol (2013) 12:84-91
2. Bartus RT, Baumann TL, Brown L, Kruegel BR, Ostrove JM, Herzog CD: Advancing neurotrophic factors as treatments for age-related neurodegenerative diseases: developing and demonstrating "clinical proof-of-concept" for AAV-neurturin (CERE-120) in Parkinson's disease. Neurobiol Aging (2013) 34:35-61
3. Basso MA, Sommer MA. Exploring the role of the substantia nigra pars reticulata in eye movements. Neuroscience (2011) 198:205-212
4. Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of Parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. Biol Psychiatry (2001) 50:463-467
5. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol (2008) 7:1044-1055
6. Bezard E, Dovero S, Prunier C, Ravenscroft P, Chalon S, Guilloteau D, Crossman AR, Bioulac B, Brotchie JM, Gross CE. Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. J Neurosci (2001) 21:6853-6861
7. Blocq P, Marinesco G. Sur les lésions de la pathogénie de l'épilepsie essentielle. Sem Med. (1892) 12:445-446
8. Bor-Seng-Shu E, Fonoff ET, Barbosa ER, Teixeira MJ. Substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. Acta Neurochir (2010) 152(12):2085-2087
9. Brissaud E. Nature et pathogénie de la maladie de Parkinson. In: Meige H, editor. Leçon sur les maladies nerveuses (Salpêtrière, 1893-1894). Vol. 1, leçon 23. Paris: Masson; 1895. p. 488-501.
10. Christensen AB, Sørensen JCH, Ettrup KS, Orlowski D, Bjarkam CR. Pirouetting pigs: A large non-primate animal model based on unilateral 6-hydroxydopamine lesioning of the nigrostriatal pathway. Brain Res Bull (2018) doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.02.010. [Epub ahead of print]
11. Creed RB, Goldberg MS. New developments in genetic rat models of Parkinson's disease. Mov Disord (2018) doi: 10.1002/mds.27296. [Epub ahead of print]
12. Eslamboli A, Romero-Ramos M, Burger C, Bjorklund T, Muzyczka N, Mandel RJ, Baker H, Ridley RM, Kirik D. Long-term consequences of human alpha-synuclein overexpression in the primate ventral midbrain. Brain (2007) 130:799-815
13. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Santo AD, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, Berg D. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. Lancet Neurol (2008) 7:417-424
14. Gonzalez-Alegre P. Monomelic parkinsonian tremor caused by contralateral substantia nigra stroke. Parkinsonism & related disorders (2007) 13(3):182-184
15. Hornykiewicz O, A brief history of levodopa. Journal of neurology (2010) 257(2):249-252
16. Hunter R, Smith J, Thomson T, Dayan AD. Hemiparkinsonism with infarction of the ipsilateral substantia nigra. Neuropathol Appl Neurobiol (1978) 4(4):297-301
17. Lang AE, Gill S, Patel NK, Lozano A, Nutt JG, Penn R, Brooks DJ, Hotton G, Moro E, Heywood P, Brodsky MA, Burchiel K, Kelly P, Dalvi A, Scott B, Stacy M, Turner D, Wooten VG, Elias WJ, Laws ER, Dhawan V, Stoessl AJ, Matcham J, Coffey RJ, Traub M. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. Ann Neurol (2006) 59:459-466
18. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr Movement Disorders (2015) 30(1):19-36.
19. Marks WJ Jr, Bartus RT, Siffert J, Davis CS, Lozano A, Boulis N, Vitek J, Stacy M, Turner D, Verhagen L, Bakay R, Watts R, Guthrie B, Jankovic J, Simpson R, Tagliati M, Alterman R, Stern M, Baltuch G, Starr PA, Larson PS, Ostrem JL, Nutt J, Kieburtz K, Kordower JH, Olanow CW. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol (2010) 9:1164-1172

20. McDonald C, Gordon G, Hand A, Walker RW, Fisher JM. 200 Years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson? Age Ageing (2018) doi: 10.1093/ageing/afx196. [Epub ahead of print]
21. Meissner W, Prunier C, Guilloteau D, Chalon S, Gross CE, Bezard E. Time-course of nigrostriatal degeneration in a progressive MPTP-lesioned macaque model of Parkinson's disease. Mol Neurobiol (2003) 28:209-218
22. Ohta K, Obara K. Hemiparkinsonism with a discrete lacunar infarction in the contralateral substantia nigra. Mov Disord (2006) 21:124-125
23. Ogawa T, Okudera T, Inugami A, Noguchi K, Kado H, Yoshida Y, Uemura K. Degeneration of the ipsilateral substantia nigra after striatal infarction: evaluation with MR imaging. Radiology (1997) 204(3):847-851
24. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol (2003) 54:403-414
25. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. Can J Neurol Sci (2010) 37(3):313-319
26. Puspita L, Chung SY, Shim JW. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. Mol Brain (2017) 10(1):53.
27. Rajput AH, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Normal substantia nigra patients treated with levodopa - Clinical, therapeutic and pathological observations. Parkinsonism Relat Disord (2015) 10:1232-1237
28. Sadowski K, Szlachta K, Serafin-Król M, Gałązka-Friedman J, Friedman A. Brain tissue echogenicity--implications for substantia nigra studies in parkinsonian patients. J Neural Transm (2012) 119(3):363-367
29. Sato S, Uchihara T, Fukuda T, Noda S, Kondo H, Saiki S, Komatsu M, Uchiyama Y, Tanaka K, Hattori N. Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice. Sci Rep (2018) 8(1):2813. doi: 10.1038/s41598-018-21325-w
30. Savaş A, Akbostancı C. Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu. Türk Nöroşir Derg (2014) 24 (2):168-172
31. van Horne CG, Quintero JE, Slevin JT, Anderson-Mooney A, Gurwell JA, Welleford AS, Lamm JR, Wagner RP, Gerhardt GA. Peripheral nerve grafts implanted into the substantia nigra in patients with Parkinson's disease during deep brain stimulation surgery: 1-year follow-up study of safety, feasibility, and clinical outcome. J Neurosurg (2018) 16:1-12 doi: 10.3171/2017.8.JNS163222. [Epub ahead of print]
32. Vicq d'Azyr F. Traité d'anatomie et de physiologie avec des planches coloriées représentant au naturel les divers organes de l'homme et des animaux. Paris: Didot l'Aîné; 1786.
33. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical Parkinsonism. Mov Disord (2004) 19:1445-1449
34. Zesiewicz TA, Hauser RA. Neurosurgery for Parkinson's disease. Semin Neurol (2001) 21(1):91-101
35. Zucca FA, Basso E, Cupaioli FA, Ferrari E, Sulzer D, Casella L, Zecca L. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. Neurotox Res (2014) 25(1):13-23

33

Superior Kollikulus

Emel Ulupınar, Serdar Ercan

Giriş ve Tarihçe

Colliculus superior (CS) göz hareketleri ve mekansal dikkat ile ilişkili bir orta beyin bölgesidir. 1970'lere kadar, göz hareketlerinin refleks kontrolünde ve görsel bir nesneyi veya olayı değerlendirmede retino-genikülo-kortikal sistemin primer rolüne destek sağlayan bir bölge olduğu düşünülmekteydi. CS'un buradaki rolünün, görülen nesnelerin veya olayın retinanın en yüksek çözünürlüklü bölümüne (fovea) odaklaştırılmasında ve böylece genikülostriat sistem tarafından doğru bir şekilde değerlendirilmesinde aracılık olduğu öne sürülmekteydi. Ancak deney hayvanlarında 1960'lı yıllardan itibaren yapılan çalışmalarda, CS'un çıkarılması durumunda genikülostriat sistem sağlam olmasına rağmen kontralateral görme kusurlarının oluştuğu gösterilmekteydi. Bu sonuçlar, görsel sistem ile ilgili mevcut bilgilerin yetersizliğini öne çıkararak, görmenin beyinde nasıl ayrımlandığı konusundaki görüşlerin zaman içerisinde değişmesine neden oldu. Aynı zamanda, CS'nin çalışma prensiplerine ve işlevsel rollerine karşı da artan bir ilgi uyandırdı.

CS'un sanıldığından çok daha geniş bir yelpazede yer alan işlevleri ile duyusal ve motor davranışlardaki önemli rolleri son yıllarda daha çok takdir edilmeye başlandı. Duyusal, özellikle de görsel, yanıtları motor komutlara dönüştürmedeki temel rolü hala kabul görmektedir. Vizüomotor işlevlerde, görsel ipuçlarını kullanmanın yanı sıra, bu ipuçlarını kullanarak diğer duyusal organlarını da dış uyaranlara yönlendirmek üzere, baş ve göz hareketlerinin koordinasyonunu sağlamak üzere görev yaptığı kabul edilmektedir. Hatta CS'un her bir duyu organını (göz, kulak, baş ve uzuvlar dahil) yönelinen noktaya doğru oryante etmek amacıyla görsel, işitsel ve taktil bilgilerin kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin, insan kulağı tam anlamıyla hareketli olmamasına ve bu yüzden de işlevleri hareketli kulağa sahip bir çok hayvanla kıyaslandığında daha kısıtlı olmasına rağmen, çevresel olayların lokalizasyonu açısından çok daha kuvvetli bir algıya sahiptir.[1]

Terminoloji

Tectum, gelişimsel dönemde rhombencephalon ile prosencephalon arasında yer alan mesensephalonda, aqueductus cerebrinin dorsalinde kalan bölümüdür. Kelime olarak Latincede "çatı" anlamını

taşıdığı için anatomistler tarafından tegmentum üzerinde çatıya benzer bir yapı oluşturması nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Memelilerde bazen tektal plaka veya quadrigeminal plaka olarak da adlandırılan ve her biri orta beyinin bir tarafında olan iki çift colliculi (colliculus Latincede "tepe" anlamına gelmektedir) içermektedir. Üst iki çift kabarıntıya colliculus superior ve alt iki çift kabarıntıya ise colliculus inferior adı verilmektedir. Memeliler dışındaki hayvanlarda (kuşlar, sürüngenler, amfibiler ve balıklar gibi) görsel bilgilerin işlendiği merkezin colliculus superior yerine optik tectum (OT) olarak adlandırılması terminolojik açıdan bir karışıklığa neden olmaktadır. OT'un memelilerdeki homoloğu colliculus superiora karşılık gelmesine rağmen, projeksiyonları tektopedal (örn., retinotektal, kortikotektal) ve tektofugal (örn., tektoreticülar, tektospinal) projeksiyonlar olarak adlandırılmaktadır. İsimlendirmedeki bu karışıklık, OT'un CS olarak adlandırılmasına karşılık projeksiyonlarında colliculo(ar) yerine tecto(al) teriminin kullanılmasından kaynaklanmaktadır.[2,3] Özellikle gelişmiş memelilerde CS'un görsel merkez olarak kullanımı azalırken, genikülo-kortikal yol daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin farelerde retino-geniküler yolun %70'i SC'a projekte olurken[4], bu oran kedilerde %50'ye[5] ve maymunlarda ise %10'lara düşmektedir[6]. Bununla birlikte, OT ve CS'un bazı temel işlevsel benzerlikleri vardır. Retino-kolliküler projeksiyondan başlatılan görsel yol, özellikle hareketler esnasında görsel dikkati yönlendirmede ve hızlı görsel işlemlerde önemli işlevleri yerine getirmektedir. Bu nedenle CS'un organizasyonunu ve fonksiyonel anatomisini araştırmak amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda OT da kullanılabilir.

Genel anatomik organizasyon

CS, ön beyin ve arka beyin arasındaki orta beyin bölgesinin yüzeyinde, bilateral yerleşimli yuvarlak kabarıntılar (colliculi) şeklinde görünen yapılardır. Üçüncü ve dördüncü ventrikülleri birbirine bağlayan aqueductus cerebri'nin üzerini çatıya benzer bir yapı şeklinde kaplar. Bu yapı, yedi değişik fibröz ve sellüler laminadan oluşmuş bir morfolojiye sahiptir.[7] Dorsalde kalan üç sellüler tabaka ve bunları çevreleyen fibröz tabakalar genellikle yüzeyel tabaka; ventraldeki iki sellüler ve iki fibröz tabakadan oluşan kısım ise genellikle ara (intermediate) ve derin tabaka olarak olarak sınıflandırılmaktadır. Buna göre CS'daki tabakaların yüzeyelden derine doğru isimlendirilmesi şu şekildedir: I. Stratum zonale (SZ), II. Stratum griseum superficiale (SGS), III. Stratum opticum (SO), IV. Stratum griseum intermediale (SGI), V. Stratum album intermediale (SAI), VI. Stratum griseum profundum (SGP), VII. Stratum album profundum (SAP).[8]

Histokimyasal özellikler

Maymunlarda ve insanlarda CS'da çok sayıda kalsiyum-bağlayıcı protein (calretinin, calbindin ve parvalbumin gibi) immunoreaktif nöron bulunur. Bu proteinlerin dağılımları tabakalar arasında farklılıklar gösterir.[9-11] Küçük çaplı calbindin-pozitif hücreler ağırlıklı olarak internöronlarda bulunur ve birçoğu GABAergiktir. CS'un derin tabakalarında bulunan, predorsal lifler de dahil olmak üzere, büyük ve orta çaplı parvalbumin-pozitif nöronların ise çoğunluğu projeksiyon nöronları olup, pontin retiküler formasyondaki sakkadik premotor ağın innervasyonunda görev alırlar.[12] CS'un derin tabakaları asetilkolin esteraz enzimi ifade eden lif yumakları da içerir. Bu lif yumakları ile nöron kümelerinin çakışma gösterdiği bölgeler, baş ve göz hareketlerinin oryantasyonunu sağlayan tekto-retiküler yolların başlangıç bölümünü oluştururlar. Buradaki nöron kümeleri asetil kolin ve nitrik oksit içerirler ve dikkatle ilişkili nucleus pedunculopontinus tegmentalis'den (PPT), substantia nigra pars reticulata'dan, CS'da tonik inhibisyon yapan GABAerjik hücrelerden farklı tipte nörotransmitterler içeren afferent uyaranlar aldıkları gösterilmiştir.[13-14] Kedilerde kontralateral CS'da, eşit sayıda ve benzer şekilde topoğrafik dağılım gösteren GABAerjik ve glutamatergik tektotektal lifler bulunmaktadır.[15] Bolton ve arkadaşlarının retrograd işaretleme teknikleri kullanılarak yapmış oldukları çalışmalarında zona incerta bölgesinden CS'a dopaminerjik input girişi olduğu ve CS'da D1 ve D2 dopamin reseptörlerini kodlayan Drd1a ve Drd2 transkriptlerinin yüksek seviyede ifade edildiği gösterilmiştir.[16] Bu transkriptler glutamat reseptörleri ile kabaca benzer düzeylerde bulunmaktadır. D1- ve D2-reseptörü eksprese eden nöronlar viral vektörler aracılığıyla farklı floresan belirteçlerle işaretlendiğinde, CS içinde farklı bölgelerde yerleşim göstermektedir. D1-ifade eden nöronlar daha çok yüzeysel tabakalara lokalize olurken, D2-ifade eden

nöronlar esas olarak ara tabakalarda bulunurlar.[17] CS'daki dopaminerjik liflerin, bulantı cevabı oluşturan uyaranlara karşı verilen kaçınma tepkisinin oluşumunda katkı sağladığı düşünülmektedir.

Afferent ve efferent bağlantılar

CS'a kortikal alanlar, thalamus, trigeminal duyu çekirdekleri (göz kırpma ile ilgili afferentler de dahil olmak üzere), pedinkülopontin tegmental çekirdek, subtantia nigra pars reticulata, nucleus prepositus hypoglossi ve cerebellum gibi birçok merkezden afferentler gelmektedir. Afferentler, CS'un ara tabakalarının belirli bölgelerinde veya derin tabakalarında ayrı ayrı kümeler şeklinde sonlanırlar.[18]

CS'un yüzeyel dorsal tabakaları (I-III), doğrudan retinadan ve aynı zamanda diğer görsel alanlardan inputlar alan nöronları içerir. Retinotektal projeksiyonlar tüm ganglion hücrelerinin en fazla %10'undan çıkar. CS'un yüzeyel tabakaları aynı zamanda primer görme merkezi ve occipital, parietal, temporal ve frontal loblardaki ekstrastriat görme alanlarından da önemli lifler alırlar.[19] CS'un yüzeyel tabakaları corpus geniculatum laterale, nucleus pregeniculatus, pretectum, inferior ve lateral pulvinar'a projekte olur. Desendan projeksiyonları derin tabakalar içinden geçerek bir diğer görme alanı olan nucleus parabigeminalise ulaşır. Retina ve diğer görsel alanlardan gelen afferentler, CS'un yüzeyel tabakalarında iyi tanımlanmış görsel alanlar oluşturur ve foveanın rostral olarak yansıtıldığı retinopatik bir harita mevcuttur.[20,21]

Öte yandan CS'un derin tabakaları (IV-VII) sadece görsel sistemden (büyük kısmı direk olarak retinadan ve bir kısmı da korteks gibi diğer merkezlerden gelen) değil, aynı zamanda işitsel, somatosensoriyal ve motor sistemlerden de gelen inputları alan çok sayıda heterojen nöronları içermektedir. Derin tabakaların sensoriomotor transformasyondaki rolü göz önünde bulundurulduğunda göz, kulak, baş ve ekstremite hareketlerini kontrol eden beyinsapı ve omurilik bölümlerine ve aynı zamanda thalamus'un spesifik olmayan motor ve duyu alanlarına giden projeksiyonları bulunmaktadır.[22] CS'un ara tabakalarına pontin ve medullar retiküler çekirdekler, nucleus pregeniculatus, pretectum, substantia nigra pars reticulata gibi subkortikal merkezlerden ve aynı zamanda derin serebellar çekirdekler ve servikal omurilikten de afferentler gelmektedir. Bu ara tabakaların efferentleri de oldukça yaygın projeksiyon alanlarına sahiptir. Asendan projeksiyonları ventral anterior, ventral lateral, mediodorsal, orta lateral, anterior, medial ve inferior pulvinar, lateral dorsal, retiküler talamik çekirdekler de dahil olmak üzere çok sayıdaki talamik çekirdeklere gider. Desendan projeksiyonlar ise, aynı taraftaki substantia nigra pars reticulata ve mezensefalik retiküler formasyon ile yine aynı taraf ve karşı taraftaki pons, medulla ve omurilik bölgelerinde sona erer.[23-24] CS'un orta ve derin tabakaları tectospinal sistemin parçasıdır. Desendan lifler decussatio tegmentalis dorsalis'de nucleus nervi oculomotorius'un altında bulunur ve predorsal demetle birlikte orta hattın yakınında seyrederler. Kolliküler terminallerin özellikle santral mezensefalik retiküler formasyon (cMRF), nucleus reticularis tegmenti pontis, nucleus reticularis kaudalis pontis (PnC) ve meduller retiküler formasyonda (özellikle ipsilateral) bulunduğu gösterilmiştir.[25-26] Omurilikte de direkt olarak üst servikal motor nöronlara projeksiyonlar gönderirler. Asendan projeksiyonları Cajal'ın interstisyel çekirdeğini, fasciculus longitudinalis medialis'in rostral interstisyel çekirdeğini ve commissura posterior'u hedeflemektedir (Harting, 1980). Levator palpebra kasının yukarı bakışa aracılık eden premotor nöronları da SC'un sadece medial kısmından afferentler alır.[27]

Duyusal ve motor haritalar

Bir olay hakkındaki bilgileri en iyi şekilde koordine edebilmek ve bu olaya odaklanabilmek üzere CS'ta görsel, işitsel ve somatosensoriyal uyaranlar ve bunların altında yatan motor uyaranlar haritalara benzer şekilde temsil edilmektedir. Bu retinotopik, tonotopik ve somatotopik haritalar kabaca aynı organizasyonel formata sahiptirler. Duyusal olarak önden arkaya (örneğin; fovea'dan perifere) doğru uzanan alanlar CS'da da önden arkaya doğru temsil edilirken, yukarıdan aşağı doğru uzanan duyusal alanlar medial-lateral yönde temsil edilirler. Farklı duyusal haritaların birbirleriyle büyük oranda örtüşmesinden dolayı görsel, işitsel ve vücut alanlarının temsil edildiği tek bir "multisensoriyal harita" yaratılmış olur. Sonuç olarak, uzaydaki ve/veya vücuttaki herhangi bir noktada meydan gelen duyusal bir uyaran, CS'un multisensoriyal haritasındaki belirli bir alanda aktivitasyona neden olur. Bu da mo-

tor haritanın belirli bir bölümünü aktive etmek suretiyle uygun çıkış sinyalleri uzayda o olaya doğru yönlendirilmek üzere beyinsapına ve omuriliğe gönderilir. Bu basit aynı zamanda çok da ince organizasyon şemasında belirli bir olay tarafından etkinleştirilen sensörün göz, kulak, deri veya bunların herhangi bir kombinasyonu olup olmadığı önemli değildir; CS'un aynı bölgesinin etkinleştirilmesi durumunda aynı yönlendirme yanıtı üretilebilir. Örneğin, gözler yan tarafa baktığı ve diğer duyusal organlarla hizalanmadığı zaman, bu haritaların örtüşen doğasını korumak amacıyla görsel olmayan haritalar optik eksenin bu "yanlış hizalanmasına" uyum sağlamak üzere bir miktar kaydırılırlar. Tüm duyusal temsiller için asıl referans, visuomotor rolünün üstünlüğü nedeniyle optik eksendir. Bu şekilde haritalar arasında kayıt tutularak, aynı mekânsal konumdan gelen herhangi bir uyarı uygun CS bölgesindeki nöronları harekete geçirmek suretiyle fovea'yı olaya yönlendirmek için gerekli olan bakış açısını sağlar.[28]

CS'un motor haritaları 1970'lerde detaylı bir şekilde tarif edildikten sonra bu yapının anatomik ve fizyolojik temellerine ilişkin çalışmalar hız kazanmıştır. Bu erken dönem çalışmalar, CS motor haritasının ilgiyi duyusal bir uyarana yönlendiren hareketlerin vektörlerinden temsil edildiğini göstermiştir. Bakışlar, sadece göz hareketleri ile (örn., sakkadlar) veya bakış alanının büyüklüğüne ve türün okülomotor aralığına bağlı olarak, göz ve başın kombine hareketleri ile gerçekleşebilir. İnsanlar ve maymunlar geniş bir okülomotor aralığa sahiptirler ve sadece sakkadik göz hareketleri ile geniş bir bakış açısı oluşturabilirler. Tersine kediler daha sınırlı bir okülomotor aralığa sahip olduklarından en küçük bakış kaymaları bile gözlerin ve başın koordineli hareketlerini gerektirir. Hem kedilerde hem de maymunlarda CS haritadaki aktivite, bu aktivitasyon odağına karşılık gelen yön ve büyüklükte olacak şekilde zıt tarafa doğru yönlendirilmiş bir bakış kayması (göz ve kafa hareketleriyle kombine bir şekilde) ile sonuçlanır. Buna göre, CS'deki motor harita iki boyutlu olup, bakış amplitüdü (küçükten büyüğe) baş ve gözlerin rostrokaudal ekseni boyunca, bakış yönü (yukarıdan aşağıya) ise mediolateral ekseni boyunca temsil edilir.[29-30]

Kemirgenlerde colliculus superiorun gelişimi

Kemirgenlerin CS'u sinaptik budanma süreçlerinin incelenmesinde ideal bir modeldir çünkü retina ve görsel korteksin her ikisinden birden CS'a gelen afferent lifler, doğumdan sonraki süreçte önemli bir budanma sürecine tabi tutulurlar. Böylelikle, ferretlerin nucleus geniculatum laterale ve görsel korteksindekine benzer şekilde, kemirgenlerde de CS'daki aksonal projeksiyonların ileri evrelerde görülen budanma safhaları, anatomik teknikler kullanılarak doğumdan sonraki dönemde göreceli olarak daha kolay bir şekilde incelenebilir.[31] Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, farklı nörotransmitterler, reseptörler, kanallar ve hücre içi sinyal moleküllerinin rollerinin incelenmesine imkan sağlayan transgenik veya knock-out fare modellerine sahip olduğu için giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlamıştır. Kemirgenlerde retino-kolliküler yolakların gelişimi, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde oluşur. Kemirgenler yanal gözlü bir tür olduğundan, her bir CS kontralateral gözden uyaran alır ve görme alanının binoküler temsiliyeti çok azdır. Bu yolak, superior görsel alanın medial CS'da, inferior alanın lateral CS'da, nazal görsel alanın rostral CS'de ve temporal görsel alanın da kaudal CS'de temsil edildiği bir topografik organizasyona sahiptir.[22] Ek olarak, her bir CS ipsilateral gözden de çok az bir girdi alır, bu nedenle binoküler görüş temporal retinada (nazal görme alanı) küçük bir görsel alanda temsil edilir.[30] Bu yolak da benzer şekilde topoğrafik olarak düzenlenmiştir. Normal erişkinlerde kontralateral yolak CS'un rostral-kaudal eksenin tamamını kapsar, fakat lifleri çoğunlukla yüzeyel gri tabakanın dorsal üçte ikisi ile sınırlıdır. İpsilateral yolağın kapladığı alan ise çok daha kısıtlıdır ve yüzeyel gri tabakanın üçte bir rostral bölümünde, en fazla 200 ila 300 μm'lik bir bölgede, kontralateral yoldan büyük ölçüde ayrışan ve yama tarzında bir terminal sonlanma alanına sahiptir. Bu topografik organizasyon hem sıçanlarda hem de farelerde erken postnatal evrede kademeli olarak gelişir. Başlangıçta, hem kontralateral hem de ipsilateral retino-kolliküler yolaklar tüm yüzeyel CS'u innerve eder. Yetişkin hayvanlarda ise bu alanlar büyük ölçüde örtüşmekle birlikte sadece bir yolaktan ya da diğerinden gelen liflerden oluşur. Bu örtüşme çeşitli kemirgenlerde son birkaç yıldır tanımlanmıştır, fakat son yıllarda daha hassas boyalarla (kolera toksini-B gibi) yapılan çalışmalarda bu iki yolun daha önceleri düşünüldüğünden çok daha fazla örtüştüğü gösterilmiştir. Örtüşme sadece kaudal ve lateral CS içinde topografik ola-

rak yanlış yönlendirilen liflerde değil, aynı zamanda ipsilateral liflerin normalde kontralateral yolağın sonlanma alanı olan üst tabakaları innerve ettiği dorsal-ventral düzlemde de meydana gelmektedir. Bu süreç farelerde de benzer şekilde görülür ve CS'de postnatal 1-4. günler arasında yaygın olarak sonlanan aksonlardan yanlış yönlendirilmiş olanları budanarak veya elimine edilerek; uygun şekilde sonlananları ise dallanıp genişleyerek postnatal 2-4. haftaların sonunda uygun bir topoğrafik haritalama ve normal görsel işlevler oluşur.[31-32] Deneysel olarak ipsilateral yolun gelişimini incelemek çok daha kolaydır, çünkü yetişkinlerde çok daha küçük bir CS bölgesinde bulunmaktadır. Akson terminallerinin doğru hedefe ulaşmasında çok sayıda gelişimsel moleküller ve mekanizmalar görev alır. Bu yolakların gelişimini tek başına üstlenen bir reseptör, kanal veya sinyalleme molekülü yoktur. Bu nedenle de retino-kolliküler yolaktaki aksonların yeniden düzenlenmesini ve eliminasyonunu tamamen bloke edebilecek antagonistik bir ilaç kullanımı veya genetik bir mutasyon mümkün değildir. Glutamat retino-kolliküler yolakta eksitatör görev yapan en güçlü nörotransmiterdir.[33-39] Postsinaptik tarafta da hem iyonotropik hem de metabotropik glutamat reseptörleri bulunur. Bunlardan özellikle NMDA reseptörlerinin uyarılması, diğer beyin bölgelerine benzer şekilde, sinaptik plastisitede önemli bir rol oynar.[35,38] Yine nitrik oksit ve L-tipi voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları da retino-kolliküler yolağın gelişiminde ve sinaptik iletimde önemli rol oynarlar.[39,40] NMDA reseptörlerinin blokajı sonrasında kontralateral yolaktaki yanlış hedeflenmiş aksonlarda bir artış görülebilir, fakat rostral CS'da doğru şekilde hedeflenen aksonlar büyük ölçüde korunur.[35,38] Öte yandan NMDA antagonistleri, ipsilateral retino-kolliküler liflerin retraksiyonunu bozar. Oysa NOS inhibitörleri veya NOS knock-out farelerde nitrik oksit üretiminin azaltılması benzer bir aksonal etki göstermez.[36-40] Yine L-tipi Ca^{++} kanalları üzerine yapılan manipülasyonlar bu aksonların budanma sürecinde kısmi bir bozukluğa neden olur.[41] Presinaptik afferentlerdeki spontan elektriksel aktivite ve 5-HT nörotransmitteri ile bunun 5-HT1B reseptörü üzerinde gerçekleştirilen manipülasyonlar da budanma süreci üzerinde derin etkiler oluşturabilir.[42-47] Retinal aksonlarda bulunan Trk-B reseptörleri hem pre- hem de postsinaptik membranda lokalize olduğundan, beyin kökenli nörotrofik faktörün (BDNF)'nin retrograd yolla hücre gövdesine nakline ve aynı zamanda da glutamat salınımının düzenlenmesine katkıda bulunmak suretiyle plastisite sürecinde görev alırlar.[48] Ancak daha önce de vurgulandığı üzere, bu moleküllerin hiçbirisi topoğrafik haritaların son şeklinin oluşumunda tek başlarına etkili değildir. Bir molekülün devre dışı kalması durumunda diğer bir molekülün görevi devralaması şekilde işleyen kompanse edici mekanizmalar mevcuttur.

İşlevleri

CS baş ve göz hareketlerinin oryantasyonunda kritik bir rol oynar. Bu bölgedeki nöral aktivite oryantasyon hareketlerinin hem zamanlamasının hem de büyüklüğünün öngörülmesinde önemlidir. CS'un elektriksel mikrostimülasyonu doğal olarak meydana gelen sakkadlardan neredeyse ayırt edilemeyen sakkadik göz hareketlerinin oluşumuna neden olur. Bu çalışmaların ışığında bir çok araştırmacı CS'u sakkadların üretildiği bir komuta merkezi olarak tanımlamaktadır. Hatta bu özelliğinden dolayı omurilikteki alfa motor nöronlara benzer şekilde CS da hızlı göz hareketlerinin oluşumundaki en son ortak nokta olarak değerlendirilmektedir. Okülomotor sistemle uğraşan çoğu bilim insanı için CS'daki aktivite farklı nöral sistemlerden gelen bilgilerin işlendikten sonra bunların kümülatif bir çıktısı olarak oryantasyon hareketlerinin başlatılması, yani "vizüomotor entegrasyon" anlamını taşımaktadır.[49]

CS'un, göz hareketlerinin düzenlenmesinde kortikal merkezler olarak hizmet eden frontal göz alanlarından yoğun motor bilgiler aldığı bilinmektedir. Ayrıca tüm bazal ganglionlar için ana okülomotor çıkış yapısı olarak görev yapan substantia nigra pars reticulata'dan (SNr) güçlü ve fonksiyonel açıdan özel öneme sahip girdiler almaktadır.[50] Son olarak, duyusal verileri işleyen, sensorimotor dönüşümlerine katılan ve hareket seçme kararlarını hesaplayan nöral gruplarla ilişkilendiren bir dizi diğer kortikal alandan (prestriatal, orta temporal ve parietal gibi) ve duyusal merkezden de projeksiyonlar alır. CS işitsel ve somatosensorial inputlar da dahil olmak üzere diğer duyusal modalitelerden girdi aldığı için tüm bu multisensorial girdilere ait spasyal haritalara sahiptir. Böylece, farklı kaynaklardan gelen bilgileri değerlendiren ve oryantasyon hareketlerine dönüştüren devrede sensorimotor entegrasyonu kontrol eden nihai bir merkez olarak görev yapmaktadır.[51]

Dorsal tabakalar çoğunlukla görsel girdiler alırken, ara ve derin tabakalar görsel veya işitsel ilgiye yönelik bir hedefe yönelme cevabının oluşturulması için gerekli olan inen yolları oluşturmaktadır. CS'un yüzeyel ve ara tabakalarındaki aktivite birbirinden bağımsız olabilir. Bu nedenle, yüzeyel tabakalardaki duyusal aktivitenin motor bir yanıta dönüşmesi gerekmediği gibi, motor çıktılar da yüzeyel tabakalardaki duyusal aktivite olmaksızın oluşabilir. Esasen, yüzeyel tabakalardaki nöronların ara tabakalardaki nöronlarla büyük ve doğrudan bağlantıları da yoktur. Bu nöronların aksonları, thalamus'un pulvinar ve lateral posterior nukleuslarında sonlanır, buradan kortekse (kollikülo-pulvino-kortikal yolak) gider; korteksten de geriye ara tabakalara bağlantılar gelir.[52]

CS'un en önemli rollerinden birisi odaklanılacak görsel hedefi seçmek ve hedefe yönelik sakkad oluşturmak üzere tetikleyici sinyalleri oluşturmaktır. Göz hareketleri evrimsel açıdan yüksek memelilerde bilişsel davranışın da bir komponenti olduğundan, ne zaman ve nerede sakkadik bir göz hareketi yapılacağının kararı genellikle kortekste verilir ve korteks de sakkadik sistemi normal koşullarda CS aracılığıyla ile kontrol eder. CS'dan beyinsapındaki sakkad üretici ve retikülospinal hücre gruplarına giden yollar, baş ve göz hareketlerini başlatır.[53] SC'taki elektriksel stimülasyon ve kayıtlama çalışmaları ile sakkadik göz hareketleri için topografik bir motor harita olduğu gösterilmiştir. Büyük göz ve göz-baş sakkadları kaudalde ve küçük sakkadler ise rostralde bulunmaktadır. CS'un en rostral bölümünde fovea'nın temsili vardır. Bu bölgenin ara tabakalarındaki nöronlar aktif görsel fiksasyon sırasında ve küçük kontralateral sakkadlardan hemen önce çok kuvvetle deşarj olurlar.[54] Nöronlar aktif fiksasyon sırasında aktif oldukları için, CS'un bu en rostral kısmına "fiksasyon bölgesi" denir. Buradaki nöronlar, daha kaudal bölgelerdeki hareket-ilişkili nöronları inhibe ederler. Aynı zamanda doğrudan dorsal raphe çekirdeğinde projekte olduklarından bu çekirdekte bulunan "omnipause" nöronlarını uyararak sakkad oluşumunu baskılarlar. Fiksasyon bölgesinde lezyon olan hayvanlar distrakte edici uyaranlara sakkad yapmaya daha meyillidirler.[55]

CS'un sensorimotor entegrasyondaki rolü öncelikle derin katmanlarının işlevidir ve ayrıca işitsel, somatosensor ve motor sistemlerinden bilgi alır. Ara katmandaki nöronların duysal uyarılabilirliği ile ilgili öncü çalışmaların çoğu anestezi altındaki hayvanlarda yapılmıştır. Ancak, beynin hareketi nasıl oluşturduğunu anlamak için nöronların aktivitesinin hayvan uyanık, dikkatli ve normal davranış oluşturduğu sırada incelenmesi gerekir. Aktif hayvanlarda yapılan çalışmalarda, ara katmanlardaki nöronların çoğunun, boyutu ve yönü belli olan bir sakkadın oluşmasından önce aktive olduğu ortaya koyulmuştur. Bu nöronlar, paramedian retiküler formasyondaki uzun-süreli pulslar üreten hücreleri uyarmaktadır.[56] Derin tabakadaki nöronlar thalamus yoluyla kortekse projekte olmasına rağmen, buradaki nöronlardan çıkan sinyaller primer inen yolaklar (örn; tectobulbar, tectoreticular, tektospinal) aracılığı ile beyinsapı ve omurilik alanlarına aktarılır. CS'daki hareket-ilişkili nöronlar spesifik amplitüd ve yöndeki sakkadik hareketler başlamadan önce, aynen görme-ilişkili nöronların foveadan belli uzaklık ve yöndeki uyaranlara yanıt verdikleri gibi, deşarj olurlar. Hareket-ilişkili nöronlar olası göz hareketlerinin, görsel ve işitsel reseptif haritalar ile de uyumlu olan bir haritasını oluştururlar. Öyle ki, belli bir hedefe yönelik göz hareketlerini kontrol eden nöronlar aynı hedefin ses ve görüntüsü ile ilgili olan nöronlarla aynı bölgede yer alır. Görme alanının CS'daki belli bir hareket-ilişkili nöronu ile kontrol edilen sakkadların hedefini içeren bölgesi, o nöronun hareket alanı olarak tanımlanır. Hareket alanları oldukça geniş olmasına rağmen, her bir hücre en yoğun olarak spesifik bir sakkaddan önce deşarj olur. Gerçekleşen göz hareketi, bu birbiriyle uyumlu çalışan geniş hücre topluluğunun tümü tarafından kodlanmaktadır. Her hücre hareketin amplitüd ve yönüne sadece küçük bir katkı sağladığı için, belli bir hücreden kaynaklanma potansiyeli olan varyasyon ve parazit minimize edilmiş olur.[57] Buna benzeyen popülasyon kodlaması olfaktör ve kas-iskelet sistemlerinde de mevcuttur.

Lokal inhibitör bağlantılar sakkad ve fiksasyon nöronlarının karşılıklı aktivasyon düzeylerini şekillendirmede rol oynar. GABAerjik agonist ve antagonistlerin rostral veya kaudal CS'a enjeksiyonu sonucunda bu karşılıklı ilişikler ortaya çıkarılarak, sakkad ve fiksasyon nöronları mikrostimülasyondan kısa bir süre sonra inhibe edilebilir. Yine substantia nigra pars reticulata nöronlarından da CS'a kuvvetli GABA-erjik inhibitör projeksiyonlar gelmektedir. Bu nöronlar spontan ve yüksek frekanslı aktivite gösterirler ve bu deşarj kontralateral görme alanına doğru yapılan istemli hareketler esnasında

baskılanır. Bu hücreler, omnipause nöronlarının pons'taki patlayıcı nitelikli hücrelerini kontrol ettiği gibi, CS'u da kontrol ederler. Bu nedenle CS bir sakkadı başlatmadan önce substansia nigradaki baskılayıcı aktivitenin engellenmesi gerekmektedir. Bu baskılamayı da kontralateral görme alanına sakkad başlatılmadan önce ateşlenen nucleus caudatus'taki inhibitör nöronlar sağlar.[58-60]

Sakkadik göz hareketleri görsel dikkat ile de ilişkilidir ve bir kişinin görsel dikkati sakkadlardan takip edilebilir. Görsel uyaranlara yanıt olarak posterior parietal kortekste ateşleyen bazı nöronların, uyaranlar sakkadların hedefi olduğu zaman deşarj frekanslarını çok daha fazla arttırabildiği gösterilmiştir. Oysa maymunlarda aynı nöronlar, hayvan bakmadan da bir uyarana dikkat ettiğinde deşarj frekanslarını arttırabilirler. Frontal göz alanındaki nöronlar parietal kortekse oranla sakkadlarla daha fazla ilişkilidir. Burada bulunan 3 farklı tipteki nöron sakkadlardan önce ateşler: Vizüel nöronlar; görsel uyaranlara yanıt verirler ve bunların yarısı sakkadların hedefi olan uyaranlara daha kuvvetle yanıt vermektedir. Parietal korteksteki nöronlardan farklı olarak, bu hücrelerdeki aktivite hayvan sakkad yapmadan uyarana dikkat ettiğinde çoğalmaz. Hareket-ilişkili nöronlar; tüm sakkadlardan önce ve sakkadlar sırasında deşarj olurlar, sakkadın hedefi olmayan görsel uyaranlara yanıt vermezler. Vizüohareket nöronları ise; hem vizüel hem hareket aktivitesi içerirler ve en belirgin olarak görsel olarak yönlendirilmiş olan sakkadlardan önce ateşlerler. Frontal göz alanı CS'u iki türlü kontrol eder: Ya doğrudan ara tabakalara projekte olarak, buradaki hareket-ilişkili nöronları uyarır, ya da substantia nigra'yı inhibe eden nucleus caudatus nöronlarını uyarırlar. Böylece, frontal göz alanındaki hareket-ilişkili nöronların aktivitesi aynı anda hem CS'u uyarır, hem de onu substantia nigra'nın baskısından kurtarır. Frontal göz alanı aynı zamanda pontin ve mezensefalik retiküler formasyon nöronlarına projekte olarak da sakkad hareketlerinde etkin rol oynar.[61]

Frontal göz alanına girdi sağlayan ve sakkadların özellikle bilişsel yönlerinin kontrolünde önemli olan iki kortikal alan daha vardır. Bunlardan suplementer göz alanı, sakkadların hedefin bir kısmına yönlendirilmesinde etkili olan nöronlar içerir. Bu nedenle, normal koşullarda suplementer göz alanında bulunan ve gözün sağa hareketinden önce deşarj olan bir nöron, eğer sakkad hedefin sağ tarafına doğru yapılıyorsa sola doğru olan sakkaddan önce deşarj olur. Dorsolateral lateral prefrontal korteks ise hatırlanan bir hedefe doğru sakkad yapıldığı zaman ateşleyen nöronları içerir. Aktivite uyaranın görünmesiyle başlar ve uyaranın yeri hatırlandığı süre boyunca da devam eder.[62]

CS'un bir uydusu olarak da adlandırılan nucleus parabigeminalis ile olan karşılıklı bağlantıları uzaysal dikkatte önemlidir ve muhtemelen görselliğin duygusal içeriğinin bilinçaltı düzeyde işlenmesine aracılık eder. Sakkadların kontrolü deneyim ile modifiye edilebilir. Hastalar bazen kasları normal olan gözlerinde görme zayıflığı olursa zayıf kasları olan gözlerini daha fazla kullanmak zorunda kalabilirler. Eğer kasları zayıf olan göz diplopiyi önlemek için kapatılırsa, sistemin kazancı artar ve zayıf olan göz normal sakkadlar yapabilir. Zayıf göz kapatılmış olduğu için, sisteme sakkadların doğru olmadığını söyleyen hiçbir görsel bilgi gelemez. Patlama tarzı uyaranlar normal bir basamak amplitüdü için çok büyük olduğundan, entegre edilen sinyal çok küçük olur ve bunun sonucunda normal olan gözün innervasyonunda artış olur ve hareketlerin kuvveti artar.[63]

Derin tabakalardaki nöronların önemli bir kısmı tek bir duyusal modaliteden daha fazla girdi almakla birlikte ve üç temel duyusal sistemin (görsel, işitsel, dokunsal) girdileri arasında önemli düzeyde örtüşme vardır. CS'daki "multisensoriyal entegrasyon" farklı duyulardan gelen inputların, her birinden gelen uyaranlara karşı üretilenlerden farklı olarak, nöral veya davranışsal bir tepkiyi başlattığı süreci açıklayan bir tanımlamadır. Bu durum en fazla görsel-işitsel nöronlarda görülmektedir. Bu tarz çapraz uyaranlar genellikle sezgisel de bir anlam taşır, çünkü aynı yerden aynı anda gelen görsel ve işitsel ipuçları genellikle aynı olaydan türetilir. Bu nedenle CS aracılı algılama ve lokalizasyon davranışları korteksten de inen eşleşme bilgilerini alarak benzer şekilde yönetilir.[64]

Patolojik durumlar:

CS nöronlarının işlevlerini araştırmak ve hasarlanmaları durumunda ortaya çıkan bozuklukları saptamak amacıyla uygulanan mikrostimülasyon ve farmakolojik manipülasyon metodolojilerinin her birinin güçlü ve zayıf yönleri vardır. Mikrostimülasyon indüklenen aktivitenin süresi, şiddeti ve

zamansal profili üzerinde nispeten iyi kontrol sağlar, ancak spesifik değildir. CS'daki nöral aktiviteyi geçici olarak baskılamak amacıyla farklı farmakolojik ajanlar kullanılabilir. Bunlar arasında en sık kullanılanlar lidokain ve musimol'dür. Lidokain, sodyum kanallarını bloke ederek depolarizasyonu önleyen, nispeten hızlı etkil ve uygulamadan hemen sonra maksimum etkiye ulaşan kısa ömürlü bir lokal anestezik ajandır. Ancak nöronlar, presinaptik ve postsinaptik lifler arasında ayrım yapmadığı gerçeği göz önünde bulundurmalıdır. Musimol ise normalde GABA tarafından uyarılan A-tipi reseptörlerinin aktivitesini baskılar. Musimol'e tamamlayıcı bir şekilde, endojen nörotransmitterin etkilerini bloke ederek hipereksitabiliteye yol açan bir diğer GABA(A) antagonisti ise bikükülin'dir. Musimol ve bikükülin'in etkileri spesifik olarak postsinaptik alanda GABA'nın inhibitör etkisini blokladıkları için oldukça spesifiktir. Bununla birlikte, potansiyel bir dezavantaj (bazen bir avantaj olsa da), bu etkilerin gelişiminin göreceli olarak yavaş ve uzun süreli olması, bu yüzden tekrarlama şansının olmamasıdır.[65]

CS'un küçük bir kısmındaki lezyonlar ya da fokal geri döndülülebilir inaktivasyon, sakkadların latans, doğruluk/keskinlik ve hızını etkiler. Maymunlarda CS'un ablasyonunu kontralateral sakkadların yapılabilmesini tamamen engeller; ancak bu sakkadlar zamanla tekrar yapılmaya başlar.[66] Son yıllarda farelerde optogenetik yöntemlerle yapılan deneysel çalışmalarda belirli moleküler devrelerin işlev dışı bırakılması yoluyla kayda değer bir ilerleme elde edilmiştir. Ancak farelerde, hareket eden bir noktaya karşı doğuştan gelen savunma davranışları indüklenir ve yanıp sönen bir ışık uyaranı hareketi durduran bir donma davranışına neden olabilir.[67] Zingg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kaçma ve donma davranışlarının sırasıyla işitme ve görme kortekslerinden CS'a gelen projeksiyonlar tarafından yönlendirdiği gösterilmiştir.[68]

Genel olarak, insanlarda pür CS hasarına bağlı oluşan değişiklikleri gösteren çok az sayıda rapor vardır. İlerleyici supranükleer palsi sendromunun seyri esnasında CS'da dejenerasyon olduğu bilinmektedir ve bu hastalarda uyarana yönelme zorluğu görülebilmektedir. Balint sendromlu hastalarda da posterior parietal ve prestriat korteksin bilateral lezyonuna bağlı olarak çok az sakkad yapılabilmektedir. İlginç olarak bu hastalar çoğu defektleri açısından iyileştikleri zaman bile, kontralateral sakkadları düzelmez ve kontralateral sakkad yapabilmek için daha uzun zaman harcarlar.[69]

Hızlı sakkadlar oluşurken, substantia nigra'dan, lokal inhibitör devrelerden veya harici inhibitör devrelerden kaynaklardan güçlü bir motor kontrol söz konusudur. Ancak Parkinson hastalığı olan kişilerde, bazal gangliyondan çıkan inhibitör sinyaller etkilenmiş olmasına rağmen hızlı sakkad dağılımları normaldir.[70-71] SC'dan thalamus'a çıkan projeksiyonların bilişsel beyin fonksiyonlarında önemli bir rol oynadığı görüşü ortaya atılmıştır. Maymunlarda hedefe yönelik sakkadlar yapıldığında alıcı bölgelerde ve görsel tepkilerde arttış gözlenmesi, SC'un mekânsal ilgi ve dikkat mekanizmalarında rol oynayabileceğine dair ilk kanıtları oluşturmuştur.[72-74] Dikkatin hedef noktaya doğru kaydırılması suretiyle görsel cevapların artırılması, daha karmaşık ve fazla dikkat gerektiren görevlerde ve hatta bir sakkadın yapılmadan önce tahmin edilmesi durumunda bile ortaya çıkabilmektedir.[75] Algı ile ilgili dikkat mekanizmalarından kortikal aktivite sorumludur ancak algısal bilginin raporlanmasında ve karar verme mekanizmalarında CS'unda etkisi olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, her ne kadar farklı uyaranlar farklı türlerde farklı davranışsal sonuçlar ortaya çıkarabilse de; CS'un değişik kaynaklardan gelen bilgileri kullanarak, bunlara karşı uygun motor cevabın oluşturulmasında merkezi bir rol oynadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. May PJ. The mammalian superior colliculus: Laminar structure and connections. Prog Brain Res. 2006;151:321-78.
2. Furman M. Visual Network. Elsevier Inc.; 2014.
3. Stein BE, Stanford TR. Development of the Superior Colliculus/optic Tectum. Vol 3. Elsevier Inc.; 2013.
4. Hofbauer A, Drager UC. Depth segregation of retinal ganglion cells projecting to mouse superior colliculus. J Comp Neurol. 1985; 234(4):465-74.
5. Wassle H, Illing RB. The retinal projection to the superior colliculus in the cat: a quantitative study with HRP. J Comp Neurol. 1980;190(2):333-56.
6. Perry VH, Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. Neuroscience. 1984;12(4):1125-37.
7. Kanaseki T, Sprague JM. Anatomical organization of pretectal nuclei and tectal laminae in the cat. J Comp Neurol. 1974;158(3):319-37.
8. Stein B., Meredith M. No TitleThe Merging of the Senses. Cambridge: MIT Press; 1993.
9. Leuba G, Saini K. Calcium-binding proteins immunoreactivity in the human subcortical and cortical visual structures. Vis Neurosci. 1996;13(6):997-1009.
10. McHaffie JG, Anstrom KK, Gabriele ML, Stein BE. Distribution of the calcium-binding proteins calbindin D-28K and parvalbumin in the superior colliculus of adult and neonatal cat and rhesus monkey. Exp brain Res. 2001;141(4):460-70.
11. Soares JG, Botelho EP, Gattass R. Distribution of calbindin, parvalbumin and calretinin in the lateral geniculate nucleus and superior colliculus in Cebus apella monkeys. J Chem Neuroanat. 2001; 22(3):139-46.
12. Mize RR. Neurochemical microcircuitry underlying visual and oculomotor function in the cat superior colliculus. Prog Brain Res. 1996;112:35-55.
13. Horn AKE. The reticular formation. Prog Brain Res. 2006;151(5):127-55.
14. Harting JK, Updyke B V. Oculomotor-related pathways of the basal ganglia. Prog Brain Res. 2006;151:441-60.
15. Olivier E, Corvisier J, Pauluis Q, Hardy O. Evidence for glutamatergic tectotectal neurons in the cat superior colliculus: a comparison with GABAergic tectotectal neurons. Eur J Neurosci. 2000;12(7):2354-66.
16. Bolton AD, Murata Y, Kirchner R, et al. A diencephalic dopamine source provides input to the superior colliculus, where D1 and D2 receptors segregate to distinct functional zones. Cell Rep. 2015;13(5):1003-15.
17 Essig J, Felsen G. Warning! Dopaminergic modulation of the superior colliculus. Trends Neurosci. 2016;39(1):2-4.
18 Horn AKE, Adamczyk C. Reticular Formation. In: The Human Nervous System. Third Edit. Elsevier; 2012:328-66.
19. Binns KE. The synaptic pharmacology underlying sensory processing in the superior colliculus. Prog Neurobiol. 1999;59(2):129-59.
20. Munoz DP, Fecteau JH. Vying for dominance: dynamic interactions control visual fixation and saccadic initiation in the superior colliculus. Prog Brain Res. 2002;140:3-19.
21. Munoz DP, Istvan PJ. Lateral inhibitory interactions in the intermediate layers of the monkey superior colliculus. J Neurophysiol. 1998;79(3):1193-1209.
22. Hall WC, Moschovakis A. The Superior Colliculus: New approaches for studying sensorimotor integration.; 2004.
23. Wurtz RH, Goldberg ME. Activity of superior colliculus in behaving monkey. 3. Cells discharging before eye movements. J Neurophysiol. 1972;35(4):575-86.
24. Sparks DL, Holland R, Guthrie BL. Size and distribution of movement fields in the monkey superior colliculus. Brain Res. 1976;113(1):21-34.
25. Scudder CA, Moschovakis AK, Karabelas AB, Highstein SM. Anatomy and physiology of saccadic long-lead burst neurons recorded in the alert squirrel monkey. I. Descending projections from the mesencephalon. J Neurophysiol. 1996;76(1):332-52.
26. Ito S, Feldheim DA. The mouse superior colliculus: An emerging model for studying circuit formation and function. Front Neural Circuits. 2018; Feb 13.
27. Horn AKE, Buttner-Ennever JA. Brainstem circuits controlling lid-eye coordination in monkey. Prog Brain Res. 2008;171:87-95.
28. Stein BE, Stanford TR, Godwin DW, Mchaffie JG. Neuroscience in the 21st Century.; 2016.
29. O'Leary DD, Fawcett JW, Cowan WM. Topographic targeting errors in the retinocollicular projection and their elimination by selective ganglion cell death. J Neurosci. 1986;6(12):3692-705.
30. Simon DK, O'Leary DD. Relationship of retinotopic ordering of axons in the optic pathway to the formation of visual maps in central targets. J Comp Neurol. 1991;307(3):393-404.
31. Cramer KS, Sur M. The neuronal form of nitric oxide synthase is required for pattern formation by retinal afferents in the ferret lateral geniculate nucleus. Brain Res Dev Brain Res. 1999;116(1):79-86.
32. Thompson I, Holt C. Effects of intraocular tetrodotoxin on the development of the retinocollicular pathway in the Syrian hamster. J Comp Neurol. 1989;282(3):371-88.
33. Simon DK, Prusky GT, O'Leary DD, Constantine-Paton M. N-methyl-D-aspartate receptor antagonists disrupt the formation of a mammalian neural map. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(22):10593-97.
34. Ernst AF, Jurney WM, McLoon SC. Mechanisms involved in development of retinotectal connections: roles of Eph receptor tyrosine kinases, NMDA receptors and nitric oxide. Prog Brain Res. 1998;118:115-31.
35. Colonnese MT, Constantine-Paton M. Chronic NMDA receptor blockade from birth increases the sprouting capacity of ipsilateral retinocollicular axons without disrupting their early segregation. J Neurosci. 2001;21(5):1557-68.
36. Vercelli A, Garbossa D, Biasiol S, Repici M, Jhaveri S. NOS inhibition during postnatal development leads to increased ipsilateral retinocollicular and retinogeniculate projections in rats. Eur J Neurosci. 2000;12(2):473-90.
37. Malinow R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. Annu Rev Neurosci. 2002;25:103-26.
38. Huang L, Pallas SL. NMDA antagonists in the superior colliculus prevent developmental plasticity but not visual transmission or map compression. J Neurophysiol. 2001; 86(3):1179-94.
39. Wu HH, Cork RJ, Huang PL, Shuman DL, Mize RR. Refinement of the ipsilateral retinocollicular projection is disrupted in double endothelial and neuronal nitric oxide synthase gene knockout mice. Brain Res Dev Brain Res. 2000;120(1):105-11.
40. Vercelli A, Garbossa D, Repici M, Biasiol S, Jhaveri S. Role of nitric oxide in the development of retinal projections. Ital J Anat Embryol. 2001;106(2 Suppl 1):489-98.
41. Cork RJ, Namkung Y, Shin HS, Mize RR. Development of the visual pathway is disrupted in mice with a targeted disruption of the calcium channel beta(3)-subunit gene. J Comp Neurol. 2001;440(2):177-91.

42. Mooney RD, Crnko-Hoppenjans TA, Ke M, et al. Augmentation of serotonin in the developing superior colliculus alters the normal development of the uncrossed retinotectal projection. J Comp Neurol. 1998;393(1):84-92.
43. Crnko-Hoppenjans TA, Yaggie J, Mooney RD, Rhoades RW. Organization of the corticotectal projection in hamsters with neonatally elevated levels of serotonin in the superior colliculus. Neurosci Lett. 1999;276(2):111-4.
44. Crnko-Hoppenjans TA, Mooney RD, Rhoades RW. Neonatally elevated serotonin levels alter terminal arbors of individual retinal ganglion cells in superior colliculus of hamsters. J Comp Neurol. 2001;432(4):528-36.
45. Upton AL, Salichon N, Lebrand C, et al. Excess of serotonin (5-HT) alters the segregation of ispilateral and contralateral retinal projections in monoamine oxidase A knock-out mice: possible role of 5-HT uptake in retinal ganglion cells during development. J Neurosci. 1999;19(16):7007-24.
46. Upton AL, Ravary A, Salichon N, et al. Lack of 5-HT(1B) receptor and of serotonin transporter have different effects on the segregation of retinal axons in the lateral geniculate nucleus compared to the superior colliculus. Neuroscience. 2002;111(3):597-610.
47. Salichon N, Gaspar P, Upton AL, et al. Excessive activation of serotonin (5-HT) 1B receptors disrupts the formation of sensory maps in monoamine oxidase a and 5-ht transporter knock-out mice. J Neurosci. 2001;21(3):884-896.
48. Mize RR, Lo F. Nitric oxide, impulse activity, and neurotrophins in visual system development(1). Brain Res. 2000;886(1-2):15-32.48.
49. Takahashi M, Sugiuchi Y, Shinoda Y. Topographic organization of excitatory and inhibitory commissural connections in the superior colliculi and their functional roles in saccade generation. J Neurophysiol. 2010;104(6):3146-3167. doi:10.1152/jn.00554.2010.
50. Hanes, D.P. and Wurtz, R.H., Interaction of the frontal eye field and superior colliculus for saccade generation, J. Neurophysiol. 2001; 85: 804-815.
51. Wolf AB, Lintz MJ, Costabile JD, Thompson JA, Stubblefield EA, Felsen G. An integrative role for the superior colliculus in selecting targets for movements. J Neurophysiol. 2015;114(4):2118-2131. doi:10.1152/jn.00262.2015.
52. Isa T, Sasaki S. Brainstem control of head movements during orienting; organization of the premotor circuits. Prog Neurobiol. 2002;66(4):205-241.
53. Isa T. Intrinsic processing in the mammalian superior colliculus. Curr Opin Neurobiol. 2002;12(6):668-677.5
54. Goldberg ME, Eggers HM, Gouras P. The ocular motor sytem. Principles of Neural Science; McGraw-Hill Education; 2012
55. Buttner-Ennever JA, Horn AK, Henn V, Cohen B. Projections from the superior colliculus motor map to omnipause neurons in monkey. J Comp Neurol. 1999;413(1):55-67.
56. Wurtz RH, Goldberg ME. Activity of superior colliculus in behaving monkey. IV. Effects of lesions on eye movements. J Neurophysiol. 1972;35(4):587-596. doi:10.1152/jn.1972.35.4.587.
57. Isa T, Endo T, Saito Y. The visuo-motor pathway in the local circuit of the rat superior colliculus. J Neurosci. 1998;18(20):8496-8504.
58. Westby GW, Collinson C, Redgrave P, Dean P. Opposing excitatory and inhibitory influences from the cerebellum and basal ganglia converge on the superior colliculus: an electrophysiological investigation in the rat. Eur J Neurosci. 1994;6(8):1335-1342.
59. Bickford ME, Hall WC. The nigral projection to predorsal bundle cells in the superior colliculus of the rat. J Comp Neurol. 1992;319(1):11-33. doi:10.1002/cne.903190105.
60. Chevalier G, Deniau JM, Thierry AM, Feger J. The nigro-tectal pathway. An electrophysiological reinvestigation in the rat. Brain Res. 1981;213(2):253-263.
61. Leigh R, Zee D. The Neurology of Eye Movements. New York: Oxford University Press; 2006.
62. Basso MA, May PJ. Circuits for Action and Cognition: A View from the Superior Colliculus. Annu Rev Vis Sci. 2017;3(6188):197-226. doi:10.1146/annurev-vision-102016-061234.
63. Pierrot-Deseilligny C. Nuclear, internuclear, and supranuclear ocular motor disorders. Handb Clin Neurol. 2011;102:319-331. doi:10.1016/B978-0-444-52903-9.00018-2.
64. Schmidtke K, Buttner-Ennever JA. Nervous control of eyelid function. A review of clinical, experimental and pathological data. Brain. 1992;115 Pt 1:227-47.
65. Isa T, Hall WC. Exploring the Superior Colliculus In Vitro. J Neurophysiol. 2009;102(5):2581-93.
66. Hikosaka, O. and Wurtz, R.H., Modification of saccadic eye movements by GABArelated substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus, J. Neurophysiol., 53, 266, 1985.
67. Carpenter MB, Harbison JW, Peter P. Accessory oculomotor nuclei in the monkey: projections and effects of discrete lesions. J Comp Neurol. 1970;140(2):131-54.
68. Yilmaz M. Meister M. Rapid innate defensive responses of mice to looming visual stimuli. Curr. Biol. 23 2013; 23:2011-15
69. Zingg B, Xiao-lin C, Zheng-gang Z, Lukas M, Feixue L, Huizhong WT, Li IZ. AAV-mediated anterograde transsynaptic tagging: mapping input-defined functional neural pathways for defense behavior. Neuron. 2017; 93:33-47.
70. Gardner RC, Boxer AL, Trujillo A, Mirsky JB, Guo CC, Gennatas ED, Heuer HW, Fine E, Zhou J, Kramer JH, Miller BL, Seeley WW. Intrinsic connectivity network disruption in progressive supranuclear palsy. Ann Neurol 2013; 73:603-16.
71. Prescott IA, Dostrovsky JO, Moro E, Hodaie M, Lozano AM, Hutchison WD. Levodopa enhances synaptic plasticity in the substantia nigra pars reticulata of Parkinson's disease patients. Brain. 2009;132(Pt 2):309-318.
72. Roll A, Wierzbicka MM, Wolf W. The "gap paradigm" leads to express-like saccadic reaction times in Parkinson's disease. Exp brain Res. 1996;111(1):131-138.
73. Krauzlis, R.J., Basso, M.A., and Wurtz, R.H., Discharge properties of neurons in the rostral superior colliculus of the monkey during smooth-pursuit eye movements, J. Neurophysiol., 84, 876, 2000.
74. Chaturvedi, V. and Van Gisbergen, J.A., Stimulation in the rostral pole of monkey superior colliculus: effects on vergence eye movements, Exp. Brain Res., 132, 72, 2000.
75. Munoz, D.P. and Istvan, P.J., Lateral inhibitory interactions in the intermediate layers of the monkey superior colliculus, J. Neurophysiol., 79, 1193, 1998.
76. Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zenon A. Superior colliculus and visual spatial attention. Annu Rev Neurosci. 2013;36:165-182.

34

İnferior Kollikulus

Emel Ulupınar, Gürol Atar

Giriş ve tarihçe

Orta beyin veya mesencephalon evrimsel mimari bakımından archipalliuma aittir, yani en eski omurgalı canlılarla benzerlik taşımaktadır. Orta beyinin tectum bölgesinde yer alan dördüz kabarıklıklardan (colliculi) üstte ve altta yerleşenler, sırasıyla görme ve işitme refleks merkezlerini içerirler. Parlak ışığa maruz kalan canlılarda göz bebeklerinin daralması veya ani bir sese maruz kalındığında baş ve göz hareketlerinin gürültü kaynağına yöneltilmesi gibi tepkisel davranışlar buradaki merkezler aracılığıyla kontrol edilir. Colliculus inferior (CI) hakkında sahip olduğumuz bilgiler son yıllarda önemli bir artış göstermekle birlikte bu bölgenin işlevleri üzerine yapılan ilk çalışmaların kökeni Ramoń y Cajal'ın memelilerin işitsel orta beyini üzerinde yaptığı gözlemlerine dayanmaktadır.[1,2] Cajal, lemniscus lateralis'te çıkan liflerin temel bileşenini "CI'da sona eren refleks lif demeti" olarak tanımlamıştır.[3] Buradaki liflerin ikinci ve daha büyük olan bileşeninin ise biri CI'e, diğeri thalamus'a olmak üzere iki farklı yapıya gitmek üzere çatallaşan liflerden oluştuğunu belirtmiştir. Nucleus geniculatum mediale'ye doğru devam eden lifler, Papez tarafından "tractus acusticus centralis" olarak adlandırılmış ve tüm çıkan yolların en büyük bileşeni (üçte biri ya da daha fazlası) olduğu ileri sürülmüştür.[4] Telencephalon'a çıkan ana işitsel yolağın CI'u pas geçerken, CI'a giden işitsel yolağın orta beyinin refleks fonksiyonları için gerekli olan işitsel girdileri sağlamak üzere görev yaptığını öngörmüştür. Bu nedenle de CS'un görmenin refleks merkezi olarak işlev yapmasına benzer şekilde, CI'u da işitmenin refleks merkezi olarak tanımlamıştır.

Bununla birlikte, 1960'lı yılların sonlarına doğru farklı bir düşünce ortaya atılmıştır. Mevcut tanıma da nispeten yakın olan bu görüşe göre, CI nucleus geniculatum mediale'ye giden hemen hemen tüm asendan girdilerin zorunlu olarak sinaps yaptığı bir işitsel merkezdir.[5] Gerçekten de farklı boyama yöntemleri ile yapılan çalışmalar, lemniscus lateralis'te bulunan neredeyse bütün liflerin CI'ta sonlandığını göstermiştir.[6,7,8] İlk tanımlanan tractus acusticus centralis'in aslında çıkan işitsel yolağın oldukça küçük bir bileşeni olduğu gösterilmiştir.[9] Metodolojik bakımdan en kritik gelişmeler 1970 ve 1980'li yıllarda retrograd yolla taşıma prensiplerinden yola çıkan histolojik işaretleme yöntemlerinin kullanılmasıyla

birlikte yaşanmıştır.[10] Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, CI'de hem çıkan hem de inen işitsel yolakların bir araya geldikleri gösterilmiştir.[11-14] Bu sayede, CI işitsel yolakta önemli bir bağlantı noktası olarak tanımlanmıştır.[15,16] Aynı nöronal izleme yöntemleri CI'a gelen işitsel olmayan girdilere de dikkat çekmiştir. Bunlardan bazıları, eski görüntüleme teknikleriyle elde edilen sonuçlara göre CI'a geldiği gösterilen somatosensoriyal girdileri oluştururken[17], bazıları da substantia nigra[18] veya amygdala[19] gibi bölgelerden gelen yeni projeksiyonlara aittir. Yine inhibitör transmitterleri bloke etmek suretiyle yapılan işlevsel çalışmalarda, CI'daki konverjansın önemli bir fizyolojik özelliği ortaya çıkarılmıştır. Buna göre, CI nöronlarının tümü değilse de birçoğu "işitsel uyandırılmış inhibisyon" yanı sıra "eksitasyon" da almaktadır. Üstelik bu inhibitör ve eksitatör girdilerin zamanlaması, karmaşık zamansal bilgileri işlemek üzere birbirlerini dengelemektedir.

Tüm bu tarihsel gelişmeler sonucunda, CI, Aitkin tarafından 1986 yılında, ses kodlamasının yeniden şekillendirilmesi için geniş afferent yolakların bir araya geldiği önemli bir bağlantı noktası ("neksus" veya "hub)" olarak tanımlanan bir yapı haline gelmiştir. Her ne kadar CI, işitsel yolağın thalamus üzerinden kortekse iletiminde önemli bir merkezi olsa da, diğer farklı işlevleri de göz önünde bulundurularak motor fonksiyonlara da sahip olduğu da unutulmamalıdır.[20,21] Bu bağlamda düşünüldüğünde, Ramoń y Cajal'ın CI'u işitsel refleks yolak olarak tanımlamasındaki en önemli eksiklik, bu bölgenin aslında "yüksek" işitsel merkezlere hem bilgi aktaran hem de buralardan bilgi alan bir merkez olduğunun tariflenmemesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, CI klasik anlamda "refleks" olarak tanımlanamayan önemli fonksiyonlara da sahiptir. Özellikle de kortikal işitsel merkezler, colliculus superior'un derin tabakaları ve pontin gri cevher/serebellar devrelerle olan bağlantıları aracılığıyla motor eylemleri etkinleştiren bir yol olarak da görev yapmaktadır. Doğal olarak da böylesi kritik bir merkez olmasından dolayı, bu işlevlerini icra etmek üzere, kendi hücresel ve lokal devreleri üzerinden işitsel sisteme katkılarını sunmaktadır. Bu operasyonların nasıl yürütüldüğü yeni yeni anlaşılmaya başlamıştır.

Fizyolojik alanda yapılan öncü çalışmaları, CI hücrelerindeki kulaklar arası zamanlama ve şiddet farkına duyarlı nöronların (dar-bantlı ve seviye-toleranslı sıklık belirleyici ve inhibitör yanbantlı gibi) varlığını gösteren çalışmalar izlemiştir.[22-24] Bu gözlemler, CI nöronlarının zamanlama farklı olan sesleri nasıl işlediğine yönelik ilgiyi arttırmıştır.[25] Benzer şekilde, gözleri kör olmasına rağmen ekolasyon (sesin yankılanmasından faydalanarak bir cismin bulunduğu uzaklık ve yönü saptama) ile avlanma özelliğine sahip yarasalar üzerinde yapılan nörofizyolojik çalışmalarda, CI'daki zamansal sinyallerin işlenme mekanizmaları üzerine odaklanılmıştır.[26,27]

Daha sonraki yıllarda yapılan davranışsal ablasyon çalışmaları ile subkortikal merkezlerin işitsel ayrım yapabilme yeteneğindeki önemli rolleri ortaya çıkarılmıştır. İlginç bir şekilde işitsel korteksin tamamında bilateral ablasyon yapılan kedilerin frekans ayrımını yeniden öğrenmede hemen hemen hiç zorlanmadığı gösterilmiştir.[28] Kediler, brachium colliculus inferiorlarının çift taraflı olarak kesilmesinden sonra bile frekans ayrımını öğrenebilmektedirler.

Özetle tüm bu anatomik, fizyolojik ve davranışsal gelişmeler, CI hakkında sahip olduğumuz güncel bilgilerin temellerini oluşturmaktadır.

Terminoloji

CI, mesencephalonda yer alan santral işitsel sistemin temel bir bileşenidir. Mesencephalonun tectum olarak isimlendirilen dorsal kısmında, orta hattın sağında ve solunda yerleşim gösteren ve corpora quadrigemina adı verilen dört adet kabarıntı veya tepecik (colliculus: tekil olarak tepecik anlamı içeren terim iken; colliculi: çoğul olarak olarak tepecikler anlamı içeren terimdir) bulunmaktadır. Bunlardan kaudalde yer alan tepeciklere colliculi inferior (CI), rostralde yer alanlarına ise colliculi superior (CS) adı verilir. İnsanda CI sıklıkla posterior colliculus olarak da adlandırılır. Bu bölgede bulunan nöronların aksonlarının büyük bir çoğunluğu brachium colliculus inferior adı verilen bir lif demeti aracılığıyla thalamustaki corpus geniculatum medialeye ulaşır. Az bir kısmı da nucleus cochlearis ve nucleus olivaris superior kompleksine gider. Brachium colliculus inferior içerisinde bulunan nucleusdan kaynaklanan asendan lifler de brachium colliculus inferior içerisinde CI'un lifleri ile birlikte seyreder ve

corpus geniculatum medialede sonlanır. Ancak bu liflerin bir bölümü mesencephalon seviyesinde colliculus superiorun derin laminalarında, bir bölümü de area pretectalisde ve commissura posteriorda sonlanarak görsel ve işitsel sistemler arasındaki koordinasyonun sağlanmasında görev alırlar.

Anatomik özellikler

CI merkezi konumda bulunan bir çekirdek ile bu yapının dorsal, kaudal ve lateral yüzlerini örten bir korteks bölümünden oluşur.[29] Anatomik lokalizasyon olarak, mesencephalonun tegmentum kısmının dorsalinde, CI ile CS'u birbirinden ayıran area intercollicularisin kaudalinde ve substantia grisea centralis'in medialinde yer alır.

Nucleus centralis colliculi inferioris adı verilen merkezi çekirdek, CI'un ana bölümünü oluşturur ve fibro-dendritik tabakalarının varlığı ile karakterizedir. Bu dar tabakalar (<200 μm kalınlığında) alt beyinsapı işitsel sisteminden gelen ana liflerin aksonal sonlanmaları ve bazı spesifik nöronlar tarafından oluşturulmuştur. Başlıca görülen nöron tipi, sadece 50-70 μm kalınlığındaki dendritik alanlara sahip düz, disk şeklindeki hücrelerdir. Diğerlerinde ise dendritik alan 300-1000 μm arasında değişir.[30] Dendritik alanların düz yüzeyleri, laminaları oluşturmak üzere birbirine paralel olarak uzanır. Santral çekirdekteki nöronların yaklaşık %80'i disk şeklindedir. Türlere bağlı olarak, disk şeklinde olmayan nöronlar herhangi bir yönelimi olmayan veya tabakalara dik olarak uzanan (yıldızsı nöronlar) dendritlere sahipken, az-düz nöronlar da tabakalara paralel uzanan dendritlere sahiptir. Nucleus centralisdeki nöronların aksonları genellikle çekirdek içinde sonlanan lokal kollateralere sahiptir, ancak internöron olarak tanımlanan bir hücre tipi değildir. Disk şeklindeki nöronların lokal aksonları, nöronun bulunduğu tabakayla sınırlıdır. Bu nedenle fibro-dendritik tabakalar, disk şeklindeki hücrelerin dendritik alanlarının tabakalara paralel yönde uzanmasıyla oluşturulmuştur. Nucleus centralisdeki tabakalarda sonlanan aksonlar nucleus cochlearis dorsalis ve ventralis, nucleus olivaris superior medialis ve lateralis, lemniscus lateralisin dorsal ve ventral çekirdekleri ile kontralateral CI'den kaynaklanmaktadır. Fibro-dendritik tabakalardaki aksonlar merkezi çekirdekteki tonotopik organizasyonun anatomik substratını oluştururlar.

CI'un dorsal korteks bölümü genellikle CI'den ayrı bir anatomik ve fonksiyonel alan olarak kabul edilir ve üzerinde daha az çalışılmış olan ve daha ince yapılı kaudal kortekse benzerlik gösterir. Dorsal korteks çoğu türde nucleus centralisinin dorsomedial kısmında bulunur ve genellikle CI'un rostral kısmında daha kalındır. Nucleus centralisin aksine, CI'un yüzeyine paralel belli belirsiz tabakalara sahip olan bir yapı şeklinde tanımlanır. Ayrıca yıldızsı ve dendritleri oryente olan nöronlara da sahiptir. Dorsal korteksin yüzeyel (daha eski literatürde pericentral olarak da tanımlanan) ve derin kısımları arasında yapılan karşılaştırma sonucunda, nöronların büyüklüklerinin derine doğru kademeli olarak büyüme eğiliminde olabileceği gösterilmiştir. Dorsal korteksin en derindeki kısımlarına girdiler primer işitsel neokorteksten (A1), nucleus cochlearis'ten ve kontralateral CI'den gelir. Bu bölge, CI'de, hem inen hem de çıkan girdilerin etkileşime girebileceği ana bölgedir. Dorsal korteksin daha yüzeyel olarak tanımlanan tabakaları primer olmayan neokortikal alanlardan ve işitsel neokorteksin katlantı bölgelerinden girdiler almalarına rağmen alt beyinsapından gelen inputlardan yoksundur.

Birçok farklı isimle tanımlanan lateral korteks bölümü işitsel aktiviteyi diğer duyusal sistemlerle bütünleştirebilir. Lateral korteks, daha eski literatürde external çekirdek olarak da adlandırılan, rostal ve lateralden nucleus centralis'e kadar olan tüm alanları içeren, daha büyük ve heterojen bir bölgedir. Lateral korteksin derin kısmı alt beyinsapı işitsel yapılarından ve somatosensoriyal sistemden (omurilik, columna dorsalis çekirdekleri ve trigeminal sistem) girdiler alır ve somatosensoriyel aktivite durumunda işitsel yolağı modüle edebilen ekstralemniskal işitsel yolağın bir bölümüdür. Yüzeyel lateral korteks ve brachium colliculus inferiorun çekirdeği ana girdilerini nucleus centralis colliculi inferioris'den alan bölgelerdir. Peçeli baykuşlarda yapılan çalışmalarda, lateral korteksin bu bölgesinde uzamsal bir harita olduğu gösterilmiştir.[31] Buradaki bilgiler, baş ve gözlerin görsel bir hedefe doğru hareketini kontrol eden CS'a aktarılır.

Histokimyasal özellikler

CI'da bulunan nöronlar morfolojik özelliklerine, sentezledikleri nörotransmitterlere, aksonal projeksiyonlarının hedefledikleri bölgelere ve sese verilen yanıtlarına göre sınıflandırılır. Nucleus centralis colliculi inferiorisde bulunan disk şeklindeki hücreler tek bir hücre tipini temsil etmez ancak laminer organizasyon için gereken ortak bir yapısal tip olarak sayılabilir. Hem disk şeklinde olan nöronlar, hem de yıldızsı nöronlar CI'nin ana hedefi olan corpus geniculatum medialeye projekte olurlar. Nucleus olivaris superior, nucleus cochlearis ve kontralateral CI'ye giden projeksiyonlarla ilgili spesifik hücre tipleri belirlenmemiştir.

CI hem inhibitör hem de eksitatör etki gösteren çıktı nöronlarına sahiptir. CI nöronlarının yalnızca %20'sinin GABA'yı sentezlediği ve hiçbirinin glisini sentezlemediği varsayımından yola çıkarak bu nöronların nörotransmitter olarak glutamat kullandığı düşünülmektedir. Nitekim tüm CI nöronlarında AMPA ve NMDA reseptörleri mevcuttur. CI'de kolinerjik veya monaminerjik nöronların varlığına ilişkin henüz bir kanıt yoktur. Ancak bazı CI nöronlarda asetilkolin, serotonin, noradrenalin veya enkefalin için reseptörlerin varlığına rastlanmaktadır. Bununla birlikte, corpus geniculatum mediale'ye projekte olan CI nöronlarının %20-40'ı (türlere bağlı olarak) GABAerjiktir.[32] Bu nöronlarda aynı zamanda GABA-A ve glisin reseptörleri de ifade edilir. Thalamus'un CI tarafından eşzamanlı olarak eksitasyonu ve inhibisyonu, diğer duyusal sistemlerde görülmeyen ve işitsel sisteme özgün, önemli bir aksiyon şeklidir.

CI alt işitsel beyinsapından gelen eksitatör ve inhibitör girdilere sahiptir. Monaural işlemler için ana eksitasyon (büyük olasılıkla glutamaterjik uyaranlar) nucleus cochlearis'den gelmektedir. Binaural işlemler için ana eksitatör girdi ise nucleus olivaris superiores medialis'den gelmektedir. Öte yandan, nucleus olivaris superiores lateralis'den gelen binaural girdiler en az üç farklı tipte nöron popülasyonu içermektedir: ipsilateral CI'de inhibitör sinapslar yapan glisinerjik nöronlar ve kontralateral ya da ipsilateral CI'de sinaps yapan glutamaterjik nöronlar. Bu yüzden de bu çekirdeğin CI üzerindeki etkisi, nucleus olivaris superiores lateralis'den gelen girdinin ne olduğuna bağlıdır. Bir başka karma inhibitör-eksitatör girdi de karşı tarafın CI'undan kommissural aksonlar yoluyla gelmektedir. Karşı tarafın CI'ne projekte olan kommissural nöronların yaklaşık %25'i GABAerjiktir. Bazı CI girdileri ise sadece inhibitördür. Lemniscus lateralis'in dorsal çekirdeği binaural bir çekirdektir ve GABA içeren nöronları CI'ye projekte olmaktadır. Lemniscus lateralis'in ventral çekirdeğinden gelen girdiler ise hem GABA hem de glisini içeren nöronlardan gelir.

CI nöronları intrinsik membran özelliklerine göre de tanımlanabilir. Bu bölgede bulunan nöronların ateşleme paternleri, farklı hücre tiplerinde bulunan spesifik potasyum akımların varlığına bağlı olarak değişiklik gösterir. CI nöronlarının yaklaşık yarısı hiperpolarizasyona kalsiyum duyarlı bir rebaund depolarizasyonu ile yanıt verirken; depolarizasyona düzenli ateşleme, geçici cevaplar (hızlı adaptasyon) veya yavaş adaptasyon ile yanıt verirler. Farklı kalsiyum ile aktive edilmiş potasyum iletkenliği adaptasyona neden olur. CI'daki reboundu olmayan nöronlar: düzenli ateşleme, duraklatma ve başlangıç ateşleme paternleri içermektedir. CI'daki GABAerjik nöronların intrinsik özelliklerinin aydınlatılması ilk defa GAD67-GFP knock-in farelerle yapılan araştırmalar sayesinde mümkün olabilmiş ve non-rebound tipindeki nöronların GABAerjik karakterde olduğu ispatlanmıştır.[33] Farklı membran özelliklerine sahip CI nöronlarının nörotransmitter içeriklerinin ve aksonal projeksiyonlarını netleştirilebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Fizyolojik özellikler

Fibro-dendritik tabakalar CI'daki tonotopik organizasyon için yapısal bir temel sağlar. Kedilerde yapılan araştırmalar, her tabakanın nöronların en iyi frekansında (nöron yanıtının genlik (amplitüd) açısından maksimal, eşik değeri açısından minimal olduğu frekans) kabaca bir oktavın dörtte birine karşılık gelen bir frekans-bandı tarafından oluşturulduğunu göstermiştir.[34] Ancak bu aralıklar diğer türlerde farklılık gösterebilir.

CI'deki nöronlar, sesin şiddeti (intensite) ve titreşim sayısına (frekans) farklı şekillerde tepki gösteren eğriler sergileyerek cevap verirler. "V tipi" ayar eğrileri, nervus cochlearis'de görülen eğrilere benzerdir. Burada bulunan nöronlar, en iyi frekansı tanımlamak için gerekli olan minimum ses şiddetinden giderek artan bir ses şiddetine doğru artış gösteren oldukça geniş bir frekans aralığına cevap verirler. CI'daki diğer nöronlar ise şekli modifiye eden eğrilere sahip inhibitör alanlara sahiptir. "I tipi" ayar eğrileri, ses şiddeti arttıkça tepkilerin daha geniş bir aralıkta yayılmasını önleyen inhibitör yan bantlara sahiptir. "O tipi" ayar eğrilerine sahip nöronlar ise, yalnızca düşük şiddetteki uyaranlara tepki verir ve ses şiddeti arttıkça inhibe edilirler.

CI'daki nöronların birçoğu binaural sistemin bir parçasıdır ve nucleus olivarus superior kompleksinden gelen girdilere bağlı olarak interaural zaman (ITD) ve seviye (ILD) farklılıklarına yanıt verirler. Normalde ses yakın kulağa daha yüksek tonda ulaşır. Binaural nöronların maksimal uyarılması için ipsilateral ve kontralateral girdiler birlikte olmalıdır. Ancak CI'da bulunan nöronlar, nucleus olivarus superior kompleksinde bulunan nöronlara kıyasla daha dar yapılı ITD eğrilerine sahiptir. Bu nedenle de horizontal koordinat sistemi boyunca uzanan düzlemde daha küçük lokasyonlara cevap verebilirler.[35] CI nöronları aynı zamanda genlik modülasyonuna, frekans modülasyonuna, uyaranın süresine ve yeni uyaranlara da cevap verirler. Bu tarz kompleks uyaranlara verilen bu cevapların ise çoğu monauraldir.

CI cochlea'nın kontrolünde de rol oynamaktadır. Nucleus centralis'de bulunan nöronlar nucleus olivaris superior kompleksinin periolivar bölgelerine uzanır ve medial olivo-cochlear sistemin yanıtlarını kontrol ederler. Lateral korteksin ventrolateral bölgesi, lateral olivo-cochlear sistemin kontrolünde görev almaktadır.[36]

Nucleus centralis'in fibro-dendritik tabakaları, sinaptik alan olarak adlandırılan iki veya daha fazla fonksiyonel bölgeye ayrılmıştır.[37] Bir frekans-band tabakası en iyi frekans aralığı benzerlik gösteren aksonları içerir ve her bölgedeki fonksiyon işitsel beyinsapından gelen aksonlara bağlıdır. Bu durum, her tabakayı dorsal-ventral veya rostral-kaudal parçalara bölen sinaptik alanlar yaratır. Nucleus cochlearis dorsalis'den gelen bazı girdiler tüm tabakalarda sonlanır. Nucleus olivarus superior lateralis'den gelen girdiler yüksek frekanslı CI'de ventral olarak sonlanırken, nucleus olivarus superior medialis'den gelen girdiler düşük frekanslı CI'de tabakaların yalnızca kaudal yarısında sonlanmaktadır. Olivar girdilerin binaural olmalarından dolayı farklı tiplerde binaural ve monaural işlemler bu şekilde ayrışmaktadır.

Farmakolojik manipülasyonlar

Beyin kesitlerinde *in vitro* ortamda yapılan deneylerde seçici reseptör agonistleri ve/veya antagonistleri kullanılarak yapılan hücre içi kayıtları sinaptik özelliklerin araştırılmasında güçlü metodolojik yaklaşımlardır. Hücrelerden oldukça uzun bir süre boyunca keskin uçlu elektrotlar veya patch-klemp elektrotları kullanılarak yapılan kayıtlar esnasında ortama eklenen farklı ilaçların etkileri, kullanılan ilaç konsantrasyonu hassas bir şekilde kontrol edilerek ve ilaç etkileri normal serum fizyolojik ile yıkanarak tersine çevrilmek suretiyle test edilebilir. Üstelik, kayıtların yapıldığı nöronlar farklı boyalarla (biyotin, nörobiyotin veya Lucifer sarısı gibi) doldurularak hücrelerin hem morfolojik hem de fizyolojik özellikleri hakkında bilgi sahibi olunabilir. Ancak, her bir akım pulsu hücreleri sinaptik olarak senkronize bir girdi şekilde aktive eder ve doğal akustik uyarımla ilişkili zamanlama veya girdi kombinasyonlarına tam olarak taklit etmek mümkün değildir. Yine de bu tarz farmakolojik manipülasyonlar işitmeye katkı sağlayan nöral devrelerin işlevlerine dair önemli veriler sağlamıştır. Bu araştırmalarda, sinaptik yanıtlar genellikle kayıtların yapıldığı nöronlarda sona eren demetlerin akım-puls stimülasyonu ile uyarılmaktadır. Bu tarz bir uyarım, genellikle potansiyel olarak farklı kaynaklardan gelen çoklu girdiler içeren oldukça karmaşık sinaptik etkileri ortaya çıkarabilmektedir.

Nucleus centralis colliculus inferior'a projekte olan lemniscus lateralis'in elektriksel stimülasyonu ortak bir nöron popülasyonunda kümelenen inhibitör ve eksitatör postsinaptik yanıtlara neden olur.[38-41] Bu nöronlar asendan liflerden hem inhibitör hem de eksitatör girdi alırlar ve çoğunda hem AMPA hem de NMDA reseptör aracılı yanıtlar hücrenin dinlenme potansiyelinde ortaya çıkarılabilir. AMPA reseptörlerini aktive etmek veya uzun süreli bir NMDA reseptör aracılı yanıtını göstermek için hücre membranını depolarize etmek gereksizdir. Bu tarz bir yanıt, AMPA reseptör antagonistleri tarafından

AMPA reseptör aracılı yanıtın bloke edilmesi durumunda bile oluşturulabilir. Bu durum, hem AMPA hem de NMDA reseptör aracılı eksitatör yanıtların duyma eşiğinde veya yakınında bulunabileceğini göstermesinin yanı sıra, düşük uyaran şiddetinde bile duyusal bilgilerin işlenebileceğine de önemli bir kanıt sağlamaktadır. Bu hipotez, nucleus centralis colliculus inferior nöronlarında akustik stimülasyona yanıt olarak elde edilen *in vivo* kayıtlar ile de doğrulanmıştır.[42,43]

Nucleus centralis colliculus inferior nöronlarının farmakolojik özellikleri, genellikle iyontoforez kullanılarak, kayıt bölgesinde ilaç salınımı öncesinde, sırasında, sonrasında *in vivo* olarak sesle uyandırılmış yanıtların kaydedilmesi ile karakterize edilmektedir. Bu araştırmalar, spesifik reseptörlerin doğrudan elektriksel uyarıdan ziyade, doğal akustik uyaranlarla ortaya çıkan aktiviteye olan katkısını gösterebilme avantajına sahiptir. Ayrıca, alternatif bir yaklaşım olarak, yaşlı hayvanlar kullanılarak veya periferik girdiler değiştirilerek kayıtlardan elde edilen veriler karşılaştırmalı olarak değerlendirilebilir. Kayıt alanındaki ilaç konsantrasyonunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi oldukça sorunludur; zira konsantrasyon, mesafenin kübik fonksiyonu oranında azaldığından ilaç pipet ucundan yayılırken konsantrasyon gradyanı azalır.[44] Belirlenmiş bir nöron üzerinde bir ilacın etkisi, ligandın glia ve nöronlar tarafından aktif olarak alınıp alınmadığına, molekülün büyüklüğüne ve pipetin bulunduğu yerin incelenen reseptörlere olan uzaklığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. CI'daki nöronlar kayıt bölgesinden uzağa uzanan önemli dendritik eksenlere sahiptir ve distaldeki reseptörler, proksimal dendritik ve somatik reseptörlerden daha az etkilenirler. Bu nedenle iyontoforetik sonuçların yorumlanması için, reseptör konumları hakkındaki morfolojik veriler önem arz eder.

CI nöronlarında yapılan i*n vivo* farmakolojik çalışmalar sayesinde nöral akustik yanıtların oluşumunda glutamat ve GABA'nın katkıları gösterilmiştir.[45] Glutamatın tonlara ve diğer akustik uyaranlara karşı eksitatör yanıtların oluşmasında önemli rol oynarken, GABA'nın inhibitör yanıtların çoğuna aracılık ettiği bu deneyler sayesinde gösterilmiştir. Bir GABA-A antagonisti olan bikükülin uygulaması, birçok nöronda glutamata benzer şekilde ses ile uyandırılmış ateşleme potansiyelini arttırırken; glutamat antagonistlerinin uygulanması (örn., APV) bu potansiyelleri azaltmaktadır. Öte yandan diğer nörotransmitterler de nöral aktiviteyi etkilemektedir. Örneğin glisin inhibisyon cevabının oluşmasına katkıda bulunurken, asetilkolin, serotonin ve norepinefrin de CI nöronlarının yanıtlarını modifiye edebilmektedir.

Patolojik durumlar

CI lezyonları işitme ve ses lokalizasyonunu bozabilir. Bazı türlerde yüksek ses, CI'de başlayan odyojenik nöbetlere neden olabilir. Özellikle yüksek şiddetli akustik uyaranlar çeşitli hayvan türlerinde motor konvülziyonlar (odyojenik nöbet) ortaya çıkarır. Bu durum kemirgenlerde oldukça yaygın olarak görülmektedir.[46-49] Yüksek şiddetli akustik uyaranlar, genetik veya indüklenmiş odyojenik nöbet duyarlılığı olan sıçanların nucleus centralis nöronlarında anormal nöronal ateşlenme sayısını uyarır.[50- 52] CI'den gelen bu asendan çıktılar odyojenik nöbeti başlatır. Mevcut kanıtların pek çoğu, nucleus centralis'in CI içerisindeki en önemli bölge olduğunu, ancak diğer bölgelerdeki çekirdeklerin işitsel ağda önemli bileşenler olduğuna dikkat çekmektedir.[53-56]

Bazı metabolik hastalıklar, genetik yatkınlık, yaşlanmaya bağlı işitme gücünün kaybı (presbycusis), ototoksisite ve işitme travması gibi durumları da içeren pek çok patolojik durumda sensorinöral cochlear hasara bağlı işitme bozukluğu meydana gelir.[57,58] Bazal cochlea genellikle daha savunmasız ve hassas bir yapıdadır ve hasarlanması durumunda yüksek frekanslı işitme kaybı oluşur. Böyle bir durumda, CI'e gelen yüksek frekanslı tonotopik bileşenlerin etkisiz hale gelirken, daha düşük frekanslı bileşenler etkilenmezler. Afferent girdilerdeki bu dengesizlik, işitme kaybı ile indüklenen plastisite başlığı altında toparlanabilen nöral yanıt özelliklerinde ve frekans organizasyonunda değişiklikler yaparak önemli sonuçlara yol açmaktadır. Hali hazırda kullanılan çeşitli yöntemlerle, henüz bozulmamış devre bileşenlerinin desteklenmesi, inhibitör veya engelleyici potansiyele sahip girdilerin maskelenmesi, sessizleştirilmiş girdiler nedeniyle, terkedilmiş bölgelere doğru fonksiyonel aksonların yönlendirilmelerini sağlamak suretiyle sinaptik plastisitenin desteklenmesi ile bu patolojik değişikliklerin düzeltilmesi için çalışmalar halen devam etmektedir.

Yeteri kadar yoğun gürültüye akut olarak maruz kalma, eşik değerinin aniden yükselmesine neden olurken, bu tarz hasarların bazıları kısmen ya da tamamiyle düzelebilmektedir. CI'deki akut etkiler, muhtemelen işitme siniri aracılığıyla gelen girdideki değişikliklere ve bozulmuş cochlear fonksiyonlara sekonder olarak meydana gelmektedir. Tek taraflı sağırlık, kulakta veya işitme sinirindeki travma ya da hastalıklardan kaynaklanabilir. CI'e gelen binaural girdinin önemi göz önünde bulundurulduğunda, bu durum daha başka önemli sonuçların ortaya çıkmasını tetikleyebilir. Örneğin, sağ ve sol kulak girdileri arasındaki dengesizlik, işlevsel olarak terkedilmiş sinapslar arasında rekabeti tetikleyebilir. Bu durumda, yalnızca sağlam kulak tarafından desteklenen girdiler baskın olacaktır. Tek taraflı temsiliyetin erken gelişim sırasında ortaya çıkması oldukça dramatik sonuçlara neden olabilir. Çeşitli türlerde neonatal tek taraflı işitme kaybı, CI'e gelen ikili projeksiyonların düzenlenmesinde ve çift taraflı nöral yanıtların oluşturulmasında önemli değişikliklere neden olur.[59-62]

Dış veya orta kulağın tıkanması tüm ses şiddetlerine karşı eşik değerinin yükselmesine neden olur ve bu durumun en belirgin etkisi CI'deki işitsel uyandırılmış aktivitenin azalması (uyaranın amplifikasyonu olmadığı varsayılarak) şeklinde görülür. Böyle durumlarda yetişkinlerdeki sensorinöral veya tek taraflı sağırlık durumunda olduğu gibi, CI nöronları üzerinde güçlü etkiler görülmeyebilir. Gerçekten de, genç erişkinlik döneminde başlatılan iletim tipi işitme kaybının, CI'daki nöronların hücre gövdesi boyutlarında veya diğer işitsel beyinsapı yapılarında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir.[63] Yetişkin gerbillerde oluşturulan iletim tipi işitme kayıplarında, CI nöronlarında aktiviteye duyarlı metabolik bir belirteç olan 2-deoxy-d-glucose (2-DG) alımının azaldığı[64,65] ya da minimal bir etki oluştuğu gösterilmiştir.[66] İnsanlardaki işitsel sisteme benzerlikleri nedeniyle gerbiller üzerinde yapılan bir diğer araştırmada ise, tek taraflı iletim tipi işitme kaybının, metabolik aktivite düzeyini gösteren bir boyama olan sitokrom oksidaz ile yapılan tetkikinde anlamlı bir değişiklik göstermediği gözlenmiştir.[67] Hatta neonatal dönemde kulak kemikçiklerinin çıkarılmasından kaynaklanan bir iletim tipi bozukluk durumunda dahi, CI'daki sitokrom oksidaz aktivitesinde göreceli bir fark olmadığı saptanmıştır.[68]

İşitme sinirinin ve beyinsapındaki işitme yollarının işlevleri beyinsapı işitsel uyandırılmış potansiyellerinin (Brainstem Auditory Evoked Potentials=BAEP) kayıtlamasıyla değerlendirilebilir. BAEP'i oluşturan potansiyeller, işitsel uyaranı izleyerek beyinsapı işitsel yollarının ardışık aktivasyonu ile ortaya çıkan bir dalgalar serisidir. Elde edilen dalgalar yaklaşık 0.1-0.5 mV amplitüdde, yani EEG aktivitesinin 1/100'ü kadar olan potansiyellerdir ve her seferinde 1500-2000'in üzerinde kaydın ortalama değeri hesaplanır. Klinik lokalizasyonda en fazla kullanılan ilk beş BAEP dalgası sırasıyla: işitme siniri, nucleus cochlearis, nucleus olivaris superior, lemniscus lateralis ve colliculus inferior'dan kaynaklanır. Beyinsapı işitsel yollarını etkileyen patolojik süreçlerin varlığında lezyonun etkilediği düzeyden sonraki potansiyellerin latansında uzama veya bu potansiyellerde kaybolma meydana gelir. I-III dalgalar arası (interpik) latansının uzaması işitme siniri ve akustik nörinom gibi alt pons bölgesine ait patolojik durumları gösterirken, III-V interpik latansındaki uzama daha çok orta-pons ve alt mesencephalon'un uyarılan kulakla aynı tarafta olan lezyonuna işaret eder. I-V interpik latansı ise beyinsapı işitme yollarındaki iletimin total süresini yansıtır ve bu yolların herhangi bir düzeyindeki lezyondan etkilenerek uzayabilir. Bu test genellikle anestetik ve sedatif maddelerden, komaya neden olan metabolik bozukluklardan ve beyinsapı işitsel yollarını etkilemeyen fakat komaya yol açan strüktürel lezyonlardan etkilenmediğinden klinik kullanım açısından önemli avantajlara sahipitir.[69]

Beyinsapını etkileyen demiyelinizan süreçlerde de BAEP anormallikleri görülür. Multiple sklerozlu (MS) hastalarda temporal rezolüsyon ve işitsel patern algılamada tipik olarak defisit görülmektedir.[70] Bu problemlerin santral işitme yolaklarının seçici demiyelinizasyonundan ve ortaya çıkan disfonksiyonun şiddetinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu durum, demiyelinizan odakların lokalizasyonuna bağlı olarak oldukça değişken bir yapıda olabilir. MS ile ilişkili işitsel defisitler normal cochlear fonksiyonlara rağmen ortaya çıkmakta ve özellikle gürültülü ortamlarda, zamansal bilginin kodlanmasını etkilemektedir.[71,72]

Mekanizması ne olursa olsun, erişkinlerde işitme kaybı nedeniyle indüklenen sinaptik plastisite değişiklikleri CI'daki nöronlarda ve devrelerinde değişikliklere neden olmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalarda, bu gibi patolojik durumlarda pre-puls inhibisyon verilerinde değişiklikler olduğu gösterildiğinden, insanlarda da benzer mekanizmalar aracılığıyla işitsel algılarda da bozukluklar oluşması muhtemeldir. İnhibisyon duyulabilir sesin gücünü arttırmakla birlikte bu durumun, işitme kaybı olan bir kişi için avantajlı olup olmadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır. Artmış cevabın bir sinyal olması olumlu bir durum olabilirken, arka plandaki gürültülü seslere verilen yanıtın artması zararlı olabilir. Bu nedenle, işitme kaybının indüklediği değişikliklerde CI'da oluşan yanıtların ve bu süreçte meydana gelen değişikliklerin hücresel ve moleküler mekanizmalarının aydınlatılması son derece önem taşımaktadır. Bu gibi patolojik durumlara klinik olarak müdahalede bulunulabilmesi açısından ve sürecin yönetimi esnasında yapılacak tıbbi girişimler öncesinde, farklı türlerdeki deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar daha da geliştirilerek sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aitkin L. The auditory midbrain. Structure and function in the central auditory pathway. Humana Press, Clifton. 1986.
2. Whitfield IC. The auditory pathway. Arnold, London. 1967.
3. Ramon y Cajal S. Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertbres. 1911. Maloine (original French edition). Consejo Superior de Investigaciones Cientificas. 1911 (1972 reprint) Paris.
4. Papez JW. Central acoustic tract in cat and man. Anatomical Record. 1929; 42:60.
5. Tewfik TL, Gest TR. Auditory Sytem Anatomy. 2017; http://emedicine.medscape.com/article/1948643-overview
6. Woollard HH, Harpman JA. The connexions of the inferior colliculus and of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus. J Anat. 1940;74(Pt 4):441-458.3.
7. Barnes WT, Magoun HW, Ranson SW. Ascending auditory pathway in the brain stem of the monkey. Journal of Comparative Neurology. 1943; 79:129-152.
8. Rasmussen GL. The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. J Comp Neurol. 1946;84(2):141-219.
9. Casseday JH, Kobler JB, Isbey SF, and Covey E. Central acoustic tract in an echolocating bat: an extralemniscal auditory pathway to the thalamus. Journal of Comparative Neurology. 1989; 287:247-259.
10. Adams JC. Ascending projections to the inferior colliculus. Journal of Comparative Neurology. 1979; 183:519-538.
11. Irvine DRF. The auditory brainstem. A review of the structure and function of auditory brainstem processing mechanisms. In: Autrum H, Ottoson D, Perl ER, Schmidt RF, Shimazu H, and Willis WD (eds). Progress in Sensory Physiology. 1986; 7:1-279.
12. Strutz J. Anatomy of the central auditory pathway. Demonstration with horseradish peroxidase in the guinea pig. HNO. 1987;35(10):407-415.
13. Pollak GD and Casseday JH The Neural Basis of Echolocation in Bats. Springer- Verlag, Berlin. 1989.
14. Casseday JH, Fremouw T, and Covey E. The inferior colliculus: hub of the auditory system. In: Oertel D, Popper AN, and Fay RR (eds). Springer Handbook of Auditory Research, Volume 15: Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway. Springer, New York. 2002; pp. 238-318.
15. Aitkin L. The Auditory Midbrain. Structure and Function in the Central Auditory Pathway. Humana Press, Clifton. 1986.
16. Ehret G. The auditory midbrain, a 'shunting-yard' of acoustical information processing. In: Ehret G, Romand R (eds). The Central Auditory System. Oxford University Press, New York. 1997; pp. 259–316.
17. RoBards MJ, Watkins III DW, Masterton RB. An anatomical study of some somesthetic afferents to the intercollicular terminal zone of the midbrain of the opossum. Journal of Comparative Neurology. 1976; 170:499–524.
18. Olazabal UE, Moore JK. Nigrotectal projection to the inferior colliculus: horseradish peroxidase, transport and tyrosine hydroxylase immunohistochemical studies in rats, cats, and bats. Journal of Comparative Neurology. 1989; 282:98–118.
19. Marsh RA, Fuzessery ZM, Grose CD, Wenstrup JJ. Projection to the inferior colliculus from the basal nucleus of the amygdala. Journal of Neuroscience. 2002; 22:10449-10460.
20. Casseday JH, Diamond IT, Harting JK. Auditory pathways to the cortex in Tupaia glis. Journal of Comparative Neurology.1976;166:303-40.
21. Oliver DL and Hall WC. The medial geniculate body of the tree shrew (Tupaia glis). I. Cytoarchitecture and midbrain connections. Journal of Comparative Neurology. 1978; 182:423–458.
22. Thurlow WR, Gross NB, Kemp EH, Lowy K. Microelectrode studies of neural activity of cat. I. Inferior colliculus. Journal of Neurophysiology. 1951; 14:289-304.
23. Katsuki Y, Sumi T, Uchiyama H, Watanabe T. Electric responses of auditory neurons in cat to sound stimulation. Journal of Neurophysiology. 1958; 21:569-88.
24. Erulkar SD. The responses of single units of the inferior colliculus of the cat to acoustic stimulation. Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences. 1959; 150:336-355.

25. Nelson PG, Erulkar SD, Bryan JS. Responses of units of the inferior colliculus to time-varying acoustic stimuli. Journal of Neurophysiology. 1966; 29:834-60.
26. Grinnell AD. The neurophysiology of audition in bats: directional localization and binaural interaction. Journal of Physiology (London). 1963; 167:97-113.
27. Suga N. Single unit activity in cochlear nucleus and inferior colliculus of echolocating bats. Journal of Physiology (London). 1964; 172:449-74.
28. Neff WD, Diamond IT, Casseday JH. Behavioral studies of auditory discrimination: central nervous system. In: Keidel WD, Neff WD (eds). Handbook of Sensory Physiology, Volume V, Part 2: Auditory System, Anatomy, Physiology (Ear). Springer-Verlag, Berlin. 1975; pp. 307-400.
29. Oliver DL. Neuronal organization in the inferior colliculus. Chapter 2. In: Winer JA, Schreiner CE (eds) The Inferior Colliculus, Springer, Berlin Heidelberg New York. 2005; pp 69-114.
30. Malmierca MS, Blackstad TW, Osen KK, Karagulle T, Molowny RL. The central nucleus of the inferior colliculus in rat: a Golgi and computer reconstruction study of neuronal and laminar structure. 1993; J Comp Neurol 333:1-27.
31. Knudsen EI, Konishi M. A neural map of auditory space in the owl. Science. 1978; 200:795–97.
32. Peruzzi D, Bartlett E, Smith PH, Oliver DL. A monosynaptic GABAergic input from the inferior colliculus to the medial geniculate body in rat. J Neurosci. 1997; 17:3766-77.
33. Ono M, Yanagawa Y, Koyano K. GABAergic neurons in inferior colliculus of the GAD67-GFP knock-in mouse: Electrophysiological and morphological properties. Neurosci Res. 2005; 51:475-92.
34. Sivaramakrishnan S, Oliver DL. Distinct K currents result in physiologically distinct cell types in the inferior colliculus of the rat. JNeurosci. 2001; 21:2861-77.
35. Covey E, Casseday JH. Timing in the auditory system of the bat. Annu Rev Physiol. 1999; 61:457-76.
36. Schreiner CE, Langner G. Laminar fine structure of frequency organization in auditory midbrain. Nature. 1997; 388:383-86.
37. Groff JA, Liberman MC. Modulation of cochlear afferent response by the lateral olivocochlear system: activation via electrical stimulation of the inferior colliculus. J Neurophysiol. 2003; 90:3178-200.
38. Wagner T. Lemniscal input to identified neurons of the central nucleus of mouses inferior colliculus: an intracellular brain slice study. European Journal of Neuroscience. 1996; 8:1231-39.
39. Moore DR, Kotak VC, Sanes DH. Commissural and lemniscal synaptic input to the gerbil inferior colliculus. Journal of Neurophysiology. 1998; 80:2229-36.
40. Reetz G, Ehret G. Inputs from three brainstem sources to identified neurons of the mouse inferior colliculus slice. Brain Research. 1999; 816:527-43.
41. Ma CL, Kelly JB, Wu SH. AMPA and NMDA receptors mediate synaptic excitation in the rat's inferior colliculus. Hearing Research. 2002a; 168:25-34.
42. Zhang H, Kelly JB. AMPA and NMDA receptors regulate responses of neurons in the rat's inferior colliculus. Journal of Neurophysiology. 2001; 86:871-80.
43. Zhang H, Kelly JB. Glutamatergic and GABAergic regulation of neural responses in inferior colliculus to amplitude modulated sounds. Journal of Neurophysiology. 2003; 90:477-90.
44. Foeller E, Vater M, Kossl M. Laminar analysis of inhibition in the gerbil primary auditory cortex. Journal of the Association for Research in Otolaryngology. 2001; 2:279-96.
45. Faingold CL, Gehlbach G, Caspary DM. Functional pharmacology of inferior colliculus neurons. In: Altschuler RA, Bobbin RP, Clopton BM, and Hoffman DW (eds). Neurobiology of Hearing: The Central Auditory System. Raven Press, NewYork. 1991b; pp. 223-51.
46. Hohenboken WD, Nellhaus G. Inheritance of audiogenic seizures in the rabbit. Journal of Heredity. 1970; 61:107-12.
47. Jobe PC, Picchioni AL, Chin L. Role of brain norepinephrine in audiogenic seizure in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1973;184: 1-10.
48. Beck MM, Brown-Borg HM, Jones TA. Peripheral and brainstem auditory function in paroxysmal (px) White Leghorn chicks. Brain Research. 1987; 406:93-98.
49. Gil Verona JA, Gomez Carretero ME, Manso ME, Gomez BP, Garcia AN. Morphology of the posterior colliculus in epileptic hamsters. Archives of Neurobiology (Madrid). 1990; 53:112-118.
50. Faingold CL, Travis MA, Gehlbach G, Hoffmann WE, Jobe PC, Laird HE, and Caspary DM. Neuronal response abnormalities in the inferior colliculus of the genetically epilepsy-prone rat. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.1986b; 63:296-305.
51. Faingold CL, Boersma Anderson CA. Loss of intensity-induced inhibition in inferior colliculus neurons leads to audiogenic seizure susceptibility in behaving genetically epilepsy-prone rats. Experimental Neurology. 1991; 113:354-363.
52. Faingold CL, Riaz A. Ethanol withdrawal induces increased firing in inferior colliculus neurons associated with audiogenic seizure susceptibility. Experimental Neurology. 1995; 132:91-98
53. McCown TJ, Greenwood RS, Frye GD, Breese GR. Electrically elicited seizures from the inferior colliculus: a potential site for the genesis of epilepsy? Experimental Neurology. 1984; 86:527-542.
54. Chakravarty DN, Faingold CL. Increased responsiveness and failure of habituation in neurons of the external nucleus of inferior colliculus associated with audiogenic seizures of the genetically epilepsy-prone rat. Experimental Neurology. 1996; 141:280-286.
55. Chakravarty DN, Faingold CL. Aberrant neuronal responsiveness in the genetically epilepsy-prone rat: acoustic responses and influences of the central nucleus upon the external nucleus of inferior colliculus. Brain Research.1997; 761:263-270.
56. Schuknecht HF. Pathology of the Ear. Harvard University Press. 1974, Cambridge.
57. Trune DR. Influence of neonatal cochlear removal on the development of mouse cochlear nucleus. III. Its efferent projections to inferior colliculus. Brain Research. 1983; 285:1-12.
58. Willott JF. Aging and the Auditory System: Anatomy, Physiology, and Psychophysics. Singular. 1991 San Diego.
59. Trune DR. Influence of neonatal cochlear removal on the development of mouse cochlear nucleus. III. Its efferent projections to inferior colliculus. Brain Research. 1983; 285:1-12.
60. Kitzes LM, Semple MN.Single-unit responses in the inferior colliculus: effects of neonatal unilateral cochlear ablation. Journal of Neurophysiology. 1985; 53:1483-1500.
61. Moore DR. Postnatal development of the mammalian central auditory system and the neural consequences of auditory deprivation. Acta Otolaryngologica Supplement. 1985; 421:19-30.
62. Moore DR, Hutchings ME, King AJ, Kowalchuk NE. Auditory brain stem of the ferret: some effects of rearing with a unilateral ear plug on the cochlea, cochlear nucleus, and projections to the inferior colliculus. Journal of Neuroscience. 1989; 9:1213-22.
63. Webster DB. Late onset of auditory deprivation does not affect brainstem auditory neuron soma size. Hearing Research. 1983; 12:145-147.

64. Tucci DL, Cant NB, Durham D. Conductive hearing loss results in a decrease in central auditory system activity in the young gerbil. Laryngoscope. 1999; 109:1359-1371.

65. Tucci DL, Cant NB, Durham D. Effects of conductive hearing loss on gerbil central auditory system activity in silence. Hearing Research. 2001; 55:124-132.

66. Woolf NK, Sharp FR, Davidson TM, Ryan AF. Cochlear and middle ear effects on metabolism in the central auditory pathway during silence: a 2-deoxyglucose study. Brain Research. 1983; 274:119-27.

67. Tucci DL, Cant NB, Durham D. Conductive hearing loss results in changes in cytochrome oxidase activity in gerbil central auditory system. Journal of the Association for Research in Otolaryngology. 2002; 3:89-106.

68. Paterson JA, Hosea EW. Auditory behaviour and brainstem histochemistry in adult rats with characterized ear damage after neonatal ossicle ablation or cochlear disruption. Behavioural Brain Research. 1993; 53:73-89.

69. Evans AB, Boggs JG. Clinical utility of evoked potentials.2017; http://emedicine.medscape.com/article/1137451-overview

70. Eggermont, JJ. Auditory temporal processing and its disorders. Oxford University Press. 2015. New York, NY.

71. Doty RL, Tourbier I, Davis S, Rotz J, Cuzzocreo JL, Treem J, Shephard N, Pham DL. Pure-tone auditory thresholds are not chronically elevated in multiple sclerosis. Behavioral Neuroscience. 2012;126, 314-24.

72. Valadbeigi A, Weisi F, Rohbakhsh N, Rezaei M, Heidari A, Rasa AR. Central auditory processing and word discrimination in patients with multiple sclerosis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2014; 271, 2891-96.

35

Pedinkülopontin Nukleus

Ece Alim, Meltem Bahçelioğlu

Tarihçe

Pedunkulopontin tegmental çekirdek ilk olarak 20. yüzyılın başlarında *'Pedunculopontin çekirdek, pons ve mesencephalonun kesişim noktasında brakium konjuktivumun çaprazı ile retiküler formasyon hücrelerinin yanlardan yer değiştirdiği seviyede oldukça yoğun şekilde kümeleşen orta boyutta hücrelerdir'* şeklinde Jacobshon tarafından tanımlanmış ve 1940'larda ders kitaplarında şu şekilde yer almıştır.[1] Olszewski ve Baxter 1954 yılında *'İnsanda pedunkulopontin tegmental çekirdek, lemniscus medialis liflerinin ve pedunculus cerebellaris superiorun lateral ve medial sınırları içinde bulunmaktadır'* diye betimlemiş ve o yıldan sonra da pek çok farklı araştırıcı tarafından insan beyinsapında pedunkulopontin çekirdek tanımlanmıştır[2]. Elizabeth Crosby ve arkadaşlarının öncülüğünde yapılmış karşılaştırmalı anatomi çalışmaları ile PPN'un bütün türlerde bulunduğu ve hatta 250 milyon yıl önce Teleost balığında ve 65 milyon yıl önce de egemen deniz yaşamında hem basal ganglia hem de PPN'un bulunduğu gösterilmiştir.[1,3]

Lokalizasyon, topografi ve komşuluklar

Pedunkulopontin tegmental çekirdek (PPN), lokomotor merkezi olarak bilinmekle birlikte duyu ve davranışla ilgili bilgileri işlemektedir. Beyinsapında yerleşmiş olup, bazal ganglia yapıları ve omurilik ile bağlantılar kurmaktadır ve aksiyal sendromlar ile Parkinson hastalığında postural bozukluk mekanizmalarında rol oynadığı düşünülmektedir.[4] Pedunkulopontin tegmental çekirdek; uzun ekseni, beyinsapının üst bölümünde dördüncü ventrikül tabanının uzun eksenine yaklaşık olarak paralel uzanmış, rostral mesopontin tegmentumda bulunan bir nöronal topluluktur.[5,6] Bu çekirdek, pedunculus cerebellaris superiora yakınlığı ve ponsa doğru olan uzanışı nedeniyle bu şekilde isimlendirilmiştir. İnsan beyninde, medialde pedunculus cerebellaris superior ve onun çaprazının lifleri tarafından, lateralde lemniscus medialisin lifleri tarafından sınırlanmıştır. Rostral yönde substantia nigranın dorsalinde, nucleus ruberin ventralinde uzanır. Kaudal yönde ise, pontin reticular formasyon çekirdeklerinin dorsalinde ve nuclei cuneiformis-subcuneiformisin ventralinde bulunur. PPN, colliculus inferiorun ventralinden pontin retiküler formasyonun rostraline doğru uzanır. Rostralde ventral sınırı substantia nigranın dorsomedial tarafıyla temas etmekti iken, dorsal olarak retrorubral alan tarafından sınırlandırılır. PPN'nin en kaudal kutbu ise locus caeruleusa komşudur.[7]

Sıçanlarda PPN, substantia nigranın arka kutbundan pedunculus cerebellaris superiorun lateral arka ucuna kadar uzanır.[1,8] Pedunkulopontin tegmental çekirdek lemnisküler sistemlerin medialinde uzanmakta ve pedunculus cerebellaris superior çaprazının lateral sınırını sarmaktadır. Bu çekirdek, sınırlarının hiçbir yerinde beyinsapının pial yüzeyine temas etmemektedir.[5]

Sınırları:

Lateralde; PPN lemniscus medialis, tractus spinothalamicus ve lemniscus lateralis lifleri tarafından sınırlandırılmıştır.

Medioventralde; tractus rubrobulbaris/spinalis ve substantia nigranın dorsomedial yüzüne komşudur.

Mediodorsalde; fasciculus longitudinalis medialis ve nucleus trochlearis tarafından oluşturulur.

Dorsalde; nucleus cuneiformis ile temasta ve nervus trigeminusun nucleus mesencephalicusuna, Sylvius kanalı ve periaquduktal gri maddeye oldukça yakındır. PPN'nin en kaudal kutbu ile locus caeruleus komşudur.[7] Bu bölge, mesencefalik lokomotor bölgenin bir parçasıdır ve bazı bilim adamları, bu bölümün duruş ve yürüyüş mekanizmalarına önemli bir katkı sağlayabileceğine inanmaktadır.[37]

Medialde; pedunculus cerebellaris superiorun çaprazı ve merkezi tegmental yol ile sınırlandırılmıştır.[7]

Boyutu, yapısı ve alt grupları

Lateral pontin ve mesensefalik tegmental retiküler alanlarda yer alan bu pontomesensefalik bileşke içindeki PPN, isthmus mesencephalondan intercollicular seviyeye kadar yaklaşık 6 mm'lik bir mesafe boyunca uzanır.[5]

Pedunkulopontin tegmental çekirdek, morfolojik ve nörokimyasal olarak farklı nöron popülasyonları içermekle birlikte, en az üç farklı (kolinerjik, GABAerjik, glutamaterjik) nöronal alt gruptan oluşur:[9] Bunların içinde tanımlanan en büyük nöron grubu asetilkolin (ACh) içerenlerdir. Rat beyninde yaklaşık 3,000 PPN kolinerjik nöron bulunur ve bu nöronların rostrokaudal eksende rostalden kaudale doğru sayı ve yoğunlukları artmaktadır.[6] Kolinerjik sistem, beyindeki en önemli modülatör nörotransmitter sistemlerden biridir ve seçici dikkate bağlı olarak nöronal aktiviteyi kontrol etmektedir. Sistem, bilinçli farkındalığın 'kolinerjik komponenti' fikrini anatomik ve fizyolojik olarak da desteklemektedir. Ancak, bu nöronlar sadece ACh içermez, hemen hemen hepsi uçucu nörotransmitter nitrik oksit (NO) sentezlerken bazıları eksitatör nörotransmitter glutamat içerir/salıverir ya da inhibitör nörotransmitter GABA ve bazıları glutamat içerebilir. Aynı zamanda, P maddesi ve atrial natriüretik peptid gibi nöropeptidler de PPN nöronlarında bulunur.[3]

Pedunkulopontin tegmental çekirdek; hücre yoğunluğuna göre temelde 2 alt gruba ayrılır: *Pars compacta (PPNc)*, PPN'nin dorsolateral yarımında yer alan ve kolinerjik nöronları (Ch5 hücre grubu) içeren bölümüyken, *pars dissipatus (PPNd)* çekirdeğin daha ventral yarımında yer alıp, seyrek olarak dağılmış ve pedunculus cerebellaris superiorun liflerine karışmış şekildedir. Yapının, ilk çalışmalarda %90 oranında, fakat daha yeni çalışmalarda bu oranın altında kolinerjik nöron, baskın olarak ise glutamaterjik nöron içerdiği gösterilmiştir.[3,7,10] PPNd, midmesensefalik seviyeden midpontin seviyeye kadar dağılım göstererek, yaklaşık olarak eşit sayıda kolinerjik ve nonkolinerjik nöron içermektedir.[4] Nonkolinerjik PPN nöronları çoğunlukla glutamaterjik olmakla birlikte bunun dışında nonadrenerjik, dopaminerjik, GABAerjik ve peptiderjik olabilir.[11] Kolinerjik nöronlar, PPN sınırlarında tanımlanmış olmasına rağmen, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlar ise kolinerjik nöronlar gibi bir dağılım göstermemektedir ve PPN sınırları ile ilişkileri çok net değildir. GABAerjik nöronlar yoğun olarak PPN rostral bölümünde toplanarak, substantia nigra pars reticulatadaki GABAerjik nöronlar ile süreklilik göstermektedir. Glutamaterjik nöronlar ise daha yoğunlukla PPN kaudal bölümünde dağılarak, dorsal yönde nucleus cuneiformise doğru uzanırlar. PPN'deki nörokimyasal alt grupların oluşturduğu bu rostrokaudal farklılıklar, çekirdeğin bağlantıları ve fonksiyonlarında çeşitliliğe sebep olmaktadır.

Bağlantıları

PPN, orta beyin, pons, medulla oblongata, derin cerebellar çekirdekler ve omurilikteki pek çok alanla bağlantılar kurmaktadır. PPN'ye gelen en etkili afferent bağlantılar, globus pallidus interna ve substantia nigra pars reticulatadan çıkanlardır. PPN, basal ganglia kompleksinin esas çıkış yoludur ve basal ganglia: nucleus subthalamicus, globus pallidus ve substantia nigra ile aralarında karşılıklı bir bağlantı vardır. Bunların esas olarak inhibitör GABAerjik oldukları ve glutamaterjik PPN nöronlarında tasarlandıkları gösterilmiştir.[8,12] Substantia nigra, hareketin başlatılmasında önemli rol oynamakla birlikte, potansiyel olarak hareketin modüle edilmesi PPN tarafından olmaktadır. PPN, büyük olasılıkla lokomotor ritmikliği de kontrol etmektedir. PPN, ventral veya dorsalinde komşu olan nöronların %70'inin hareketin döngüsel sıklığında lokomosyonun patlama ateşlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aksine, PPN'deki nöronların çoğunluğu tonik ateşleme sergiler ve lokomosyonun geçişleri sırasında, ritmik patlama nöronlarını aktive ederek veya etkisiz hale getirerek, hareketi başlatmak veya sonlandırmak için geçici olarak etki göstermektedirler. Bu konularda yapılan hayvan çalışmalarından, insanda aksiyal motor bozukluklarının (donma/düşme/yutkunma) PPN çevirimini içerdiği anlamı çıkarılabilir.

Yapılan çalışmalarda PPN nöronlarının %60'ı talamusa yönlendiği ve bunların kolinerjik nöronlar olduğu gösterilmiştir.[7] Kolinerjik PPN nöronları, morfolojileri nedeniyle kolaylıkla tanınırlar; nöron kümeleri pedunculus cerebellaris superiorun yanında PPN arka kutbundan, rostral yönde ön kutbuna doğru uzanır. PPN'nin, merkezi sinir sisteminin pek çok bölümüyle bağlantı kuran inen (descending) ve çıkan (ascending) bağlantıları vardır. Çıkan uzantılar kolinerjik ve glutamaterjik olarak bilinir ve ipsilateral ya da kontralateral olarak uzanırlar.[10] Kolinerjik nöronların çıkan lifleri, talamusa doğrudur ve kortikospinal sistemler de dahil olmak üzere diğer bölgelere geniş kollateralleri uzanmakla birlikte, serebral kortekse (basal ön beyin ve lateral hipotalamus gibi...) spesifik olmayan projeksiyon alanları mevcuttur. Buna ek olarak, thalamik ve striatal uzantıların bilateral olarak uzandığı da rapor edilmiştir. Bu bilateral uzantıların, ekstremiteler arasındaki koordinasyon ve harekette önemli role sahip olduğu öne sürülmüştür. Kolinerjik nöronların sinaps yaptığı tanımlanmış alanlar; substantia nigra pars compacta, ventral tegmental alan ve subtalamik çekirdektir. Bunlar dışında kolinerjik nöronlar; lateral hipotalamus, ventral pallidal alan, amygdala, lateral ve medial septumda da tanımlanmıştır. Colliculus superior, nucleus parafascicularis, retiküler talamik çekirdek ve anterior talamus ile bağlantıları da gözlemlenmiştir.[6] Alt motor sisteme gelince PPN, pontomedullar retiküler formasyonun ventromedial bölümüne, tractus reticulospinalisi meydana getiren inen lifler yollamaktadır.[10] İnen kolinerjik nöron lifleri ise, pontin ve medullar retiküler formasyon alanları ile omurilikle bağlantı kurmayı hedeflemektedirler[1]. PPN ile nucleus accumbens arasındaki bağlantılar, motor seleksiyonun özgün bilgi erişimine izin vermektedir.[13] PPN aynı zamanda colliculus superior ile colliculus inferior, lemniskal çekirdekler, nucleus parabrachialis ve trigeminal kompleksi içeren alanlardan polimodal duyu impulsları alır.[1]

PPN'nin bağlantıları 6 kategoride incelenebilir: *(i)* Omurilikle bağlantı kuran ve içlerinde bazıları kolinerjik özellikte olan inen lifler. *(ii)* Beyinsapının bazı bölümleri ile bağlantı kuran inen lifler; pontin ve medullar retiküler formasyon, motor trigeminal çekirdeklerinin PPN çekirdeklerinden impuls almasını sağlayan bir kısmı kolinerjik olan inen lifler. *(iii)* PPN ve ARAS (ascending reticular activating system)'ın serotonerjik ve noradrenerjik unsurları arasında olan bağlantılar. *(iv)* Thalamus ile aralarında çıkan bağlantılar. PPN, hem neokorteks hem de striatuma doğru olan thalamik çıktılar üzerinde etkiye sahiptir: ACh, thalamik patlamanın ateşlenmesinde, neokortikal sinaptik aktivite üzerinde kritik bir role sahiptir ve thalamostriatal projeksiyon nöronlarına olan anatomik bağlantılar tarif edilmiştir. PPN'nin arka kısmının tek taraflı olarak uyarılması, sadece şu üç alan üzerinde c-fos aktivasyonu meydana getirir: ipsilateral olarak kontralateral ve ventrolateral çekirdekler ve bilateral olarak retiküler nucleus. *(v)* PPN'den lateral hipotalamusun özel olmayan kortikal girdileri arasında bağlantılar. *(vi)* Colliculus superioru da içeren kortikostriatal çevirim ile aralarında çok sayıda bağlantı. Mena-Segovia ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada PPN ve bazal ganglionların işlevsel olarak entegre bir sistemin parçaları olarak düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır.[14]

Hayvan çalışmaları

Globus pallidus pars internus (GPi) ve substantia nigra pars reticularis (SNr)'ten PPN'ye doğru olan afferent bağlantılar en iyi insan dışı primatlarda tanımlanmıştır.[19,20] PPN ve orta beyin tegmentumuna olan pallidal uzantılar, tractus pallidotegmentalis boyunca iner. PPN'ye ulaştıktan sonra, pallidotegmental yol pek çok kollaterallere katılır ve hem PPNc, hem de PPNd'yi innerve eder. İnsan olmayan primatlarda, pallidal uzantılar tercihen PPNd nonkolinerjik hücrelerde sonlanmaktadır.[20,21] PPN'yi innerve eden GPi nöronlarının çoğunluğu, ventrolateral talamusa da uzanır. PPN'ye olan pallidal ve SNr uzantılarının ana nörotranmitteri GABA'dır.[4]

Birincil motor korteksin kortikotegmental girdileri, insan olmayan primatlarda PPN'nin dorsal yönünü innerve eder; sırasıyla somatotopik olarak medialden laterale orofasial, ön bacak ve arka bacak yapılarını temsil ederek düzenler. Yedek motor alanlardaki terminaller ile dorsal ve ventral ön motor korteksler, PPN çekirdeğin orta bölümündeki mediolateral düzen ile örtüşür. Frontal göz alanı projeksiyonları, PPN boyunca dağılmıştır. PPN'ye olan kortikal afferentlerin glutamaterjik olması olasıdır.[22]

Nucleus subthalamicustan (STN) PPN'ye uzanan glutamaterjik inputlar, primatlarda değil ancak ratlarda tanımlanmıştır. PPN'ye uzanan beyinsapı afferentleri, kedilerde ve kemiricilerde tanımlanmış, fakat insan dışı primatlarda tanımlanmamıştır.[11,13,23]

İnen PPN efferentleri, temel olarak rodentlerde karakterize olmuştur. Bu uzantılar; retiküler formasyon, derin serebellar çekirdekler, locus caeruleus, raphe çekirdekleri, stellat ganglion ve omuriliğe uzanır.[11,13,23]

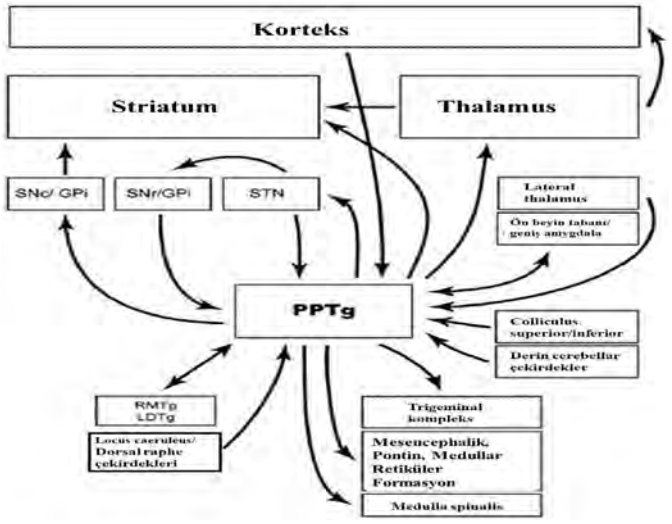
Mezopontin merkezlerinin, özellikle alt beyinsapı retikülospinal nöronlarının modülasyonu yoluyla tonus ve hareket kontrolünü sağlayacağı düşünülmektedir. Deserebre hayvanlarda, pontin inhibisyon alanının uyarılması, locus caeruleus ve MLR'de dahil olmak üzere kas tonusunu ve hareketi kolaylaştıran alanları inhibe ederek kas hipotonisini indükler.[24] Rodentlerde, bu pontin inhibitör alan, kaudal ve oral pontin retiküler çekirdekleri ve dorsal gigantocellular retiküler çekirdekleri kapsar.[25] Rat beyin kesitlerinde ve deserebre edilmiş kedilerde, orta frekansta PPN stimulasyonu, kaudal pontin retiküler çekirdek bölgesinde kalıcı cevaplara neden olmaktadır.[26,27] PPN'den pontin retiküler formasyon çekirdeklerine olan uzantıların, REM uykusu sırasında meydana gelen hipotoniye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[11,23]

Fonksiyon

Otonomik fonksiyonlar, hareket ve sensorimotor koordinasyon, uyku-uyanıklık regülasyonu, dikkat ve öğrenme çeşitli PPN fonksiyonları arasında sayılmaktadır.

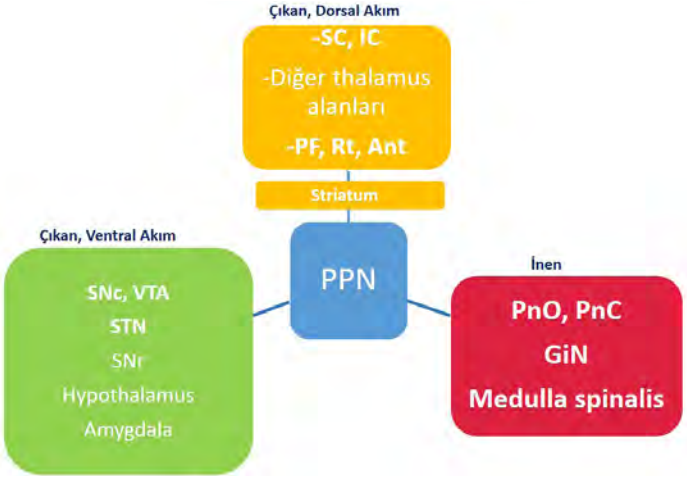
PPN; duyu ve motor bağlantılara sahiptir. Strial, thalamik ve kortikal alanlar gibi üst tabakalar üzerinde etkileyici özelliklere sahiptir. PPN, ön beyin tarafından güçlü bir inhibisyon kontrolüne tabidir, ancak bağımsız olarak beyinsapı ve omurilik motor uzantıları etkileyebilir.[1]

Derin beyin stimulasyonu (DBS): Pedunkulopontin çekirdek, diğer tedavilere dirençli aksiyel hareket bozukluğu olan hastalarda derin beyin stimülasyonu (DBS) için umut veren yeni bir hedeftir.[29,30] Mazzone ve ark. bu konuda yaptıkları bir çalışmada, pedunkulopontin çekirdeğe yapılacak olan derin beyin stimulasyonuna yönelik cerrahi yaklaşımlar konusunda insan pedunculopontin çekirdeğine implantasyonu, Parkinson hastalığında güvenli ve klinik olarak da uygun bir hedef olarak tanımlamışlardır.[31] PPN, bazal ganglion ve serebellum arasında, motor davranışın kontrolü için iki büyük subkortikal sistem arasındaki fonksiyonel bir ara yüz olarak görev yapmaktadır.[32] Parkinson hastalığı için bilateral subthalamik nukleusa olan derin beyin stimulasyonu ile ilgili yakın tarihli bir vaka sunumunda belirtildiği gibi, substantia nigranın fazlaca uyarılması belki de stimulasyonun kesilmesiyle tersine çevrilebilecek olan ruh halindeki değişikliklere neden olabilir.[33]



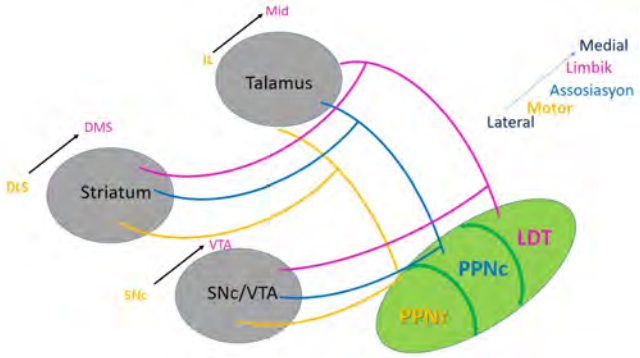
Şekil 1: Şema, pedunkulopontin tegmental çekirdek bağlantılarını göstermektedir. Farklı PPN alt popülasyon tipleri bazal ganglionları innerve eder ve buna karşılık bazal ganglia yapıları PPN'deki farklı nöronal popülasyonlara geri döner. Burada gösterilen yapıların PPN'i oluşturan projeksiyonların tamamıyla bağımsız olmadığını belirtmek önemlidir: topografik olarak dağıtılan popülasyondan kolinerjik ve kolinerjik olmayan nöronlar çeşitli yapılara (örneğin talamus ve bazal ganglionlara) kollateraller gönderir. Aynı şekilde, çıkan aksonların inen kollateralleri; alt beyinsapı, pons, medulla oblongata ve omurilikteki yapıların innervasyonuna yoğun bir şekilde katkıda bulunur. GPi: Globus pallidus pars internus, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticularis, STN: Nucleus subthalamicus, RMTg: Rostromedial tegmental nucleus, LDTg: Laterodorsal tegmental nucleus.[15]

PPN rostral bölümünde yer alan kolinerjik nöronların lateral yönde substantia nigra pars compacta, dorsolateral striatum gibi motor yapıları ve medialde ise ventral tegmental alan, dorsomedial striatum gibi limbik yapıları innerve ettiği gösterilmiştir.[16,28]



Şekil 2: PPN kolinerjik nöronların bağlantıları

Tek bir kolinerjik nöron üzerinden yaptığı bağlantılar gösterilmiştir. A şeklinde tek hücre takip (tracing) çalışmaları, kolinerjik nöron aksonlarını yüksek dereceli bir kolateralizasyonla ortaya çıkarmıştır. Bu görüntüde kolinerjik bir nöronun bilinen pek çok hedefi innerve ettiği gösterilmiştir. B'deki tabloda ise 3 ana kolinerjik nöron, aksonal izleme çalışması ile tanımlanmıştır: çıkan dorsal uzantılar, çıkan ventral uzantılar ve inen uzantılar. Koyu renkli kutucuklar PPN kolinerjik nöronların, direkt sinaptik bağlantı kurduğu alanları göstermektedir: SC (colliculus superior), IC (colliculus inferior), PF (nucleus parafascicularis), Rt (reticular thalamic nucleus), Ant (anterior thalamus), Striatum, SNc (substantia nigra pars compacta), VTA (ventral tegmental alan), STN (nucleus subthalamicus); açık renkli kutucuklar ise PPN kolinerjik nöronların görüldüğü ancak direkt sinaptik bir bağlantı kurmadığı alanları göstermektedir: Diğer thalamus alanları, SNr (substantia nigra pars reticularis), hipothalamus, amygdala. Kırmızı renkli kutucuklarda ise, PPN'nin inen liflerinin bağlantılı olduğu yapılar gösterilmiştir: PnO (nucleus pontis oralis), GiN (nucleus gigantocellularis), omurilik.[17]



Şekil 3: Yandaki şekilde kolinerjik beyinsapı topografik organizasyonu gösterilmiştir. PPN rostral alan nöronları (PPNr) tercihen, motor- ilişkili çevirimlerde SNc (substantia nigra pars compacta), dorsolateral striatum (DLS) ve intralaminar talamusu innerve eder. PPN kaudal bölüm nöronları (PPNc) ise hem motor, hem de limbik yapıları ve ilişkili diğer bölümlerin innervasyonunu sağlar. LDT: laterodorsal tegmental çekirdek.[6]

İnsanda, PPN ve LTDg (laterodorsal tegmental bölgeler)'de yaklaşık 20,000 kolinerjik nöron bulunur. Bu hücrelerin %30'u PPNc'de, %57'si PPNd'de, %13'ü ise LDTg'de bulunur.[18]

PPN, uyku kontrolünde önemlidir: Bu konuda iki durum tanımlanmaktadır: (i) orta beyin ve beyinsapı yapıları boyunca (örneğin locus coerules, nuclei raphe gibi..) bulunan pek çok nöron, davranışlar üzerinde farklı aktiviteler göstermektedir, (ii) bilateral eksitotoksik lezyonlar PPN fonksiyonlarını sınırlar, ancak ratlarda normal uyku paternlerini etkilemedikleri görülmüştür. PPN'yi davranışsal durumun benzersiz bir regülatörü ya da REM uykusu için 'ana anahtar' yerine uykuyu kontrol eden nöronların ve yapıların oluşturduğu ağın bir parçası olarak düşünmek gerekir.[1]

Lokomotor kontrol: PPN, mesensefalik lokomotor bölge (MLR) ile ilişkilidir. MLR, precollicular postmammillay transeksiyonu yapılmış hayvanlarda lokomasyonla ilgili olduğu öğrenilen bir beyin bölümüdür (morfolojik veya hodolojikten ziyade fonksiyonel olarak tanımlanır). Ancak, PPN'de tekrarlanan bilateral eksitotoksik lezyonlardan lokomotor aktivitenin etkilenmediği gösterilmiştir.[1]

Klinik tablolar ve patolojik durumlar

PPN, seçilmiş Parkinson hastalarında yürüyüş ve postürün geliştirilmesi için potansiyel bir beyin stimülasyon hedefi olarak son zamanlarda tanımlanmış bir çekirdektir.[7]

PPN'nin lateral bölümünden bir elektrot ile uyarılması, parestezi (medial lemniscus komşuluğu nedeniyle), ağrı duyusu ve/veya ısı duyarlılığının değişmesi (tractus spinotalamicus yakınlığı nedeniyle), veya vızıltılı ses (lemniscus lateralis komşuluğu nedeniyle) gibi bazı yan etkilerin oluşmasına neden olabilir.[7]

PPN makro-stimulasyon sırasında yapılacak nörolojik değerlendirmeler, ekstraoküler hareket muayenesi, çene ve yüz hareketleri, uyanıklık ölçümü seviyesi ve uğultu sesleri ve parestezi görünümüne odaklanabilir. PPN medioventral bölümünün fazla uyarılması, teorik olarak tractus rubrospinalisin nervus facialisin motor çekirdeğine ulaşmadan önce çapraz yapması ve benzer olarak tractus corticospinalis liflerinin etkilenmesi sebebiyle, kontralateral subjektif fasial-çekilme duyusu veya göz kırpılmasına neden olabilir.[7]

PPN'ye dorsalden olan stimülasyonun periakuaduktal gri maddeye doğru yayılması dorsal sınır komşuluklarına bağlı olarak, uyarını sıklığına bağlı olarak rahatsızlık hissi, anksiyete ve sıcaklık hissetme gibi klinik tablolara neden olabilir. Dorsal tarafa yerleştirilmiş bir elektrod, nervus trigeminusun nucleus mesencephalicusunun uyarılmasına bağlı olarak çene hareketlerine (öznel olarak çiğneme kaslarında çekilme hissi) neden olabilir. Locus caeruleusun noradrenerjik alanının uyarılması ise uyanıklık seviyelerinin nonspesifik olarak artmasına neden olabilir.[7] Oysa ki, ventral PAG stimülasyonu 25 ila 50 Hz uyarı frekanslarında hoş bir sıcaklık ve esenlik hissinin oluşmasıyla sonuçlanabilir.[38]

PPN medial sınırında meydana gelen makrostimülasyon, açıkça bir yan etkiye sebep olmaz. Fakat, PPN uyarımının motor davranış üzerindeki potansiyel faydalarının açıklanmasında bir parçası olabilir.[7] Mediolateral sınırında meydana gelecek makro stimulasyon sırasında göz muayenesine özel dikkat gösterilmelidir. Medial konumlandırılmış bir elektrodun etkisi nedeniyle uyarılmış tarafa doğru diplopi ve oküler sapma oluşabilir. Bazı hastalarda akımın okülomotor liflere yayılımından kaynaklanan osilopsi bildirilmiştir.[34,35,36] Bazı bilim adamları osilopsisin serebellar efferent liflere yayılmasının bir sonucu olabileceği hipotezini ileri sürmüşlerdir.[36] Superior serebellar pedunkül stimülasyonu, serebello-thalamo kortikal devresinin aktivasyonu ise lokomotion üzerindeki yararlı etkiye katkıda bulunabilir.[7]

Tablo 1. PPN bölgelerinin fonksiyonel haritası ve klinik. Dec SCP; decussatio pedunculus cerebellaris superior; SNc; substantia nigra pars compacta.[7]

Anatomik Bölge	Patoloji
Lemniscus lateralis	Vızıltılı ses
Tractus spinothalamicus	Ağrı & ısı
Lemniscus medialis	Parestezi
Periakuaduktal gri madde	Rahatsızlık/sıcaklık
Nuc. mesencephalicus nervi trigemini	Çene hareketleri
Locus caeruleus	Uyanıklık halinde olası değişiklikler
Fasiculus longitudinalis medialis & nucleus trochlearis	Okuler deviasyon, diplopi, oskilopsia
Tractus retrobulbaris	Göz kırpma, fasial çekilme
Substantia nigra pars compacta	Olası ruh hali değişiklileri

KAYNAKLAR

1. Winn, P. 2008. 'Experimental studies of pedunculopontine functions: Are they motor, sensory or integrative?', Parkinsonism and Rleted Disorders 14, Elsevier, 194-198.
2. Reese, N. B., Garcia- Rill, E., Skinner, D. 1995. 'The pedunculopontine nucleus- Auditory input, arousal and pathophysiology', Progress in Neurobiology 42: 105-133.
3. Winn, P. 2006. 'How best to consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies', Jour of Neurol Sci 248: 234- 250.
4. Hamani, C., Stone, S., Laxton, A., Lozano, A. M. 2007. 'The peunculopontine nucleus and movement disorders: Anatomy and the role for deepo brain stimulation.' Elsevier, Parkinsonizm and Related Disorders 13, 276-280.
5. Zrinzo, L., Zrinzo, L. V., Hariz, M. 2007. 'The peripeduncular nucleus: a novel target for deep brain stimulation?' Neuroreport., 18(12):1301-2.
6. Mena- Segovia, J., Bolam J. P. 2017. 'Rethinking the pedunculopontine nucleus: from cellular organization to function', Neuron 94, 7-18.
7. Fournier- Gosselin, M. P., Lipsman, N., Saint- Cyr, J. A., Hamani, C., Lozano, A. M. 2013. 'Regional anatomy of the pedunculopontine nucleus: relevance for deep brain stimulation.' Movement disorders, 28, 10: 1330-1336.
8. Pereira, E. A. C., Nandi, D., Jenkinson, N., Stein, J. F., Green, A. L. 2011. 'Pedunculopontine stimulation from primate to patient.', J Neural Transm 118: 1453- 1460.
9. Wang, H. L., Morales, M. 2009. 'Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat.' Eur. J. Neurosci. 29, 340- 358.
10. Matsumura, M. 2005. 'The pedunculopontine tegmental nucleus and experimental parkinsonism', J Neurol 252 [Suppl 4]: IV/5- IV/12.
11. Pahapill, P. A., Lozano, A. M., 2000. 'The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease.' Brain, 123: 1767- 1783.
12. Kobayashi, Y., Okada K. 2007. 'Reward prediction error computation in the pedunculopontine tegmental nucleus neurons', Ann. N. Y. Acad. Sci. 1104: 310-323.
13. Winn, P., Brown V. J., Inglis W. L. 1997. 'On the relationships between striatum and the pedinculopontine tegmental nucleus. Cri Rev Neurobiol 11: 241-261.
14. Mena- Segovia, J., Bolam J. P., Magill P. J. 2004. 'Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family?' Trends. Neurosci. 27: 565-588.
15. Gut, N. K., Winn, P. 2016. 'The pedunculopontine tegmental nucleus- a functional hypothesis from the comparative literature', Movement Disorder, Vol. 31, No: 5.

16. Dautan, D., Huerta- Ocampo, I., Witten, I. B., Deisseroth, K., Bolam, J. P., Gerdjikov, T., Mena- Segovia, J. 2014. 'A major external source of cholinergic innervation of the striatum and nucleus accumbens originates in the brainstem', J. Neurosci. 34, 4509-4518.
17. Mena- Segovia J., 'Cholinergic brainstem neurons modulate cortical gamma activity during slow ascillations.' J. Physiol. 586, 2947-2960.
18. Manaye, K. F., Zweig. R., Wu, D., Hersh L. B., De Lacalle, S., Saper, C. B., 1999. 'Qualification of cholinergic and select non- cholinergic mesopontine neuronal populations in the human brain.', Neuroscience, 89: 759-770.
19. Lavoie, B, Parent, A. 1994. 'Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods.', J. Comp. Neurol., 344: 210-231.
20. Shrink, E., Sidibe, M., Smith, Y. 1997. 'Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II. Topograpghy and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus.' J. Comp. Neurol, 382: 348- 363.
21. Parent, M., Levesque, M., Parent, A. 2001. 'Two types of projection neurons, in the internal pallidum of primates: single- axon tracing and three-dimensional reconstruction.', J. Comp. Neurol, 439: 162-175.
22. Matsumura, M., Nambu, A., Yamaji, Y., Watanabe, K., Imai, H., Inase, M. 2000. 'Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey.' Neuroscience 98: 97- 110.
23. Inglis W. L., Winn, P. 1995. ' The pedunculopontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation.', Prog. Neurobiol 47: 1-29.
24. Mileykovskiy, B. Y., Kiyashcenko, L. I., Kodama, T., Lai, Y Y., Siegel, J. M. 2000. 'Activation of pontine and medullary motor inhibitory regions reduces discharge in neurons located in the locus caeruleus and the anatomical equivalent of the midbrain locomotor region.', J. Neurosci. 20: 8851- 8858.
25. Hajnik, T., lAİ, y. Y., Siegel, J. M. 2000. 'Atonia related regions in the rodent pons and medulla.', J. Neurophysiol 84:1942- 1948.
26. Garcia-Rill, E., Skinner, R. D., Miyazato, H., Homma, Y. 2001. 'Pedunculopontine stimulation induces prolonged activation of pontine reticular neurons.', Neuroscience 104: 455-465.
27. Homma, Y., Skinner, R. D. Garcia- Rill, E. 2002.' Effects of pedunculopontine nucleus (PPN) stimulation on caudal pontine reticular formation (PnC) neurons in vitro.', J. Neurophysiol 87: 3033-3047.
28. Dautan, D., Souza, A. S., Huerta- Ocampo, I., Valencia, M., Assous, M., Witten, I. B., Deisseroth, K., Tepper, J. M., Bolam, J. P., Gerdjikov, T. V., Mena- Segovia, J. 2016. 'Segregated cholinergic transmission modulates dopamine neurons integrated in distinct functional circuits', Nat. Neurosci. 19, 1025-1033.
29. Pahapill PA, Lozano AM.2000. 'The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease'. Brain; 123(Pt 9):1767-1783.
30. Jenkinson N, Nandi D, Miall RC, Stein JF, Aziz TZ. 2004. 'Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey'. NeuroReport. 15: 2621-2624.
31. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, et al. 2005. 'Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease'. NeuroReport. 16:1877-1881
32. Hazrati LN, Parent A. 1992. 'Projection from the deep cerebellar nuclei to the pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey'. Brain Res.585:267-271.
33. Blomstedt P, Hariz MI, Lees A, et al. 2008. 'Acute severe depression induced by intraoperative stimulation of the substantia nigra: a case report'. Parkinsonism Relat Disord. 14:253-256.
34. Moro E, Hamani C, Poon YY, et al.2010. 'Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease'. Brain. 133: 215-224.
35. Ferraye MU, Gerardin P, Debu B, et al. 2009. 'Pedunculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia. J Neurol Neurosurg Psychiatry'.80: 228-231.
36. Jenkinson N, Brittain JS, Hicks SL, Kennard C, Aziz TZ. 2012. 'On the origin of oscillopsia during pedunculopontine stimulation'. Stereotact Funct Neurosurg. 90: 124-129.
37. Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. 2003. 'Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction'. Neuroscience. 119:293-308.
38. Rezai AR, Lozano AM. 2002. 'Deep brain stimulation for chronic pain'. In: Burchiel KJ, ed. Surgical Management of Pain. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. 565-576.

36

Pretektal Nukleus

Emel Ulupınar

Giriş ve sınıflandırma

Beyinsapında asendan ve desendan olarak seyreden aksonal liflerin aralarında, kranial sinir ve retiküler formasyon nukleuslarına ek olarak, sensorimotor entegrasyonda kritik rol oynayan hücre toplulukları bulunmaktadır. Bunlar arasında mesencephalon bölgesinde yer alan nöronlardan bazıları görsel sistemden gelen bilgileri, özellikle baş hareket halindeyken, vestibular sistemden ve kas-iskelet sisteminden gelen proprioseptif bilgilerle birlikte değerlendirerek bakış sisteminin kontrolünde görev alırlar.

Bakış sisteminin temel amacı, görme keskinliğinin en fazla olduğu yer olan foveayı bakılacak objeye yönlendirmek ve hedefte tutulmasını sağlamaktır. Bu amaca hizmet eden ve foveanın hedefte kalmasına yardımcı olan farklı nöronal kontrol sistemleri bulunur. Örneğin vestibulo-oküler hareketler, vestibular sistemden gelen sinyaller aracılığıyla yönlendirilerek, kısa baş hareketleri esnasında görüntünün retinada sabitlenmesini sağlarken; optokinetik hareketler, görsel uyaranlarla yönlendirilen sürekli baş rotasyonu sırasında görüntünün sabitlenmesini sağlar. Sabit durumdaki bir objenin incelenebilmesi için fiksasyon sistemi devreye girerek, sabit bakış esnasında gözlerin hareketinin önlenmesi için göz hareketleri aktif olarak baskılanır.

Öte yandan sakkad adı verilen göz hareketleri ile göz olabildiğince hızlı bir şekilde hareket ettirilerek, fovea süratle periferdeki görsel hedefe yönlendirilir. Bağlama (verjans) hareketlerinin amacı ise gözleri zıt yönlerde hareket ettirerek görüntünün her iki foveaya da yerleştirilebilmesini sağlamaktır. Verjans hareketleri dışındaki tüm hareketler konjuge yani uyumlu bir şekilde, her iki gözde aynı yönde ve aynı miktarda gerçekleştirilir. Bağlama hareketlerinde ise bu uyum yoktur ve gözler diskonjuge yani ayrık bir şekilde farklı yönlerde ve bazen de farklı miktarlarda hareket ettirilir. Ayrık yani birleşmemiş hareketler sayesinde, odaklanılan bir objenin her iki retinada aynı yerde olması sağlanır. Böylece retinadaki görüntünün hafif farklı pozisyonlarından (retinal disparite) yararlanılarak derinlik duyumu oluşturulur. Düzgün takip ve sakkadik göz hareketlerini sağlayan motor devreler beyinsapında

bulunur. Bu sistemler sayesinde her iki gözün hareketleri birleştirilirken, bağlama sistemi de gözlerin farklı hareketini sağlamaya yönelik işlevler üstlenir. Böylece yakındaki bir objeye bakarken gözlerde konverjans (birbirine doğru rotasyon), uzaktaki bir objeye bakarken ise diverjans gerçekleşir. Yakına bakma sırasında her iki medial rektus kasının tonusu arttırılırken, lateral rektus kaslarının tonusu azaltılır. Uzağa bakarken de bunun tersi yapılır.

Herhangi bir anda, tüm görsel dünya retinada odaklanmış durumda değildir. Yakın bir objeye baktığımızda uzaktaki objeler bulanık görünür. Aksine uzaktaki bir objeye baktığımızda da yakındakiler bulanıktır. Bakış farklı uzaklıktaki objelerde gezindiğinde, ilgi duyulan objeye odaklanılması gerekir. Silier kasların lensin kırıcılığını değiştirerek odaklanmayı sağlamak üzere gerçekleştirdikleri bu hareketlere akomodasyon adı verilir. Akomodasyon ve bağlama hareketleri yakından ilişkilidir; bulanıklık akomodasyonu tetikler ve akomodasyon yapıldığında da gözlerde aynı zamanda bağlanma oluşur. Bu esnada pupiller geçici olarak daralarak odaklanma alanının derinliği arttırılır. Böylece akomodasyon, bağlanma ve pupiler konstriksiyon birlikte "yakın cevabı" oluşturulur. Yakın cevabın oluşturulmasında görev alan nöronlar mesencephalondaki okülomotor nukleuslar bölgesinde bulunurlar. Area pretectalis adı verilen bölgedeki nöronların bağlama, akomodasyon ve pupil refleksleri esnasında deşarj oldukları gösterilmiştir.

Colliculus superiorun rostral kısmındaki pretektal alanda bulunan nuclei pretectalis, oküler motor sistemin organizasyonunda önemli işlevlere sahip olan farklı hücre topluluklarından oluşur. Bu nukleuslardaki nöronlardan bir kısmı retinal ganglion hücrelerinden tractus opticus yoluyla girdi alır ve bilateral olarak okülomotor sinirin parasempatik nukleus olan Edinger-Westphal çekirdeğine yansıyarak; pupiller ışık refleksi yolu için bir röle istasyonu olarak görev yaparlar.

Hücresel mimari özelliklerine ve liflerinin projekte oldukları bölgelere göre memelilerdeki pretektal nukleus kompleksinde yer alan çekirdekler ilk kez Rose tarafından tanımlanmıştır.[1] Bu klasik tanımlamaya göre pretektal nukleus kompleksi içerisinde; anterior pretektal nukleus (APN), posterior pretektal nukleus (PPN), medial pretektal nukleus (MPN), pretektal olivar nukleus (PON) ve nucleus optic tractus (NOT) olmak üzere beş farklı hücre topluluğu bulunmaktadır. Bunlardan dördü (PON, NOT, MPN ve PPN) görsel fonksiyonlarda rol oynarken, anterior grup nukleuslara (APN) retinadan giriş yok denecek kadar azdır. Artan sayıda davranışsal ve elektrofizyolojik çalışmalarla da desteklendiği üzere, APN duyusal işlevlerle ilişkili alanlara sahip olduğu için bu çekirdek esasen somatosensoriyel verilerin işlenmesinde görev almaktadır.

Pretektal alandaki nukleuslara gelen retinal projeksiyonlar, şimdiye dek yirmiden fazla memeli türünde incelenmiştir. Erken dönem çalışmalarında enükleasyon (göz küresinin tamamen çıkarılması) yapılmış retinal hücrelerde anterograd dejenerasyon tekniği kullanılırken, daha sonraki çalışmalarda intravitreal injeksiyonlarla anterograd ve retrograd izleme teknikleri kombine edilerek kullanılmıştır. Bu işaretlemeler sonucunda pretektal alana gelen aksonların en yoğun şekilde NOT ve PON nukleuslarında ve genellikle bilateral olarak sonlandığı gösterilmiştir.[2] Oysa kemirgenlerde yapılan ilk çalışmalarda, bu çekirdeklere gelen retinal projeksiyonların ağırlıklı olarak kontralateral taraftan geldiği gösterilmiştir.[3] Kedilerde de orta derecede ipsilateral bileşenler olduğu gözlenmiştir.[4]

1. Nukleus Optik Traktus (NOT)

Optik traktusun çekirdeği pretektal alandan alınan rostro-kaudal kesitlerde diğer çekirdekler gibi her seviyede net olarak görülemeyebilir. Önceleri bu çekirdek ve hemen lateralinde yer alan dorsal terminal çekirdeğin anatomik ve fonksiyonel açıdan birlikte bir nukleus kompleksi oluşturduğu düşünülmüşse de, günümüzde bağlantıları bakımından bunların ayrı birer nukleus oldukları kabul edilmiştir. NOT, brachium colliculus superiorun içerisinde yer alan ve bu yolla retinadan doğrudan girdi alan pretektal bir çekirdektir. Oysa dorsal terminal nukleus, retinadan aksesuar optik yol aracılığıyla girdi alan mezensefalik bir nukleusdur.

Birçok memeli türünde retrograd yolla yapılan aksonal takip çalışmalarında, pretektal nukleuslara projekte olan retinal ganglion hücrelerinin morfolojik özellikleri, oldukça ince olan aksonal projeksi-

yonları nedeniyle boyaların hücre gövdesini tamamen doldurmasındaki güçlüklere rağmen, oldukça net olarak betimlenmiştir.[5] Kedilerde pretektal projeksiyonlara sahip retinal ganglion hücreleri tüm popülasyonunun sadece küçük bir yüzdesini (%1-6) temsil etmektedir.[6] Maymunlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.[7,8] Maymunlarda oldukça geniş bir dendritik dallanma paterni gösteren bu hücreler, koni ve basil hücrelerinden gelen inputları algılarken, aynı zamanda intrinsik olarak da ikinci bir fotoreseptif sistemine daha sahiptirler.

Memelilerdeki bu yeni bir fotoreseptif sistemin sirkadyen ritmin işlevlerine aracılık ettiği bir süredir bilinmektedir.[9] Örneğin tam körlüğü olan insanlarda yapılan çalışmalarda, ışık uyaranı ile sirkadyen ritmin oluşturulabileceği gösterilmiştir.[10] Bu cevabın hangi hücreler aracılığıyla ve nasıl oluşturulduğu henüz aydınlatılmaya başlanmıştır. Tüm koni ve basil hücreleri yok edilmiş transgenik farelerde yapılan bir çalışmada normal sirkadyen ritim davranışlarının sergilendiği[11] ve pupiller cevap oluştuğu gösterilmiştir.[12] Ayrıca in situ hibridizasyon tekniği kullanılarak bu hücrelerde melanopsin adı verilen bir fotopigmentin varlığı da gösterilmiştir.[13] Daha sonraki çalışmalar melanopsin içeren retinal ganglion hücrelerinin, suprakiazmatik nukleusla birlikte PON'a projekte olan özgün bir hücre grubu olduğunu ortaya çıkarmıştır.[14,15] Elektrofizyolojik çalışmalarda da retinanın iç tabakalarındaki koni ve basil hücrelerinden kaynaklanan uyaranlar farmakolojik olarak bloke edildiğinde, retinal ganglion hücrelerinin sadece yüksek parlaklıktaki ışığa cevap verdiği ve ışık adaptasyon yanıtının büyük ölçüde azaldığı gösterilmiştir.[16] Tüm bu çalışmalar NOT nöronlarının hem pasif hareketler ve hem de ışıklı ortamdaki aktif hareketler esnasında bakışın stabilizasyonunda önemli görevler üstlenen spesifik bir nöron topluluğu olduğunu göstermektedir.

Afferent ve efferent bağlantıları:

NOT'da lokalize olan nöronlar retinal afferentlere ek olarak, mesencephalondan, ventral thalamusdan ve korteksden önemli düzeyde girdiler alır. Aynı zamanda kontralateral NOT ile de karşılıklı bağlantılara sahiptir.[17-21]

Korteksden gelen girdiler primer görme korteksinden, frontal ve suplementer göz sahalarından, parietal korteksdeki okülomotor sistemle ilgili sahalardan ve sulcus temporalis superior civarındaki hareketle ilgili bölgelerden kaynaklanır.[22] Bu kortikal girdilerin sayısı ve çeşitliliğine baz alındığında, PON nöronlarınıon düzgün takip (smooth pursuit) ve optokinetik tepkilerle ilgili göz hareketlerinin oluşumundan rol aldığı söylenebilir. Thalamusdan gelen girdiler esasen birçok GABAerjik nöron içeren ipsilateral ventral lateral genikulat nukleusdan (LGNv) kaynaklanır.[23] Bu bölge primatlarda pregenikulat çekirdeğin bulunduğu bölgeye karşılık gelir. Nucleus pregeniculatus sakkadik, düzgün takip, optokinetik nistagmus ve diğer okülomotor hareketler sırasında aktive olan ve aydınlatmaya duyarlı (luminans-sensitif) hücrelerden oluşan bir bölgedir.[24] PON nöronlarına thalamusun bu bölgelerinden gelen uyaranlar kuvvetli inhibitör etki gösterirler. Mesencephalondan gelen girdilerin ise büyük bir kısmı ipsilateral colliculus superiorun yüzeyel tabakalarından kaynaklanır.

NOT nöronlarının beyinsapının medulla oblongata, pons ve mesencephalon bölümlerindeki birçok bölgeye efferent projeksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. Bunlardan en iyi kanıtlanmış olanları; aksesuar optik sistem, colliculus superior, oculomotor nukleusun somatik ve visseral alt bölümleri, pontin çekirdekler, nucleus olivaris inferior, medial vestibular nukleus ve nucleus prepositus hypoglossi bölgelerinde sonlanmaktadır.[21,25,26]

Aksesuar optik sistem; medial, lateral ve dorsal terminal nukleuslardan oluşan ve NOT'un en lateral kısmındaki bir uzantısı gibidir. Mesencephalonda subtantia nigranın hemen dorsalinde ve nucleus ruberin lateralinde lokalizedir. Retinadan kaynaklanan ve "transpeduncüler traktus" olarak adlandırılan ayrı bir grup lif, colliculus superiorun anterior yüzeyinden seyrederek, brachium colliculus superiorun üzerinden ve corpus geniculatum medialenin arkasından geçtikten sonra, serebral pedunkulun medial kenarından beyinsapına girerek bu terminal nukleuslarda sonlanmaktadır. NOT ile ipislateral medial ve lateral terminal nukleuslar arasında karşılıklı bağlantılar mevcuttur.[19,20] Özellikle kedilerde ve tavşanlarda medial ve lateral terminal nukleuslar görme alanındaki vertikal hareketlere karşı duyarlıdır

ve vertikal optokinetik nistagmus oluşmasında rol oynarlar. Bu nedenle NOT nöronlarından kaynaklı güçlü GABAerjik projeksiyonlar, bu hareketlerin inhibisyonunda görev alır. Öte yandan dorsal terminal nukleuslar, NOT nöronları ile birlikte optokinetik nistagmusun yavaş fazının oluşturulmasından sorumludur. NOT'dan nucleus olivaris inferior aracılığıyla cerebelluma (flocculus bölgesine) ulaşan tırmanıcı lifler, baş-göz-vücut hareketleri esnasında bakışın stabilizasyonunda görev alırlar.

NOT'un asendan efferent projeksiyonları başlıca thalamusun intralaminar nukleusu, dorsal LGN, ventral talamik çekirdekve pulvinar dahil diğer talamik bölgelerde sonlanmaktadır. Bu GABAerjik lifler LGN'den kaynaklanan projeksiyonlar üzerinde inhibisyona neden olmaktadır.[27] Bununla birlikte bazı NOT nöronları da LGN'deki GABAerjik internöronlarla sinaptik bağlantılar kurmaktadır. Bu durumda LGN projeksiyon nöronlarında disinhibisyon (inhibisyonun inhibisyonu) meydana gelmektedir. Nitekim kedilerde LGN nöronlarının çoğunda sakkadlar esnasında eksitasyon meydana gelmektedir ve pretektumun farmakolojik ajanlarla bloke edilmesi bu etkiyi geri döndürmektedir.[28]

Patolojik durumlar:

NOT'un elektriksel uyarımı nistagmusa neden olur. NOT ve dorsal terminal çekirdekte eksitotoksik ajanlarla oluşturulan lezyonlar, yatay optokinetik nistagmusun yavaş fazını azaltır veya ortadan kaldırır. Bu durumda özellikle ışıkta yapılan aktif hareketler sırasında boşluktaki bakışların stabilizasyonu güçleşir. Lezyon çalışmaları bu nukleusun aynı zamanda yavaş takip

hareketleri ve yatay vestibulo-oküler refleksin adaptasyonunda da rol aldığını göstermiştir. NOT nöronlarının bir GABA agonisti olan muscimol uygulaması ile tek taraflı olarak bloke edilmesi durumunda, enjeksiyon tarafına doğru yapılan düzgün takip hareketleri %50 oranında azalır.[29]

2. Pretektal Olivar Nukleus (PON)

Maymunlarda Edinger-Westphal nukleusuna gelen afferentleri işaretlemek üzere yapılan retrograd boyamalarda, bu liflerin neredeyse tamamının enjeksiyon bölgesinin kontralateral tarafında yerleşim gösteren pretektal olivar nukleustan (PON) kaynaklandığı gösterilmiştir.[30] Boyaların intravitreal olarak enjekte edilmesiyle gerçekleştirilen anterograd işaretlemeler ise PON da dahil olmak üzere, tüm pretektal çekirdeklerin boyanmasıyla, yani retinadan lif aldıklarının gösterilmesiyle, sonuçlanmıştır. PON'da sonlanan liflerin kapladıkları alan, boyanın retinadan veya Edinger-Westphal nukleusundan enjekte edilmesi durumunda birbirleriyle tamamen örtüşme göstermektedir. Böylece primatlarda, retinadan pretektumda gelen hücrelerden Edinger-Westphal nukleusuna doğrudan projeksiyonlar olduğu ve bunun da sadece PON'daki nöronlardan kaynaklandığı ortaya çıkarılmıştır.

PON'da yer alan luminans nöronları pupiller ışık refleksinin afferent kolunu oluşturmak üzere retinadan doğrudan uyarı alan nöronlardır. Bu nöronlar, retinanın illüminasyonuna cevaben geçici bir aktivite patlamasını takiben devamlılık arz eden tonik bir aktivite sergiler. Primatlarda, retinadaki aydınlanmanın artışıyla orantılı olarak artan tonik ateşleme düzeyleri ile karakterize edilirler.[31] PON nöronları bilateral olarak Edinger-Westphal nukleusundaki preganglionik parasempatik nöronlara projekte olurlar. Preganlionik nöronların aksonları III. kranial sinir olan nervus oculomotorius aracılığıyla ganglion ciliareye gider. Bu ganglion, pupiller sfinkterin düz kaslarını innerve eden postganglionik nöronlar içerir (pupilleri dilate eden radyal iris kasları ise sempatik liflerle inerve edilir). PON nöronları arasındaki karşılıklı bağlantılar sayesinde bir göze gelen ışık, o gözdeki (direkt) ve diğer gözdeki (konsensuel) pupilin küçülmesine (miyozis) neden olur.

Deneysel olarak PON nöronlarının elektriksel uyarımı kısa latanslarla pupiller konstriksiyona neden olur ve lezyonları da pupillomotor fonksiyonlarda defisit oluşturur.[32,33] PON'daki bilateral luminans nöronlarının %40'ı, ister kontralateral ister ipsilateral olsun uyaranlara iyi bir seviyede tepki verirler. Yaklaşık %30'u yalnızca kontralateral yarı alana sunulan uyaranlara yanıt verir. Geriye kalanları ise öncelikle fiksasyon noktasına ya da yakınındaki alana sunulan uyaranlara yanıt verdikleri için makular nöronlar olarak adlandırılırlar. Bu sonuçlar, PON içindeki luminans nöronlarının pupiller ışık refleksine aracılık ettiğine güçlü veri sağlamaktadır.

Afferent ve efferent bağlantıları:

PON nöronları retinal afferentlerine ek olarak, korteks, ventral thalamus ve mesencephalondan önemli düzeyde girdiler alır. Erken dönemlerde yapılan çok sayıda çalışmalarda, hem primer görsel korteksden hem de diğer görsel alanlardan PON'a gelen ipsilateral projeksiyonlar tanımlanmıştır.[34-37] Ayrıca, daha az olmakla birlikte frontal ve suplementer göz alanlarından da ipsilateral projeksiyonlar aldığı gösterilmiştir.[38,39]

PON, ventral thalamusdan, özellikle LGNv'den, bilateral olarak girdiler alır. Ek olarak, NOT nöronlarına benzer şekilde, intergenikulat alandan da GABAerjik girdiler alır. Bu bölge sirkadiyen görsel sistemin önemli bir bileşeni olarak kabul edilir.[23] Her iki talamik bölgeden gelen güçlü GABAerjik uyaranlar, PON nöronları üzerinde inhibitör etkilere sahiptir. PON nöronları daha zayıf olarak colliculus superiorun yüzeyel laminalarından ve lateral terminal nukleusdan uyaran alırlar.[40] Bu bağlantılar özellikle hedef ve arka zeminin her ikisinin de hareket halinde olduğu durumlarda gözün hangisine odaklanacağının belirlenmesinde rol oynar.

PON nöronlarının da NOT'a benzer şekilde medulla oblongata, pons ve mesencephalona efferent projeksiyonları olmakla birlikte, pupiller ışık refleksindeki kritik rolü nedeniyle en fazla Edinger-Westphal nukleusuna olan projeksiyonları üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Aynı zamanda, lateral terminal nukleus ve fasial sinir nukleusuna giden projeksiyonları da iyi tanımlanmıştır.[41] Fasial sinirin nukleusu orbicularis oculi kasını innerve eden motor nöronlar içerdiği için, bu projeksiyonlar ışık uyaranlı göz kırpma refleksinde rol oynar.

PON'un thalamus ve hypothalamusdaki bazı özel bölgelere projeksiyonları vardır. Talamik projeksiyonları LGNd, pulvinar, lateral dorsal talamik nukleus ve intralaminar çekirdekleri içerir.[42] Daha öncede belirtildiği üzere, PON nöronları ile pregenikulat ve LGNv nöronları arasındaki projeksiyonlar karşılıklıdır.[43] Özellikle pregenikulat nukleusun ipsilateral olarak nucleus prepositus hypoglossiye göndermiş olduğu projeksiyonlar nedeniyle bu bağlantılar vertikal bakışın kontrolünde önemli rol oynar.

Hypothalamusa giden efferent lifler ise ağırlıklı olarak suprakiazmatik nukleusu hedef alır.[44,45] Bu çekirdek aynı zamanda retinal ganglion hücrelerinden ve talamik intergenikulat nöronlardan da doğrudan girdi alır. Böylece memelilerde sirkadiyen ritimlerin nöral kontrolü, çoklu kontrol noktalarına sahip, yaygın olarak dağıtılmış bir ağ tarafından düzenlenmiş olur. Her üç bölgeye de retinal input esas olarak melanopsin eksprese eden retinal ganglion hücrelerinden gelir. Bu hücreler intrinsik-fotosensitif hücreler olduğu için içsel olarak ışığa duyarlıdır. Ancak ek olarak koni ve çubuk hücrelerinden de bipolar ve amakrin hücreler aracılığıyla uyaranlar alırlar.[46] Dolayısıyla biyolojik saate bağlı olarak pupil açıklığının ayarlanmasında PON nöronları retinal ganglion hücreleri üzerinden indirekt olarak kontrol sağlar. Daha önce yapılan araştırmalarda, PON nöronlarının pupillar ışık refleksindeki rolleri üzerine yoğunlaşıldığı için, tarif edilen bu ve diğer potansiyel bağlantıları göz ardı edilmiştir. PON luminans nöronlarının birçok farklı merkezle yapmış olduğu kompleks bağlantıları nedeniyle, homojen fonksiyonlara sahip bir çekirdek olmadığı ve uyanıklık durumuyla da yakından alakalı işlevlere de sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Patolojik durumlar:

Pupil refleksleri klinik açıdan önem taşır. Örneğin; sol göze gelen ışık sağ gözde yanıt oluşturur, sol gözde direk yanıt oluşturmaz ise; sol gözde refleksin afferent yolunun (optik sinir) sağlam, ancak efferent yolunda (okulomotor sinir) lezyon olduğu düşünülür. Optik sinir tek taraflı hasara uğradığında ise diğer gözden yanıt alınamaz. İki gözden de beklenen yanıt alındığında refleks yolun sağlam olduğu düşünülür. Komadaki hastalarda pupil refleksi yokluğu mesencephalon seviyesindeki hasarı gösterir.

İnsanlarda, görsel korteks lezyonları, muhtemelen pretektal projeksiyonları etkileyerek, pupiller hipokineziye neden olabilir.[47] Ayrıca, gyrus prelunatus ve rostral inferior temporal korteks gibi PON'a projeksiyonları olan bölgelerde lokalize olan lezyonların da anizokori (pupil çaplarında farklılık olma-

sı) ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Pretektal lezyon oluşturulan deneysel çalışmalarda uykunun REM dönemiyle ilgili bozukluklar olduğu da saptanmıştır.

3. Anterior Pretektal Nukleus (APN)

Pretektal nukleus kompleksinin anterolateral sınırında yer alan APN, thalamusun medial medullar laminasının iç kısmında bulunur. Rostro-kaudal eksende habenula seviyesinden başlayarak, rostral ucunda colliculus superiora kadar uzanır. Colliculus superiora benzer şekilde pretektal nukleus kompleksi içerisindeki "görsel olmayan" bir alt bölge şeklindedir. Anterior pretektal nukleus (APN)'da sonlanan akson terminalleri retinal lif içermez ve ağırlıklı olarak olarak nosisepsiyon ve sensorimotor fonksiyonlarla ilişkilidir.[48,49] APN yapmış olduğu bağlantılarına göre rostral ve kaudal kutup olmak üzere üzere iki kısma ayrılır. Rostral kutup da kendi içinde dorsal pars kompakta ve ventral pars retikülata adı verilen bölümleri içerir. Pars kompakta, esas olarak retinal olmayan görsel sistemlerden girdi alırken[50]; pars reticulata ve rostral kutup, columna dorsalis çekirdeklerinden,[51] trigeminal çekirdeklerden[52] ve primer duyusal korteksden[53,54] girdiler alır. Serebellar aksonların da APN'nin çeşitli bölümlerine yoğun olarak projekte olduğu gösterilmiştir.[55-57] Hem derin serebellar çekirdeklerden, hem de primer duyu korteksinden gelen aksonların APN'nin ventral kısmında yapmış olduğu yoğun sinapslar nedeniyle bu bölge, dorsal talamik kompleks dışındaki, diğer bir serebello-serebral konverjans alanı olarak tanımlanmaktadır. APN'den kaynaklanan efferent projeksiyonlar da benzer şekilde hem thalamusun posteromedial nukleusu üzerinden ilgili kortikal sahalara[58] hem de bazal ganglionlar gibi diğer subkortikal motor bölgelere, retiküler formasyon nukleuslarına ve ventral omuriliğe giderler.[59,60] APN ile birlikte zona incerta ve colliculus superiordan kaynaklanan projeksiyonlar da benzer sonlanma alanlarına sahiptir. Böylece, bu tür bağlantılar prensip olarak, sensorimotor sistemin çeşitli seviyeleri boyunca ekstra-talamik entegrasyonda görev alırlar.

APN'nin kısa ve düşük yoğunluklu elektriksel veya kimyasal uyarımı, hem anestezi uygulanmış hem de uygulanmamış deney hayvanlarda kuyruk çekme, formalin uygulama veya pençe basıncı gibi ağrılı uyaranlarla yapılan testlerde anti-nosisepsiyona neden olur. Bu inhibisyon nalokson (alfa-adrenoseptör antagonistleri ve muskarinik kolinerjik reseptör antagonistleri) uygulamasıyla zayıflatılabilir. APN stimülasyonu ayrıca diş pulpası uyarımıyla oluşan çene açma refleksinde de kısa bir inhibisyonuna neden olur. Periferal ağrılı uyaranların APN'deki metabolik aktivitede artışa yol açtığı gösterilmiştir.

APN'sine elektrod yerleştirilen hayvanlarla yapılan davranış deneylerinde; hayvanların ventromedial hypothalamusun uyarılmasıyla yoluyla oluşturulan olumsuz ve otonomik etkileri bertaraf edebilmek için kendilerine elektriksel stimülasyon uyguladıkları gözlenmiştir.[43] APN stimülasyonunun antinosiseptif etkilerinin bir kısmı, omuriliğin arka boynuzuna inen projeksiyon nöronlarının inhibisyonuna bağlıdır. Özellikle de arka boynuzun derin laminalarında yer alan multireseptif nöronların APN stimülasyonu ile inhibe edildiği gösterilmiştir. Tam tersine, yoğun kutanöz uyaranlara cevap veren yüzeysel projeksiyon nöronları APN stimülasyonu ile eksite edilmektedir.

APN, dorsal kolondaki yolak aracılığıyla düşük-eşikli afferentlerden ve dorsolateral funiculus boyunca uzanan yüzeysel hücrelerden de yüksek-eşikli eksitatör uyarılar alır. Columna dorsalisdeki eksitatör giriş, burada seyreden liflerin uyarımı ile aktive olan spinal projeksiyon nöronlarının uzunsüreli inhibisyonuna katkıda bulunabilir. Bu çıkan yollardaki eksitasyon aynı zamanda APN'den inen inhibisyonun uzun-süreli olarak aktivasyonu bakımından önemlidir.

Hareketin kontrolündeki temel ilkelerden biri, çevrenin mevcut durumunu değerlendirmeye yarayan duyusal girdileri kullanarak motor programların yönlendirilmesidir. Sensorimotor entegrasyon devresinde en iyi çalışılan hayvan modellerinden biri kemirgenlerin bıyık sistemidir. Bu sistemi kullanarak yapılan araştırmalarda, duyusal girdilerin iyi planlanmış motor çıktılara dönüştürülmesini destekleyen bazı anatomik bağlantılar tanımlanmıştır.[62] Kemirgenlerin bıyık sistemde, primer dokunsal bilgi trigeminal sinir aracılığıyla beyinsapındaki trigeminal nukleuslara iletilir. Bu nukleuslardan kaynaklanan projeksiyonlar thalamusun röle istasyonlarından barrel kortekse (kemirgenlerdeki primer somatosensoriyel kortikal alan) iletilmeden önce beyinsapındaki nucleus olivaris inferior, nuclei

pontinus, colliculus superior, zona incerta ve anterior pretektal nukleus gibi sensorimotor sistemlerle ilgili bazı yapılara da bilgi aktarırlar. Bu yapılardan özellikle anterior pretektal nukleus (APN) ve zona incerta duyusal geri bildirim sistemleri ile serebellar çıktıları bir araya getirme potansiyeli taşıyan merkezlerdir. Zona incerta ve APN arasındaki karşılıklı bağlantılarına ek olarak aynı zamanda primer motor ve primer duyu korteksleriyle de bağlantı halindedir.[63-66] Yine zona incerta, APN ve colliculus superiorun ventral omurilik, retiküler nukleuslar ve bazal ganglionlar gibi diğer subkortikal motor bölgelerle olan bağlantıları, thalamus dışı serebello-serebral entegrasyon sonuçlarının, prensip olarak, sensorimotor sisteminin çeşitli seviyelerindeki merkezlerine dağıtıldığının kanıtlarıdır.[67]

4. Posterior Pretektal Nukleus (PPN)

Kedilerde iyontoforez kullanılarak nucleus olivaris inferior kompleksine enjekte edilen horseradish peroksidaz (HRP) ile yapılan retrograd işaretlemelerde, özellikle dorsal aksesuar olivar nukleus bölgesine yapılan enjeksiyonların ipsilateral posterior pretektal nukleusun (PPN) kaudal kutbunda yoğun bir nöronal etiketleme ile sonuçlandığını göstermiştir.[68] Enjeksiyon bölgesi daha rostral kısımlara kaydırıldığında, PPN bölgesinin daha az boyandığı, bunun yerine fasciculus longitudinalis medialis ile ilişkili nukleuslardan olan Cajal'ın interstisyel nukleusu, Darkschewitsch çekirdeği (diencephalon ile mesencephalonun bileşke bölgesinde commissura posteriorda yer alır) ve Edinger-Westphal nukleusunun boyandığı gözlenmiştir. PPN ile nucleus olivaris inferior kompleksi arasındaki bu direkt projeksiyonların, göz-vücut koordinasyonu için hızlı zamanlama gerektiren hareketlerinin oluşturulmasında rol görev aldığını düşündürtmektedir.

Memeli beyninin en temel görevlerinden birisi duyusal bilgileri vücudun mevcut durumu ile bütünleştirerek oluşturulacak motor cevabı planlamaktır. Primer duysal bilgi farklı çıkan yollar izleyerek cerebellum ve thalamus gibi, aynı zamanda motor sistemin de önemli bir bileşeni olan, entegrasyon merkezlerine iletilir. Beynin sensorimotor sistemi hiyerarşik bir organizasyona sahiptir. Bu organizasyonda alt ve üst merkezler arasındaki seviyede yer alan colliculus superior veya nucleus ruber gibi beyinsapı oluşumları asendan duysal bilgiler ile desendan motor programlar arasında önemli bütünleştirici görevler üstlenirler. Beyinsapındaki bu gibi yapıların stratejik pozisyonları ve beynin spesifik bölgeleriyle yapmış olduğu bağlantılar sayesinde, değişen her türlü çevresel duruma karşı uygun olan bir cevap geliştirilebilir.[69]

5. Medial Pretektal Nukleus (MPN)

Pretektal nukleus kompleksinin anteromedial kısmında ve commissura posteriorun dorsalinde yer alan küçük bir çekirdektir. Ventriküle yakın olan rostral ucu pial yüzeyin hemen altında seyreder ve içerisindeki hücreler dar bir alanda sıkıca paketlenmiş olarak bulunurlar. Bu çekirdeğin bağlantıları üzerinde fazla detaylı bir çalışma yapılmamış olmakla beraber, pretektal kompleks nukleusları arasında, cerebelluma ve kranial sinirlere dolaylı olarak yansıyan projeksiyonları nedeniyle, okülomotor reflekslerin düzenlenmesine aracılık eden bir hücre topluluğu olduğu düşünülmektedir.[70] NOT, PPN ve MPN nöronlarının hepsi Darkschewitsch çekirdeğine projekte olmaktadır. Commissura posteriorun nukleusu, Cajal'ın interstisyel çekirdeği ve Darkschewitsch çekirdeği aksesuar oculomotor çekirdekleri oluştururlar. Bu nöronlar vertikal ve rotasyonel göz hareketlerinin kontrolüne aracılık ederler. Darkschewitsch çekirdeğinde bulunan ve çoğunluğunu multipolar tipteki nöronların oluşturduğu hücrelerin histolojik özellikleri retiküler formasyon nöronlarının karakteristik özelliklerine benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, bu gruptaki nöronlar mesencephalonun merkezi gri cevheri içerisinde retiküler bir projeksiyon nöron topluluğu olarak da düşünülebilir.[71]

KAYNAKLAR

1. Rose JE. The thalamus of the sheep: cellular and fibrous structure and comparison with pig, rabbit and cat. J Comp Neurol. 1942;77(3):469-523.
2. Hutchins B, Weber JT. The pretectal complex of the monkey: a reinvestigation of the morphology and retinal terminations. J Comp Neurol. 1985;232(4):425-42.
3. Scalia F, Arango V. Topographic organization of the projections of the retina to the pretectal region in the rat. J Comp Neurol. 1979;186(2):271-92.
4. Hutchins B. Evidence for a direct retinal projection to the anterior pretectal nucleus in the cat. Brain Res. 1991;561(1):169-73.
5. Gamlin PD. The pretectum: connections and oculomotor-related roles. Progress in Brain Research. 2006;151:379-405.
6. Ballas I, Hoffmann KP, Wagner HJ. Retinal projection to the nucleus of the optic tract in the cat as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. Neurosci Letters. 1981; 26(3):197-202.
7. Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Yau KW, Gamlin PD. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. Nature. 2005;433(7027):749.
8. Dacey DM, Peterson BB, Robinson FR, Gamlin PD. Fireworks in the primate retina: in vitro photodynamics reveals diverse LGN-projecting ganglion cell types. Neuron. 2003;37(1):15-27.
9. Takahashi JS, DeCoursey PJ, Bauman L, Menaker M. Spectral sensitivity of a novel photoreceptive system mediating entrainment of mammalian circadian rhythms. Nature. 1984;308(5955):186.
10. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, Klein T, Rizzo JF. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. New England J Med. 1995;332(1):6-11.
11. Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Muñoz M, David-Gray Z, Foster R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. Science. 1999;284(5413):502-4.
12. Lucas RJ, Douglas RH, Foster RG. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. Nature Neurosci. 2001;4(6):621.
13. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. J Neurosci. 2000;20(2):600-5.
14. Hannibal J, Hindersson P, Knudsen SM, Georg B, Fahrenkrug J. The photopigment melanopsin is exclusively present in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-containing retinal ganglion cells of the retinohypothalamic tract. J Neurosci. 2002;22(1):RC191.
15. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science. 2002;295(5557):1065-70.
16. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. Science. 2002;295(5557):1070-3.
17. Weber JT, Harting JK. The efferent projections of the pretectal complex: an autoradiographic and horseradish peroxidase analysis. Brain Res. 1980;194(1):1-28.
18. Holstege G, Collewijn H. The efferent connections of the nucleus of the optic tract and the superior colliculus in the rabbit. J Comp Neurol. 1982;209(2):139-75.
19. Mustari MJ, Fuchs AF, Kaneko CR, Robinson FR. Anatomical connections of the primate pretectal nucleus of the optic tract. J Comp Neurol. 1994;349(1):111-28.
20. Kato I, Watanabe S, Sato S, Norita M. Pretectofugal fibers from the nucleus of the optic tract in monkeys. Brain Res. 1995;705(1-2):109-17.
21. Büttner-Ennever JA, Cohen B, Horn AK, Reisine H. Efferent pathways of the nucleus of the optic tract in monkey and their role in eye movements. J Comp Neurol. 1996; 373(1):90-107.
22. Distler C, Mustari MJ, Hoffmann KP. Cortical projections to the nucleus of the optic tract and dorsal terminal nucleus and to the dorsolateral pontine nucleus in macaques: a dual retrograde tracing study. J Comp Neurol. 2002; 444(2):144-58.
23. Harrington ME. The ventral lateral geniculate nucleus and the intergeniculate leaflet: interrelated structures in the visual and circadian systems. Neurosci Biobehav Rev. 1997;21(5):705-27.
24. Livingston CA, Fedder SR. Visual-ocular motor activity in the macaque pregeniculate complex. J Neurophys. 2003;90(1):226-44.
25. Büttner-Ennever JA, Cohen B, Horn AK, Reisine H. Pretectal projections to the oculomotor complex of the monkey and their role in eye movements. J Comp Neurol. 1996; 366(2):348-59.
26. Baldauf ZB, Wang XP, Wang S, Bickford ME. Pretectotectal pathway: an ultrastructural quantitative analysis in cats. J Comp Neurol. 2003; 464(2):141-58.
27. Funke K, Eysel UT. Pharmacological inactivation of pretectal nuclei reveals different modulatory effects on retino-geniculate transmission by X and Y cells in the cat. Visual Neurosci. 1995;12(1):21-33.
28. Fischer WH, Schmidt M, Hoffmann KP. Saccade-induced activity of dorsal lateral geniculate nucleus X-and Y-cells during pharmacological inactivation of the cat pretectum. Visual Neurosci. 1998;15(2):197-210.
29. Yakushin SB, Gizzi M, Reisine H, Raphan T, Büttner-Ennever J, Cohen B. Functions of the nucleus of the optic tract (NOT): II. Control of ocular pursuit. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale. 2000;131(4):433.
30. Gamlin PD, Zhang H, Clarke RJ. Luminance neurons in the pretectal olivary nucleus mediate the pupillary light reflex in the rhesus monkey. Exp Brain Res. 1995;106(1):177-80.
31. Gamlin PD, Clarke RJ. The pupillary light reflex pathway of the primate. J American Optometric Assoc. 1995;66(7):415-8.
32. Gamlin PD. The pretectum: connections and oculomotor-related roles. Prog Brain Research. 2006;151:379-405.
33. Pong M, Fuchs AF. Characteristics of the pupillary light reflex in the macaque monkey: discharge patterns of pretectal neurons. J Neurophys. 2000;84(2):964-74.
34. Distler C, Hoffmann KP. The pupillary light reflex in normal and innate microstrabismic cats. II: Retinal and cortical input to the nucleus praetectalis olivaris. Vis Neurosci., 1989; 3:139-153.
35. Leichnetz GR. Preoccipital cortex receives a differential input from the frontal eye field and projects to the pretectal olivary nucleus and other visuomotor-related structures in the rhesus monkey. Vis Neurosci. 1990;5(2):123-33.
36. Steele GE, Weller RE. Subcortical connections of subdivisions of inferior temporal cortex in squirrel monkeys. Vis Neurosci. 1993;10(3):563-83.
37. Lui F, Gregory KM, Blanks RHI, Giolli RA. Projections from visual areas of the cerebral cortex to pretectal nuclear complex, terminal accessory optic nuclei, and superior colliculus in macaque monkey. J Comp Neurol. 1995; 363:439-60.
38. Huerta MF, Krubitzer LA, Kaas JH. Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections. J Comp Neurol. 1986; 253:415-39.
39. Shook BL, Schlag-Rey M. Schlag J. Primate supplementary eye field: I. Comparative aspects of mesencephalic and pontine connections. J Comp Neurol. 1990; 301:618-42.
40. Baleydier C, Magnin M Cooper HM. Macaque accessory optic system: II. Connections with the pretectum. J Comp Neurol. 1990; 302:405-16.

41. Clarke RJ, Blanks RH, Giolli RA. Midbrain connections of the olivary pretectal nucleus in the marmoset (Callithrix jacchus): implications for the pupil light reflex pathway. Anat Embryol. (Berl.), 2003; 207:149-55.
42. Cucchiaro JB, Bickford ME, Sherman SM. A GABAergic projection from the pretectum to the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. Neuroscience. 1991; 41:213-26.
43. Klooster J, Vrensen GF, van der Want JJ. Efferent synaptic organization of the olivary pretectal nucleus in the albino rat. An ultrastructural tracing study. Brain Res.1995; 688:47-55.
44. Mikkelsen JD Vrang N. A direct pretecto suprachiasmatic projection in the rat. Neuroscience. 1994; 62:497-505.
45. Moga MM. Moore RY. Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. J Comp Neurol. 1997; 389:508-34.
46. Weng S, Estevez ME, Berson DM. Mouse ganglion-cell photoreceptors are driven by the most sensitive rod pathway and by both types of cones. PloS One. 2013;8(6):e66480.
47. Young RSL, Kennish J. Transient and sustained components of the pupil response evoked by achromatic spatial patterns. Vis Res. 1993; 33:2239-52.
48. Rees H, Roberts MH. The anterior pretectal nucleus: a proposed role in sensory processing. Pain.1993;53(2):121-35.
49. Murray PD, Masri R, Keller A. Abnormal anterior pretectal nucleus activity contributes to central pain syndrome. J Neurophys. 2010;103(6):3044-53.
50. Cadusseau J, Roger M. Cortical and subcortical connections of the pars compacta of the anterior pretectal nucleus in the rat. Neurosci Res. 1991;12(1):83-100.
51. Yezierski RP, Bowker RM, Kevetter GA, Westlund KN, Coulter JD, Willis WD. Serotonergic projections to the caudal brain stem: A double label study using horseradish peroxidase and serotonin immunocytochemistry. Brain Res. 1982;239(1):258-64.
52. Yoshida M. Malignant schwannoma arising from the trigeminal nerve in a rat. J Comp Pathology. 1992;106(3):315-8.
53. Foster GA, Sizer AR, Rees H, Roberts MH. Afferent projections to the rostral anterior pretectal nucleus of the rat: a possible role in the processing of noxious stimuli. Neuroscience. 1989;29(3):685-94.
54. Aronoff R, Matyas F, Mateo C, Ciron C, Schneider B, Petersen CC. Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. Eur J Neurosci. 2010;31(12):2221-33.
55. Sugimoto T, Mizuno N, Uchida K. Distribution of cerebellar fiber terminals in the midbrain visuomotor areas: an autoradiographic study in the cat. Brain Res. 1982;238(2):353-70.
56. Asanuma C, Thach WT, Jones EG. Brainstem and spinal projections of the deep cerebellar nuclei in the monkey, with observations on the brainstem projections of the dorsal column nuclei. Brain Res Reviews. 1983;5(3):299-322.
57. Teune TM, Voogd J, Ruigrok TJ. Topography of cerebellar nuclear projections to the brain stem in the rat. Progress in Brain Res. 2000;124:141-72.
58. Nicolelis MA, Baccala LA, Lin RC, Chapin JK. Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. Science. 1995;268(5215):1353-8.
59. Heise CE, Mitrofanis J. Fos immunoreactivity in some locomotor neural centres of 6OHDA-lesioned rats. Anat and Embr. 2006; 211(6):659-71.
60. Terenzi MG, Zagon A, Roberts MH. Efferent connections from the anterior pretectal nucleus to the diencephalon and mesencephalon in the rat. Brain Res. 1995;701(1-2):183-91.
61. Waldron HA, Gwyn DG. Descending nerve tracts in the spinal cord of the rat. I. Fibers from the midbrain. J Comp Neurol. 1969;137(2):143-53.
62. Hooks BM. Sensorimotor convergence in circuitry of the motor cortex. Neuroscience. 2016;1-13.
63. May PJ, Sun W, Hall WC. Reciprocal connections between the zona incerta and the pretectum and superior colliculus of the cat. Neuroscience.1997;77:1091-114.
64. Giber K, Slezia A, Bokor H, Bodor AL, Ludanyi A, Katona I, Acsal DL. Heterogeneous output pathways link the anterior pretectal nucleus with the zona incerta and the thalamus in rat. J Comp Neurol. 2008; 506:122-40.
65. Matyas F, Sreenivasan V, Marbach F, Wacongne C, Barsy B, Mateo C, Aronoff R, Petersen CCH. Motor control by sensory cortex. Science. 2010; 330:1240-43.
66. Petreanu L, Mao T, Sternson SM, Svoboda K. The subcellular organization of neocortical excitatory connections. Nature. 2009; 457:1142-45.
67. Heise CE, Mitrofanis J. Evidence for a glutamatergic projectionfrom the zona incerta to the basal. J Comp Neurol. 2006; 495:482-495.
68. Abols IA, Basbaum AI, The posterior pretectal nucleus: evidence for a direct projection to the inferior olive of the cat. Neurosci Letter. 1979;13(2):111-6.
69. Schäfer CB, Hoebeek FE. Convergence of primary sensory cortex and cerebellar nuclei pathways in the whisker system. Neuroscience. 2017; 368:229-39.
70. Weber JT. Pretectal complex and accessory optic system of primates. Brain, Behavior and Evolution. 1985; 26(2):117-128.
71. Bianch R, Gioia M. Accessory aculomotor nuclei of man. The nucleus of Darkschewitsch: a Nissl and Golgi study. Acta Anatomica. 1990; 139(4):349-356.

37

Periakuaduktal Gri Madde

Meltem Bahçelioğlu, Ece Alim, Kerem Atalar

Tarihçe

Periaquaductal gri madde (PAG), aqueductus cerebriyi (aqueductus sylvii) kuşatan, nöropeptidlerden zengin ve beyin ile beyinsapını birbirine bağlayan bir gri madde kitlesidir. Analjezik mekanizmalarda rolü olduğu düşünüldüğünden PAG, özellikle de insan PAG'ne ilgi artış göstermektedir.[1] PAG, tüm vertebralı türler (kıkırdak ve kemikli balıklar, amfibi hayvanlar, sürüngenler, kuşlar, memeliler ve aynı zamanda muhtemelen çenesiz balıklar) boyunca korunmuştur.[2-6]

Periaquaductal gri maddenin, fonasyon (ses çıkarma) üzerindeki olası rolü ilk kez 1915 yılında Brown tarafından gözlemlenmiştir. Anestezi altına aldığı şempanzelerde beyinsapında rostral periakuaduktal gri madde seviyesinden yaptığı stimulasyonlarda, 'gülmeyi andıran ses' oluştuğunu gözlemlemiştir.[7]

PAG'in lokalizasyonu, komşulukları, iç ve dış yapıları

İnsan PAG'ı, yaklaşık 14 mm uzunluğunda ve 4-5 mm genişliğinde, aqueductus mesencephaliyi çevreleyen az miktarda farklılaşmış gri madde içerir.[6] PAG, rostralde üçüncü ventrikül çevresindeki periventriküler gri maddeyle, kaudalde dördüncü ventrikülün tabanındaki pontin gri madde ile devam eder.[1] Rostral yönde commissura posterior yakınından, kaudal yönde locus coeruleus seviyelerine kadar uzanır.[6] PAG yaklaşık olarak commissura posterior seviyesinde başlar ve locus caeruleus seviyesinde sonlanır. PAG'ın en kaudal seviyesi, dorsal tegmental çekirdekte sonlanır.[8] Lateralde, hemen yanında yer alan tegmentum mesencephaliye doğru uzanır, ancak tractus tectospinalisin lifleri ve nuc. mesencephalicus nervi trigeminiden longitudinal uzanan lifler tarafından sınırlandırılır. Bu lifler ve çevre yapıların varlığı, PAG'ın seri kesitlerdeki karakteristik şeklini meydan getirir; rostralde yuvarlak, sonra armut şeklinde, kaudalde rhomboid şekildedir ve daha sonra daralarak kaybolur.[9] PAG'in dorsal sınırını (posterior) colliculus superior ve colliculus inferiorun commissuraları yapar.[1]

PAG'in içerdiği hücreler, nissl boyama ile veya myelin boyaları ile boyandığında belirgin bir ayrım göstermemektedir. Ancak histokimyasal, immunohistokimyasal veya reseptör bağlama yöntemleri ile

gerçekleştirilen boyamalarla ayırım mümkündür. Deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda PAG'in farklı kadranlarında tanımlanabilen işlevsel birimlerin bulunduğu gösterilmiştir.[1]

PAG, hücre çeşitliliğine, bağlantı ve fonksiyonlarına ve NADPH-diaphorase ile boyanmasına göre alt bölümlerine ayrılır.[1]

Hücre çeşitliliğine göre yapılan bölümlendirme, Golgi ve Nissl çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Laemle (1979) ve Gioia ve ark. (1998) insanlarda, Mantyh (1982a) ise maymunlar üzerinde Golgi çalışmaları yapmışlardır.[10-12] Mantyh (1982a) yaptığı çalışmada 4 tip nöron bildirmiştir.[12] Tanımladığı ilk nöron tipi iki belirgin dentriti bulunan uzun bir gövdeye sahip fusiform nöronlardır. Bu nöronlar daha önce Laemle (1979) tarafından tanımlanan vertikal ve horizontal hücrelere karşılık gelmektedir. Benzer nöronlar daha sonra Gioia ve ark. (1998) tarafından da tanımlanmıştır.[11] Mantyh (1982a) tarafından tanımlanan ikinci tip nöronlar üç ila dokuz dentritik uzantı gösteren multipolar nöronlardır.[12] Bu nöronlar da daha sonra Gioia ve ark. (1998) tarafından bildirilmiştir.[11] Laemle (1979) tarafından da tanımlanan üçüncü tip nöronlar, üç ila altı dentritik uzantısı bulunan oval şekilli stellat hücrelerdir.[10] Dördüncü tip nöronlar yalnızca Mantyh (1982a) tarafından tanımlanan piramidal hücrelerdir.[12] Bahsi geçen dört tip nörondan fusiform hücreler daha çok medialde, piramidal hücreler ise periferde görülse de tüm hücre tipleri PAG'in tümüne yayılmış durumdadır.[1]

Carrive[13-15] yaptığı çalışmalarda bağlantı ve fonksyonlarına göre PAG'da dört longitudinal columna tanımlamıştır. Daha sonra Bandler ve ark. bu gruplandırmayı geliştirmiştir ve dorsolateral, dorsomedial, ventrolateral ve lateral kolumnaları tanımlamıştır.[16-19]

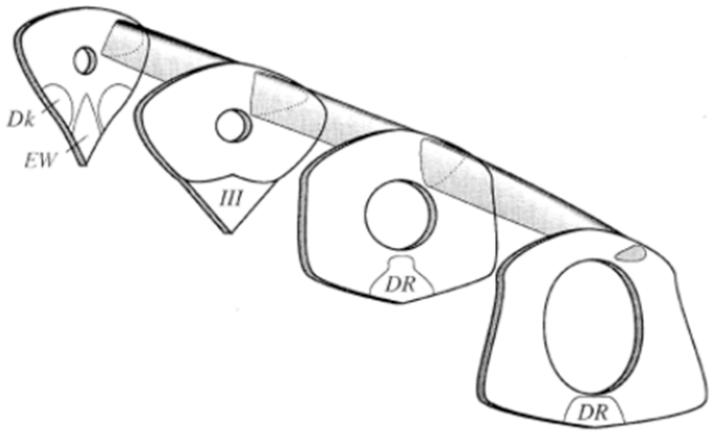
NADPH-diaphorase; aksonları, terminalleri, dendritik uzantıları ve nöronları Golgi boyama çözünürlüğünde ortaya koyan basit ve etkili bir histokimyasal boyadır. Bu boya denenmiş tüm kimyasal boyamalardan daha iyi sonuç vermektedir ve PAG'da insan dışındaki memelilerde belirlenen dört kolumnaya uygun sınırlarda alt bölümler ortaya koymaktadır.[1]

Alt gruplar

Aqueductus cerebrinin ventral kısmında gözle ilgili motor çekirdekler (nuc. nervi oculomotorii, nuc. nervi oculomotorii accessorius, nuc. nervi trochlearis, Darkschewitsch çekirdeği, Cajal çekirdeği), daha dorsalde ise nucleus raphe ve laterodorsal tegmental nucleus gibi farklı anatomik ve işlevsel özellikler gösteren bölgeler bulunduğundan, PAG aqueductus cerebriyi tamamen kuşatmaz. Bu nedenle at nalı şeklindedir.[1,20]

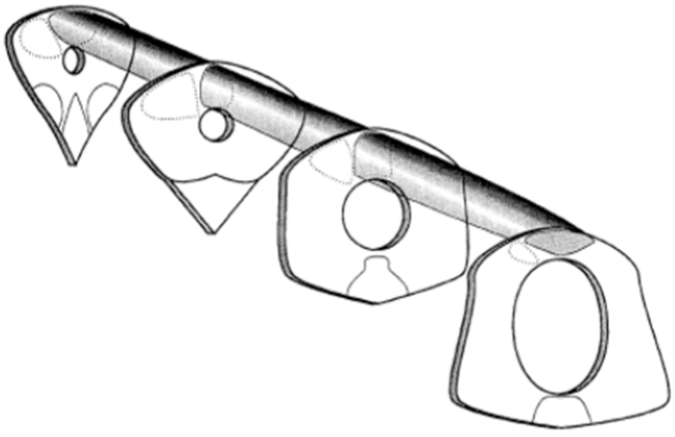
Hücre içeriği, kimyasal içeriği ve bağlantı paternlerine göre PAG dört alt gruba ayrılır:

Dorsolateral nöronal kolumna: PAG'ın koronal kesitlerinde 'kama şeklinde' görülen sütun, PAG'ın rostral ve üçte birlik orta parçaları boyunca geniş şekilde uzanırken, kaudal üçte birlik bölümde incelerek uzanır **(Şekil 1)**. Dorsolateral nöronal sütun, özel bir afferent ve efferent bağlantı grubu içerir. Bu nedenle PAG, nucleus cuneiformis ve nucleus abducens çevresindeki bölge dışında başka bir alanla bağlantı kurmaz. Beyinsapından dorsolateral kolumnaya olan afferentler; nucleus prepositus hypoglossi, nucleus cuneiformis ve colliculus superiorun derin tabakalarından gelir. Bu sütun aynı zamanda, rostral ve orta PAG'ın diğer alanlarına göre fazla miktarda GABA immunoreaktif hücre ve yüksek yoğunlukta muskarinik, kainat reseptörleri ve $GABA_A$/benzodiazepin için bağlanma alanları içerir.[19,21] Dorsolateral PAG aynı zamanda, NADPH-diaforazı açığa çıkaran nöronlar içerir ve nitrik oksit sentezler.[20]



Şekil 1: Koyu alan şematik olarak soldan sağa rostral PAG, rostral intermediate PAG, kaudal intermediate PAG ve kaudal PAG içinde dorsolateral nöronal kolumnayı göstermektedir. EW: Edinger- Westphal çekirdeği; DK: Darkschewitsch çekirdeği, DR: dorsal raphe çekirdeği, III: Nuc. oculomotorius. Carrive ve Morgan'dan uyarlanmıştır.[1]

Dorsomedial nöronal kolumna: Dorsolateral kolumnanın lateral sınırında aqueductus cerebrinin hemen üzerinde bulunur. Bu sütun, PAG'ın tüm rostrokaudal bölümü boyunca uzanır **(Şekil 2)**. Dorsolateral kolumnanın aksine, dorsomedial kolumnada bulunan nöronlar büyük çoğunlukla kaudal beyin köküne, özellikle de rostral ventromedial ve rostral ventrolateral medullaya uzanır. Kortikal ve subkortikal ön beyinden gelen inputlardan dorsomedial ve dorsolateral kolumnaların her ikisine de oldukça fazla sayıda bağlantı gelir. Ancak ne dorsomedial, ne de dorsolateral kolumnaların direkt spinal dorsal boynuzdan veya trigeminal spinal laminadan aldığı input yoktur.[19,21]

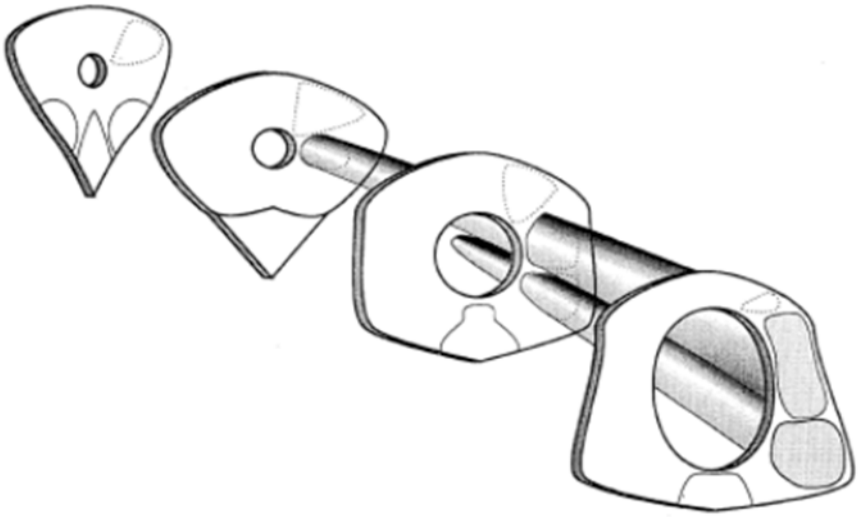


Şekil 2: Koyu alan şematik olarak soldan sağa rostral PAG, rostral intermediate PAG, kaudal intermediate PAG ve kaudal PAG içinde dorsomedial nöronal kolumnayı göstermektedir. Carrive ve Morgan'dan uyarlanmıştır.[1]

Lateral nöronal kolumna: PAG'ın rostral ve üçte birlik orta bölümünde bulunan dorsolateral kolumna, 'dorsal PAG'ın' diğer PAG bölümlerinden ayrılmasını sağlar. Nöronal kolumnaların PAG'ın orta üçte birlik bölümünde bulunan, hem anatomik hem de fonksiyonel dataları aqueductus cerebrinin hemen lateralindeki bölgede bulunduğunu desteklemektedir **(Şekil 3)**. Bu lateral kolumna büyük oranda ventromedial, ventrolateral ve dorsal medullar (nuc. tractus solitarii gibi) bölgelere bağlantılar yollamaktadır. Rostral orta PAG'ın lateral nöronal kolumnası, laminar spinal trigeminal nukleustan; kaudal intermediate PAG'ın lateral nöronal kolumnası ise intumescentia cervicalisten önemli afferent lifler alır. Bunlara ek olarak, orta PAG'ın lateral nöronal kolumnasına anterior hypothalamik/medial preoptik bölgeden, amygdalanın merkezi çekirdeğinden ve anterior cingulate korteksten gelen afferentler lifler de vardır.[19,21]

Ventrolateral nöronal kolumna: Fonksiyonel çalışmalar, PAG'ın kaudal yarımında ventrolateral bir kolumnanın bulunduğunu göstermiştir. Ventrolateral kolumnanın anatomik bağlantıları lateral nöro-

nal kolumnanın dorsal komşuluğunda tanımlanmıştır. Böylece, ventrolateral PAG'ın nöronları, büyük çoğunlukla rostral ve kaudal medullaya uzanırken, bazı ön beyin kortikal ve subkortikal alanları ile intumescentia cervicalis ve intumescentia lumbalisten önemli afferent inputlar alır.[19,21] Ventrolateral çekirdek aynı zamanda bir grup dopaminerjik nöron içerir.[20]



Şekil 3: Koyu alan şematik olarak soldan sağa rostral PAG, rostral intermediate PAG, kaudal intermediate PAG ve kaudal PAG içinde lateral ve ventrolateral nöronal kolumnaları göstermektedir. Carrive ve Morgan'dan uyarlanmıştır.[1]

PAG aynı zamanda fazla miktarda NMDA, $GABA_A$, μ-opioid, neurokinin-1 ve transient reseptörleri ile TRPV1 reseptörleri içerir.[20]

Bağlantıları

Nöronal yapılarda bağlantıları belirlemek için en elverişli yöntem nöronların takip edilmesi olsa da metodolojik ve etik faktörlerden dolayı insanlarda uygulanması mümkün değildir. Bu sebeple PAG ile ilgili bilgiler daha ziyade maymunlar ve diğer memelilerden elde edilen bilgilerden yapılan çıkarımlardan oluşmaktadır. Neyse ki, elde edilen bilgilere göre PAG'in afferent ve efferent bağlantıları türler arasında çok az farklılık göstermektedir ve bu durum muhtemelen insan için de geçerlidir.[1] PAG, 'duyusal motor sistem'in en kritik bileşenlerinden biridir. Bağlantıları sayesinde, medial prefrontal korteks ve anterior cingulate korteksten girdiler alırken, davranış ve motor- otonomik cevapların kontrolünü, hem dorsal boynuzun uyarılması hem de spinal refleksin modüle etmesini sağlamaktadır.[20]

PAG'ın afferent bağlantıları

Ön beyin ile olan afferent bağlantılar daha çok limbik sistem ile ilgili bağlantılardır. Bu bağlantılar genellikle ipsilateraldir ve başlıca prefrontal korteks, insular korteks, amygdala ve hypothalamustur.[1] Ezra ve ark. 2015 yılında yapmış oldukları bir çalışmada PAG'ın beş subkortikal, on kortikal bölge ile ve superior hipotalamik bölge ile de oldukça dominant bağlantılarının olduğu gösterilmiştir.[22]

Kortikal alanlar

PAG'ın kortikal bağlantıları Hardy ve Leichnetz (1981) ve Mantyh (1982b) tarafından retrograt taşınan horseradish peroxidase (HRS) kullanılarak yapılan değerlendirmeyle maymunlarda tanımlanmıştır.[23,24] Bu bağlantılar daha sonra An ve ark. (1998) tarafından da tanımlanmıştır.[25] Her üç çalışma da kortikal bağlantıların prefrontal kortexten başlangıç aldığını göstermiştir. An ve ark. (1998)'na göre prefrontal korteksten başlayan bu bağlantılar, prefrontal korteksin medial duvarından (25, 32, 9 ve 10 m numaralı alanlar) ve insular korteksin posterior orbitofrontal/anterior (13a, Iai, 12o, 121 numaralı alanlar) bölgelerinden başlamaktadır.[25] Prefrontal korteksin lateral duvarı PAG'a çok az lif göndermekte, orbitofrontal korteksin medial anterior parçası ise hiç lif göndermemektedir.[1]

Prefrontal korteksin bu bağlantıları [^{3}H]amino asit, HRP veya biotinlenen dextran aminlerle yapılan anterograt çalışmalarla desteklenmiştir.[23,25-27] Anterograt çalışmalarla elde edilen bulgulara göre afferent liflerin yerleşimleri daha önce bahsi geçen kolumnalar ile aynı şekildedir.[1]

Amygdala

Prefrontal korteks kadar olmasa da, PAG, amydaladan da çok miktarda afferent lif almaktadır.[24] Bu bağlantılar ipsilateral olarak başlıca nuc. centralis ve nuc. basalisin ventro-lateral parçasından gelmektedir.[24,25] [^{3}H]amino asit ile gerçekleştirilen anterograt çalışmalar ayrıca nuc. centralisten gelen liflerin, PAG'ın dorsomedial, lateral ve ventrolateral kolumnalarında sonlandığını ancak dorsolateral kolumnada sonlanmadığını göstermiştir.[28] Nucleus basalisin ventro-lateral parçasından gelen liflerin PAG'da, dorsolateral kolumnada sonlandığı düşünülmektedir.[25]

Hypothalamus

Retrograt HRP çalışmaları PAG'ın çoğunlukla ipsilateral olarak hypothalamustan çok miktarda bağlantı aldığını göstermiştir.[12] Hypothalamustan başlayan liflerin büyük bölümü medial preoptik alandan ve hypothalamusun ön bölümünden, az miktarda lif ise supraoptik, paraventricular (magnocellular) ve suprachiasmatik nucleuslardan gelir. [^{3}H] amino asit ile gerçekleştirilen anterograt çalışmalara göre hypothalamusun anterior, posterior ve lateral bölümlerinden gelen lifler, PAG'ın dorsomedial, lateral ve ventrolateral kolumnalarında sonlanmaktadır ve dorsolateral kolumnaya girmemektedir.[29-31] Dorsolateral kolumnada, ventromedial nucleusun dorsomedial parçasından gelen lifler sonlanmaktadır.[32,33]

Beyinsapından gelen afferent lifler

PAG'a beyinsapından gelen afferent lifler Mantyh (1982c) tarafından maymunlarda retrograt HRP çalışmalarıyla tanımlanmıştır.[34] Bu lifler büyük oranda ipsilateral seyretmektedir. Beyinsapından gelen afferent liflerin kaynakları şunlardır; colliculus superior, colliculus inferior, nuc. cuneiformis ve nuc. reticularis mesencephalicus, locus caeruleus, nuc. parabranchialis ve medulla oblongatanın ventromedial ve ventrolateral bölümleri.[1]

Medulla spinalis ve nucleus spinalis nervi trigeminiden gelen afferent lifler

PAG'ın medulla spinalis ile olan bağlantıları ilk olarak Mehler (1969) tarafından gümüş dejenerasyon yöntemiyle tanımlanmıştır.[35] Retrograt teknikler liflerin başlıca medulla spinalisin 1. laminasından ve nuc. caudalis nervi trigeminiden başladığını göstermiştir.[35] Başlangıç aldığı yerler sebebiyle, bu liflerin duyu ile alakalı olduğu düşünülmektedir.[34,36,37] PAG, ventrolateral ve dorsomedial medulladan orjin alan noradrenerjik ve adrenerjik çok sayıda lif almaktadır. Yüzeyel dorsal boynuzun lamina lindeki nöronlar ve nucleus spinalis nervi trigemininin caudal bölümü kontralateral PAG'a nosiseptif bilgi sağlamaktadır. Bu uzantılar lateral ve ventrolateral PAG kolumnalarında bulunurken, trigeminal uzantılar rostral PAG'da sonlanır, servikal ve lumbal uzantılar gittikçe daha kaudal seviyelerde sonlanırlar.[20]

PAG'ın efferent bağlantıları

Ön beyinle olan efferent bağlantılar

[^{3}H] amino asit ile maymunlarda gerçekleştirilen anterograt çalışmalar ile daha sonraki pek çok çalışmada PAG'ın ön beyne giden efferent liflerinin diencephalona, başlıca da hypothalamus ve thalamusa gittiğini göstermiştir.[20,38] PAG'ın kortikal alanlara, hipokampusa, amygdalaya ve bazal ganglionlara giden efferent lifleri yoktur.[1]

Thalamusla olan efferent bağlantılar

PAG, büyük oranda ipsilateral olmak üzere thalamusta yer alan nuc. intralaminares, nuc. mediales (central medial, central inferior, intramedial dorsal, reuniens, and paraventricular) ve nuc. reticularese lifler gönderir.[38] Nuc. intralaminares ve nuc. mediales PAG ile korteks (özellikle de limbik korteks ve prefrontal korteks), amygdala ve bazal ganglionlar arasında bir geçit görevi üstlenmektedirler.[38,39] Daha önce belirtildiği gibi PAG'ın kortikal alanlara, hipokampusa, amygdalaya ve bazal ganglionlara doğrudan giden efferent lifleri olmadığından, ön beyin üzerinde etki oluşturması bu yolla gerçekleşiyor olabilir.[1]

Hypothalamus ve substantia innominata ile olan efferent bağlantılar

PAG, anterior, medial ve posterior hypothalamus ve substantia innominatadan çok miktarda lif alır.[20]

Beyinsapı ile olan efferent bağlantılar

PAG çoğunlukla ipsilateral olmak üzere beyinsapında birçok yapıyla bağlantı kurmaktadır. Anterograt çalışmalar PAG'dan ayrılan efferent liflerin beyinsapında formatio reticularis mesencephalicus, colliculus superior, nuc. cuneiformis, nuc. raphe, paramedian gigantocellular ve paragigantocellular nucleuslar ile parvicellular reticular nucleusa gittiğini göstermiştir.[38]

Medulla spinalis ile olan efferent bağlantılar

Mantyh (1983) maymunlarda yaptığı çalışmada PAG'dan nucleus spinalis nervi trigemini ve medulla spinalisin lumbal bölgelerine kadar efferent lifler gittiğini göstermiştir. PAG'ın afferentleri için daha önce lamina 1'de sonlandığı belirtilmişti. Medulla spinaliste sonlanan efferent lifler ise ipsilateral olarak V, VII, VIII numaralı laminalarda sonlanmaktadır.[1] Dorsolateral kolumna dışında bütün PAG kolumnaları alt beyinsapı seviyeleriyle bağlantı kurar.[20]

PAG'ın bağlantılarına dair özet

Yapılan çalışmalar PAG'ın beyinsapında kavşak görevi üstlenen bir yapı olduğunu göstermiştir.[1] PAG'ın bağlantılarının yoğunlukla nucleus cuneiformis, locus caeruleus, Barrington çekirdeği (pontin miksiyon merkezi), pontomedullar retiküler formasyon motor çekirdekler, nucleus parabrachialis, nucleus ambiguus, nucleus retroambiguus, rostral ve kaudal ventrolateral medulla (VLM), rostral ventromedial medulla (RVM), nucleus raphe magnus, nucleus raphe pallidus olduğu tespit edilmiştir.[20] PAG duyu ve limbik motor sistem ile ilgili çıkan ve inen yolların kesiştiği bir konumda yer alır. Bu iki yol PAG seviyesinde birbirleri üzerine etki gösteriyor olabilir. Bu sayede medulla spinalisten thalamus, bazal ganglionlar ve kortekse taşınan ağrı ile ilgili duyular prefrontal korteks ve hypothalamustan sağlanan limbik etki ile düzenleniyor olabilir. Bu durum, PAG'ın ağrı algısı üzerine etkili olabileceğini göstermektedir.[1]

Kadınlarda PAG ventrolateral kolumnasının; sol insular korteks, sol inferior frontal gyrus, sol orbitofrontal korteks, sol temporal kutup, sol serebellum, sol-sağ anterior orta singulat korteksi ve premotor korteks ile erkeklere kıyasla daha fazla fonksiyonel bağlantısı vardır. Kadınlara oranla erkek PAG lateral kolumnasının, superior ve middle temporal gyrus, orbitofrontal korteks ve inferior frontal gyrus ile daha fazla fonksiyonel bağlantısı; sol dorsolateral kolumnanın ise lateral occipital korteks ve insula ile daha fazla fonksiyonel bağlantısı bulunmaktadır.[40]

Fonksiyonel yaklaşımlar

Metodoloji ve kısıtlamalar

PAG; ağrı modülasyonu, savunma davranışları, kardiyovasküler düzenleme, ses çıkarma ve çoğalma gibi birçok hayvan davranışında katkıda bulunmaktadır.[8,18] PAG anatomik olarak karmaşık bir yapı olduğundan, muhtemelen alt bölümlerinin (kolumnalar) farklı davranışlarla ilgili olduğundan ve genel anlamda "analjezi merkezi" olarak görüldüğünden fonksiyonlarının belirlenmesi ve anlaşılması güçtür.[1]

İnsanlarda PAG ile alakalı yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu elektriksek uyarılar aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. 1970'lerde ağrının dindirilmesi amacıyla cerrahlar tarafından PAG'ın elektrotlarla uyarılması denenmiştir. Denemeler sonucunda hastalardan bazıları ağrılarının azaldığını söylemişlerdir ancak bir kısmı yan etkilerinden dolayı bu tedaviyi reddetmişlerdir. Cerrahlar tarafından yapılan bu denemeler iki sonuç ortaya koymuştur; ilk olarak yan etkiler görüldüğüne göre PAG yalnızca "analjezi merkezi" olamaz, ikinci olarak ise insanlarda PAG hayvanlarda tanımlanan fonksiyonları ile tutarlılık göstermektedir.[1]

Dorsal PAG bütün olarak değerlendirildiğinde başlıca üreme, korku ve savunma davranışları ile ilgili iken, rostral dorsal PAG uyarımları aktif savunma davranışları, kaudal PAG uyarımları ise çatışma davranışları ve ses çıkarma gibi davranışlara neden olmaktadır. Kaudal PAG'ın ventrolateral bölümünün uyarılması denekte sakinlik, hareketsizlik çatışmadan kaçınma davranışlarına neden olmaktadır. Ventral PAG başlıca analjezi ile ilgilidir.[9]

PAG'ın ağrı modülasyonundaki rolü

PAG'ın analjezi merkezi olduğu inancı 1969'a dek dayanmaktadır. Reynolds (1969) tarafından çalışmada PAG'ın uyarılması ile abdominal cerrahi için yeterli analjezinin oluşturulduğu belirtilmiştir [41]. Daha sonra yapılan çalışmalar bu bulguyu desteklemiş ve insanlarda kronik ağrının dindirilmesinde PAG'ın uyarılmasının kullanılabileceğini bildirmişlerdir [42-49] Ancak uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde elde edilen başarı yüzdesi %0 ile %100 arasında değişmektedir. Örneğin Hosobuchi ve ark. (1977) %100, Levy ve ark (1987) %58 başarı elde ederken Amano ve ark. (1982) hiç başarılı sonuç elde edememişlerdir.[50-52] Bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olsa da ortak noktaları daha rostralde yer alan periventriküler gri madde (PVG)'nin, PAG'dan daha etkili olduğunu bildirmeleridir.

Derin Beyin Stimulasyonu (DBS)

İnsanda PAG'ın bağlantıları difüzyon traktografik yöntemlerle gösterilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, nöropatik ağrı ile sağlanan derin beyin stimulasyonu altındaki hastalarda, ventroposterior thalamus ve primer somatosensorik korteksin dorsal PAG ile ventral PAG'ın ise ventromedial prefrontal korteks, anterior cingulat korteksler, amygdala ve nuc. accumbens ile bağlantılarını göstermiştir Dorsal ve ventral PAG'ın ayrıca ipsilateral dorsomedial medulla ve cerebellum ile olan farklı bağlantıları da gösterilmiştir. Bu bulgular, PAG'ın farklı bölgelerinin farklı bağlantılarının olduğunu doğrulanmıştır.[20]

PAG'ın duygulardaki rolü

PAG'ın uyarılması sonucunda oluşan istenmeyen duyular, PAG'ın yalnızca bir analjezi merkezinden ibaret olmadığını göstermiştir. PAG'ın uyarılması sonucunda oluşan bu duyular bireyden bireye ve çalışmadan çalışmaya farklılık gösterse de, bu duyuların genellikle vücudun merkezinde (idrar kesesinden başa kadar) oluştuğu görülmüştür. Karşılaşılan bu duyular muhtemelen PAG'ın lateral ve ventrolateralinden geçen çıkan yollarla ilişkilidir. Oluşan bu duyular bazı hastalarda o kadar rahatsız edici olmuştur ki, tedaviyi reddederek çektikleri kronik ağrıyı bu duyulara tercih etmişlerdir.[53] PAG'ın oluşturduğu bu istenmeyen etkilere karşın PVG'nin uyarılması herhangi bir yan etki oluşturmamış[50] ve vücutta sıcak veya soğuk hissine yol açmamıştır.[54,55]

Korku ve savunma davranışları

PAG'ın, özellikle de dorsal PAG'ın[9] uyarılması hastalarda korku, anksiyete ve tehlike hissine yola açmaktadır.[50,52,56] Fonksiyonel manyetik resonans çalışmaları, insanlarda tehdit edici bir uyaran durumunda korku sisteminin farklı bileşenlerinin aktive olduğunu göstermiştir. Tehdit kaynağının farkında olma (örneğin predator) durumu, ventromedial prefrontal ve anterior cingulate kortekslerin uyarılması ve aktive olması sonucu gelişirken; tehdit kaynağının yaklamması durumu ise central amygdala ve PAG'ın aktivasyonu sağlamaktadır.[20,57,58]

Ses çıkarma ve üreme davranışları

İnsanlarda gerçekleştirilen PAG çalışmaları analjezi ve duygusal yanıtlara odaklanmış olsa da, hayvan deneyleri, PAG'ın ses çıkarma ve çoğalmada da etkili olduğunu göstermiştir.[8,59] Beyinde iki ayrı vokal yol vardır, bunlardan ilki limbik sistemle alakalı yoldur ve anlamsız duyusal seslerin çıkarılması ile ilgilidir. İkinci yol olan neokortikal yol ise PAG'den bağımsızdır ve öğrenilmiş seslerin çıkarılmasında fonksiyoneldir.[60] İnsan konuşmasında neokortikal yol hayatidir. Ancak düzgün konuşmanın ve şarkı söylemenin limbik sistem ve dolayısıyla PAG ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[61] Neokortikal ve limbik yolun, PAG'dan beyinsapına, özellikle de laryngeal motor fonksiyonlardan sorumlu nucleus retroambiguusa giden liflerle bağlantı kurduğu düşünülmektedir.[62]

Üreme davranışları üzerine PAG'ın en kolay uyarılan bölümü dorsal PAG'dır.[9] Ratlarda ve kedilerde yapılan çalışmalarda PAG'ın üreme davranışları ile ilgili fonksiyonlarının olduğu bildirilmiştir.[63] Buna karşın maymunlarda yapılan çalışmalarda ve PAG'ın uyarıldığı insanlarda da bulgulara rastlanmamıştır.[1]

Nörodejeneratif hastalıklar

PAG; Alzaheimer, Parkinson ve multipl sistem atrofisi gibi nörodejeratif hastalıklarda etkilidir. Bununla birlikte, PAG'ın bu bozukluklara karışmasındaki klinik korelasyonlar araştırılmaya devam edilmektedir.[64-66] Parvizi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PAG'da β- amyloid peptid ve anormal bir şekilde fosforlanmış tau proteini gösterilmiştir. Bu çalışmada patolojik değişikliklerin çeşit ve yoğunluğu PAG'ın farklı bölgelerinde farklı şekillerde gösterilmiş ve cinsiyet ile demans durumu ile de ilişkilendirilmiştir.[64] Büyük olasılıkla PAG, Alzheimer hastalığında davranışsal olarak, multipl sistem atrofisinde ise otonomik olarak katkı sağlamaktadır. Her iki hastalıkta da ventral PAG'da bulunan dopaminerjik nöronların, demansta ise Lewy cisimciklerinin kaybının, bütün bu bozukluklarda günboyu aşırı uyku durumuna katkı sağladığı düşünülmektedir.[67]

KAYNAKLAR

1. Carrive P, Morgan MM. The Human Nervous System. In: Paxinos G, Mai JK, eds. 2nd ed. San Diego: Elsevier; 2004:393-423.
2. Fiebig E. Connections of the corpus cerebelli in the thornback guitarfish, Platyrhinoidis triseriata (Elasmobranchii): A study with WGA-HRP and extracellular granule cell recording. J Comp Neurol. 1988;268(4):567-583. doi:10.1002/cne.902680407.
3. Kingsbury MA, Kelly AM, Schrock SE, Goodson JL. Mammal-Like Organization of the Avian Midbrain Central Gray and a Reappraisal of the Intercollicular Nucleus. Balaban E, ed. PLoS One. 2011;6(6):e20720. doi:10.1371/journal.pone.0020720.
4. Kittelberger JM, Land BR, Bass AH. Midbrain Periaqueductal Gray and Vocal Patterning in a Teleost Fish. J Neurophysiol. 2006;96(1):71-85. doi:10.1152/jn.00067.2006.
5. Pezalla PD. Morphine-induced analgesia and explosive motor behavior in an amphibian. Brain Res. 1983;273(2):297-305.
6. Linnman C, Moulton EA, Barmettler G, Becerra L, Borsook D. Neuroimaging of the periaqueductal gray: State of the field. Neuroimage. 2012; 60(1):505-522. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.095.
7. Jürgens U, Pratt R. Role of the periaqueductal grey in vocal expression of emotion. Brain Res. 1979;167(2):367-378. doi:10.1016/0006-8993(79)90830-8.
8. Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. Prog Neurobiol. 1995;46(6):575-605.
9. Keay KA, Bandler R. Periaqueductal Gray. In: The Rat Nervous System: Fourth Edition. Elsevier; 2014:207-221. doi:10.1016/B978-0-12-374245-2.00010-3.
10. Laemle LK. Neuronal populations of the human periaqueductal gray, nucleus lateralis. J Comp Neurol. 1979;186(1):93-107. doi:10.1002/cne.901860107.
11. Gioia M, Tredici G, Bianchi R. Dendritic arborization and spines of the neurons of the cat and human periaqueductal gray: a light, confocal laser scanning, and electron microscope study. Anat Rec. 1998;251(3):316-325.
12. Mantyh PW. The midbrain periaqueductal gray in the rat, cat, and monkey: a Nissl, Weil, and Golgi analysis. J Comp Neurol. 1982;204(4):349-363. doi:10.1002/cne.902040406.
13. Carrive P. Functional Organization of PAG Neurons Controlling Regional Vascular Beds. In: The Midbrain Periaqueductal Gray Matter. Boston, MA: Springer US; 1991:67-99. doi:10.1007/978-1-4615-3302-3-6.
14. Carrive P. The periaqueductal gray and defensive behavior: functional representation and neuronal organization. Behav Brain Res. 1993;58(1-2):27-47.
15. Carrive P, Bandler R. Viscerotopic organization of neurons subserving hypotensive reactions within the midbrain periaqueductal grey: a correlative functional and anatomical study. Brain Res. 1991;541(2):206-215.
16. Depaulis A, Bandler R, North Atlantic Treaty Organization. Scientific Affairs Division., NATO Advanced Research Workshop on the Midbrain Periaqueductal Gray Matter (1990 : Chateau de Bonas). The Midbrain Periaqueductal Gray Matter : Functional, Anatomical, and Neurochemical Organization.; 1991.
17. Bandler R, Keay KA, Floyd N, Price J. Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. Brain Res Bull. 2000;53(1):95-104.
18. Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? Trends Neurosci. 1994;17(9):379-389. doi:10.1016/0166-2236(94)90047-7.
19. Bandler R, Carrive P, Zhang SP. Integration of somatic and autonomic reactions within the midbrain periaqueductal grey: viscerotopic, somatotopic and functional organization. Prog Brain Res. 1991;87:269-305.
20. Benarroch EE. Periaqueductal gray: An interface for behavioral control. Neurology. 2012;78(3):210-217. doi:10.1212/WNL.0b013e31823fcdee.

21. Bandler R, Carrive P, Depaulis A. Introduction. Emerging Principles oof Organization of the Midbrain Periaqueductal Gray Matter. In: The Midbrain Periaqueductal Gray Matter. Boston, MA: Springer US; 1991:1-8. doi:10.1007/978-1-4615-3302-3-1.
22. Ezra M, Faull OK, Jbabdi S, Pattinson KT. Connectivity-Based Segmentation of the Periaqueductal Gray Matter in Human With Brainstem Optimized Diffusion MRI. doi:10.1002/hbm.22855.
23. Hardy SG, Leichnetz GR. Cortical projections to the periaqueductal gray in the monkey: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. Neurosci Lett. 1981;22(2):97-101.
24. Mantyh PW. Forebrain projections to the periaqueductral gray in the monkey, with observations in the cat and rat. J Comp Neurol. 1982;206(2):146-158. doi:10.1002/cne.902060205.
25. An X, Bandler R, Ongür D, Price JL. Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. J Comp Neurol. 1998;401(4):455-479.
26. Jürgens U, Müller-Preuss P. Convergent projections of different limbic vocalization areas in the squirrel monkey. Exp brain Res. 1977;29(1):75-83.
27. Müller-Preuss P, Jürgens U. Projections from the "cingular" vocalization area in the squirrel monkey. Brain Res. 1976;103(1):29-43.
28. Price JL, Amaral DG. An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. J Neurosci. 1981;1(11):1242-1259.
29. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamo-autonomic connections. Brain Res. 1976;117(2):305-312.
30. Saper CB, Swanson LW, Cowan WM. The efferent connections of the anterior hypothalamic area of the rat, cat and monkey. J Comp Neurol. 1978;182(4):575-599. doi:10.1002/cne.901820402.
31. Veazey RB, Amaral DG, Cowan WM. The morphology and connections of the posterior hypothalamus in the cynomolgus monkey (Macaca fascicularis). I. Cytoarchitectonic organization. J Comp Neurol. 1982;207(2):114-134. doi:10.1002/cne.902070203.
32. Canteras NS, Simerly RB, Swanson LW. Organization of projections from the medial nucleus of the amygdala: A PHAL study in the rat. J Comp Neurol. 1995;360(2):213-245. doi:10.1002/cne.903600203.
33. Veening J, Buma P, Ter Horst GJ, Roeling TAP, Luiten PGM, Nieuwenhuys R. Hypothalamic Projections to the PAG in the Rat: Topographical, Immuno-Electronmicroscopical and Functional Aspects. In: The Midbrain Periaqueductal Gray Matter. Boston, MA: Springer US; 1991:387-415. doi:10.1007/978-1-4615-3302-3-21.
34. Mantyh PW. The ascending input to the midbrain periaqueductal gray of the primate. J Comp Neurol. 1982;211(1):50-64. doi:10.1002/cne.902110106.
35. Mehler WR. Some Neurological Species Differences-A Posteriori. Ann N Y Acad Sci. 1969;167(1):424-468. doi:10.1111/j.1749-6632.1969.tb20460.x.
36. Wiberg M, Westman J, Blomqvist A. Somatosensory projection to the mesencephalon: An anatomical study in the monkey. J Comp Neurol. 1987; 264(1):92-117. doi:10.1002/cne.902640108.
37. Zhang D, Carlton SM, Sorkin LS, Willis WD. Collaterals of primate spinothalamic tract neurons to the periaqueductal gray. J Comp Neurol. 1990;296(2):277-290. doi:10.1002/cne.902960208.
38. Mantyh PW. Connections of midbrain periaqueductal gray in the monkey. II. Descending efferent projections. J Neurophysiol. 1983;49(3):582-594. doi:10.1152/jn.1983.49.3.582.
39. Krout KE, Loewy AD. Periaqueductal gray matter projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. J Comp Neurol. 2000;424(1):111-141.
40. Coulombe M-A, Erpelding N, Kucyi A, Davis KD. Intrinsic functional connectivity of periaqueductal gray subregions in humans. Hum Brain Mapp. 2016;37(4):1514-1530. doi:10.1002/hbm.23117.
41. Reynolds D V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science. 1969;164(3878):444-445.
42. Liebeskind JC, Guilbaud G, Besson JM, Oliveras JL. Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. Brain Res. 1973;50(2):441-446.
43. Mayer DJ, Wolfle TL, Akil H, Carder B, Liebeskind JC. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. Science. 1971;174(4016):1351-1354.
44. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. Science. 1976;191(4230):961-962.
45. Cannon JT, Prieto GJ, Lee A, Liebeskind JC. Evidence for opioid and non-opioid forms of stimulation-produced analgesia in the rat. Brain Res. 1982;243(2):315-321.
46. Gebhart GF, Jones SL. Effects of morphine given in the brain stem on the activity of dorsal horn nociceptive neurons. Prog Brain Res. 1988;77:229-243.
47. Klatt DS, Guinan MJ, Culhane ES, Carstens E, Watkins LR. The dorsal raphe nucleus: A re-evaluation of its proposed role in opiate analgesia systems. Brain Res. 1988;447(2):246-252. doi:10.1016/0006-8993(88)91126-2.
48. Morgan MM, Whitney PK, Gold MS. Immobility and flight associated with antinociception produced by activation of the ventral and lateral/dorsal regions of the rat periaqueductal gray. Brain Res. 1998;804(1):159-166.
49. Thorn BE, Applegate L, Johnson SW. Ability of periaqueductal gray subdivisions and adjacent loci to elicit analgesia and ability of naloxone to reverse analgesia. Behav Neurosci. 1989;103(6):1335-1339.
50. Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. Science. 1977;197(4299):183-186.
51. Levy RM, Lamb S, Adams JE. Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature. Neurosurgery. 1987;21(6):885-893.
52. Amano K, Tanikawa T, Kawamura H, et al. Endorphins and pain relief. Further observations on electrical stimulation of the lateral part of the periaqueductal gray matter during rostral mesencephalic reticulotomy for pain relief. Appl Neurophysiol. 1982;45(1-2):123-135.
53. Boivie J, Meyerson BA. A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. Pain. 1982;13(2):113-126.
54. Adams JE. Technique and technical problems associated with implantation of neuroaugmentive devices. Appl Neurophysiol. 40(2-4):111-123.
55. Kumar K, Wyant GM. Deep brain stimulation for alleviating chronic intractable pain. Can J Surg. 1985;28(1):20-22.
56. Richardson DE, Akil H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. J Neurosurg. 1977;47(2):184-194. doi:10.3171/jns.1977.47.2.0184.
57. Mobbs D, Petrovic P, Marchant JL, et al. When Fear Is Near: Threat Imminence Elicits Prefrontal-Periaqueductal Gray Shifts in Humans. Science (80). 2007;317(5841):1079-1083. doi:10.1126/science.1144298.
58. Mobbs D, Marchant JL, Hassabis D, et al. From threat to fear: the neural organization of defensive fear systems in humans. J Neurosci. 2009;29(39):12236-12243. doi:10.1523/JNEUROSCI.2378-09.2009.
59. Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? Trends Neurosci. 1994;17(9):379-389.

60. Jürgens U, Zwirner P. The role of the periaqueductal grey in limbic and neocortical vocal fold control. Neuroreport. 1996;7(18):2921-2923. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9116210. Accessed February 17, 2018.
61. Davis PJ, Zhang SP, Winkworth A, Bandler R. Neural control of vocalization: respiratory and emotional influences. J Voice. 1996;10(1):23-38.
62. Vanderhorst VG, Terasawa E, Ralston HJ, Holstege G. Monosynaptic projections from the lateral periaqueductal gray to the nucleus retroambiguus in the rhesus monkey: implications for vocalization and reproductive behavior. J Comp Neurol. 2000;424(2):251-268.
63. Van der Horst VG, Holstege G. Sensory and motor components of reproductive behavior: pathways and plasticity. Behav Brain Res. 1998;92(2):157-167.
64. Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A. Selective pathological changes of the periaqueductal gray matter in Alzheimer's disease. Ann Neurol. 2000;48(3):344-353.
65. Braak H, Rüb U, Sandmann-Keil D, et al. Parkinson's disease: affection of brain stem nuclei controlling premotor and motor neurons of the somatomotor system. Acta Neuropathol. 2000;99(5):489-495.
66. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Differential involvement of the periaqueductal gray in multiple system atrophy. Auton Neurosci. 2010;158(1-2):111-117. doi:10.1016/j.autneu.2010.07.009.
67. Benarroch EE, Schmeichel AM, Dugger BN, Sandroni P, Parisi JE, Low PA. Dopamine cell loss in the periaqueductal gray in multiple system atrophy and Lewy body dementia. Neurology. 2009;73(2):106-112. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ad53e7.

38

Pons Nukleusları

Emel Ulupınar, Fulya Büge Ergen

Giriş ve genel organizasyon

Evrimsel süreçte ilk farklılaşan yapı olan beyinsapında bulunan lokal nöron toplulukları, yaşamı sürdürmek için gerekli olan temel davranışların kontrolünde görev alırlar. Sürüngenler, amfibiler ve balıklar gibi basit omurgalı canlılarda ön beyin merkezi sinir sisteminin küçük bir parçası iken, insanlarda tam tersine beynin en son evrimleşen ve en gelişmiş bölümüdür. Beyinsapı daha ilkin beyinlerde pek çok önemli işlevlerin neredeyse tamamını kontrol ederken, karmaşık beyinli organizmalarda bu görevlerin bir kısmı başka bölümler tarafından devralınır ve beyinsapı bu bölgelere destekte bulunur.

Beyinsapı omuriliğe benzer bir plan izleyerek gelişir ve sulcus limitans ile dorsal duysal (alar plak) ve ventral motor (bazal plak) kısımlarına ayrılır. Ancak omurilikte *dış taraflar*da seyreden asendan duyusal lemiskal traktuslar (lemniscus medialis ve tractus spinothalamicus), beyinsapında iç tarafa doğru yer değiştirirler ve işitsel, vestibüler, visseral duyu yollarında da olduğu gibi retiküler formasyon içerisinden geçerler. Omurilikle karşılaştırıldığında görülen bir diğer önemli farklılık ise; beyinsapının özellikle de ventral bölümündeki hücre toplulukları aracılığıyla motor sistemin önemli bir bölümünü oluşturması, kortikal merkezler ve medulla spinalis ile cerebellum arasındaki bağlantıları sağlamasıdır.

Beyinsapındaki nöronal yapılardan oluşan retiküler formasyon, belirgin bir sınırı olmayan ve mesencephalondan medulla oblongataya kadar uzanan, beynin adeta merkezi bir çekirdeğidir. Bu bölge, medulla spinalisdeki spinal refleksleri ve basit motor paternleri oluşturan internöronları içeren intermedial gri maddeye eşdeğerdir. Kranial sinirlere ait bazı çekirdekler ile nucleus ruber ve nucleus reticularis tegmenti pontis gibi sınırları daha belirgin olan farklı hücre toplulukları bu nöronal ağ içerisinde gömülü olarak bulunurlar.

Beyinsapı retiküler formasyonunun hücresel mimarisinde belirgin olmamakla birlikte bazı bölgesel farklılıkların varlığına ilk kez Olszewski ve arkadaşları dikkat çekmiştir.[1] Halen geçerliliğini sürdürmekte olan bu klasik tanımlamaya göre pons ve medulla oblongata retiküler formasyonu lateral ve

medial tegmental alanlara ayrılabilir. Lateral tegmental alan daha ziyade limbik fonksiyonların kontrolünden sorumlu olan küçük gövdeli hücreler içerir. Bu hücrelerin bir kısmı trigeminal, fasial, vagal ve hypoglossal motor çekirdeklerle bağlantılı internöronlar veya premotor nöronlardır. Ek olarak, solunum, karın basıncı, miksiyon ve kan basıncıyla ilgili omurilik motor nöronlarıyla bağlantılı premotor nöronları da içerir. Medial tegmental alan ise göz ve baş hareketlerinin premotor devresini içerir ve postural oryantasyonda yer alan inen yollarla bağlantılıdır.[2] Genelleme yapmak gerekirse, kranial sinirlerin motor çekirdeklerine yakın olan internöronlar refleksleri ve basit stereotipik hareketleri düzenlerken; daha büyük çaplı ve uzun inen veya çıkan aksonlara sahip olan medial retiküler formasyon nöronları uyanıklık, otonomik fonksiyonlar, ağrı, postür ve hareketin kontrolünde rol oynamaktadır.

Bu bölümde, beyinsapının pons kısmında bulunan kranial sinirler olan n. trigeminus, n, abducens, n. facialis ve n. vestibulocochlearise ait çekirdekler incelenecektir. Ancak bu çekirdeklerden trigeminal ve vestibular sisteme ait olanları, beyinsapının farklı bölgelerine (medulla oblongata ve mesencephalon) ve hatta medulla spinalise kadar uzanmaktadır. Ayrıca retiküler formasyona dahil olan nöronlardan, özellikle göz ve baş hareketlerinin kontrolünde görev alan fonksiyonel hücre grupları üzerinde yoğunlaşılacaktır. Visseral yapıların otonomik kontrolü ile daha yakından ilişkili retiküler formasyon nöronları ise bir sonraki bölümde medulla oblongata nukleusları ile birlikte incelenecektir.

Son yıllarda bu hücre gruplarının morfolojik ve histokimyasal özelliklerinin (örn., sitokrom oksidaz aktivitesi, asetilkolin esteraz aktivitesi, kalsiyum bağlayıcı protein ekspresyonu gibi) maymun veya kemirgenlerdekine benzer şekilde insanlardaki homologlarının karakterize edilmesinde oldukça ilerleme kaydedilmiştir.[3-5] Bu nöronların fonksiyonel özellikleri, motor ve visseral fonksiyonları ile ilişkili davranışsal değişiklikler ve çeşitli uyaranlar karşısında verdikleri yanıtlar deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla aydınlatılmıştır. İnsanlarda da davranışsal testler, fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ve bazı patolojik durumlar sonrasında bu bölgedeki nöronlar arası bağlantıların varlığı ve işlevleri açığa çıkarılmaktadır. Özellikle fasial motor nukleusları çevreleyen retiküler formasyon nöronlarının gülümseme ya da ağlama gibi duygusal yüz ifadelerinin organizasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde sanatçıların rolleri gereği, retiküler formasyon tarafından kontrol edilen motor paternleri tetikleyen hayali durumlar üretmeyi öğrendikleri bilinmektedir. Paralizisi olan hastalarda da yüz ifadelerinin otonom kontrolü gösterilmiştir. Bu hastalar, retiküler formasyon aracılığıyla mimik ifadelerini bilateral olarak tetikleyebilir ve komik durumlarda simetrik olarak gülümseyebilirler.

Özetle, beyinsapında bulunan kranial sinir nukleusları ile retiküler formasyona ait hücre grupları ve lifleri arasındaki bağlantılar, beyin ile vücudun geri kalan kısmı arasındaki iletişimin sağlanmasında ve pek çok hayati işlevin düzenlenmesinde rol alırlar.

Ponsda bulunan kranial sinir nukleusları

1. Trigeminal nukleuslar:

Orofasial bölgenin innervasyonu V., VII., IX. ve XII. kranial sinirlerle sağlanır. Bu sinirlerden yüz bölgesinin duysal innervasyonu ve çiğneme fonksiyonu ile alakalı olanı V. kranial sinir olan nervus trigeminusdur. Kranial sinirlerin en büyüğü, gelişimi en erken başlayanı, duyusal, motor ve premotor çekirdekleri ile en kompleks yapılısı olan trigeminal sinire ait liflerin, primer somatosensoriyel kortekste sonlandığı sahalar da vücudun geri kalan kısmının temsil edildiği sahalara göre daha geniş yer kaplar. Trigeminal duyusal afferentlerin çoğunun hücre gövdeleri ganglion trigeminale (ganglion semilunare veya Gasserian ganglionu olarak da adlandırılır)'de bulunur. Bu hücrelerin santral aksonları ventral pons bölgesinden beyinsapına girerek asendan ve desendan dallarına ayrılır. Bu dallardan ayrılan aksonlar beyinsapının rostralinde mesencephalondan başlayan ve kaudalde omurilikteki Rolando'nun substantia jelatinosası ile devam eden çeşitli duysal nukleuslarda sonlanırlar.[6,7]

Tüm omurgalılarda rhombencephalonun erken gelişimi ve rostrokaudal eksendeki segmentasyonu *Hox* gen ailesi üyelerinin kontrolü altındadır.[8,9] Ganglion trigeminalede bulunan krista nöralis kökenli progenitör hücrelerin ve beyinsapında sonlandıkları hedef nukleuslarındaki nöronların pozisyonel düzeni de benzer şekilde homeodomain transkripsiyon faktörleri tarafından denetlenmektedir. Peri-

ferdeki duyusal reseptörlerin erken mekansal düzenine birebir karşılık gelecek şekilde beyinsapı nukleuslarında ("barrelet" adı verilen fıçı şeklindeki aksonal kümeleşmeler) oluşturulan bu pozisyonel bilgiler, daha sonraki yüksek seviyelerde (thalamusda "barreloid", primer duyu korteksinde ise "barrel" adı verilir) oluşturulacak topoğrafik bağlantı haritalarının temelini oluşturmaktadır.[10] Bu evrede trigeminal nukleusların geliştiği rhombomer aralığından eksprese edilen Hoxa2 proteini ile Ephrin reseptörleri arasındaki etkileşimler, santral aksonların beyinsapındaki trigeminal nukleuslar ile doğru bağlantılar yapmasında önemli rol oynar.[8] *Hoxa2*, rhombomer 2 (r2)'de ifade edilen tek Hox geni iken, r3'te de *Hoxb2* ile birlikte ve daha yüksek seviyelerde eksprese edilirler. Gelişimin ileri evrelerinde *Hoxa2* ekspresyonu sadece r3'den gelişen ventral kısımlara lokalize olurken (barreletlerin oluştuğu bölge), r2'den gelişen dorsal kısımlarda neredeyse hiç bulunmaz. Transgenik farelerde yapılan çalışmalar, *Hoxa2* eksikliğinin trigeminal yolakdaki aksonal yönelim hataları ile sonuçlandığını ve cerebelluma doğru anormal arborizasyon olduğunu göstermiştir. Böylece, r2 nöroepitelyumundaki erken *Hoxa2* ifadesinin, beyinsapına gelen trigeminal afferentler için adeta bir "dur" sinyali oluşturduğu düşünülmektedir. Gelen trigeminal aksonların özellikle principal nukleus nöronlarına gönderdiği kollateral formasyonundaki bozukluklar "barrelet" patterninin oluşamaması ile sonuçlanmaktadır. Geç evredeki *Hoxa2* ekspresyonu santral trigeminal afferent arborizasyonunda kritik rol oynayan nörotrofinler ve bunların Trk reseptörleri,[11,12] Slit proteinleri ve Robo reseptörleri,[13,14] semaphorinler ve nöropilin reseptörleri[15] ve diğer Eph ailesi reseptörleri ve ligandları gibi moleküllerin ekspresyonunu düzenleyebilir.

i. Duysal trigeminal nukleuslar:

Beyinsapının en lateralindeki genel somatik afferent (GSA) hücre kolonunda yer alan duysal trigeminal kompleks, orofasial duysal uyarıların alınmasından ve thalamus, retiküler formasyon, serebellar korteks, nucleus interpositus, nucleus ruber dorsalis, colliculus superiorun derin katmanları ve nucleus motorius nervi trigemini de dahil olmak üzere pek çok farklı merkezler de bilgilendirildikten sonra, neokorteksdeki primer duyu merkezine iletiminden sorumludur. Duysal trigeminal çekirdekler nucleus principalis, spinalis ve mesencephalici nervi trigemini olmak üzere 3 bölümden oluşur:

Nucleus principalis nervi trigemini

Ponsda nucleus motoriusun lateralinde yer alan duysal sistemin ana çekirdeğidir ve esasen dokunma uyarılarını iletir. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar, çekirdeğin özellikle dorsal bölümünün oral yapılardan gelen nosiseptif uyarıların iletilmesinde de rol oynadığını göstermiştir.[16]. Nucleus principalis nervi trigeminideki nöronlar tüm orofasial bölgenin kas, deri ve mukozası ile dişler ve temporomandibular eklemin mekanoreseptörlerinden kaynaklanan primer trigeminal afferentleri alır.[17]Aynı zamanda nucleus motorius nervi trigemini, peritrigeminal bölge ve nucleus pontis caudalisdeki internöronlardan da monosinaptik projeksiyonlar alır.[18] İnsanlarda ve primatlarda aksonal uzanımların takip edildiği çalışmalarda, principal nukleusun primer somatosensoriyel korteks (S1), primer motor korteks (M1) ve M1'in çene, yüz ve dilden gelen uyarıların toplandığı kortikal çiğneme alanından da kortikal girdiler aldığı gösterilmiştir.[19] Tüm bu aksonal projeksiyonlar, mandibular bölgeden gelen bilgilerin dorsalde, maksillar bölgeden gelenlerin ise ventralde sonlanmaları ile somatotopik haritalar oluştururlar.

Nucleus principalisde yüz bölgesinden gelen somatik bilgileri taşıyan duysal yolun ikinci nöronları bulunur ve aksonları çapraz yaptıktan sonra omurilikteki columna dorsalis-lemniscus medialis yolağına anatomik ve fonksiyonel açıdan benzer şekilde lemniscus trigeminalisi oluşturur. Bu yolağın üçüncü nöronları thalamusda nucleus ventralis posteriomedialis (VPM)'de bulunur ve burada da yine beyinsapında olduğu gibi topoğrafik haritalar mevcuttur.[20] Nucleus principalisde bulunan nöronlardan bazılarının nucleus mesencephalici nervi trigeminiye ek olarak VII. ve XII. kranial sinirlerin çekirdekleri ile cerebelluma da projekte oldukları gösterilmiştir.[21]

İnsanlarda kornea refleksi ile ilgili olan ve fasial nukleustaki orbicularis oculi kasını inerve eden motor nöronlara doğrudan projeksiyonlar gönderen nöronlar da nucleus principalis nervi trigeminide lokalizedir. Bu nöronlar, colliculus superiorun afferentleri tarafından kontrol edilen nucleus raphe magnustaki serotonerjik projeksiyonlardan gelen inhibitör girdilerle modüle edilmektedir.[22]

Nucleus spinalis nervi trigemini

Nucleus spinalis nervi trigemini rostralden kaudale doğru sırasıyla; pars oralis (NVspo), interpolaris (NVspi) ve kaudalis (NVspc) olmak üzere üç bölüme ayrılan uzun bir çekirdektir.[23] Bu çekirdekte yer alan nöronlar başın duyusuyla ilgili tüm kranial sinirlerden (n. facialis, n. glossopharyngeus ve n. vagus da dahil) ve nucleus mesencephalici nervi trigeminiden bilgiler alır. Bu nukleusdaki duysal haritada cavitas oris ile baş bölgesinin temsil edildiği alanda, alın bölgesi ventralde, oral bölge dorsalde olacak şekilde bir yerleşim söz konusudur, dilin temsili de ağzın medialindedir. Üç alt bölüm ipsilateral olarak birbirine bağlıdır ve ayrıca principal nukleusdan da girdi alır.[24] Genel olarak, nucleus spinalis nervi trigemininin kaudal kısmının orofasial nosiseptif girdinin alındığı başlıca çekirdek olduğu kabul edilmektedir. Pars oralis ve interpolarisdeki nöronlar intra-oral nosisepsiyonun iletimine ek olarak, orbicularis oculi motor nöronlarının projeksiyonuna katılmaktadır.[25,26]

Bu alt bölümlerin en rostralinde yer alan pars oralis, çoğunlukla nucleus motorius nervi trigemininin kaudal kutbundan VII. kranial sinir olan nervus facialisin çekirdeğinin kaudal kutbuna kadar uzanan premotor nöronlardan oluşur. Bu alt nukleusun intra-oral yapılarla ilişkili aksonların sonlandığı medial kısım ile vibrissa ve posterior yüz yapılarıyla ilgili olan lateral kısım olmak üzere iki ayrı topoğrafik bölgesi vardır. Mekanoseptif uyarılar vibrissa, oral kavite yapıları ve yüzün ön bölgelerinden, nosiseptif uyarılar ise dişlerden gelmektedir.[27] Nucleus principalis gibi nucleus spinalis pars oralis de kortikal çiğneme alanı, M1 ve S1'den kortikal uyarılar alır ve thalamus, cerebellum, servikal omurilik, nucleus mesencephalici nervi trigemini ve peritrigeminal bölge internöronlarına projeksiyonlar gönderir.[28] Pars oralis nöronlarında nöropeptid Y sentezini kontrol eden mRNA ekspresyonu da gösterilmiştir.[29]

Pars interpolaris, oral ve kaudal kısımların ortasında yer almaktadır. Nucleus nervi facialisin kaudal kutbundan obekse kadar uzanır ve aurikulotemporal sinir, vibrissa, oftalmik, ve maksiller yapılardan uyarılar alır. Bu uyarıların çoğunluğu (%75), düşük eşikli mekanoseptif Aβ lifleri aracılığıyla, az bir kısmı da nosiseptif liflerle taşınır. Pars interpolaris de diğer duyusal çekirdeklere benzer şekilde kortikal çiğneme alanından girdiler alır.[30] Pars oralis ile interpolaris, trigeminal reflekslerin düzenlenmesinde ve duyusal bilginin cerebelluma iletilmesinde birlikte görev yaparlar.[28] Pars interpolaris nöronlarında çok miktarda somatostatin reseptörü bulunduğu da bildirilmiştir.[31]

Nucleus spinalisin en kaudalde yerleşen konik kısmı obeksten C2'ye kadar uzanır ve çoğunlukla orofasial yapılardan küçük çaplı miyelinli (Aδ) ve miyelinsiz (C) liflerle taşınan ağrı ve ısı bilgilerini aktarır. Ayrıca periodontal yapılar ve çiğneme kaslarının afferentlerinden de uyarılar alır. Bu bölümdeki nöronlar kranio-fasial motor çekirdeklerinin farklı alt gruplarına, thalamus, cerebellum ve retiküler internöronlara projeksiyonlar gönderir.[18] İnsanlarda NVspc nöronlarının; serotonin, kalsitonin genilişkili peptid (CGRP), P maddesi, bombesin, met-enkephalin, nörokinin, paratiroid hormon reseptörü 2 (PTH2R), glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) immünoreaktiviteleri içerdiği gösterilmiştir.[32-36]

Nucleus mesencephalici nervi trigemini

Merkezi sinir sistemi içerisinde krista nöralisden köken alan primer duyu nöronları gövdelerinin bulunduğu yegane yer olan nucleus mesencephalici nervi trigemini, IV. ventrikül boyunca uzanan, ince bir hücre kolonu tarafından oluşturulur. Mesencephalondan başladıktan sonra, hafifçe laterale doğru bükülür ve kaudal kısmında ponsa doğru genişler.[37] Çenenin kapatılmasıyla ilişkili kas iğciklerini ve periodontal ligamentleri innerve eden mekanoreseptörlerin yaklaşık yarısı bu çekirdekte yer alır. Aynı zamanda ekstraoküler kaslara enjekte edilen boyaların da bu çekirdekte sonlandığı gösterilmiştir.[38] Santral sinir sisteminin başka birçok bölgesinden (hypothalamusun magnosellüler çekirdeği, medial amygdala, nucleus raphe, peritrigeminal bölge, ventral tegmental alan, substantia nigra, locus coeruleus, prefrontal korteks gibi) ve aynı zamanda diğer duysal ve motor trigeminal çekirdeklerin tamamından gelen liflerle akso-dentritik ve akso-somatik sinapslar yapar.[39,40] Nucleus mesencephalicideki nöronların çoğu nucleus motorius nervi trigeminideki nöronlar ile monosinaptik sinapslar yapar ve çene refleksinin oluşumunda görev alırlar. Ayrıca cerebellum, nucleus ambiguus,nucleus nervi hypoglossi

ve diğer trigeminal çekirdeklere de kollateral dalları aracılığıyla uyarı gönderirler. Ağız boşluğundan proprioseptif bilgiyi taşıyan lifler, nucleus prinicipalisden gelen diğer bazı liflerle de birleşerek, çapraz yapmaksızın ipsilateral olarak dorsal trigeminotalamik yolak aracılığıyla thalamusa ulaşır.[41]

ii. Nucleus motorius nervi trigemini

Nervus trigeminusun motor çekirdeği olan nucleus motorius nervi trigemini, ponsun rostral kısmında, IV. ventrikülün lateral bölümüne yakın ve nucleus principalisin ventromedialinde yerleşen büyük bir motor nöron grubudur. Bu nöronlar çiğneme kaslarının istemli kontrolünden sorumlu olan kortikonuklear liflerden bilateral olarak inerve edilir ve aynı zamanda diğer duysal trigeminal nukleuslardan gelen uyarıları da alır. Aksonları ise ponsun lateral yüzeyinden geçerek, duysal kökle birlikte ganglion trigeminaleye katılır. Motor nöronlara ilaveten küçük bir komissural internöron popülasyonu da içermektedir. Bu nöronlar, dört büyük çiğneme kasını (m. temporalis, masseter, pterygoideus lateralis ve medialis) ve arcus mandibularisden gelişen dört küçük kası (m. tensor tympani, m. tensor veli palatini, m. digastricusun venter anterioru ve m. mylohyoideus) inerve eder.[7]

Birçok türde, hem anatomik hem de fonksiyonel çalışmalarla doğrulandığı gibi, çene kapama kaslarını inerve eden motor nöronlar, motor nukleusun rostral kısmında dorsal ve lateral konumda yer alır. Kemirgenlerde, her bir kası inerve eden motor nöronlar ipsilateral motor nukleusta farklı alt gruplara kümelenir. En büyük gruplar dorsal yerleşim gösteren temporalis grubu ve ventrolateral yerleşim gösteren masseter grubudur. Pterygoid grup nukleusun orta ve rostral kısımlarının ventromedialinde ve mylohyoid grup da nukleusun kaudal kısmının ventromedialinde yer alır. M. tensor tympani, nucleus prinicipalisin ventral bölümü ile motor çekirdek arasında kalan küçük bir grup nöron tarafından inerve edilir ve digastrik kasın ön karnını inerve eden nöronlar da nucleus prinicipalisin ventromedialinde ayrı bir küme oluştururlar.[42]

Trigeminal motor nöronlar, spinal motor nöronlara kıyasla daha az kapsamlı olarak incelenmiş olmakla birlikte, çeşitli özellikleri nedeniyle bazı farklılıklar gösterirler. Bu nöronlar mekanoseptörlerden ve serbest sinir uçlarından güçlü bir inhibitör input alırlar. Kutanöz ve intraoral Aβ mekanoseptörleri ve Aδ nosiseptörlerinden gelen bu güçlü inhibisyon, muhtemelen çeneyi kapatan motonöronların olağan dışı aktivasyonlarını bertaraf eder. Zira bu nöronlar, spinal motor nöronların aksine, ne çift taraflı inhibisyona ne de Renshaw inhibisyonuna maruz kalırlar. Çeneyi açan kaslar kas iğciklerinden yoksundur ve hiçbir motor nöronun rekürren dalı da yoktur. Özellikle peri- ve intra-oral reseptörlerden kaynaklanan bu tür bir inhibisyon mekanizmasının çiğneme esnasında oluşan myofasial ağrı sendromunda rol oynayabileceği düşünülmektedir.[43]

iii. Premotor internöronlar

Nucleus motoriusu çevreleyen retiküler bölge olan peritrigeminal bölge; motor nukleusun dorsalindeki supratrigeminal alan, medialindeki jukstatrigeminal alan, motor ve principal nukleuslar arasındaki intertrigeminal alan ve motor nukleusun ventralinden kaudal olarak nucleus nervi hypoglossi seviyesine kadar uzanan parvosellüler retiküler formasyon alanı olmak üzere 4 alt alana ayrılmıştır. Bu alanlardaki nöronlar intra- ve peri-oral yapılardan ve kortikal çiğneme alanından gelen uyarılar almalarına ilaveten, hem kendi aralarında hem de motor ve duyu nukleuslarındaki internöronlarla karşılıklı bağlantılara sahiptir.[18,19,24]

iv. Patolojik durumlar

Primer duyu korteksindeki somatotopik haritalar ilk önce beyinsapı seviyesindeki nukleuslarda oluşur ve somatosensoriyal yolak boyunca tüm ara istasyonlarda kopyalanırlar. Kemirgenlerin yanak bölgesinde bulunan bıyık kılları (whisker) çevreden gelen duysal bilgilerin alınmasında ve üst merkezlere iletiminde çok önemli bir rol üstlenirler. Bıyık kıllarını inerve eden trigeminal sinirin santral aksonal dallarının beyinsapı nukleuslarında oluşturduğu patern formasyonu üzerine yapılan çalışmalar, topoğrafik harita oluşumu mekanizmalarının aydınlatılması bakımından literatüre önemli katkı sağlamıştır. Transgenik fare modelleri üzerinde yapılan bu çalışmalarda, beyinsapındaki trigeminal nukleus nöronlarındaki (özellikle nucleus principalis ve spinalisdeki) postsinaptik NMDA reseptörlerinin

önemli rol oynadığı, mutant farelerde trigeminal akson dallarının sürekli genişleyerek, beyinsapında anormal derecede geniş bölgeleri işgal ettikleri ve bu yüzden de barelet formasyonu oluşturamadıklarını gösterilmiştir.[44] Benzer şekilde *Hoxa2* geninin r2'deki ekspresyonunun inaktive edildiği koşullu mutant farelerde de aksonların anormal dallanmalar yaptığının gösterilmesi,[8,9] beyinsapındaki nukleuslarda ifade edilen moleküller ile santral trigeminal aksonlardaki nöronal aktivasyonun somatotopik patern formasyonu oluşumundaki kritik rol oynadıklarını ortaya çıkartmıştır. Kemirgenler üzerinde yapılan bu tarz genetik, morfolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar sayesinde (farklı omurgalılarda da benzerleri bulunmaktadır), trigeminal yolakta heterokronik (zamanla değişen) ve heterotopik (yer değiştiren) olarak eksprese edilen kritik sinyal moleküllerindeki kantitatif değişiklikler aracılığıyla periferal bilgilerin noktadan-noktaya birebir örtüşecek şekilde kortekse hatasız olarak nasıl nakledildiği anlaşılmıştır.

Öte yandan insanlarda yapılan klinik çalışmalarda, beyinsapındaki trigeminal nukleuslara özgün lokal hasarlanmaların nadir görüldüğü bildirilmiştir. Bu tarz lokal tutulumlar genellikle multiple skleroz hastalarında sinir liflerindeki demiyelinizasyona bağlı olarak ortaya çıkabilir ve hastalarda trigeminal nevralji olarak adlandırılan, yüz bölgesinde nöropatik ağrıya neden olur. Pons ve medulla oblongatadaki trigeminal nukleuslarda hasara neden olan lezyonların en sık görülen sebebi beyinsapını besleyen damarlardaki tıkanıklıklara bağlı infarktlar, demiyelinizasyon veya bölgeye bası yapan tümör, hematom, inflamasyona bağlı ödem gibi faktörlerdir. Bu gibi lezyonlar duysal nukleuslarla komşuluk yaparak seyreden spinotalamik yolağın aksonlarını da etkilediğinden; klinikte tipik olarak yüzde lezyonla aynı tarafta (lifler henüz çapraz yapmamış olduğundan), vücutta ise lezyonun karşı tarafında olacak şekilde ağrı ve ısı duyusu kaybı görülür.[7]

Nucleus spinalis nervi trigemini ve komşu retiküler formasyon yapılarındaki lezyonlar insanda göz kırpma refleksinde bozukluklara sebep olabilir. Örneğin, Parkinson hastalarında muhtemelen duysal trigeminal nöronlardaki inhibisyona ve yüz motor nöronlarındaki artan uyarılabilirliğe bağlı olarak göz kırpma refleksinde artış görülmektedir. Bu durumun substantia nigra pars reticulatadan colliculus superiora giden GABAerjik projeksiyonlardaki artışa bağlı olarak, nucleus raphe magnusdan kaynaklanan serotonerjik uyaranların inhibe edilmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.[45,46]

Marcus Gunn fenomeni adı verilen trigemino-okülomotor sinkinezi, pterygoid kasların kasılmasıyla trigeminal sinirdeki aktivasyona bağlı olarak m. levator palpebra superiorisi innerve eden ipsilateral okülomotor sinirin uyarılması sonucu oluşan klinik bir tablodur.[47] Bu durum olguların yarısında ambliyopi, anizometropi ve şaşılık ile seyreder. Marin-Amat sendromu ise tam tersine ağzın açılmasıyla birlikte göz kapağının düşmesine neden olan nadir bir durumdur.[48] Sinus cavernosusu etkileyen inflamatuar süreçlerde veya nazofaringeal karsinoma gibi patolojik durumlarda da trigeminal sinir tutulumuna bağlı olarak beyinsapı çekirdeklerinin işlevlerinde bozukluklar meydana gelebilir.

2. Abducens nukleusu:

Nucleus nervi abducentis büyük çaplı multipolar motor nöronlar ve küçük çaplı internöronlardan oluşan motor bir çekirdektir. Bu nukleus 5. rhombomerde, pontomedüller kavşağının dorsalinde, IV. ventrikül tabanından genu nervus facialis aracılığıyla ayrılan bir konumda bulunur. Çekirdeğin ana gövdesi fasciculus longitudinalis medialis (FLM)'in hemen lateralinde yer alır. Çekirdek içinde, m. rektus lateralisi inerve eden motor nöronlar ile aksonlarını karşı taraftaki FLM aracılığıyla kontralateral III. kranial sinire (okulomotor kompleks) gönderen internuklear nöronlar karışırlar. Nervus abducens, yine rhombomer 5'den köken alan bir yapı olan corpus trapezoideumun bulunduğu bölgeden ventral istikamete doğru seyrederek pyramisin hemen lateral kısmından orta hatta yakın olarak ponsu terk eder.[49]

Farelerde retraktor bulbi kasını inerve etmek üzere fasial nukleusun rostral kutbuna ve nucleus olivaris superior kompleksinin kaudal kutbuna yakın konumda bulunan aksesuar bir abducens nukleusu da bulunur. Sturrock ve arkadaşları tarafından yapılan ilk çalışmalarda abducens nukleusunda, troklear nukleusa benzer şekilde ortalama olarak 118 civarında nöron bulunduğu gösterilmiştir.[50] Nucleus

nervi hypoglosside olduğu gibi, somatik motor çekirdeklere özgün olarak abducens motor nöronlarında da homeobox genlerinden *Hb9* eksprese edilirken, *Phox2b* eksprese edilmemektedir. Spencer ve Stirlingin kedilerde kas içi enjeksiyonlardan sonra retrograd yolla yapmış oldukları işaretlemelerde de abducens nukleusundaki nöronlarının yaklaşık yarısının m. rectus lateralis yerine nukleus nervi oculomotoriye projeksiyonlar gönderdiği gösterilmiştir.[51]

Nucleus nervi abducentisde en azından üç farklı fonksiyonel hücre grubu olduğu bilinmektedir: M. rectus lateralisdeki kas liflerinde çit şeklinde sonlanmalar yapan motor nöronlar, internukleer nöronlar ve rostral kep kısmında bulunan tractus paramedianus nöronlarına ait olan ve flocculusa projekte olan nöronlar.[52,53] Maymunlarda hızlı, seğirme tarzındaki hareketleri kontrol eden motor nöronlar nukleus içerisinde dağınık olarak bulunurken, internuklear nöronlar n. abducens köklerinin çıkış kısmında, toplu olarak, lateral konumda seyrederler.[54] Motor nöronlar ve internüklear nöronlar göz hareketleri sırasında benzer patlayıcı tarzda tonik ateşleme paterni sergilerken, motor nöronlar konjuge göz hareketleri ve verjans ile ilgili sinyaller taşırlar.[55,56]

Histokimyal özellikler ve bağlantılar

Motor nöronların aksine tanımlanmış internuklear nöronlar kolinerjik değildir, transmiter olarak glutamat ve aspartat kullanırlar.[57] Seğirme kas liflerini kontrol eden motor nöronlar fosforile olmamış nörofilament immünoreaktivitesi gösterir ve kondroitin sülfat proteoglikan immünoreaktivitesi gösteren perinöronal ağlar tarafından çevrelenirken; diğer tipteki kasları innerve eden motor nöronlarda her iki belirteç de bulunmaz.[58,59] Ayrıca, motor nöronlar bir kalsiyum bağlayıcı protein olan parvalbumin içerir. Kedilerde, internuklear nöronların en az %80'i farklı tipteki bir kalsiyum bağlayıcı protein olan kalretinin (bu nöronlara özgün bir belirteç olan) içerir. Maymunlarda ise abducens nukleusunda sadece birkaç kalretinin pozitif nöron bulunur.[60] Spinal motor nöronların aksine, nörotrofin reseptörleri olan TrkA, TrkB ve TrkC'nin ekspresyonları, abducens nukleusundaki motor nöronlarda ve internuklear nöronlarda sadece erişkin dönem süresince mevcuttur ve farklı nöron popülasyonları üzerinde farklı şekilde etki gösterirler.[61] Ek olarak, nucleus nervi abducentis nöronları, kontralateral nucleus paragigantocellularis dorsalis, nucleus prepositus hypoglossi ve ipsilateral medial vestibüler çekirdeğin inhibitör nöronlarından gelen glisinerjik afferentler alır. Motor nöronlarda ve kısmen de internuklear nöronlarda (kedilerde oculomotor çekirdekten kaynaklanan) GABAerjik afferentler de mevcuttur.[62]

Seğirme tipinde olan ve olmayan kas liflerinin motor nöronları farklı duysal girdiler alır: Seğirme nöronları, paramedian pontin retiküler formasyon (PPRF) ve vestibüler nukleusun magnosellüler bölgesindeki nöronlar gibi sakkadik göz hareketlerinin kontrolüne katılan nöronlardan; diğer nöronlar ise nucleus prepositus hypoglossi gibi bakış sabitlenmesinin kontrolünü sağlayan premotor kaynaklardan girdi alırlar.[63,64] İnternuklear nöronlar karşı tarafın oculomotor çekirdeğindeki m. rectus medialisi innerve eden motor nöronlara projekte olmak suretiyle konjuge göz haraketlerinin oluşmasında rol oynarlar. Hem motor hem de internuklear nöronlar aynı zamanda medial vestibular çekirdeklerdeki sekonder vestibulo-oküler nöronlardan, nucleus prepositus hypoglossiden, kaudal pontin retiküler çekirdeklerdeki eksitatör ve inhibitör sakkadik nöronlardan, dorsal paragigantosellüler nukleustan ve okülomotor çekirdeğin internüklear nöronlarından çift taraflı olarak uyaranlar alırlar.[64]

Patolojik durumlar

Abducens sinirin lezyonları, aynı taraftaki m. rectus lateralisin motor felcine bağlı olarak horizontal diplopi ile sonuçlanır. Abducens çekirdeği ile sinirinin lezyonlarında görülen semptomlar birbirinden farklıdır; çünkü çekirdekte sadece motor nöronlar değil aynı zamanda FLM aracılığıyla karşı tarafın m. rectus medialisini inerve eden motor nöronlara projeksiyon yapan internuklear nöronlar da bulunur. Bu nedenle, nukleus hasarı her iki kasın felcine bağlı olarak ipsilateral konjuge bakış felci ile sonuçlanır. Bu duruma neden olan lezyonlar genellikle nucleus nervi abducentisin etrafından dolaşan genu facialis internalisin de hasardan etkilenmesine bağlı olarak fasial sinir felci ile birlikte görülür.[65,66] Abducens nukleusundaki bir üçüncü nöron grubu olan ve flocculusa projeksiyon yapan tractus paramedianus nöronları da zarar görürse bakış sabitleme fonksiyonunda kusurlar oluşabilir.[67]

Abducens nukleusundaki lezyonlar tüm ipsilateral göz hareketlerinin paralizisiyle sonuçlanırken mesencephalon tarafından kontrol edilen konverjans (yakınsama) korunur. Orta hatta geri dönüş sakkadları hafifçe yavaşlar fakat devam eder, çünkü karşı tarafın abducens nukleusundaki fazik inhibisyon hala mevcuttur. Bu inhibisyon, her ikisi de abducens çekirdeğinin çok yakınında bulunan, ipsilateral PPRF ve patlayıcı tarzda ateşleme yapan inhibitör nöronların kontrolü altındadır. Eğer çift taraflı bir lezyon sonucu her iki nucleus nervi abducentis bölgesi de etkilenirse, bilateral tam konjuge bakış felci meydana gelir. Böyle bir durumda tek olası yatay göz hareketi, konverjansın korunmasıdır.[68] Abducens çekirdeği bölgesiyle sınırlı lezyonlar nadirdir ve ağırlıklı olarak inflamatuar ya da demiyelinizasyon kaynaklıdır.[69,70]

3. Fasial nukleuslar:

Nucleus facialis, kaudal pontin tegmentumun ventrolateral bölgesindeki motor nöronların bir araya gelmesiyle oluşur. Nucleus spinalis nervi trigemininin medialinde, nucleus nervi abducentisin ventralinde ve nucleus olivaris superiorun dorsalinde yer alır.[3] Nucleus facialis n. facialisin ana motor çekirdeği olmakla birlikte n. facialis içerisindeki ortalama 10.000 kadar sinir lifinin yaklaşık 7.000'i motor (efferent), 3000'i ise duyu (afferent) liflerinden oluşur.[71] Yüz bölgesindeki parotis hariç diğer tükrük bezlerini ve glandula lacrimalisi inerve eden sekretomotor lifler nucleus salivatorius superiorisden köken alırlar. Dilin 2/3 ön bölümüne ait tat duyusunu taşıyan liflerin hücre gövdesi ise ganglion genicularumda bulunur, n. intermedius içerisinde ilerleyerek ponstan beyinsapına girer ve tractus solitariusun rostral bölümündeki nucleus gustatoriusda tat yollarının ikinci nöronlarıyla sinaps yaparak sonlanır. Buradan da kortikal tat merkezlerine ulaşır. Yine hücre gövdesi ganglion genicularumda bulunan duyu nöronlarının periferal aksonları dış kulak yolunun girişi, arka duvarı ve tympan zarının dış kulak yoluna bakan bölümünü, auriculanın konka, tragus, heliks, anteheliks ve lobulusunun bir kısmına ait deride (Ramsay-Hunt bölgesi) sonlanır. Bu bölgelerden ağrı, ısı ve dokunma duyularını taşıyan santral fasial lifler n. intermedius yoluyla ponstan beyinsapına girdikten sonra nucleus spinalis nervi trigeminide sonlanırlar. Fasial sinir liflerinin bu olağan dışı seyri, gelişmekte olan memeli beyninde, fasial motor nöronların dördüncü rhombomerden altıncı rhombomere göç etmesinden kaynaklanmaktadır.[72,73]

Nucleus facialis anatomisi memelilerde büyük oranda korunmuştur. Farelerdeki motor çekirdek tüm memeliler için tipik özellikler içeren bir hücre kolonunda bulunan, rostrokaudal yönde altı ana kümeden oluşan motor nöronlardan ve ana gruba göre dorsalde yer alan daha küçük bir aksesuar nukleustan oluşur. Motor hücre kolonundaki dorsal, ara, lateral, medial ve ventrolateral kümelerde bulunan motor nöronların aksonları ipsilateral taraftaki her bir mimik kasına gider. Tüm nöron kümelerinde, muhtemelen kas iğciklerini inerve eden alfa ve gamma motor nöronları içeren küçük ve büyük çaplı nöronlar bulunur.[74,75]

Nucleus facialisdeki motor nöronlar ikinci brankial arkusdan gelişen ve memelilerde oldukça iyi gelişmiş mimik kaslarını (özellikle the m. auriculares, m. orbicularis oculi, m. buccinator ve nasolabial kas grupları), hyoid kemiğe tutunan iki adet bant şeklindeki kası (m. stylohyoideus ve m. digastricusun venter posterioru) ve orta kulaktaki m. stapediusu inerve eder. Bunlardan yüzün mimik kaslarını inerve eden nöronlar, farede topoğrafik bir organizasyon içerir. Aksesuar nukleusun, sıçanlardakine benzer şekilde, m. stylohyoideus ve m. digastricusun venter posteriorunu inerve ettiği düşünülmektedir.[73] Makak maymunlarında yapılan retrograd işaretlemelerde, m. orbicularis oculi kasını inerve eden nöronların motor nukleusun dorsal kümesinde (insanlarda bu grup ara/intermediate küme olarak adlandırılır), m. frontalisi inerve edenlerin ise dorsomedial kümede yer aldığı gösterilmiştir.[76]

Histokimyal özellikler ve bağlantılar

Diğer motor çekirdekler gibi, nucleus facialis de güçlü asetilkolin esteraz aktivitesi ile kolayca tanımlanabilir.[3] Ayrıca, orta seviyede sitokrom oksidaz ve parvalbumin immünoreaktivitesi de gösterir. Fosforile olmayan nörofilamentlere karşı geliştirilen antikorlar motor nöronların tamamını işaretler ve alt kümelerini de gösterir. Kedilerde fasial nukleus, locus coeruleus ve nukleus parabrachialis lateralisden katekolaminerjik afferentler, tractus solitariusun ventral kısmından kolinerjik afferentler ile

methionin-enkefalin ve P maddesi-immünoreaktif afferentler alır. Ek olarak, nucleus raphe magnus, obscurus ve pallidusdaki nöronlardan gelen ve yüz motor nöronlarının uyarılabilirliğini ayarlayan yoğun serotonerjik terminaller içerir.[77,78] Maymunlarda m. orbicularis oculi kası inerve eden motor nöronların oreksin-A içeren sinir uçlarıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.[79] Ayrıca, fasiyal çekirdeğin kaudal kısımlarından çıkarak cerebelluma projekte olan daha küçük çaplı nöronlar da bulunmaktadır.[80]

Farklı hayvanlarda yapılan retrograd boyamalarda, fasial nukleusdaki hücre kümelerinin farklı projeksiyonlara sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. Örneğin m. orbicularis oculi kasını inerve eden motor nöronların spinal trigeminal nukleusun ventrolateral kısmı, dorsolateral pontin tegmentum, lateral pontin tegmental alanın ventral kısmı, nucleus hypoglossus seviyelerindeki medial tegmentum ve nukleus ruber ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.[81] Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, Cajal'ın interstisyel çekirdeği ve colliculus superior da dahil olmak üzere mesencephalondaki retiküler formasyon bölgelerinden güçlü bir uyaran girişi olduğu gösterilmiştir. Daha zayıf olmakla birlikte trigeminal çekirdekler, nuclei parabrachialis, cerebellumdaki nucleus interpositus ve nucleus ruberin dorsolateral kısmından da lifler gelmektedir.[82] Sıçanlarda fasial motor nöronlar, pontin retiküler formasyonun kaudal kısmındaki dev nöronlardan köken alan ve omurilikteki fleksör motor nöronları aktive eden desendan liflerden kollateral dallar aracılığıyla uyaranlar alır. Bu dev retiküler nöronlar cochlear çekirdeklerden de direkt projeksiyonlar alırlar ve genellikle yüksek seslere karşı oluşan tepkisel cevabın bir parçası olarak işitsel-uyartılmış göz kırpma refleksi devresi afferentlerinin bir kısmını oluştururlar. Ayrıca, nucleus pretectalis olivarisden gelen ve görsel olarak uyartılmış göz kırpma refleksi için bir devre oluşturan afferent bağlantılara da sahip olduğu gösterilmiştir.[83]

Patolojik durumlar

Nucleus facialisdeki motor nöronların primer santral bağlantıları aberant piramidal yolun kortikobulber lifleri ile sağlanır. Yüzün alt yarısındaki kasları inerve eden motor nöronlara uzanan kortikobulber liflerin hepsi çapraz yaparlar. Buna karşılık yüzün üst yarısına giden liflerin bir kısmı çapraz yaparak, bir kısmı ise çapraz yapmadan sonlanırlar. Bu nedenle santral tip fasial paralizide alın bölgesindeki mimik kaslarının inervasyonu etkilenmezken, lezyonun karşı tarafındaki yüz yarımının kaslarında paralizi gelişir. Oysa periferik tip paralizide hasarlanmanın olduğu yüz yarımındaki tüm mimik kaslarının etkilendiği bir yüz felci tablosu gelişir.

Pontin hemoroji, tümör, infarkt, kafa içi basıncı artışına bağlı ödem, enflamasyon gibi daha önce de bahsedilen yer tutucu lezyonlarda, ilgili motor çekirdeklerin inerve ettiği ipsilateral kaslarda paraliziye eşlik eden kontrlateral hemipleji (kortikospinal traktus henüz çapraz yapmadığı için) görülebilir. Örneğin, Millard-Gubler sendromunda ponstaki kan akımının sekteye uğramasından dolayı ipsilateral fasial paralizi ile kontralateral hemipleji birlikte görülür. Colliculus facialis bölgesinde n. facialis liflerinin nucleus nervi abducentisin etrafından dolaşan internal genusunun abducens çekirdeği ile olan yakın komşuluğu nedeniyle semptomlar birlikte görülebilir. Foville sendromu buna benzer bir klinik tablodur ve nucleus nervi abducentisin eşzamanlı tutulumuna bağlı olarak ipsilateral abducens felci nedeniyle konjuge bakış felci gelişir.[84]

4. Cochlear nukleuslar

İşitme siniri olan n. acusticus (veya n. cochlearis)'in bipolar nöronları modiolusun spiral kanalında (Rosenthal'in kanalı) bulunur ve liflerinin %95'i Corti organındaki iç tüy hücrelerini, %5'i ise dış tüy hücrelerini inerve eder. Santral aksonlar pons ile medulla oblongata arasındaki sınır bölgesinin lateral köşelerinde yerleşim gösteren nucleus cochlearise gelir. Bu çekirdek, beyinsapında işitsel uyaranların sadece ipsilateral olarak alınarak tümünün işlendiği tek nukleustur.[85] Corti organındaki bazal hücreler yüksek frekanslı sesleri algılarken, apikaldeki hücreler düşük frekanslı sesleri algılar. Cochleadaki farklı bölgelerden kaynaklanan uyarılar da işitme siniri içerisinde frekanslarına göre tonotopik şekilde organize olarak taşınırlar. Buna göre, yüksek frekanslı bilgileri taşıyan lifler merkezde, düşük frekanslı bilgileri taşıyanlar ise periferde yerleşim gösterirler.

Nucleus cochlearis, ventral (VCN) ve dorsal (DCN) olmak üzere iki ana bölümden oluşur. VCN de kendi içinde anterior ve posterior alt gruplarına ayrılır. Beyinsapına giren akustik sinir anterior ve posterior dallarına ayrılarak, anterior dal anterior VCN'yi, posterior dal ise posterior VCN'yi ve DCN'yi innerve eder. Buna göre düşük frekanslı liflerin sonlandığı nöronlar nukleusun ventral kısmında yer alırken, yüksek frekanslı liflerin sonlandığı nöronlar nukleusun dorsal kısmında bulunur.[86] Genel olarak VCN'deki nöronlar sesleri işleme yeteneğine, DCN'deki nöronlar ise seslerin geldiği yönü ve seslerin türlerini belirleyebilme özelliğine sahiptir. İşitme yollarındaki tonotopik organizasyon daha sonra yüksek merkezi işitsel yapılar olan colliculus inferior, corpus geniculatım mediale ve temporal korteksdeki primer işitme merkezinde de korunmaktadır.

Nucleus coclearisdeki ventral ve dorsal hücre grupları, doğumun ilk gününden itibaren Nissl boyama metodu ile birbirinden rahatlıkla ayırt edilebilen sınırlara sahiptir. VCN, IV. ventrikülün lateral köşelerinden VIII. kranial sinirin beyinsapına girdiği yere kadar uzanırken; DCN foramen Luschka'nın rostralinde uzanarak VCN'yi sarar. Nucleus coclearisde bulunan hücreler tabakalar şeklinde bir yerleşim gösterirler. Ancak bu tabakaların sayısı farklı araştırmacıların tanımlamalarına göre 3 ila 5 arasında değişiklik gösterebilir.[87]

Nucleus cochlearisde bulunan nöronlar anatomik ve fizyolojik özellikleri en iyi şekilde sınıflandırılmış ve yapı-fonksiyon korelasyonları gösteren hücre gruplarından oluşmuştur. Bu hücreler Golgi ve Nissl preparasyonlarındaki morfolojik özelliklerine göre 14-20 farklı hücre tipinden oluşmaktadır. Bazı hücre tipleri hem VCN hem de DCN'de bulunurken, bazıları sadece bir bölüme özgüdür. Örneğin, piramidal (veya füsiform) hücreler DCN'un ara tabakalarında yerleşen, geniş gövdeli bipolar nöronlardır ve uzantıları yüzeyden derine doğrudur. Küresel (sferik) hücreler anterior VCN'da bol miktarda bulunan ve dendritleri transvers yönde trapezoid liflerin yönelimi boyunca seyreden hücrelerdir. Küçük sferik hücrelerin tüm çıkan koklear yollarla ilişkide olabileceği belirtilmektedir. Ahtapot (oktopus) hücreleri ise posterior VCN'da bulunan ve dendritleri hücre gövdesinin bir tarafında bulunduğundan ahtapota benzetilerek isimlendirilen hücrelerdir. Sferik hücrelerin aksine, çoğu 2-5 arasında değişen, uzun, düz ve kalın primer dendritleri ile karakterize edilirler. Bu dendritler yaklaşık 50-70 μm'lik bir alana uzanır ve genelde primer akustik liflerin inen dallarına dik olacak bir yerleşim gösterir. Bu tipik görünüşleri, yerleşimleri ve yönelimleri nedeniyle nukleus içerisinde en kolay ayırt edilebilen hücre tipidir. DCN'de primer hücre gruplarına (dev ve fusiform hücreler) ilaveten farklı yapısal ve işlevsel özellikler gösteren internöronlar (Carthweel, Golgi, stellat, tuberculo-ventral ve granüler hücreler gibi) da tanımlanmıştır.[88,89]

Patolojik durumlar

Nucleus cochlearisin projeksiyonları, ipsilateral olarak akustik strialar yoluyla lemniscus lateralise doğru uzanır. Lemniscus lateralis hem çapraz yapan hem de yapmayan projeksiyonlara sahiptir. Bu lifler colliculus inferiordan thalamusun nucleus geniculatum medialesine uzanır.[90] İşitsel yolları ve /veya nukleuslarını içeren beyinsapı lezyonları neoplazmlar, vasküler bozukluklar, enfeksiyonlar, travmalar, demiyelinizan bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar veya malformasyonlara bağlı olarak gelişebilir. Genellikle işitsel sistemin tutulumu ya gözden kaçar ya da lezyonlar sessiz seyreder. Beyinsapını içeren felçlerde vestibüler semptomları daha yaygın olmakla birlikte, işitme rahatsızlıklarının çok daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Benzer gözlemlere multipl skleroz (MS) hastalarında da rastlanmaktadır.

Ses santral işitsel yollarda iki taraflı olarak temsil edilir; bu nedenle lemniscus lateralis, işitsel thalamus, radiatio acustica veya işitme korteksindeki tek taraflı bir lezyon kontralateral sağırlık yaratmaz, ancak işitmede azalma meydana gelir.[91,92]

Aharonson ve arkadaşlarının MS ve inme hastaları üzerinde yaptıkları bir araştırmada, vakaların %72.4'ünde ses lateralizasyonunda anormallikler olduğu gösterilmiştir.[93] Nucleus olivaris superior kompleksi, nucleus trapezoidus ve/veya lemniscus lateralis lezyonlarında işitme bozukluğu sıklıkla bilateral iken, VIII. kranial sinir ve nucleus cochlearis lezyonlarında defisit ipsilateraldir. Bu hastalar

gürültülü arka planda ya da hızlı veya bozulmuş konuşmalarda anlama güçlüğü yaşarlar. Periferal işitme duyuları normal olmasına rağmen, merkezi işitsel işlem bozuklukları belirtilerini gösterirler.[94]

Tanıda beyinsapı bölgesine özel önem gösterilerek uygulanan manyetik rezonans görüntüleme yöntemi (MRI) en çok tercih edilen yöntemdir. Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP), beyinsapı işitsel çekirdeklerinin ve işlevlerinin incelendiği bir araçtır ve fizyolojik anatomiye bir bakış sağlar; ancak BAEP anormallikleri bir duyma eksikliğinin varlığına işaret etmemektedir.[95] BAEP daha ziyade beyinsapı bozukluklarının saptanması için bir tarama testi olarak kullanılır. Öte yandan, küçük çocuklarda işitsel sistemi değerlendirmede yararlı bir testtir, çünkü hasta tarafından işbirliği gerektirmez.[96-98]

5. Vestibular nukleuslar

Vestibular nöronların hücre gövdeleri ganglion vestibularede bulunur. Vestibular nöronlarda durağan koşullarda yer çekimi ile sağlanan akselerasyon bilgileri tonik sinyaller oluşturur. Hareketli koşullarda ise nöronlar, özellikle başın hareket hızı ile korele bir şekilde, fazik olarak ateşlenirler. Vestibular labirentteki organlardan beyinsapındaki ipsilateral ve kontralateral vestibular nukleuslara yaklaşık olarak 20.000 civarında miyelinli lif iletilir. Vestibular çekirdekler beyinsapının medulla oblongata ve pons bölgeleri içinde yer almaktadır. Klasik olarak, superior (SVN), medial (MVN), lateral (LVN) ve inici/spinal (DVN) nucleus vestibularis olmak üzere dört ana hücre grubu ayrılır. Bunların dışında f, x, y ve z hücre grupları olarak adlandırılan dört çift yan nükleer oluşum da yine bu bölgede yer alır ve vestibular çekirdek kompleksine katılır. Bu hücrelerin çoğu motor refleks arklarıyla ilgilidir ve y hücre grubu dışındakiler primer olarak vestibular afferent almadıkları için vestibular çekirdek olarak kabul edilmemektedir. Deneysel çalışmalar vestibular çekirdek bölümlerinin özgün bağlantılara sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Crista ampularisten gelen lifler öncelikle superior ve medial çekirdeklerde sonlanırken, macula utriculi ve macula sacculiden gelen lifler inici vestibular çekirdek, kısmen de lateral vestibular çekirdeğin ön bölümü ve y hücre grubunda sonlanmaktadır. Primer vestibular liflerin küçük bir bölümü de vestibular çekirdeklere uğramadan doğrudan, ipsilateral cerebellum, retiküler formasyon ve nucleus cuneatus leateralise giderler. Vestibular nukleus kompleksinde yer alan çekirdeklerin lokalizasyonları ve özel bağlantıları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:[99]

***i) SVN= Bechterew'in nukleusu*:** Beyinsapının uzun ekseni boyunca rostokaudal olarak uzanan eliptik bir bölge görünümündedir. Dorsalde pedunculus cerebellaris superior, medialde IV. ventrikül ve lateralde LVN tarafından sınırlanır. Ventral sınır belirsizdir, rostralde nucleus principalis nervi trigemininin hücreleri ile kaudalde de LVN'nin dorsal kısmı ile birleşir. SVN hücreleri FLM aracılığıyla oculomotor çekirdeklere, thalamusa ve retiküler formasyona, dorsal olarak da cerebelluma projekte olur. Ventral spinal kökler içinde hem ipsilateral hem de kontralateral sonlanmalara sahiptir.

***ii) LVN = Deiters'in nukleusu*:** Medialde MVN, kaudalde DVN, rostral ve dorsalde ise olarak SVN tarafından sınırlanmıştır. Lateral sınırı, VIII. kranial sinirin afferent lifleri tarafından oluşturulur. Bu çekirdek orijinal olarak, rostral medulla spinalis lezyonlarını takiben hücrelerin kromatolize uğradığı beyinsapı bölgesi olarak tanımlanmıştır. Semisirküler kanallardan ve otolitlerden sinyal alarak çoğunlukla lateral vestibulospinal yola projekte olduğundan, postürün kontrolünde önemli rol oynarlar.

***iii) MVN ya da Schwalbe'nin nukleusu*:** Dorsal olarak IV. ventrikül tarafından sınırlandırılır, dorsolateral olarak SVN ile, ventral olarak da retiküler formasyon ile birleşir. Genel olarak üçgen, armut veya yuvarlak şekilli küçük ve orta boy nöronlardan oluşur. MVN'ye gelen afferent lifler topoğrafik bir organizasyon sergiler. Rostrolateral bölgedeki nöronlar diğerlerine göre daha büyük olmakla birlikte, afferentlerini semisirküler kanallardan ve flocculuslardan alarak, ekstraoküler kasların motor çekirdeklerine ve colliculus inferiora projeksiyonlar gönderir. Bu nedenle işlevsel olarak da vestibulo-oküler refleks arkıyla ilişkilidir. Buna karşılık, kaudo-medial MVN'deki daha küçük çaplı nöronlar, otolitlerden, medulla spinalis, nodulus, uvula ve muhtemelen nucleus fastigiiden afferent lifler alarak, öncelikle cerebellum ve medulla spinalise projekte olurlar. Thalamusa giden projeksiyonların ise tüm çekirdekler boyunca bulunan nöronlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

***iv) İnici (desendan/inferior/spinal) DVN*:** Medialde MVN, lateralde pedunculus cerebellaris inferior, ventralde nucleus spinalis nervi trigemini ve tractus solitarius tarafından sınırlanmıştır. Dorsalde IV. ventrikülün tabanına ulaşır. Otolitlerden ve semisirküler kanallardan gelen primer afferentler tarafından innerve edilir. Cerebelluma, omuriliğe, retiküler formasyona ve aynı zamanda kontralateral vestibular çekirdeklere projekte olurlar. Vestibular sinyallerin ve santral motor sinyallerin entegrasyonunda rol oynarlar.

Santral vestibular sistemdeki en yaygın uyarıcı nörotransmitterin glutamat olduğu kabul edilir.[100] Son zamanlarda, çeşitli türlerdeki dört vestibular çekirdekte bulunan nöronların glutamat veya aspartat seviyeleri immünohistokimyasal yöntemlerle kantitatif ve kalitatif olarak tanımlanmıştır.[101,102] Vestibular nukleustaki nöronlarda tüm eksitatör amino asit reseptörleri anatomik olarak görüntülenmiştir.[103] Elektrofizyolojik ve farmakolojik veriler vestibular nöronların normal istirahat durumundaki deşarj özelliklerinin belirlenmesinde ve uzun süreli sinaptik potansiasyon ve plastisite modülasyonunda NMDA reseptörlerinin kritik rol oynadığını göstermektedir.[104] Davranışsal, fizyolojik ve biyokimyasal veriler GABAerjik ve glisinerjik inhibitör nöronların da vestibular çekirdekte bulunduğunu göstermektedir.[105] Kalsiyum bağlayıcı proteinler dört ana vestibular çekirdekte birbirini tamamlayıcı bir şekilde bulunmaktadır. Bu proteinler, hücre içi Ca iyonlarının konsantrasyonunu değiştirerek sinyal iletimi, nörotransmitter salınımı ve sinaptik değişiklikler gibi nöronal fonksiyonların modülasyonunda görev alırlar.[106]

Vestibular çekirdek kompleksine iç kulağın labirentinden gelen primer afferentlerin yanı sıra santral sinir sisteminin farklı bölümlerinden ve kontralateral eşlerinden de afferent lifler gelir. Vestibular çekirdeklerdeki nöronlar omurilikten ve retiküler formasyondan gelen sinyalleri cerebellum ve görsel sistemlerden gelen afferent sinyallerle entegre ederler. Ek olarak nucleus prepositus hypoglossi ve Cajal'ın nucleus interstitialisinden de sekonder afferent uyaranlar alır. Nucleus prepositus hypoglossiden gelen afferentler medial ve inici vestibular çekirdeklerin retiküler formasyon ile bağlantısını sağlamaktadır. Oculomotor çekirdekler ve Cajal'ın nucleus interstitialisinden gelen mezensefalik afferentler FLM içinde seyreder. Bu lifler ipsilateral medial, superior ve inici vestibüler çekirdeklerde sonlanırlar.

Efferent projeksiyonlar diğer spesifik duysal projeksiyonlarla karşılaştırıldığında oldukça fazla bölgeyle bağlantılıdır. SVN, MVN ve DVN'den kaynaklanan vestibuloserebellar lifler pedunculus cerebellaris inferiordan geçerek cerebellumun vestibular bölgelerine (flocculus, nodulus, ventral paraflocculus, ventral uvula ve nucleus fastigii) ulaşırlar. LVN ise doğrudan cerebellumun anterior lobundan gelen afferentleri alır. Diğer serebellovestibular lifler, lobus flocculonodularis ve uvuladaki Purkinje hücrelerinden, lobus anterior ve nucleus fastigiiden kaynaklanmaktadır. DVN'den çıkan vestibulo-olivar lifler nucleus olivaris inferior üzerinden cerebelluma ulaşırlar. LVN'den kaynaklanan ve ipsilateral seyirle omuriliğe uzanan lifler tractus vestibulospinalis lateralisi oluştururlar ve spinal refleks aktivite ile ekstensör tonus üzerinde etkilidir. MVN ve DVN'den köken alan ve bilateral olarak inici yönde ilerleyen lifler FLM'in de bir bölümünü oluşturan tractus vestibulospinalis medialisi oluşturur. Bu yol sadece servikal omurilikteki motor nöronlarla (boyun kaslarını innerve eden) sinaps yapan lifler içerir.

Vestibular çekirdeklerden (çoğunlukla SVN ve MVN) köken alan ve beyinsapında çıkıcı yönde seyreden vestibulomezensefalik projeksiyon lifleri ekstraoküler kasların işlevleriyle ilgili refleks bağlantıları sağlar. Vestibular çekirdeklerden kaynaklanan yolların tümü beyinsapı boyunca birçok kollateral dal aracılığıyla retiküler formasyon ile bağlantılıdır. Vestibular çekirdeklerin gerek retiküler formasyon gerekse oculomotor kasları innerve eden nöronlarla yapmış olduğu bu karşılıklı ve yoğun bağlantılar sayesinde baş hareketlerini kompanse etmek üzere oküler hareketler ile retinal görüntü stabilize edilmiş olur.

Vestibular çekirdekler içinde, superior ve medial çekirdekler arasında daha fazla olmakla birlikte, geniş komissural bağlantılar da mevcuttur. Çoğu inhibitör etkiye sahip olan komissural bağlantılar başlıca iki tiptir: Benzer çekirdeklerin sağlı sollu yerleşenleri arasındaki karşılıklı bağlantılar ve farklı çekirdekler arasındaki bağlantılar. Komissural bağlantıların bir bölümü (özellikle utrikulo-sakkuler

kökenli uyarılarla ilgili olanlar) retiküler formasyon aracılığıyla birbirine bağlanırlar. Bunun yanı sıra aynı tarafın çekirdekleri arasında da çift yönlü bağlantılar vardır.[107]

Patolojik durumlar

Vestibular yolağı ilgilendiren lezyonların çoğunda vertigo (baş dönmesi) görülür. Ancak bu lezyonlar daha ziyade periferal kökenli olup sadece beyinsapı nukleuslarını ilgilendiren lezyonlar çok nadirdir. Öte yandan medulla oblongata ve ponsun beslenmesini sekteye uğratan damar tıkanıklıklarında veya kanamalarında vestibular sisteme ait semptomlar klinik tabloya eşlik eder. Örneğin, anterior inferior cerebellar arter (AICA)'in tıkanıklığında görülen lateral inferior pontin sendromunda veya superior cerebellar arter (SCA) tıkanıklığında görülen lateral superior pontin sendromunda, işitsel sistemi ilgilendiren nistagmus, vertigo, sağırlık ve tinnitus (kulak çınlaması) gibi bulgulara sık rastlanır.[108-110]

Beyinsapı tümörleri içinde en sık görülen extra-aksial yerleşimli kitleler serebellopontin köşe bölgesinde lokalize olduğu için vestibular çekirdeklerde işlev bozukluklarına neden olurlar. Bu bölgede yerleşen tümörlerin %96-98'i benign seyirlidir ve bunların büyük bir çoğunluğunu da vestibular schwannomalar (%75-90) oluşturur. Diğer benign serebellopontin tümörleri ise menenjiyom (%5-13), kolesteatom (%3-6), VII ve diğer kranial sinirlerin schwannomları, araknoid kistler, lipom ve granülomalardan kaynaklanır. Serebellopontin tümörlerinin geriye kalan sadece yaklaşık %2'lik bir kısmı malign veya metastatiktir. Serebellopontin köşe tümörlerin en sık görülen semptomu tek taraflı işitme kaybı ve tinnitusdur. Diğer semptomlar ise başağrısı, yüz kaslarında zayıflık, alt kranial sinir bozuklukları, hidrosefali ve denge kaybı şeklinde ortaya çıkabilir.[111-113] Vestibüler schwannom (akustik nörinom)'lu hastaların yaklaşık %7'sinde 22q12.2 kromozomunda bulunan bir tümör baskılayıcı gen-defektine bağlı oluşan nörofibromatozis tip 2 (NF2) bulunmaktadır.[114]

Pons'da bulunan retiküler formasyon nukleusları

1. Paramedian Pontine Reticular Formation (PPRF)

Bakışı kontrol eden kortikal merkezler göz pozisyonunda istenen bir değişikliği belirleyen sinyalleri oluştururlar. Bu sinyal daha sonra beyinsapındaki retiküler formasyon ara nöronlarında transforme edilerek, motor nöronlara hız ve pozisyon için gereken bilgileri oluşturur. Sakkadik göz hareketlerinin horizontal komponenti (m. rectus lateralise sinyaller) paramedian pontin retiküler formasyon (PPRF) ve rostral medulla tarafından düzenlenirken; vertikal komponent mezensefalik retiküler formasyon nöronlarında düzenlenir. Bu devrelerdeki farklı nöronlar motor sinyalin basamak (step) ve puls aktivitelerini belirleyen motor emirler oluştururlar.

PPRF nucleus nervi abducentis seviyesinden nucleus nervi trochlearisin rostraline kadar uzanan beyinsapı bölgesini tanımlar. Makak maymunlarında bu bölgede oluşturulan lezyonlarda horizontal bakış felci gelişir.[115]Anatomik olarak PPRF, nucleus reticularis pontis oralis (PnO), dorsomedial tegmental alanı da (DMTg) içeren nucleus reticularis pontis caudalis (PnC), nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP) ve nucleus raphe interpositus (RIP) de dahil olmak üzere ilgili tüm orta hat yapılarını içerir. PnC'deki glutamat içeren eksitatör hücrelerde güçlü bir parvalbumin immünoreaktivitesi tespit edilmiştir. Omnipause hücrelerini içeren nucleus raphe interpositus (RIP) hücreleri glisinerjik olup, komşuluk yaptığı raphe çekirdeklerinin aksine 5-HT-immünoreaktivitesi içermez.[116] Bu hücreler güçlü bir GABA ve fosforlanmamış nörofilament immunoreaktivitesiyle birlikte, asetil kolin esteraz aktivitesine sahiptir.[117]

Ekstraoküler kaslara giden motor sinyaller "step" ve "puls" niteliklere sahiptir. Puls'ları oluşturan hücrelere patlayıcı (burst) nöronlar denir. Bu hücreler ipsilateral sakkadlardan hemen önce ve sakkadlar sırasında yüksek frekansla deşarj olurlar ve aktiviteleri motor nöron deşarjlarının puls kısmına benzer. Baş ve göz hareketlerinin koordinasyonunda önemli rol oynadığı düşünülen pontin ve medullar retiküler formasyonda bulunan farklı tipteki patlayıcı nöronlar, horizontal sakkad için farklı bilgiler sağlar. Bunlardan orta-öncü tipteki patlayıcı hücreler (medium-lead burst cells) ipsilateral abducens çekirdeğindeki motor ve ara nöronlarla eksitatör bağlantılar yapar. Uzun-öncü tipteki patlayıcı hücreler (long-lead burst cells) yüksek merkezlerden aldıkları eksitatör sinyallerin orta-öncü hücrelere

iletiminde görev alırlar. Bu tipteki nöronlar sakkadla ilişkili ateşlemeden önce, ek bir düzensiz düşük frekanslı aktivite sergiledikleri için premotor patlayıcı nöronları aktive ettikleri düşünülmektedir.[118,119] *İnhibitör patlayıcı nöronlar daha kaudaldedir ve orta-öncü hücreler tarafından uyarılarak, kontralateral* abducens nöronlarını ve eksitatör patlayıcı nöronları baskılarlar. Böylece konjuge sakkad hareketi esnasında kontralateral nucleus abducensteki motor nöronlar inhibe edilirken, nucleus oculomotoriustaki m. rectus medialisi innerve eden motor nöronlar aktive edilir ve bu da ipsilateral tarafta bir sakkada neden olur.

Bir diğer grup pontin hücre olan "omnipause" hücreler, sakkad dışı zamanlarda sürekli olarak ateşlerler, fakat ateşleme sakkadlardan hemen önce ve sakkad süresince kesilir. Bu hücreler orta hatta nukleus raphe pontisin ventrokaudal sınırında ve nucleus raphe magnusun dorsalinde bulunan, nucleus raphe interpositus (RIP) olarak adlandırılan ayrı bir çekirdek içinde bulunmaktadır.[3] İnsanlar da dahil olmak üzere şimdiye kadar incelenen tüm türlerde, RIP, nervus abducens köklerinin çıktığı seviyede görülen, çok gelişmiş dendritleri sayesinde orta çizgiye kadar ulaşan ve orta boy nöronlardan oluşan iki dikey kolon oluşturur.[120] Omnipause nöronlar GABAerjiktir ve patlayıcı nöronları inhibe ederler. Bu nedenle ateşlemelerini durdurunca sakkadın başlaması için tetikleyici bir görev yapar. Sakkad sırasında omnipause nöronlarının elektriksel uyarılması sakkadı durdurur, stimülasyon kesilince sakkad tekrar başlar. Sakkad için hem "burst" hücrelerinin eksitasyonu, hem de "omnipause" hücrelerinin inhibisyonu gereklidir. Eğer motor nöronlar sadece patlayıcı hücrelerinden sinyal alsaydı, gözleri yerinde tutacak bir sinyal olmadığı için gözler hemen başlangıç pozisyonuna dönebilirdi. Bu sıkı denetim sayesinde sakkadik sistemin stabilitesi sağlanır ve istenmeyen sakkadların oluşumu önlenir. Omnipause nöronları bakışın sabitlenmesi ve yavaş göz hareketleri sırasında, PPRF'deki premotor ateşleme nöronları ve FLM'nin rostral interstisyel çekirdeği üzerine de tonik bir inhibisyon uygular. Bu nöronlar kontralateral pontin ve mezensefalik patlayıcı nöronlarına projekte oldukları için, sakkad esnasındaki inhibisyonları, colliculus superior nöronlarında aktivasyona neden olur.[118] Kedilerde bu nöronlar sadece sakkadik göz hareketlerini tetiklemekle kalmayıp, aynı zamanda bakışın ve baş-göz hareketlerinin kombine kontrolüne de katılır.[120] Oysa primatlarda sadece sakkadik bakış üzerinde etkilidir ve göz kırpma sisteminin premotor devresiyle bağlantı oluşturabilir.[121,122]

Kedilerde PPRF'deki eksitatör sakkadla ilişkili olarak tanımlanan bir başka nöron grubunu da retikülo-spinal nöronlar oluşturur. Nucleus nervi abducentisin çevresinde bulunan bu nöronlar baş-göz hareketlerinde etkilidir.[123] Primatlarda ise bakış ile alakalı nöronlar ile baş-göz hareketlerinin kontrolünden sorumlu nöronlar birbirinden daha bağımsızdır.[124] Maymunlarda horizontal sakkadların kontrolünde görev yapan premotor inhibitör nöronların, nucleus nervi abducentise ventromedial olarak yerleşim gösteren nucleus paragigantocellularis dorsaliste ve nucleus reticularis tegmenti pontisde bulunduğu gösterilmiştir.[125]

PPRF ipsilateral sakkadlar için ateşleme nöronları içerdiğinden PPRF'deki nöronların selektif hasarı, kontralateral gözde konjuge göz hareketinde sapma ve lezyonla aynı tarafta izole sakkadik felç ile sonuçlanır.[126] Oysa abducens nukleusunun lezyonları ipsilateral tarafta sakkad felcine, yavaş izleyici (düzgün takip) hareket bozukluğuna ve vestibulo-oküler refleks kaybına yol açar.[127] PPRF lezyonlarında da yavaş takip hareketleri ve vestibular işlevler etkilenebilir. Abducens nukleusu ile sınırlı infarktlar oldukça nadir olup, genellikle komşu tegmental yapıları, özellikle de PPRF, colliculus facialis ve FLM yapılarını da kapsayan geniş infarkt alanları oluşur.

i. Nucleus reticularis pontis oralis:

PPRF'nin en rostral çekirdeği olup, nucleus nervit rochlearisin kaudal ucundan başlar ve locus coeruleusun kaudal ucuna kadar uzanır.[3] Küçük ve orta çaplı hücreler ile uzun-öncü tipteki patlayıcı hücrelerden oluşur.[118] Sakkadik tecto-reticular nöronların hedef bir bölgesidir. Bu hücreler PnC ve nucleus raphe dorsalisin dorsomedial kısmına projeksiyonlar gönderir.

ii. Nucleus reticularis pontis caudalis

PnC rostralde PnO'ya katılır ve nucleus facialisin kaudal kutbuna kadar uzanarak dorsomedial tegmental alan ile dorsal paramedian pontin retiküler formasyon boyunca seyreder. Kaudalde ise nucleus nervi abducentisin rostral ucuna ulaşır.[128] PnO'ya benzer şekilde küçük ve orta boyutlu hücrelerden oluşur. Ek olarak, reticulospinal nöronlara ait birkaç büyük hücre içerir. Reticulospinal nöronların aksonları ipsilateral olarak medulla spinalisin tractus reticulospinalis medialisinde uzanır ve bakış açısı değişikliği durumunda aktif hale gelerek, gözün doğru noktaya yönelmesini sağlamak üzere baş-göz koordinasyonunda rol oynar. PnC'de horizontal sakkadları kontrol eden eksitatör tipteki patlayıcı nöronlar, primer dendritik uzantıları orta çizgiye yakın olarak uzanan ancak kontralateral tarafa asla geçmeyen sınırlı bir alanda, kompakt ve homojen olarak toplanan bir nöron popülasyonunu oluşturur. İpsilateral abducens çekirdeği, perihypoglossal kompleks içindeki motor nöronlar ve trigeminal motor çekirdeğin medial kısmı ile internuklear nöronlara yönelik projeksiyonlar yaparlar.[129] M. rectus lateralis kasına enjekte edilen retrovirüslerle yapılan çalışmalarda, eksitatör ve inhibitör tipteki patlayıcı nöronların sadece tek bir kas lifini spesifik olarak inerve eden motor nöronları uyardığı gösterilmiştir. Bu da sakkad oluşumuna esas olarak seyirme tipindeki motor nöronların katıldığı, diğer tipteki nöronların ise sakkadlarda daha az rol oynayarak birden fazla nöron tarafından aktive edilen kas liflerini uyardığı görüşünü doğrulamaktadır.[54]

iii. Nucleus reticularis tegmenti pontis

Nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP) dorsal olarak nuclei pontinusa bitişik konumdadır. Hücreleri retiküler formasyondaki diğer hücrelere benzemekle birlikte çok daha yoğun bir şekilde paketlenmiştir. Tegmentumun lateral bölgeleri küçük hücreler içerirken, daha büyük çaptaki nöronlar orta hatta yakın kümelenme eğilimindedir. Orta hat çevresinde raphe nukleusunun rostral ucu ile yakın komşuluktadır ve bu seviyede hücrelerin birbirinden ayrılması zordur.[130] NRTP'nin özellikle flocculusa giden geniş bir serebellar projeksiyon ağı vardır.[131] Bu projeksiyonları yapan bölümler colliculus superiordan gelen afferentler tarafından uyarılır. Yakın zamana kadar, NRTP'nin temel olarak colliculus superior, frontal göz alanları ve optokinetik sistemle olan bağlantıları nedeniyle sakkadik sistemle ilişkili olduğu düşünülmekteydi[132]. Ancak daha yeni çalışmalar verjans, akomodasyon ve yavaş-izleyici göz hareketlerinde de rol oynadığını ortaya çıkarmıştır.[133,134]

2. Locus coeruleus:

Pontomesensefalik bileşke seviyesinde, IV. ventriküle yakın olarak bulunan bir pontin çekirdek olan locus coeruleus (LC), merkezi sinir sistemindeki en büyük noradrenerjik nöron grubudur. Beyinde hemen hemen tüm alanlara projekte olan lifleri başlıca uyarılma ve otonomik aktivitenin düzenlenmesiyle ilişkilidir. İnsanlarda LC, her bir taraf için yaklaşık 16.000 civarında nörondan oluşur. Serebral korteksin büyük bir kısmına, bazal ön beyinin kolinerjik nöronlarına, thalamusun kortekse projekte olan nöronlarına, dorsal raphenin serotoninerjik nöronlarına ve pedunculopontin ve laterodorsal tegmental nucleusun kolinerjik nöronlarına giden eksitatör projeksiyonlarına ek olarak, bazal ön beyin ve ventrolateral preoptik alandaki uykuyu teşvik eden GABAerjik projeksiyonları önemli ölçüde inhibe eden projeksiyonlara da sahiptir.[135] Bu nedenle LC'nin aktivasyonu uyanıklığın artması ile sonuçlanır. LC'nin otonom fonksiyonların kontrolündeki önemi, hem doğrudan omuriliğe giden projeksiyonlarından, hem de nucleus dorsalis nervi vagi, nucleus ambiguus, rostroventrolateral medulla, Edinger-Westphal çekirdeği, kaudal raphe, nuclei salivatorius, nucleus paraventricularis ve amygdalaya gönderdiği projeksiyonlar üzerinden gerçekleşmektedir. Genel olarak LC'nin aktivasyonu, α2-adrenoseptörlerin aktivasyonu sonucu preganglionik parasempatik çekirdeklerin (Edinger-Westphal çekirdeği, nuclei salivatorius ve nucleus dorsalis nervi vagi) inhibisyonuna ve dolayısıyla da parasempatik aktivitede azalmaya neden olur.[136]

Son zamanlarda, LC'nin beyinde sensorimotor ve bilişsel süreçlerle ilgili nörofizyolojik aktivitelerin ve genel beyin uyarılabilirliğinin ayarlanmasından, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün sağlanmasına ve metabolik aktivite ile nöroinflamatuar süreçlerin kontrolüne varana dek son derece geniş bir spektruma sahip nörobiyolojik fonksiyonlarda görev aldığına dikkat çekilmektedir.[137] Hatta öyleki

bu işlevlerin bazıları LC'yi nörodejeneratif hastalıkların patojenezinde merkezi bir konuma taşıyabilmektedir.[138,139]

LC liflerinin nucleus accumbense ve substantia nigra pars reticulata haricinde kalan bazal ganglionlara sınırlı projeksiyonları vardır.[140] Ancak bunların haricinde kalan neredeyse tüm bölgelere ulaşan bağlantılara sahiptir. İlginç bir şekilde bu nöronlar senkronize ateşleme eğilimindedir ve özellikle de glial hücrelerle birlikte ateşlendiğinde astrositlerden glutamat salımını arttırabilir.[141]

LC nöronlarının aktivasyonu pek çok yapıda özgün nörofizyolojik işlevlere ve davranışsal sonuçlara neden olur. Asendan retiküler aktivasyon sisteminin bir parçası olarak, EEG aktivitesinde desenkronizasyona yol açarak uyanıklık ve dikkati arttırır. Spinal motor nöronların uyarılabilirliğini arttırarak, postural tonusu kuvvetlendirir ve motor komutlara yanıtı arttırır. LC stimülasyonu, nosiseptif aferentlerden nörotransmitter salınımını azaltarak, akut ağrı algısı üzerinde inhibitör rol oynar.[142] LC'deki noradrenerjik nöronlar, vestibulospinal reflekslerin kazanımını kontrol altında tutar. Hipokampal yapılara giden noradrenerjik projeksiyonlar, burada beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) sentezini ve astrositlerden salınımı uyarmak suretiyle bellekle ilişkili plastisite fenomeninde temel bir işleve sahiptir.[143]

LC aktivitesi, hem insanlarda hem de hayvanlarda pupil çapıyla pozitif olarak ilişkili olduğu için, pupil çapının ölçülmesiyle dolaylı olarak tahmin edilebilir.[144] Uyarılmanın en karakteristik belirtilerinden biri olan midriazis, aynı zamanda beyin durumunun da bir göstergesidir. LC nöronlarındaki α2-aracılıklı deşarj aracılığıyla Edinger-Westphal çekirdeğindeki preganglionik parasempatik nöronlar inhibe edilerek, irisin konstriktör kaslarındaki tonik aktivite bloke edilir.

LC aksonları astrositlerle yakın temas halindedir ve bu hücrelerde kan damarlarının genişlemesini indüklediği hücre içine Ca iyonu girişini arttırırlar. Bu yönüyle, LC aktivitesi beyin perfüzyonunun artmasıyla sonuçlanır. Noradrenerjik aktivasyon aynı zamanda glutamat alımını da arttırarak astrositik glikoz metabolizmasını ve mitokondriyal enzimlerin aktivitesini uyarır. LC'nin serebral korteks ve hipokampusun yanı sıra, Meynert'in nukleus basalisindeki nöronlar ve astrositler arasındaki metabolik ve fonksiyonel etkileşimleri optimize ettiği öne sürülmüştür. Bu nedenle LC nöronlarının kaybı bu alanlarda noradrenerjik iletimin yetersizliğine bağlı olarak astrositik işlev bozukluklarına ve depresif semptomların görülmesine yol açabilir.

LC stimülasyonunun gen ekspresyonunu kontrol ettiği, kortikal piramidal hücrelerde ve internöronlarda ipsilateral olarak c-Fos ekspresyonunun artışı ile gösterilmiştir. Tam tersine LC nöronlarındaki hasar veya uyku yoksunluğu durumunda c-Fos ekspresyonundaki artışı ortadan kalkar. LC'nin nöroinflamatuar süreçler üzerindeki etkileri aracılığıyla β-amiloid plakların mikroglialar tarafından fagositozunu indüklediği gösterilmiştir.[145] Bu nedenle nöroinflamasyon sürecinin sadece patolojik süreçlerde değil, uyku yoksunluğu veya stres maruziyeti gibi durumlarda LC aktivasyonundaki yetersizliğe bağlı olarak da oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.[146]

Pontis nukleuslar

Nuclei pontis (NP), cerebelluma girdi sağlayan precerebellar çekirdeklerin en büyüğüdür. Bu çekirdeklerdeki nöronlar posterior rhombik dudaktan köken alırlar ve tanjensiyal bir migrasyonla birkaç rhombomer geçtikten sonra ponsun ventral kısmındaki son pozisyonlarına ulaşırlar. Ponsun ventral kısmında aynı zamanda nucleus reticularis tegmenti pontis olarak adlandırılan retikülotegmental çekirdekler de bulunmaktadır. Her iki çekirdek grubu gelişim sırasında moleküler içerikleri bakımından ayırt edilemediklerinden, birlikte bazal pontin çekirdekler olarak adlandırılırlar. NP'deki hücre grupları arasında longitudinal yönde uzanan kortikospinal, kortikobulbar ve kortikopontin lifler bulunmaktadır. NP, Nissl boyama yöntemiyle net olarak görülemeyen, ancak seçici olarak eksprese ettikleri bazı genlere göre (Ache, Spp1, Rgs4 ve Zfp533 gibi) in situ hibridizasyon yöntemiyle daha kolay ayırt edilebilen bazı alt bölümler içerir.[147]

NP, serebral korteksten serebellar hemisferlere yosunsu lifler aracılığıyla bilgi taşıyan ana girdinin kaynağını oluşturur. NP'nin gelişimsel biyolojisi üzerinde yapılan araştırmalar sayesinde, nöronların

tanjensiyal nöronal migrasyonu, rhombomerlerden gelişen bölgesel farklılaşma paternleri ve aksonal projeksiyonların hedeflerine doğru yönlendirilmesi işlevlerinde rol alan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasında önemli aşamalar kat edilmiştir. Buna rağmen, oldukça heterojen yapılı bu nöron topluluğundaki karmaşık girdi-çıktı devresini düzenleyen mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir.[148]

Dorsal rhombencephalon bölgesinde, IV. ventrikülün recessus alarislerini çevreleyen embriyonik proliferatif nöroepitelyum bölgesinde (rhombik dudak) *Wnt1* dorso-ventral eksen boyunca gradiyent oluşturarak eksprese edilmektedir. Bu bölgedeki nöronal havuz içerisinde bulunan başlıca precerebellar nukleuslar; nucleus olivaris inferior, nucleus cuneatus lateralis, nucleus reticularis lateralis ve NP'dir. Bu nöron toplulukları ifade ettikleri transkripsiyon faktörlerine ve doğum tarihlerine göre birbirinden ayırt edilirler. NP, precerebellar çekirdekler arasında veziküler asetilkolin taşıyıcılarının (VAChT) en yoğun olarak bulunduğu tek hücre topluluğudur.[147]

Son yıllarda, tanjensiyal nöronal migrasyonda rol oynayan molekülleri analiz etmek için öncü (progenitör) hücrelere *in utero* elektroporasyon tekniği ile hedef genlerin aktarılması ve aktarım gerçekleşen hücrelerin floresan belirteçlerle görüntülenmesi önemli bir teknik haline gelmiştir.[149-151] Aynı metodolojik yaklaşım kullanılarak, göç eden nöronlara, farklı RNA interferans konstraktları aracılığıyla yeni bir işlev kazandırılabilir ya da mevcut işlev kaybettirilebilir. Bu teknikler kullanılarak NP nöronlarının ventral migrasyonunda taban plağından ifade edilen netrin molekülleri ile DCC reseptörlerinin ve Slit molekülleri ile ROBO reseptörlerinin etkileşimlerinin kritik rol oynadığı gösterilmiştir.[152]

Pons bölgesine göç eden nöronlardan daha erken doğanları orta hatta yakın olarak yerleşirler ve radial yönde çoğalarak göç etmeye devam ederler. Daha geç doğanlar ise ventral pozisyonda sabit kalırlar. Böylece erken doğan nöronların (çoğunluğunu retikülotegmental nöronlar oluşturur) dorsal olarak; geç doğan nöronların (çoğunluğunu NP nöronları oluşturur) ise ventral olarak içten-dışa doğru yerleşim gösterdiği laminar bir plan oluşur.

NP esas olarak korteksten ipsilateral olarak gelen, aynı zamanda subkortikal bölgelerden de hem ipsilateral hem de kontralateral olarak gelen projeksiyonları alır. Kortikal bölgelerin topoğrafik haritası NP'de de kabaca korunur, işitsel ve görsel korteks dorso-lateral kısımlara lif gönderir.[153] Ancak, farklı kortikal bölgelerden gelen lifler NP'de kısmen de olsa çakışma gösterir. Colliculus superior ve inferior, omurilik, nuclei trigeminalis pretectalis ve serebellar çekirdekler dahil pek çok subkortikal yapı da NP'ye projekte olur. Genellikle benzer bilgileri temsil eden kortikal ve subkortikal bölgelerden gelen projeksiyonlar benzer NP bölgesini hedefler.

NP sadece korteksden gelen bilgiyi cerebelluma ileten bir ara istasyon şeklinde olmayıp, gelen kortikal duyusal ve motor bilginin permütasyonlarını yeniden hesaplamak suretiyle cerebellumun farklı bölgelerine birleştirerek veya dağıtarak iletir. Bu nedenle serebroserebellar bağlantıların paterni, yer yer kesintiye uğrayan kısmi bir topoğrafik organizasyon gösterir.

NP kökenli yosunsu lifler, derin serebellar çekirdeklere de kollateral dallar vererek cerebellumun farklı bölgelerinde çok az çakışma yapacak şekilde sonlanırlar. Bazal pontin çekirdeklerden kaynaklanan lifler içinde NP kaynaklı olan lifler çoğunluktadır ve nucleus lateralisin latero-ventral kısmı ile nucleus interpositus anteriorun kaudo-ventral kısmına projekte olurlar. Reticulotegmental çekirdeklerin lifleri ise nucleus medialis ile nucleus lateralisin medio-dorsal kısımlarında sonlanırlar.[154] İlginç bir şekilde, serebropontocerebellar aksonal sonlanmalar, nucleus olivaris inferior kaynaklı aksonal sonlanmalarının somatotopik paterniyle örtüşme göstermektedir. Bu veriler tüm precerebellar çekirdeklerin temelde ortak bir organizasyonel yapıya sahip olduğuna işaret etmektedir.

NP genellikle memelilere özgü yapılar olarak kabul edilmektedir, sürüngenler ve kuşlar gibi diğer amniyotlarda nadiren gözlenir. Ancak bu canlılarda da, kemirgenlere benzer şekilde, retikülotegmental ve yakın zamanda gösterilen interfasiküler trigeminal çekirdekten kaynaklanan serebellar projeksiyonlar olduğu gösterilmiştir. Memelilerde retikülotegmental nukleuslar görsel bilginin işlenmesinde önemli rol oynar ve tectum (özellikle colliculus superior) gibi subkortikal bölgelerden yoğun görsel

ve oculomotor bilgiler alır. Amniyotlarda da somatosensoriyal bilgilerin aksine, görsel ve oculomotor sistemden gelen bilgilerin daha önemli olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu pontin çekirdeklerin evrimleşme sürecinde memelilerdeki pontocerebellar çekirdeklerin ilkel bir şekli olduğu kabul edilmektedir.[155] Kemirgenler ve maymunlar gibi memeliler çevrelerini deneyimlemek için somatosensoriyal duyularını çok fazla kullanırlar. Kemirgenler ve kedilerde bu amaçla özellikle bıyıkların kullanılması, maymunlarda da dudaklar ve el ayalarının daha yoğun olarak kullanımı, kortiko-pontoserebellar sistemde somatosensoriyal ve motor alanlardan gelen daha çok sayıda liflerin bulunmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle kortiko-ponto-cerebellar devrenin ana bileşenleri olan serebral korteksin, NP ve neocerebellumun birlikte evrimleşmesi ve hacimlerin anlamlı düzeyde artış göstermesi, karmaşık motor davranışların (ve gerekli duyusal geri beslemenin) gerçekleştirilmesinde kilit bir rol oynamaktadır. Kemirgenler, maymunlar ve insanların korteksinde somatosensoriyal ve motor alanlardaki iyi tanımlanmış topoğrafik segregasyon, alt memelilerde ve keselilerde görülmemektedir. Öte yandan, bu ayrımlanmanın memelilerin cerebellumlarında da tam olarak görülmemesi, cerebellumun esas olarak motor ve duyusal bilgilerin entegrasyonunda oynadığı major rolden kaynaklanmaktadır. İnsanlarda, rhombencephalon nukleuslarının üçte birinden fazlası NP tarafından oluşmaktadır. Evrimsel ve gelişimsel bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde; dorsal pallium bölgesinden birlikte evrimleşen korteks ve cerebellum yapılarını birbirine bağlantılandıran ana yapı olan NP'da gerçekleştirilen integratif hesaplama ve somatotopik ayrışma işlevlerinin, cerebelluma doğru gittikçe kademeli bir şekilde azaldığı görülmektedir.[148]

Pontin çekirdeklerinin lezyonları, koşullu bir uyarana karşı oluşan cevabın seçici bir şekilde ortadan kalkmasına neden olur. NP'den ve diğer kaynaklardan pedunculus cerebellaris medius aracılığıyla cerebelluma uyarı taşıyan yosunsu liflerin veya nucleus interpositusun geniş hasarlanmalarında ise koşullu cevap tamamen ortadan kalkar. Pontin çekirdeklerin elektriksel stimülasyonu, koşullu uyaran olarak kullanılan ses veya ışık uyaranından daha hızlı bir öğrenme cevabı oluşturan, normal üstü bir uyaran olarak işlev görür. Benzer şekilde, direkt olarak pedunculus cerebellaris mediusun uyarılması da etkili bir koşullu uyaran işlevi görür.[156] İşitme korteksinden projeksiyonlar alan pons bölgesinin lezyonları, işitsel korteks elektriksel stimülasyonu kullanılarak oluşturulan koşullu uyaran cevabının ortadan kalkmasıyla sonuçlanır. Bu sonuçlar, hafıza devresi elemanlarının aktivasyonunun koşullu uyaranlara karşı oluşturulan cevaptaki önemli katkısına rağmen; sese bağlı oluşan koşullu cevabın oluşumunda ponto-pedunculo-cerebellaris medius uyarısının kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir.[157]

KAYNAKLAR

1. Olszewski J, Baxter D. Cytoarchitecture of the Human Brain Stem. (2nd edn.), 1982.
2. Holstege G. Descending motor pathways and the spinal motor system: limbic and non-limbic components. Prog Brain Res.1991;87:307-421.
3. Huang XF, Paxinos G. Human intermediate reticular zone: a cyto- and chemoarchitectonic study. J Comp Neurol. 1995;360(4):571-88.
4. Wasicky R, Horn AK, Büttner-Ennever JA. Twitch and nontwitch motoneuron subgroups in the oculomotor nucleus of monkeys receive different afferent projections. J Comp Neurol. 2004;479(2):117-29.
5. Koutcherov Y, Mai JK, Ashwell KW, Paxinos G. Organisation of the human dorsomedial hypothalamic nucleus. Neuroreport. 2004;15(1):107-11.
6. Sessle BJ. Mechanisms of oral somatosensory and motor functions and their clinical correlates. J. Oral Rehabil. 2006;33: 243-261.
7. Morquette P. Generation of the masticatory central pattern and its modulation by sensory feedback. Progress in Neurobiology. 2012;96: 340-55.
8. Oury F. Hoxa2- and rhombomere-dependent development of the mouse facial somatosensory map. Science. 2006;313:1408-13.
9. Gaufo GO, Wu S, Capecchi MR. Contribution of Hox genes to the diversity of the hindbrain sensory system. Development. 2004;131(6):1259-66.
10. Erzurumlu RS, Murakami Y, Rijli FM. Mapping the face in the somatosensory brainstem. Nat Rev Neurosci. 2010;11(4):252-63.

11. Ulupinar E, Jacquin MF, Erzurumlu RS. Differential effects of NGF and NT-3 on embryonic trigeminal axon growth patterns. J Comp Neurol. 2000;425(2):202-18.
12. Erzurumlu RS, Chen ZF, Jacquin MF. Molecular determinants of the face map development in the trigeminal brainstem. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006;288(2):121-34.
13. Ozdinler PH, Erzurumlu RS. Slit2, a branching-arborization factor for sensory axons in the Mammalian CNS. J Neurosci. 2002;22(11):4540-9.
14. Ma L, Tessier-Lavigne M. Dual branch-promoting and branch-repelling actions of Slit/Robo signaling on peripheral and central branches of developing sensory axons. J Neurosci. 2007;27(25):6843-51.
15. Ulupinar E, Datwani A, Behar O, Fujisawa H, Erzurumlu R. Role of semaphorin III in the developing rodent trigeminal system. Mol Cell Neurosci. 1999;13(4):281-92.
16. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. Crit Rev Oral Biol. Med. 2000;11(1):57-91.
17. Capra NF, Dessem D. Central connections of trigeminal primary afferent neurons: topographical and functional considerations. Crit Rev Oral Biol Med. 1992;4(1):1-52.
18. Bourque MJ, Kolta A. Properties and interconnections of trigeminal interneurons of the lateral pontine reticular formation in the rat. J Neurophysiol. 2001;86(5):2583-96.
19. Yoshida A. Corticofugal projections to trigeminal motoneurons innervating antagonistic jaw muscles in rats as demonstrated by anterograde and retrograde tract tracing. J. Comp. Neurol. 2009;514: 368-86.
20. Martin JH. Cranial nerves and the trigeminal and viscerosensory systems. In: Neuroanatomy: Text and Atlas, McGraw-Hill, 2003; pp. 135-60.
21. Athanassiadis T, Westberg KG, Olsson KA, Kolta A. Physiological characterization, localization and synaptic inputs of bursting and nonbursting neurons in the trigeminal principal sensory nucleus of the rat. Eur. J. Neurosci. 2005;22: 3099-3110.
22. Evinger C, Manning KA, Sibony PA. Eyelid movements. Mechanisms and normal data, Invest Ophthalmol. 1991;32:387-400.
23. Liu GT. Anatomy and physiology of the trigeminal nerve. In: Clinical neuro-ophthalmology. Editors:Miller NR, Newman NJ. Williams & Wilkins, Baltimore. London, Paris, Munich. 1998. pp 1595-1648.
24. Jacquin MF, Chiaia NL, Haring JH, Rhoades RW. Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex. Somatosens. Mot. Res. 1990;7: 399-420.
25. Pajot J, Pelissier T, Sierralta F, Raboisson P, Dallel R. Differential effects of trigeminal tractotomy on Adelta- and C-fiber-mediated nociceptive responses. Brain Res. 2000;863(1-2):289-92.
26. Horn AK, Adamczyk C. Reticular Formation: Eye Movements, Gaze and Blinks. In: The Human Nervous System, Elsevier, 2012; pp 328-366.
27. Park SJ, Chiang CY, Hu JW, Sessle BJ. Neuroplasticity induced by tooth pulp stimulation in trigeminal subnucleus oralis involves NMDA receptor mechanisms. J. Neurophysiol. 2001;85, 1836-46.
28. Devoize L. Organization of projections from the spinal trigeminal subnucleus oralis to the spinal cord in the rat: a neuroanatomical substrate for reciprocal orofacial-cervical interactions. Brain Res. 2010;1343:75-82.
29. Pau KY, Yu JH, Lee CJ, Spies HG. Topographic localization of neuropeptide Y mRNA in the monkey brainstem. Regul Pept. 1998;75-76:145-53.
30. Hayashi H, Sumino R, Sessle BJ. Functional organization of trigeminal subnucleus interpolaris: nociceptive and innocuous afferent inputs, projections to thalamus, cerebellum, and spinal cord, and descending modulation from periaqueductal gray. J Neurophysiol. 1984;51(5):890-905.
31. Carpentier V. Distribution of somatostatin receptors in the adult human brainstem. Brain Res. 1996;734(1-2):135-48.
32. Coveñas R. An immunocytochemical mapping of methionine-enkephalin-Arg(6)-Gly(7)-Leu(8) in the human brainstem. Neuroscience. 2004;28(4):843-59.
33. Smith D, Hill RG, Edvinsson L, Longmore J. An immunocytochemical investigation of human trigeminal nucleus caudalis: CGRP, substance P and 5-HT1D-receptor immunoreactivities are expressed by trigeminal sensory fibres. Cephalalgia. 2002; 22(6):424-31.
34. Bago AG. Parathyroid hormone 2 receptor and its endogenous ligand tuberoinfundibular peptide of 39 residues are concentrated in endocrine, viscerosensory and auditory brain regions in macaque and human, Neuroscience. 2009;162:128-47.
35. Del Fiacco M, Quartu M, Sera MP, Follesa P. Topographical localization of glial cell line-derived neurotrophic factor in the human brainstem: an immunohistochemical study of prenatal, neonatal and adult brains, J Chem Neuroanat. 2002;23:29-48.
36. Paxinos G, Xu-Feng H, Sengul G, Watson C. Organization of Brainstem Nuclei, In: The Human Nervous System, Elsevier, 2012;pp 262-322
37. Wang N, May J. Peripheral muscle targets and central projections of the mesencephalic trigeminal nucleus in macaque monkeys. Anat. Rec. 2008;291:974-87.
38. Paik SK. Ultrastructure of jaw muscle spindle afferents within the rat trigeminal mesencephalic nucleus. Neuroreport. 2005;16(14):1561-4.
39. Lazarov NE. Amygdalotrigeminal projection in the rat: An anterograde tracing study. Ann Anat. 2011;193(2):118-26.
40. Iida C. Corticofugal direct projections to primary afferent neurons in the trigeminal mesencephalic nucleus of rats. Neuroscience. 2010;169(4):1739-57.
41. Yoshida A. Projection and synaptic connectivity of trigeminal mesencephalic nucleus neurons controlling jaw reflexes. J Oral Sci. 2017;59(2):177-182.
42. Terashima T, Kishimoto Y, Ochiishi T. Musculotopic organization in the motor trigeminal nucleus of the reeler mutant mouse. Brain Res. 1994;666(1):31-42.
43. Dal Bo G, Lund JP, Verdier D, Kolta A. Inputs to nucleus pontis caudalis from adjacent trigeminal areas. Eur J Neurosci. 2005;22(8):1987-96.
44. Iwasato T, Erzurumlu RS, Huerta PT, Chen DF, Sasaoka T, Ulupinar E, Tonegawa S. NMDA receptor-dependent refinement of somatotopic maps. Neuron. 1997;19(6):1201-10.
45. Mao JB, Evinger C. Long-term potentiation of the human blink reflex. The Journal of Neuroscience 2001;21:1-4.
46. Basso MA, Powers AS, Evinger C. An Explanation for Reflex Blink Hyperexcitability in Parkinson's Disease. I. Superior Colliculus. Journal of Neuroscience 1996;16 (22): 7308-17.
47. Pearce FC, McNab AA, Hardy TG. Marcus Gunn Jaw-Winking Syndrome: A Comprehensive Review and Report of Four Novel Cases. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2017; 33(5):325-328.
48. Pavone P, Garozzo R, Trifiletti RR, Parano E. Marin-Amat syndrome: case report and review of the literature. J Child Neurol. 1999; 14(4):266-8.
49. Goodwin J. Cranial Nerves III, IV, and VI: The Oculomotor System : In Textbook of Clinical Neurology (Third Edition), Saunders. 2007.
50. Sturrock RR. Stability of neuron and glial number in the abducens nerve nucleus of the ageing mouse brain. J Anat. 1989;166:97-101.
51. Spencer RF, Sterling P. An electron microscope study of motoneurones and interneurones in the cat abducens nucleus identified by retrograde intraaxonal transport of horseradish peroxidase. J Comp Neurol. 1977;176(1):65-85.

52. Zimmermann L, May PJ, Pastor AM, Streicher J. Evidence that the extraocular motor nuclei innervate monkey palisade endings. Neurosci Lett. 2011;489(2):89-93.
53. Büttner-Ennever JA, Horn AK. Pathways from cell groups of the paramedian tracts to the floccular region. Ann N Y Acad Sci. 1996;781:532-40.
54. Büttner-Ennever JA, Horn AK, Scherberger H, D'Ascanio P. Motoneurons of twitch and nontwitch extraocular muscle fibers in the abducens, trochlear, and oculomotor nuclei of monkeys. J Comp Neurol. 2001;438(3):318-35.
55. Zhou W, King WM. Premotor commands encode monocular eye movements. Nature. 1998;393(6686):692-5.
56. Fuchs AF, Scudder CA, Kaneko CR. Discharge patterns and recruitment order of identified motoneurons and internuclear neurons in the monkey abducens nucleus, J Neurophysiol. 1988;60:1874-95.
57. Nguyen LT, Spencer RF. Abducens internuclear and ascending tract of Deiters inputs to medial rectus motoneurons in the cat oculomotor nucleus: neurotransmitters. J Comp Neurol. 1999;411(1):73-86.
58. Eberhorn AC, Ardeleanu P, Büttner-Ennever JA, Horn AK. Histochemical differences between motoneurons supplying multiply and singly innervated extraocular muscle fibers. J Comp Neurol. 2005;491(4):352-66.
59. Büttner-Ennever JA. The extraocular motor nuclei: organization and functional neuroanatomy. Prog Brain Res. 2006;151:95-125.
60. de la Cruz RR. Localization of parvalbumin, calretinin, and calbindin D-28k in identified extraocular motoneurons and internuclear neurons of the cat. J Comp Neurol. 1998;390(3):377-91.
61. Benítez-Temiño B. Expression of Trk receptors in the oculomotor system of the adult cat. J Comp Neurol. 2004;473(4):538-52.
62. Ugolini G. Horizontal eye movement networks in primates as revealed by retrograde transneuronal transfer of rabies virus: differences in monosynaptic input to "slow" and "fast" abducens motoneurons. J Comp Neurol. 2006;498(6):762-85.
63. Highstein SM, Holstein GR. The anatomy of the vestibular nuclei. Prog Brain Res. 2006;151:157-203.
64. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. Brain. 2007;130(Pt 1):10-35.
65. Lueck CJ. Infranuclear ocular motor disorders. Handb Clin Neurol. 2011;102:281-318.
66. Nakamagoe K, Iwamoto Y, Yoshida K. Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration. Science. 2000;288(5467):857-9.
67. Büttner-Ennever JA. Ptosis and supranuclear downgaze paralysis. Neurology. 1989;39(3):385-9.
68. Miller JM, Bockisch CJ, Pavlovski DS. Missing lateral rectus force and absence of medial rectus co-contraction in ocular convergence. J Neurophysiol. 2002;87: 2421-2433.
69. Milea D. Complete bilateral horizontal gaze paralysis disclosing multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70(2):252-5.
70. Rufa A. Impairment of vertical saccades from an acute pontine lesion in multiple sclerosis. J Neuroophthalmol. 2008;28(4):305-7.
71. Fisch U.. Maximal nerve excitability testing vs electroneuronography. Arch Otolaryngol. 1980;106(6):352-7.
72. Ashwell KW. The adult mouse facial nerve nucleus: morphology and musculotopic organization. J Anat. 1982;135(Pt 3):531-8.
73. Ashwell KW, Watson CR. The development of facial motoneurones in the mouse--neuronal death and the innervation of the facial muscles. J Embryol Exp Morphol. 1983;77:117-41.
74. Sherwood CC. Comparative anatomy of the facial motor nucleus in mammals, with an analysis of neuron numbers in primates. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2005;287(1):1067-79.
75. Welt C, Abbs JH. Musculotopic organization of the facial motor nucleus in Macaca fascicularis: a morphometric and retrograde tracing study with cholera toxin B-HRP. J Comp Neurol. 1990;291(4):621-36.
76. Horta-Júnior JA, Tamega OJ, Cruz-Rizzolo RJ. Cytoarchitecture and musculotopic organization of the facial motor nucleus in Cebus apella monkey. J Anat. 2004;204(Pt 3):175-90.
77. Fort P, Sakai K, Luppi PH, Salvert D, Jouvet M. Monoaminergic, peptidergic, and cholinergic afferents to the cat facial nucleus as evidenced by a double immunostaining method with unconjugated cholera toxin as a retrograde tracer. J Comp Neurol. 1989;283(2):285-302.
78. McCall RB, Aghajanian GK. Pharmacological characterization of serotonin receptors in the facial motor nucleus: a microiontophoretic study. Eur J Pharmacol. 1980;65(2-3):175-83.
79. Schreyer S, Büttner-Ennever JA, Tang X, Mustari MJ, Horn AK. Orexin-A inputs onto visuomotor cell groups in the monkey brainstem. Neuroscience. 2009;164(2):629-40.
80. Røste GK. Non-motoneurons in the facial and motor trigeminal nuclei projecting to the cerebellar flocculus in the cat. A fluorescent double-labelling and WGA-HRP study. Exp Brain Res. 1989;75(2):295-305.
81. Morcuende S, Delgado-Garcia JM, Ugolini G. Neuronal premotor networks involved in eyelid responses: retrograde transneuronal tracing with rabies virus from the orbicularis oculi muscle in the rat. J Neurosci. 2002;22(20):8808-18.
82. Gamlin PD. The pretectum: connections and oculomotor-related roles. Prog Brain Res. 2006;151:379-405.
83. Carr MM, Ross DA, Zuker RM. Cranial nerve defects in congenital facial palsy. J Otolaryngol. 1997;26(2):80-7.
84. Brackmann DE, Fetterman BL. Cranial Nerve VII: Facial Nerve : In Textbook of Clinical Neurology (Third Edition), Saunders. 2007.
85. Fitzakerley JL, Schaefer KL, Kitko RA, Manis PB. Properties of cochlear nucleus neurons in primary culture. Hearing Research. 1997;114: 148-168.
86. Gleich O, Kadow C, Strutz J. The postnatal growth of cochlear nucleus subdivisions and neuronal somata of the anteroventral cochlear nucleus in the mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). Audiolgy &Neuro-Otology. 1998;3: 1-20.
87. Snyder RL, Leake PA. Topography of spiral ganglion projections to cochlear nucleus during postnatal development in cats. J. Comp. Neurol. 1997;384: 293-311.
88. Biacabe B, Chevallier JM, Avan P, Bonfils P. Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials. Auris Nasus Larynx. 2001;28: 85-94.
89. Martin MR, Rickets C. Histogenesis of the cochlear nucleus of the mouse. J. Comp. Neurol. 1981;197: 169-184.
90. Webster DB, Trune DR. Cochlear nuclear complex of mice. The American Journal of Anatomy.1982; 162: 103-130.
91. William SR. Response Properties of Cochlear Nucleus Neurons in Monkeys. Hear Res. 2010;Jan; 259(1-2): 1.
92. Rhode WS, Greenberg S. Physiology of the cochlear nuclei. In: Popper AN, Fay RR, editors. The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology. New York: Springer-Verlag. 1992; pp. 94-152.
93. Aharonson V, Furst M, Levine RA, Chaigrecht M, Korczyn AD. Lateralization and binaural discrimination of patients with pontine lesions. J Acoust Soc Am. 1998;103(5 Pt 1):2624-33.
94. Häusler R, Levine RA. Auditory dysfunction in stroke. Acta Otolaryngol. 2000;120(6):689-703.

95. Vitte E, Tankéré F, Bernat I, Zouaoui A, Lamas G, Soudant J. Midbrain deafness with normal brainstem auditory evoked potentials. Neurology. 2002;58(6):970-3.
96. Celesia GG. Hearing disorders in brainstem lesions. Handb Clin Neurol. 2015;129:509-36.
97. Church MW, Parent-Jenkins L, Rozzelle AA, Eldis FE, Kazzi SN. Auditory brainstem response abnormalities and hearing loss in children with craniosynostosis. Pediatrics. 2007;119(6):e1351-60.
98. Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM. Aetiology and clinical presentations of auditory processing disorders--a review. Arch Dis Child. 2001;85(5):361-5.
99. Holstein GR. The Vestibular System. In: The Human Nervous System, Elsevier, 2012; pp 328-366.
100. Kaneko T, Itoh K, Shigemoto R, Mizuno N.Glutaminase-like immunoreactivity in the lower brainstem and cerebellum of the adult rat. Neuroscience. 1989;32(1):79-98.
101. Walberg F, Ottersen OP, Rinvik E. GABA, glycine, aspartate, glutamate and taurine in the vestibular nuclei: an immunocytochemical investigation in the cat. Exp Brain Res. 1990;79(3):547-63.
102. Yingcharoen K, Rinvik E, Storm-Mathisen J, Ottersen OP. GABA, glycine, glutamate, aspartate and taurine in the perihypoglossal nuclei: an immunocytochemical investigation in the cat with particular reference to the issue of amino acid colocalization. Exp Brain Res. 1989;78(2):345-57.
103. Kevetter GA1, Hoffman RD. Excitatory amino acid immunoreactivity in vestibulo-ocular neurons in gerbils. Brain Res. 1991; 554(1-2):348-51.
104. Chen LW, Yung KK. Co-localization of NMDA receptors and AMPA receptors in neurons of the vestibular nuclei of rats. Brain Res. 2000; 884(1-2):87-97.
105. Furuya N, Yabe T, Koizumi T. Neurotransmitters in the vestibular commissural system of the cat. Ann N Y Acad Sci. 1992;656:594-601.
106. Kevetter GA. Pattern of selected calcium-binding proteins in the vestibular nuclear complex of two rodent species. J Comp Neurol. 1996;365(4):575-84.
107. Akin SM. Vestibüler sistemin fonksiyonel anatomisi. Baş Dönmeleri Sempozyumu. 1998; Aralık:133-145.
108. Lee H, Sohn SI, Jung DK, Cho YW, Lim JG, Yi SD, Lee SR, Sohn CH, Baloh RW. Sudden deafness and anterior inferior cerebellar artery infarction. Stroke. 2002; 33(12):2807-12.
109. Kim SH, Kim HJ, Kim JS. Isolated vestibular syndromes due to brainstem and cerebellar lesions. J Neurol. 2017;264(Suppl 1):63-69.
110. Choi KD, Chun JU, Han MG, Park SH, Kim JS. Embolic internal auditory artery infarction from vertebral artery dissection. J Neurol Sci. 2006; 246(1-2):169-72.
111. Springborg JB, Poulsgaard L, Thomsen J. Nonvestibular schwannoma tumors in the cerebellopontine angle: a structured approach and management guidelines. Skull Base. 2008;18(4):217-27.
112. Roche PH, Khalil M, Thomassin JM, Delsanti C, Régis J. Surgical removal of vestibular schwannoma after failed gamma knife radiosurgery. Prog Neurol Surg. 2008;21:152-7.
113. Chan AW, Black P, Ojemann RG, Barker FG, Kooy HM, Lopes VV, McKenna MJ, Shrieve DC, Martuza RL, Loeffler JS. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: favorable outcome with minimal toxicity. Neurosurgery. 2005; 57(1):60-70.
114. Baser ME, Mautner VF, Parry DM, Evans DG. Methodological issues in longitudinal studies: vestibular schwannoma growth rates in neurofibromatosis 2. J Med Genet. 2005; 42(12):903-6.
115. Cohen B, Komatsuzaki A, Bender MB. Electrooculographic Syndrome in Monkeys After Pontine Reticular Formation Lesions. Arch Neurol. 1968;18(1):78-92.
116. Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. J Chem Neuroanat. 2003;26(4):331-43.
117. Horn AK, Büttner-Ennever JA, Wahle P, Reichenberger I. Neurotransmitter profile of saccadic omnipause neurons in nucleus raphe interpositus. J Neurosci. 1994;14(4):2032-46.
118. Scudder CA, Kaneko CS, Fuchs AF. The brainstem burst generator for saccadic eye movements: a modern synthesis. Exp Brain Res. 2002; 142(4):439-62.
119. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. Brain. 2007;130(Pt 1):10-35.
120. Paré M1, Guitton D. Brain stem omnipause neurons and the control of combined eye-head gaze saccades in the alert cat. J Neurophysiol. 1998;79(6):3060-76.
121. Gandhi NJ1, Sparks DL. Dissociation of eye and head components of gaze shifts by stimulation of the omnipause neuron region. J Neurophysiol. 2007;98(1):360-73.
122. Rucker JC1, Ying SH, Moore W, Optican LM, Büttner-Ennever J, Keller EL, Shapiro BE, Leigh RJ. Do brainstem omnipause neurons terminate saccades? Ann N Y Acad Sci. 2011;1233:48-57.
123. Sasaki S, Yoshimura K, Naito K. The neural control of orienting: role of multiple-branching reticulospinal neurons. Prog Brain Res. 2004;143:383-9.
124. Gaymard B, Siegler I, Rivaud-Péchoux S, Israel I, Pierrot-Desilligny C, Berthoz A. A common mechanism for the control of eye and head movements in humans. Ann Neurol. 2000; 47(6):819-22.
125. Scudder CA, Moschovakis AK, Karabelas AB, Highstein SM. Anatomy and physiology of saccadic long-lead burst neurons recorded in the alert squirrel monkey. II. Pontine neurons. J Neurophysiol. 1996;76(1):353-70.
126. Hanson MR, Hamid MA, Tomsak RL, Chou SS, Leigh RJ. Selective saccadic palsy caused by pontine lesions: clinical, physiological, and pathological correlations. Ann Neurol. 1986;20(2):209-17.
127. Müri RM, Chermann JF, Cohen L, Rivaud S, Pierrot-Deseilligny C. Ocular motor consequences of damage to the abducens nucleus area in humans. J Neuroophthalmol. 1996;16(3):191-5.
128. Fu Y, Tvrdik P, Makki N, Palombi O, Machold R, Paxinos G, Watson C. The precerebellar linear nucleus in the mouse defined by connections, immunohistochemistry, and gene expression. Brain Res. 2009;1271:49-59.
129. Horn AK, Büttner-Ennever JA, Suzuki Y, Henn V. Histological identification of premotor neurons for horizontal saccades in monkey and man by parvalbumin immunostaining. J Comp Neurol. 1995; 359(2):350-63.
130. Brodal A, Brodal P. The organization of the nucleus reticularis tegmenti pontis in the cat in the light of experimental anatomical studies of its cerebral cortical afferents. Exp Brain Res. 1971;13(1):90-110.
131. Voogd J, Wylie DR. Functional and anatomical organization of floccular zones: a preserved feature in vertebrates. J Comp Neurol. 2004;470(2):107-12.
132. Crandall WF, Keller EL. Visual and oculomotor signals in nucleus reticularis tegmenti pontis in alert monkey. J Neurophysiol. 1985;54(5):1326-45.

133. Suzuki DA, Yamada T, Hoedema R, Yee RD. Smooth-pursuit eye-movement deficits with chemical lesions in macaque nucleus reticularis tegmenti pontis. J Neurophysiol. 1999;82(3):1178-86.

134. Gamlin PD, Clarke RJ. Single-unit activity in the primate nucleus reticularis tegmenti pontis related to vergence and ocular accommodation. J Neurophysiol. 1995;73(5):2115-9.

135. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. Curr Neuropharmacol. 2008; 6(3):235-53.

136. De Cicco V, Tramonti Fantozzi MP, Cataldo E, Barresi M, Bruschini L, Faraguna U, Manzoni D. Trigeminal, Visceral and Vestibular Inputs May Improve Cognitive Functions by Acting through the Locus Coeruleus and the Ascending Reticular Activating System: A New Hypothesis. Front Neuroanat. 2018;11:130.

137. Mather M, Harley CW. The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain. Trends Cogn Sci. 2016;20(3):214-226.

138. Femminella GD, Leosco D, Ferrara N, Rengo G. Adrenergic Drugs Blockers or Enhancers for Cognitive Decline ? What to Choose for Alzheimer's Disease Patients? CNS Neurol Disord Drug Targets. 2016;15(6):665-71.

139. Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(7):774-83.

140. Vermeiren Y, De Deyn PP. Targeting the norepinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: The locus coeruleus story. Neurochem Int. 2017;102:22-32.

141. Pirttimaki TM, Sims RE, Saunders G, Antonio SA, Codadu NK, Parri HR. Astrocyte-Mediated Neuronal Synchronization Properties Revealed by False Gliotransmitter Release. J Neurosci. 2017; 37(41):9859-9870.

142. Llorca-Torralba M, Borges G, Neto F, Mico JA, Berrocoso E. Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. Neuroscience. 2016; 338:93-113.

143. Sara SJ. Locus Coeruleus in time with the making of memories. Curr Opin Neurobiol. 2015;35:87-94.

144. Reimer J, McGinley MJ, Liu Y, Rodenkirch C, Wang Q, McCormick DA, Tolias AS. Pupil fluctuations track rapid changes in adrenergic and cholinergic activity in cortex. Nat Commun. 2016; 7:13289.

145. Yao N, Wu Y, Zhou Y, Ju L, Liu Y, Ju R, Duan D. Lesion of the locus coeruleus aggravates dopaminergic neuron degeneration by modulating microglial function in mouse models of Parkinson's disease. Brain Res. 2015;1625:255-74.

146. Wadhwa M, Prabhakar A, Ray K, Roy K, Kumari P, Jha PK, Kishore K, Kumar S, Panjwani U. Inhibiting the microglia activation improves the spatial memory and adult neurogenesis in rat hippocampus during 48 h of sleep deprivation. J Neuroinflammation. 2017;14(1):222.

147. Tsutsumi T1, Houtani T, Toida K, Kase M, Yamashita T, Ishimura K, Sugimoto T. Vesicular acetylcholine transporter-immunoreactive axon terminals enriched in the pontine nuclei of the mouse. Neuroscience. 2007;146(4):1869-78.

148. Kratochwil CF, Maheshwari U, Rijli FM. The Long Journey of Pontine Nuclei Neurons: From Rhombic Lip to Cortico-Ponto-Cerebellar Circuitry. Front Neural Circuits. 2017;11:33.

149. Okada T, Keino-Masu K, Masu M. Migration and nucleogenesis of mouse precerebellar neurons visualized by in utero electroporation of a green fluorescent protein gene. Neurosci Res. 2007;57(1):40-9.

150. Watanabe H, Murakami F. Real time analysis of pontine neurons during initial stages of nucleogenesis. Neurosci Res. 2009;64(1):20-9.

151. Zelina P, Blockus H, Zagar Y. Signaling switch of the axon guidance receptor Robo3 during vertebrate evolution. Neuron. 2014;84(6):1258-72.

152. Geisen MJ, Di Meglio T, Pasqualetti M, Ducret S, Brunet JF, Chedotal A, Rijli FM. Hox paralog group 2 genes control the migration of mouse pontine neurons through slit-robo signaling. PLoS Biol. 2008;6(6):e142.

153. Leergaard TB, Bjaalie JG. Topography of the complete corticopontine projection: from experiments to principal Maps. Front Neurosci. 2007;1(1):211-23.

154. Cicirata F, Serapide MF, Parenti R, Pantò MR, Zappalà A, Nicotra A, Cicero D. The basilar pontine nuclei and the nucleus reticularis tegmenti pontis subserve distinct cerebrocerebellar pathways. Prog Brain Res. 2005;148:259-82.

155. Naumann, R. K. The reptilian brain. Curr. Biol. 2015; 25, R317-R321.

156. Freeman JH Jr, Rabinak CA. Eyeblink conditioning in rats using pontine stimulation as a conditioned stimulus. Integr Physiol Behav Sci. 2004; 39(3):180-91.

157. Thompson JK, Tracy JA, Weninger MS, Krupa DJ, Thompson RF1, Bao S, Chen L, Cipriano BD, Grethe JS, Kim JJ. Associative learning. Int Rev Neurobiol. 1997;41:151-89.

39

Medulla Oblongata Nukleusları

Emel Ulupınar, Elif Polat Çorumlu

Giriş ve sınıflandırma

Medulla oblongata gelişimsel ve yapısal olarak medulla spinalise benzerlik gösterir. Ancak beyinsapının bu bölümünde bulunan nöronlar duysal ve motor fonksiyonlara ek olarak solunum, kalp ritmi, yutma, uyanıklık ve bilinç gibi hayati işlevlerde ve otonomik homeostazisin kontrolünde görev alan birçok hücre topluluğu daha içerir. Myelencephalondan gelişen medulla oblongatada da omuriliktekine benzer şekilde bazal plaktan gelişen hücreler motor, alar plaktan gelişen hücreler ise duysal nukleusları oluşturur. Bununla birlikte omurilikte sırasıyla ön ve arka boynuzda yerleşim gösteren motor ve duyu nöronlarının yerleşimi; embriyolojik dönemde nöral tüpün arkaya doğru kıvrılması, bulbus bölümünün genişlemesi ve omurilikte merkezde yer alan canalis centralisin beyinsapında fossa rhomboideayı oluşturması nedeniyle içten dışa doğru yer değiştirir. Bu değişiklik sonucunda, dördüncü ventrikülün tabanında, bazal plaktan gelişen hücreler sulcus limitansın medialinde, alar plaktan gelişen hücreler ise lateralinde üçer adet motor ve duysal kolon oluşturacak şekilde bir yerleşim planına sahiptir.

Bazal plaktan köken alan motor kolonlarda sırasıyla; genel somatik motor (GSE), özel visseral motor (SVE) ve genel visseral motor (GVE) lif taşıyan nöronların gövdeleri bulunur. Orta hattın her iki yanında yer alan GSE kolonunda XII. kranial sinir olan nervus hypoglossusun motor nukleusu bulunur. SVE kolonunda, gelişim sırasında somatik motor kolonun hemen dorsalinden köken alan ve tegmentuma doğru göç eden hücre toplulukları yer alır. Nucleus ambiguus bu grupta yer alan nukleusdur. GVE kolonu ise sulcus limitansın hemen altında, bazal plağın en dorsal bölümünden gelişmeye başlar ve ventrolateral tegmentuma doğru ilerlerler. Nucleus salivatorius inferior bu kolonun en rostral kısmında yer alır ve parotis bezine giden lifleri gönderdikten sonraki bölümü dorsal motor vagal nukleusu oluşturur.

Alar plaktan köken alan duysal kolonlarda ise lateralden mediale doğru sırasıyla; genel somatik duyu (GSA), özel somatik duyu (SSA) ve genel visseral duyu (GVA) liflerini taşıyan nöronların gövde-

leri bulunur. GSA kolonu, en lateralde kalan ve trigeminal sisteme ait duysal nukleusların bulunduğu kısımdır. Bu kolonda yer alan nucleus spinalis nervi trigemini, temel olarak spinal dorsal boynuzun yüzeyel laminasının medulla oblongatadaki devamıdır. Spinal trigeminal nukleus, baş bölgesinin duyusuyla ilgili olarak tüm kranial sinirler aracılığıyla beyinsapına gelen duysal aksonlardan girdi alır. Böylece boyun ve baş bölgelerinden gelen bilgilerin kesintiye uğramaksızın devamlı bir haritası çıkarılmış olur. Konu bütünlüğünün bozulmaması açısından trigeminal sisteme ait tüm duysal çekirdekler bir bütün halinde ponsun nukleusları bölümünde incelenmiştir. Benzer şekilde, SSA kolonuna akustik ve vestibular sinirler aracılığıyla gelen inputlar da pontomedüller kavşağın lateral kenarında yerleşen cochlear ve vestibular nukleuslarda sonlanırlar. Nucleus cochlearis, ganglion spiraleden gelen işitme ile ilgili bilgilerin bilateral olarak colliculus inferior, nucleus olivaris superior ve nucleus trapezoideusa iletimini sağlar. Nuclei vestibulares ise daha karmaşık olan dört farklı hücre grubunu içerir. Bu alt grup çekirdekler ganglion vestibulareden gelen bilgileri, beyinsapındaki çeşitli motor ve oculomotor bölgelere, cerebelluma ve medulla spinaliste denge ve göz ve baş hareketlerinin koordinasyonu ile ilgili alanlara gönderir. Nuclei vestibularesi oluşturan çekirdeklerin bir kısmı beyinsapının pons bölümünde bulunurken, bir kısmı da medulla oblongatada yerleşir. Konu bütünlüğünün korunması açısından, bu nukleusların da tümü pons bölümünde ele alınmıştır. Son olarak, GVA kolonunda bulunan hücreler, fasial, glossopharyngeal ve vagus sinirleri aracılığıyla taşınan genel visseral duyuların ve tad duyusunun iletimi ile ilgilidir. Bu lifler nucleus traktus solitariusta sonlanarak, vücudun visseral topoğrafik haritasını oluştururlar. Alar plaktan köken alan bir başka grup hücre ise ventro-medial yönde göç ederek nukleus olivaris kompleksini oluşturur.

Medulla oblongatada bazal ve alar plaklardan köken alan nukleuslardan başka retiküler formasyona ait farklı hücre toplulukları da bulunur. Bu alan, tüm beyinsapı boyunca kesitsel düzeyde izlenebilen, çok sayıda hücre adacıkları ile bunları bağlantılandıran sinir liflerinden oluşan bir ağ görünümündedir. Son olarak, dorsal kolonda propriosepsiyon ve diskriminatif temas duyusu ile ilgili periferden gelen bilgileri taşıyan ve üst merkezlere ileten yolun ikinci nöronlarını içeren nukleuslar da beyinsapının medulla oblongata seviyesinde yer alırlar.[1]

I. Kranial sinirlerle ilgili nukleuslar

1. Hypoglossal nukleus:

Nucleus motorius nervi hypoglossi dorsal medulla oblongatanın gri cevheri içerisinde orta hattın her iki yanında bulunan belirgin bir motor nukleustur. Eksternal olarak da fossa rhomboideada IV. ventrikül tabanıyla yakından ilişkili olup, medulla oblongatanın kapalı kısmına kadar uzanan trigonum nervi hypoglossi içerisinde bulunur. Çekirdeğin rostral kısmı vagal motor çekirdeğin ventro-medialinde yer alır ve IV. ventrikülün kaudal kutbundan decussatio pyramidalise kadar uzanan yaklaşık 2 cm. uzunluğunda bir yapıdır. Bu bölgede hypoglossal hücre kolonunun kaudal kısmı vagal nukleusun ventralinde yerleşmiştir. Hypoglossal nukleusda, dilin intrinsik (m. longitudinalis superior ve inferior, m. transversus ve m. verticalis) ve ekstrinsik (m. genioglossus, m. styloglossus, m. hyoglossus ve m. chondroglossus) kaslarını innerve eden motor nöronlar mevcuttur.

Nucleus nervi hypoglossi insanda embriyonik dönemin yaklaşık 26. gününden itibaren görülebilir. Hypoglossal sinir kökleri de yaklaşık 30. gün civarında sinir haline dönüşerek, bir hafta gibi kısa bir süre zarfında dil kaslarına ulaşır. Hypoglossal nukleusta doğal nöronal ölüm yaklaşık 15-25 haftalar arasında gerçekleşir.[2]

Hypoglossal motor nöronlar, HB9'u eksprese ettikleri brankial motor nöronların biyo belirteci olan Phox2b'yi ifade etmedikleri için, tipik somatik motor nöronlardır. Diğer birçok motor çekirdekte de olduğu gibi, farklı dil kaslarını innerve eden farklı alt bölgelerde topoğrafik bir düzenleme mevcuttur. Hypoglossal nukleustaki muskulotopik organizasyon farklı memeli türlerinde yapılan ilk aksonal kesi ve kromatoliz çalışmalarıyla gösterilmiş, yakın zamanda da daha gelişmiş retrograd boyama teknikleriyle detaylı bir şekilde gösterilmiştir. Bu çalışmalarda büyük ölçüde tutarlılık gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Sokoloff tarafından yapılan bir retrograd izleme çalışmasında, çekirdeğin medial kısımlarının transvers ve vertikal intrinsik kasları innerve ettiği, oysa ventrolateral kısımların genioglossus ka-

sıyla ilişkili olduğu doğrulanmıştır.[3] Krammer ve arkadaşlarının hypoglossal motor nöronlarla infrahyoid bölgede lokalize olan kaslar ve dil kasları arasındaki innervasyon ilişkilerini incelendiği bir başka çalışmada ise genioglossus kasını innerve eden nöronların benzer şekilde ventralde, geniohyoideus kasını innerve edenlerin ventrolateralde, hyoglossus ile styloglossus kaslarını innerve edenlerin de dorsal kümenin lateral kısmında yer aldığı gösterilmiştir.[4] Geriye kalan motor nöronların ise dilin intrinsik kaslarının innervasyonunda görev yaptığı düşünülmektedir. Tüm bu verilere göre nukleusdaki nöronların yerleşimleri öncelikle ventral ve dorsal bölümlere ayrılmakta ve her bir bölüm de kendi içinde medial ve lateral alt nukleus grupları içermektedir. Motor nöronlar içinde dilin retraktör kasları dorsal ve dorsolateral nukleuslarda yer alırken, protraktör kasları ventral ve ventromedial nukleuslarda yer almaktadır.

Hypoglossal nukleusda dilin intrinsik kaslarını kontrol eden motor nöronların miyotopik organizasyonu hakkında daha az detaylı bilgi mevcuttur. Bu nöronlar genel olarak nukleusun orta hattı boyunca yer alırlar. Deneysel çalışmalardan elde edilen veriler hypoglossal nukleusun medial kısımlarında bulunan nöronların, dilin uzun eksenine göre transvers istikamette uzanan horizontal ve vertikal intrinsik kaslar ile genioglossus kaslarını innerve ettiklerini göstermiştir. Lateral kısımlarda bulunan nöronlar da, dilin uzun eksenine paralel istikamette uzanan superior ve inferior longitudinal intrinsik kaslar ile m. styloglossus ve m. hyoglossusu innerve etmektedir. Öte yandan rostrokaudal organizasyona göre dilin ucunu kontrol eden ekstrinsik kasların motor nöronları kaudalde bulunurken, daha arka planda yerleşen ekstrinsik dil kaslarını innerve eden motor nöronlar nukleusun rostral tarafında bulunur. Bu yüzden de dil ucunun omuriliğe doğru olduğu geri yönelimli bir 'motor harita' meydana gelir.[3]

Hypoglossal çekirdek içindeki bu motor nöronlara ek olarak, çekirdeğin etrafında yerleşim gösteren ve daha küçük çaplı nöronlar kümeleri de bulunmaktadır. Perihypoglossal nukleuslar olarak adlandırılan bu çelirdeklerin hypoglossal nukleus ve sinir ile tam olarak bağlantılı olup olmadıkları konusu netlik kazanmamıştır. Bunlardan başlıcaları; nucleus intercalatus, nucleus sublingualis, nucleus prepositus hypoglossi ve nucleus paramedianus dorsalis (reticularis)'dir. Nucleus intercalatus, gustator ve visseral bağlantılardan sorumlu iken, nucleus prepositus hypoglossi özellikle medullar retiküler formasyon çekirdekleriyle olan bağlantılarda önemli rol oynamaktadır. Diğer çekirdeklerin de cerebellum, trigeminal duysal sistem ve nucleus tractus solitarius ile olan bağlantılarda görev aldığı düşünülmektedir.

Nucleus motorius nervi hypoglosside bulunan motor nöronlardan genioglossus kasını innerve edenler hariç, diğerleri motor korteksden gelen kortikonukleer liflerle bilateral olarak innerve edilirler.[5] Hypoglossal sinirin desendan dalları ansa cervicalis aracılığıyla infrahyoid bölgede bulunan omohyoid, sternohyoid ve sternothyroid kaslarına ve kısa dalları da thyrohyoid kasına uzanan lifler içerir. Ayrıca posterior kranial fossanın dura materine giden meningeal dalları da bulunmaktadır.

Patolojik durumlar:

Hypoglossal sinir, palatoglossus kası haricindeki dilin tüm intrinsik ve ekstrinsik kaslarını uyarır. Dilin kasları çiğneme, yutma ve konuşma işlevleri için gereklidir. Bu nedenle, hypoglossal nukleusun ve sinirinin hasarlanması sonucunda dil hareketlerinde hafif defisitlerden, yutkunma ve hava yolu fonksiyonlarını etkileyebilecek ve yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkilere yol açabilecek düzeye varana kadar geniş bir aralıkta görülebilen fonksiyon bozuklukları meydana gelebilir. Nucleus motorius nervi hypoglosside genioglossus kasını innerve eden motor nöronlar, sadece karşı taraf korteksden kortikonuklear lif alırken, geri kalan kaslar her iki hemisferden gelen liflerle innerve edilirler. Hypoglossal sinir fonksiyonunu test etmek ve hasarın yerini tespit edebilmek için hastadan dilini çıkarması istenir. Sinirin nuklear ve infranuklear düzeydeki (alt motor lezyonu) periferik lezyonlarında, dil dışarı çıkarıldığında sağlam tarafın m. genioglossusu tarafından itildiği ve kontralateral genioglossus karşı koymadığı için dil lezyon tarafına deviye olur. İlaveten dil kaslarında atrofi ve fasikülasyonlar vardır. Aksine, kortikonuklear lifleri etkileyen santral hasarlanmalarda (üst motor nöron lezyonu) dil dışarı çıkarıldığında lezyonun karşı tarafına deviasyon olur ve atrofi gözlenmez.

Nervus hypoglossusun tek taraflı felci seyrek görülür. Bulbusun syringomiyeli gibi hastalıklarında rastlanır. Hypoglossal sinir, canalis nervi hypoglossiden kraniumu terk etmeden önce veya sonrasında da hasarlanabilir. Özellikle basis craniiyi ilgilendiren kafa travmalarında veya genellikle tümöral durumlara bağlı olarak gelişebilen bu son durumda dil hareketlerindeki bozukluğa, yakın komşuluktan ötürü, IX., X. ve XI. kranial sinir felçleri de eşlik edebilir.

İki yanlı dil felçlerine ise en çok motor nöron hastalıkları veya pseudobulber paralizide rastlanır. Motor nöron hastalıklarında dildeki felç alt motor nöron tipi felç şeklindedir. Yani dilde atrofi ve fasikülasyonlarla birlikte seyrederer. Psödobulber paralizide ise kortikobulber traktus iki taraflı hasarlandığı için üst motor nöron tipinde görülen supranuklear bir felç tablosu söz konusudur. Bu nedenle dilde atrofi ve fasikülasyon görülmez. Parkinson hastalığında da dilde tremor görülebileceği için ayırıcı tanı bakımından göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer beyinsapı hasarlanmalarında olduğu gibi, MRI medulla oblongata lezyonlarının (glomus jugulare veya nazofaringeal neoplazmlar gibi) değerlendirilmesinde en geçerli radyolojik görüntüleme yöntemidir. Daha distalde yer alan hasarlanmalarında ve özellikle hypoglosal kanalı ilgilendiren kemik lezyonlarının ve kafatası tabanı kırıkları gibi patolojik durumların incelenmesinde de CT taramasıdan yararlanılır.[6]

2. Nucleus ambiguus:

Nucleus ambiguus, nervus glossopharyngeus ve nervus vagusun ortak motor çekirdeğidir. Bileşenlerinin yerlerini farklı türlerde belirleme zorluğundan ötürü "belirsiz" anlamına gelen bir terim ile adlandırılmıştır. Bu nukleus medulla oblongatada nuclei olivares inferioresin posteriorunda ve nucleus spinalis nervi trigeminin anteromedialinde yerleşir. Kaudalden rostrale doğru olan seyri esnasında ventro-lateralinde yer alan retiküler formasyon çekirdekleri ve lifleriyle yakın komşuluktadır. Rostralde vagal nukleusun üst ucuna kadar uzanırken, kaudalde de nucleus accessorius spinalis ile devamlılık arz eder. Nucleus ambiguusun rostral kısmından nervus glossopharyngeusun stylopharyngeus kasını innerve eden özel visseral efferent lifleri çıkar. Nucleus ambiguus aynı zamanda IX. kranial sinir nervus glossopharyngeus, pharyx ve larynx kaslarını innerve eden X. kranial sinir nervus vagus ve XI. kranial sinir nervus accessorius ile birlikte özel visseral efferent (SVE) liflerin kaynağıdır. Nucleus ambiguusun kaudal kısmından çıkarak nervus vagus ve accessoriusa katılan lifler konstriktör pharyngeal kaslara, larynxin intrinsik kaslarına, damağın çizgili kaslarına ve oesophagusun üst kısmına gider. Bu kas gruplarına giden hücre kümeleri nukleus içinde topoğrafik olarak organize olmuştur. Buna göre yumuşak damak ve oesophagusu innerve eden nöronlar en rostralde, pharynxi innerve edenler ortada ve larynxin innerve eden nöronlar da en kaudalde olacak şekilde bir yerleşim gösterirler.[1]

Laryngeal ses sadece memeliler tarafından üretilebildiği için larynxde bu amaca hizmet eden gelişmiş kas çiftleri bulunur. Nucleus ambiguusda bu kasları innerve eden ve kaudal kısmında bulunan nöronlar, retiküler formasyonun komşu nöronlarından daha büyük olduğu için kolaylıkla ayırt edilebilirler. Nucleus ambiguus, intermediate retiküler formasyon bölgesinde en az P maddesi içeren bölümdür. Kaudalde, P maddesi içeren parvocellular retiküler formasyon hücrelerinden daha büyük olan bazı hücreler bulunabilir. Kaudal kısımdan çıkan aksonlar, X. kranial sinirin en kaudaldeki köklerini oluşturur ve XI. sinirin rostral kökleri ile geçici olarak birleşip, sonra tekrar ayrılarak recurrent laryngeal siniri oluştururlar. Bu sinir cricothyroid kas hariç diğer tüm laryngeal kasları innerve eder. Cricothyroid kas ise pharyxin konstriktör kaslarına benzer şekilde X. kranial sinirin rostral kısmı tarafından innerve edilir. Bu bakımdan ve lokalizasyonu da göz önüne alındığında, musculus cricothyroideus gerçek bir laryngeal kas olmayıp, laryngeal vokalizasyon işlevlerindeki rolü nedeniyle de filogenetiksel açıdan yeni bir edinimdir.

Nucleus ambiguus, sagittal kesitlerde kompakt, yarı-kompakt ve gevşek olmak üzere üç bölgeye ayrılmıştır. Gevşek alt-çekirdekten kaudale kadar olan hücre kolonuna nucleus retroambiguus adı verilir. Sıçanlarda nucleus ambiguusun organizasyonunun incelendiği ilk kapsamlı çalışmalarda, nukleusun dorsal brankial motor kolondan ve ventral genel visseral motor kolondan oluştuğu gösterilmiş-

tir.[7] Dorsal kolon kompakt, yarı kompakt ve gevşek alt çekirdekleri temsil etmektedir. Kompakt kısım oesophagusu, yarı-kompakt kısım pharyngeal ve laryngeal kasları, gevşek kısım da laryngeal kasları uyaran nöronları içerir. Beklenmedik bir şekilde, stylopharyngeal ve cricothyroid kasların motor nöronları ana pharyngeal ve laryngeal motor nöron havuzlarında rostral konumda bulunmaktadır. Nucleus ambiguusun ventral bölümü kalbi ve thorasik yapıları innerve eden preganglionik nöronları içerir. Tavşanlarda da nukleus ambiguusun dorsal bölümündeki musculotopik organizasyon sıçandakine benzerlik göstermektedir ancak alt çekirdeklerin isimlendirmesinde farklı bir terminoloji kullanılır.

Nucleus ambiguus nöronları diğer bölgelerden farklı olarak, katekolamin veya NPY hücrelerine sahip değildir. İnsanlarda, serotonin ve nörokinin-immünoreaktif lifler içerdiği gösterilmiştir. Ambiguus nukleusunun bulunduğu hücre kolonundaki retiküler formasyon nöronlarıyla bağlantıları vardır, ancak geri kalan retiküler formasyon nöronlarına entegrasyon şekli tam olarak bilinmemektedir. Bu çekirdekteki nöronlara çok sayıda GABAerjik, glisinerjik, glutamaterjik, adrenerjik ve dopaminergik girdiler ulaşır. Vagusun nukleus ambiguus ve dorsal motor nukleusundan pulmoner ganglionlara hava yolunu açık tutmak ve bronşial sekresyonu korumak üzere preganglionik parasempatik (GVE) lifler gönderilir. Benzer şekilde kardiak ganglionlara da (sinoatriyal, atriyoventriküler ve kranioventriküler) kardiyo-inhibitör etkili lifler gönderilir. Nukleus ambiguus motor nöronlarında alt oesophagus ve diğer torakal organlarda sonlanan bol miktarda CGRP-immünoreaktif nöronlar bulunur.[8-10] Nukleus ambiguus ve dorsal motor nukleusdan köken alan preganglionik kolinerjik lifler iki farklı yol izleyerek sırasıyla peribronşiyal ganglionlara ve oesephagial myenterik pleksusa projekte olurlar.

Vagal afferentler kalp hızı ve kardiak fonksiyonların kontrolünü sağlamak üzere kardiak ganglionlardan gelen sempatik liflerle birleşirler. Nucleus ambiguusdaki kardiyak vagal nöronlar intrinsik olarak sessizdir; glutamaterjik, kolinerjik, GABAerjik ve gliserinerjik girdilere göre farklı yanıt oluşturabilirler. Nukleusun ventrolateral, rostral ve kaudal bölgelerinin stimülasyonu kardiyak fonksiyonlarının inhibisyonuna yol açar. Tam tersine dorsal motor nukleusdaki fazik uyarımlar, muskarinik mekanizmalar aracılığıyla kardiak fonksiyonları stimüle eder.[11]

Patolojik durumlar:

Nucleus ambiguus nöronları kortikonuklear lifler tarafından bilateral olarak innerve edilirler. Bu nedenle ipsilateral lezyonları nadirdir. Tek taraflı bir nukleus ambiguus lezyonu, tensor veli palatini hariç (V. kranial sinir tarafından innerve edilir), lezyona ipsilateral olan tüm palatin kasların atrofisi ve felci ile sonuçlanır. Damak kaslarındaki paraliziye bağlı olarak konuşma sırasında havanın buruna kaçması nedeniyle hastalarda nazal konuşma görülür. Normalde yumuşak damak konuşma sırasında nazofaringeal açıklığı azaltmak için yükselmektedir (elevasyon). Hemiplejik damak nedeniyle nazofarenks tamamen kapatılamadığı için sıvılar ağız boşluğundan burun boşluğuna geri kaçabilir (regürjitasyon). Dahası, fonasyon sırasında (hastadan ağzı açıkken ses çıkarması istenildiğinde), yumuşak damak normal tarafta yükseldiği için uvulada normal tarafa doğru (yani lezyonun kontralateral tarafında) deviasyon meydana gelir (Hypoglossal nukleus lezyonlarındaki dil kaslarının paralizinde ise tam tersine lezyon tarafına doğru deviasyon görüldüğü akılda tutulmalıdır). Yumuşak damakda bulunan levator veli palatini kası yumuşak damağı kaldırırken aynı zamanda geriye doğru da çekmektedir. Bu yüzden felcinde yutkunma fonksiyonları etkilenir. Yine pharynxin konstrüktör kaslarında meydana gelen felç durumuna bağlı olarak disfaji (yutma güçlüğü) meydana gelir. Laryngeal kasların paralizisi nedeniyle, disfoni adı verilen seste kalınlaşma veya boğuklaşma görülür. Nucleus ambiguusun bilateral lezyonlarında bu semptomlar daha kalıcı bir şekilde etkilenir ve tabloyu daha da ağırlaştırır. Özellikle nazal regurjitasyon ve disfaji daha belirgindir. Laryngeal abduktor kasların bilateral olarak felcinden kaynaklanan solunum bozuklukları, entübasyon ile tedavi edilmedikçe boğulmaya yol açabilir.

Nucleus ambiguus nöronlarının da etkilendiği beyinsapı hasarlanmalarının en sık nedeni vasküler infarktlardır. Özelllikle inferior posterior cerebellar arterin dallarındaki tıkanıklık sonucu lateral meduller sendromda adı verilen bir tablo görülür (Bknz. bölüm sonu). Bu tabloda nucleus ambiguusun lezyonuna bağlı olarak ipsilateral palatal ve laryngeal kaslarda paraliziye ilaveten bölgedeki diğer yapılara ilişkin semptomlar da klinik tabloya eşlik eder. Nucleus ambiguus nöronları beyinsapındaki

diğer nöronlarla olan bağlantıları nedeniyle öğürme, kusma, öksürme ve hapşırma gibi bazı refleks aktivitelerin kontrolünde de rol aldığından, lezyonlarında bu gibi refleks cevaplarda bozukluklar görülebilir.[12]

3. Vagusun dorsal motor nukleusu:

Nucleus dorsalis nervi vagi, kaudal medulla oblongatada hypoglosal çekirdeğin dorsolateralinde bulunur ve nucleus intercalatus ile nucleus nervi hypoglossiden ayrılır. Böylece IV. ventrikülün tabanındaki hypoglosal trigonun lateralinde, vagal trigonu oluşturur. Area postrema seviyesinde ventriküler epitele yakın olarak yerleşir. Ventriküler yüzeyden, nucleus nervi hypoglossinin rostralinde, nucleus tractus solitariiye eşlik ederek ayrılır. Bu nukleustaki motor nöron kolonu (GVE), nucleus ambiguus motor kolonunun (SVE) medialinde bulunur. Kaudal ucu birinci servikal spinal segmente kadar uzanır.[1]

Vagusun dorsal motor çekirdeğinde bulunan preganglionik parasempatik nöronlar larynx ve pharynx mukozasından itibaren, oesophagustan flexura coli sinistraya kadar devam eden tüm gastrointestinal organların düz kaslarının innervastonundan ve ayrıca pankreas, karaciğer ve akciğerdeki bezlerin sekresyonundan sorumludur. Mideye giden lifler asit sekresyonunun kontrolünde önemli rol oynar.

Fox ve Powley, sıçandaki vagal abdominal dalların her birinin, ayrı bir nöron sütunu tarafından temsil edildiğini göstermiştir.[13] Medulla oblongatanın her iki tarafındaki dorsal motor nukleusun medial üçte ikisini tutan sütun, gastrik vagal dallara karşılık gelen preganglionik nöronları içerir. Sol nukleusta anterior gastrik dallar, sağ nukleusta ise posterior gastrik dallar temsil edilir. Benzer şekilde, ana truncus coeliacus sağ nukleusta bir sütun halinde, aksesuar coeliac dal ise sol nukleusta yer alır. Hepatik dal, anterior gastrik dalı temsil eden kolonla örtüşen kolonda bulunur. Mide dalı ile karşılaştırıldığında, bu dal %10 daha az efferent lif içerir. Motor nöronların çoğu vagusun dorsal motor çekirdeğinin ana bölümünde yer alırken, birçoğu da etrafındaki nöropilde bulunur ve bazıları da servikal omuriliğin merkezi gri cevherine uzanır.

Vagusun dorsal motor çekirdeğindeki ve subnukleuslarının insandaki homologlarını betimleyen kapsamlı bir hücresel ve kimyasal mimari analizi, Huang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.[14] Dorsal motor çekirdekte çok sayıda alt grup bulunmakla birlikte, genel olarak çekirdekteki nöronların topoğrafik organizasyonu; rostral, intermediate ve kaudal olmak üzere üç grupta toplanabilir. Buna göre kalp ve akciğerler kaudal kutbun lateral kısımlarında, mide ve pankreas intermediate bölgede, geri kalan abdominal organlar ise rostral bölgede temsil edilir. Kaudal bölgedeki hücrelerde asetilkolin esteraz pozitif hücrelerin yoğunluğu azdır. Oysa nucleus nervi hypoglosside bu durum tam tersine hem nöropil hem de hücre gövdelerinde yoğun bir reaktivite şeklindedir. Bu bölge içinde birçoğu AChE ve tirozin hidroksilaz pozitif hücre grupları fark edilebilir. Bu hücreler rostralde, ventrolaterale göç eden nucleus solitariusa yakın olarak, küçük bir medial refakatçi grup şeklinde devam eder. AChE-reaktif kompakt rostral ucu (fasial sinir fasiküllerinin seviyesine kadar uzanan) ise nucleus salivatorius ile devam eder.

Bu nukleusda bulunan nöronlarda yüksek seviyede somatostatin, nikotinik asetilkolin, serotonin, kannabinoid, D2 ve D4 dopamin ve nöropeptid FF2 reseptörü, aminopeptidaz A ve anjiyotensin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.[15-21] İnsanda adrenomedullin, met-enkefalin, nörokinin ve bombesin içeren hücreler de bulundurur.[22] Ayrıca GDNF immünoreaktivitesi bulunmuştur.[23]

Vagusun dorsal motor çekirdeğine periferden miyelinli ve miyelinsiz vagal afferent liflerle gelen veri girişine ek olarak; hypothalamus (özellikle paraventriküler çekirdek ve lateral hypothalamik alan), nucleus tractus solitarius, retiküler formasyon, olfaktor sistem, insular korteks, amygdalanın merkezi çekirdeği, parabrachial nukleus, mesencephalik santral gri cevher olmak üzere diğer alanlardan da bir dizi projeksiyonlar ulaşır. Nucleus solitarius ile dorsal motor nukleus arasındaki bağlantılar primatlarda olduğu gibi insan fetuslarında yapılan işaretleme çalışmalarında da detaylı olarak gösterilmiştir.[24] Vagus sinirinin nukleus traktus solitarius (NTS) yolu ile thalamusa, amygdalaya, ön-beyine

ve medullar retiküler formasyon yolu ile diğer kortikal alanlara geniş bir geniş projeksiyon ağı vardır. Bu thalamokortikal iletim nöronları kortikal uyarılabilirliği modüle ederek, fokal epilepsi nöbetlerinin sekonder jeneralize hale dönüşmesine neden olabilir.

Dorsal motor nukleusdaki nöronların efferent projeksiyonlarının %80'lik bir kısmını, pankreas ve karaciğer dahil gastrointestinal organları innerve eden parasempatik preganglionik lifler oluşturur ve çoğunluğu kolinerjiktir. Merkezi projeksiyonların ise çoğu parabrachial nukleus aracılığıyla serebellar korteks ve derin cerebellar çekirdeklere gider. Gastrointestinal projeksiyonların sekretomotor rolleri net bir şekilde belgelenmiştir. Özellikle pankreasta, hem endokrin hem de ekzokrin bezleri innerve eden vagal efferent nöronların dorsal motor nukleusundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Dorsal motor nukleusun medial ve lateral gruplarının iki taraflı olarak elektriksel uyarımı, gastrik asit, insülin ve glukagon sekresyonunda anlamlı artışa neden olur. Tek taraflı elektriksel stimülasyonu dahi plazma insülin seviyelerinde %100-200 oranında bir artış sağlar.

Parasempatik lifler, oesephagus, pharynx, akciğerler, kalp ve bağırsaklar da dahil olmak üzere geniş bir projeksiyon sahasına sahiptir. Dolayısıyla burada bulunan preganglionik liflerin hasarlanması, boyun, thoraks ve abdomen içindeki visseral yapıların işlevlerinde zıt etkilere yol açmaktadır.

Patolojik durumlar:

Vagusun viseromotor lifleri yüzeysel ve derin kalp pleksuslarındaki ganglionlar üzerinde sinapslar oluşturur. Sağ ve sol vagus stimülasyonunun kalp üzerinde farklı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, vagal stimülasyon kalp hızını yavaşlatıcı bir etkiye sahiptir. Hatta bu özelliği nedeniyle dorsal motor nukleus bazen "kardiyo-inhibitör merkez" olarak da adlandırılır. Kalbe giden parasempatik liflerin aktivasyonu aynı zamanda kalp kasında negatif inotropik bir etki gösterir. Bu nedenle dorsal motor nukleusun (sağ veya sol) tek taraflı bir lezyonu, kalp atış hızında artış (taşikardi) ile sonuçlanır. Vagus parasempatik lifleri aynı zamanda hava yolu yapılarının innervasyonunda da rol oynayarak nefes alma sırasında hava yolunun açılması için gereken sinyalleri taşırlar.[25]

Son yıllarda Parkinson hastalarında yapılan çalışmalarda, vagusun dorsal motor nukleusunun hastalığın erken evrelerinden itibaren etkilendiği ve alfa sinüklein inklüzyonları ile birlikte nörodejenerasyon bulgularının hastaların çoğunluğunda mevcut olduğu gösterilmiştir.[26] Vagus sinirinin visseral afferentlerinin merkezi sinir sisteminde son derece geniş bir alanı innerve ediyor olmasından yola çıkılarak, 1990'lı yıllardan itibaren özellikle ilaca dirençli epilepsi vakalarının tedavisinde vagal sinirin elektriksel stimülasyonu kullanılmaya başlanmıştır. Vagal sinir stimülasyonunun santral sinir sistemi üzerinde inhibisyon etkisi oluşturduğu, bu etkisini glisin ve GABA düzeylerini, lokal ve global olarak arttırıp, eksitatör nörotrasnmitterleri azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu nedenle depresyon, kronik ağrı, migren, beslenme bozuklukları, obesite, multiple skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi her geçen gün artan bir endikasyon grubunda kullanılmaya başlanmıştır.[27]

4. Salivatory nukleuslar:

Salivatory nukleuslar pons ile medulla oblongata bileşimi bölgesinde bulunan iki küçük hücre topluluğudur. Beyinsapındaki GVE kolonunda bulunan üç visseromotor çekirdekten vagusun dorsal motor nukleusu dışında kalan diğer ikisini oluşturan salivatory nukleuslardan rostralde yerleşenine; nucleus salivatorius superior, kaudalde yerleşenine ise nucleus salivatorius inferior adı verilir. Adından da anlaşılacağı üzere bu nukleuslarda bulunan preganglionik parasempatik hücrelerin aktivasyonu tükrük salgılanmasına yol açar.

Nucleus salivatorius inferior fasial nukleusun kaudalinden, vagusun dorsal motor nukleusunun rostraline kadar uzanan silindirik bir hücre grubudur. Nucleus ambiguusun hemen medialinde yerleşmiştir.[28] Buradaki hücrelerden kaynaklanan aksonlar otik ganglionda sinaps yaptıktan sonra, postganglionik lifler seröz sekresyonunu uyardıkları parotis bezini innerve ederler.

Nucleus salivatorius superior ise ponsta, fasial sinirin motor nukleusunun medial kısmında yer alır. Buradaki hücrelerden kaynaklanan aksonlar submandibular ganglionda sinaps yaptıktan sonra,

postganglionik lifleri sekresyonunu uyardıkları sublingual ve submandibular bezlere gider. Öte yandan pterygopalatin ganglionda sinaps yapan postganglionik lifler de lacrimal bezlerin sekresyonunu yaptırır.

Salivatory nukleus nöronları tat tomurcukları, koku alma reseptörleri ve mekanoseptörlerden gelen duyusal afferentlerle etkileşimdedir. Özellikle olfaktör sistemden gelen koku bilgisinin limbik ve otonomik sistemlerle olan bağlantıları tükrük salınımını yakından ilgilendirir. Fasial sinir dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu taşırken, lingual sinir aynı bölgeden gelen temas ve ısı duyularını taşımaktadır. Glossopharyngeal sinir ise dilin 1/3 arka kısmının genel ve özel duyularının iletiminde rol alır. Ayrıca dil kökü ve epiglottis bölgelerinden vagal sinir aracılığıyla benzer duyular iletilir. Tüm bu sinirsel bağlantılar beyinsapında hem salivatory, hem de tractus solitarius nukleuslarıyla ilişki halindedir. Salivatory nukleuslar aynı zamanda omuriliğin T1-T3 seviyesindeki sempatik motor nöronları da uyarır. Oral tükrük salgısı; ısısal uyaranlar, besin alınması, dil ve çiğneme hareketleri, mukozanın mekanik ya da kimyasal olarak uyarılmasıyla ortaya çıkan koşulsuz bir reflekstir. Oysa kortikal salgı salivatory çekirdeklere gelen impulslarla stimüle ya da inhibe edilebilen kondisyonel (koşullu) bir salgılama işlevidir. Bu etkilerin düzenlenmesinde beynin iştah alanı olan anterior hypothalamus, amygdala, hipokampus, parabrachial nucleuslar ve hatta retiküler formasyon ile olan bağlantılar önemli uyaran etkisi yapar. Tad ve koku alanlarından gelen sinyaller daha lokma ağıza konulmadan önce bile (bilinen besinlerin görülmesi, kokusunun duyulması ya da sadece sözünün edilmesiyle) tükrük sekresyonunu uyarabilir. Öğrenme sürecinde serebral korteks de bu refleksin oluşumuna katılmaktadır. Örneğin bir yemeği hiç tatmamış bir kimsede veya limonun ne olduğunu bilmeyen bir kişide bu tarz uyaranlar bir tükrük refleksi yanıtı oluşturmaz. Çünkü yüksek merkezlerde bunların tadları hakkında daha önceden kazanılmış bir bilgi yoktur. Öte yandan korku, heyecan gibi ruhsal olaylar inen otonomik yollar aracılığıyla salivator çekirdeklerdeki nöronları ve dolayısıyla tükrük sekresyonunu inhibe ederek, ağız kuruluğuna sebep olurlar.

Patolojik durumlar:

Nucleus salivatorius inferiorun lokalizasyonu nucleus ambiguusun hemen medialinde yer aldığından, genellikle medulla oblongatanın orta bölümünü ilgilendiren iskemik infarktlarda her iki nukleus birden etkilenir. Nucleus salivatorius inferioru içeren bir lezyon ipsilateral parotis bezinden salivasyon kaybına neden olurken; superioru içeren lezyon submandibular ve sublingual bezlerden salivasyon kaybı ile glandula lacrimalisden gözyaşı sekresyonu kaybına yol açar. Ancak her iki nukleusun da izole lezyonlarında, biri intakt kaldığı sürece tam bir tükrük salgısı kaybı olmaz.

Beynindeki pek çok üst merkezler, özellikle de ön beyin ve hypothalamus, salivator nukleuslara inputlar göndermek suretiyle tükrük salgısını kortikal veya emosyonel olarak etkileyebilirler. Yorgunluk, dehidratasyon, uyku, korku ve zihinsel depresyon tükrük sekresyonunu azaltır. Tam tersine iştah açıcı kokular ve bulantı gibi durumlar tükrük üretimini uyarır.

5. Nucleus solitarius (Nuclei tractus solitarii)

Nucleus solitarius, rostral medulla oblongatada tegmentumun lateral bölümü içinde tractus (fasciculus) solitariusu longitüdinal bir kolon şeklinde çevreleyen izole bir hücre topluluğudur. Bu nukleusun ventrolateralinde yer alan bir grup nörona da nucleus parasolitarius adı verilir. Nucleus tractus solitarius (NTS) visseral girdilerin ilk röle istasyonudur, özellikle de respiratuar ve kardiyovasküler inputların merkezi sinir sisteminde değerlendirilmesinde önemli görevler üstlenir. NTS trigeminal, fasial, glossopharyngeal ve vagal sinirler aracılığıyla gelen visserosensoriyal ve spinal (sempatik) afferentleri nedeniyle "kranial parasempatik afferent sistem" olarak adlandırılır.

Bu nukleus kompleksine ait subnukleuslar insanlarda 13. haftadan itibaren farklılaşmaya başlar. İlk olarak nukleusun medial kaudal alanlarındaki gastrointestinal afferentlerin sonlandıkları bölgede calbindin ve tirozin hidroksilaz immünreaktif nöronlar görülmeye başlar. Bu dönemde güçlü bir GAP-43 immünreaktivitesi mevcuttur, ancak 21. haftadan itibaren önemli bir düşüş gözlenir.[29] Ventral ve interstisyal subnukleuslar, tracheal, laryngeal ve pulmoner afferentlerin sonlandığı alanlara karşılık gelir ve

hem respiratuar aktivitenin hem de ritm üretiminin kontrolünde rol oynar. Sinus caroticus ve glomus caroticumdan gelen lifler NTS'nin dorsal ve dorsolateral kısımlarındaki nöron gruplarında sonlanırlar ve kardiyovasküler regülasyonda görev alırlar. Bu işlevlerine paralel olarak farklı subnukleuslarda eksprese edilen kimyasal nörotransmitter içerikleri de farklılıklar gösterir.[30] Örneğin, asetilkolin esteraz reaktivitesi en düşük seviyede ventral, ventrolateral ve intermediate çekirdeklerde bulunmaktadır; dorsal, dorsolateral ve komissural çekirdeklerde orta dereceli reaktivite varken, en yoğun reaktivite jelatinöz medial çekirdek, subsolitary ve interstisyel çekirdeklerde mevcuttur.

NTS'deki farklı alt grupların lokalizasyonları morfolojik ve kimyasal özelliklerine göre detaylı bir şekilde analiz edilmiştir. Decussatio pyramidum seviyesinde ortaya çıkan en kaudaldeki bölüm olan parakomissural nukleus çok zengin asetil kolin reaktivitesi ile göze çarpar ve jelatinöz çekirdeğin başlaması ile sonlanır. Jelatinöz çekirdek, area postremanın derinine doğru soliter kompleksin lateral parçasında ortaya çıkan, iğ şeklinde oldukça küçük hücrelerden oluşur. Çoğu hücre tirozin hidoksilaz pozitiftir fakat pigmentli değildir ve adrenerjik olduğu gösterilmiştir.[31] Komissural çekirdek, parakomissural çekirdeğin ventromedialinde yer alır ve kaudal ucu canalis centralisin hemen dorsalinde orta hattı geçer. İntersitisyel çekirdek, obexin hemen kaudalinde başlayan ve motor trigeminal çekirdeğin ana kütlesine kadar uzanan en rostraldeki ve en uzun parçadır. Tractus solitarius ile yakın ilişkidedir, bazan onu sarmalar, bazen da onun tarafından sarmalanır. Çekirdeğin rostral kutbuna doğru genişleyen kısmı maymunlarda ve insanda gustator fonksiyona sahiptir. Gustatorik fonksiyona IX. ve X. sinirlerin katkısının ise daha posterior bölgede olduğu düşünülmektedir. Paxinos ve Huang interstisyel solitary çekirdeğin rostroventral sınırında, çok güçlü asetil kolin esteraz reaktivitesi sayesinde ayırt edilebilen bir çekirdeğe subsolitary nukleus adını vermiştir.[32] Sıçanlardaki santral nukleusun insandaki homoloğu ise tanımlamamıştır. Dorsolateral çekirdek, obeks seviyesinin rostraline doğru orta üçte birlik bölümünü kaplar. Dorsal çekirdek de dorsolateral çekirdeğin rostral devamıdır fakat güçlü ve homojen AChE reaktivitesi ile ayırt edilebilir. İnsanda dorsal ve ventrolateral subnukleuslarda bombesin içeren nöronlarla katekolamin içerenlerin topoğrafik olarak birarada bulunması muhtemelen bu nöronların kardiyovasküler fonksiyonlarıyla ilişkilidir.[33,34] Medial nukeus, dorsal, dorsolateral, ventral ve jelatinöz çekirdekler arasında yer alır ve rostrale doğru komissural çekirdeğin yerini alır. Medial ve intermediate alt grup çekirdeklerde de D2 ve D4 dopamin reseptörleri yoğun olarak eksprese edilir.[35]

NTS'den kaynaklanan lifler, otonom ve respiratuar kontrole ilişkin olarak vagusun dorsal motor çekirdeği, nucleus ambiguus kompleksi/ventral respiratuvar grup, rostral ventrolateral retiküler çekirdek, caudal ventrolateral retiküler çekirdek ve kaudal medullar retiküler formasyonu alanlarıyla çok sayıda bağlantılar yapmaktadır.[36] Bu bağlantıların varlığı erişkin deney hayvanlarında yapılan morfolojik ve elektrofizyolojik çalışmalarla da teyit edilmiştir.[24] Nucleus solitarius ile retiküler formasyon arasındaki bağlantılar fetal insan beyinsapında, retrograd boya enjeksiyonlarıyla incelendiğinde başlıca üç farklı bölgeye giden aksonal demetler olduğu gözlenmektedir: Intermediate retiküler zon, dorsomedial retiküler formasyon boyunca dorsal raphe ve ventral yönde gigantosellüler retiküler formasyon.

NTS'deki noradrenerjik hücrelerden hypotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerindeki nöroendokrin hücrelere de direkt aksonal projeksiyonlar gitmektedir. Bu yolla hipotansiyona veya gastrointestinal patolojilere cevaben, sistemik dolaşıma vazopressin, oksitosin, kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) gibi hormonların salınımı arttırılır. Özellikle stres maruziyetinde glossopharyngeal ve vagal afferentler yolu ile gelen uyaranlar, medullar NST nöronlarında aktivasyona yol açarak hypothalamo-hipofizer akstan ACTH salgılanmasına aracılık eder. Ayrıca amygdalanın merkezi çekirdeği ile de bağlantılara sahiptir.

NTS kardiyovasküler kontrolün ve merkezi sinir sistemi içindeki diğer otonomik fonksiyonların primer bir bütünleştirici merkezidir. Sadece benzer bilgileri bütünleştirmekle kalmayıp, önemli düzeyde modülasyon da yapmaktadır. Bu nöronlarda parathyroid hormon receptor-2, nikotinik asetilkolin, somatostatin ve anjiyotensin II-tip 1 reseptörleri bulunmaktadır. Hücre gövdelerinde ve liflerinde de metenkefalin, adrenomedullin, serotonin, bombesin, GDNF ve tirozin hidroksilaz, β-endorfin, enkefa-

lin, nöropeptid Y, insülin ve nörokinin gibi çok sayıda ve farklı işlevlere sahip nörotransmitter ve/veya nöromodülatörler içermektedir.[37-43] NTS'deki endotelyal nitrik oksit sentezinin arterial basıncın ve kalp hızının düzenlenmesinde kritik bir rol üstlendiği düşünülmektedir.

Bu bölge aynı zamanda yüksek düzeyde endojen 5-HT içerir.[44] NTS nöronlarında spontane ve vagal stimülasyona bağlı olarak artan 5-HT'nin plazma membran monoamin trasporterlerine ve farklı tipteki serotonin reserptörlerine bağlanmak suretiyle gastrointestinal serotoninerjik nörotransmisyonda görev aldığı gösterilmiştir.[45]

Nucleus ve tractus solitarii aynı zamanda pnömotaksik bir merkez olarak solunum işlevleri üzerinde modülatör etkilere sahiptir. NTS'ye gelen afferentler, solunum kaslarındaki ve akciğerlerdeki gerilme reseptörlerinden ve glomus caroticumdaki kemoreseptörlerden bilgiler alır. Solitarius nöronlarının aksonları servikal spinal motor nöronlar (nervus phrenicus) aracılığıyla diaphragmayı, nervus accessorius aracılığıyla sternocleidomastoideus kasını ve torakal spinal motor nöronlar aracılığıyla da interkostal kasları innerve eden nöronlarla sinaptik bağlantılar kurar. Aynı zamanda inspirasyon ve ekspirasyonun santral düzenlenmesinde görev alan beyinsapı retiküler formasyon nöronlarıyla olan bağlantıları da bu düzenlemede rol oynar. Bu otonomik ve bilinçaltı fonksiyonlar, refleks olarak veya su altında yüzen bir kişinin nefesini tutması gibi istemli olarak apne oluşturan veya kolaylaştıran supratentoryal kortikobulbar bağlantılar tarafından etkilenebilir.

Patolojik durumlar:

NTS baro ve kemoreseptörlerden alınan uyarımların ilk sinaps yaptığı merkez olması nedeniyle, barorefleks ve baroregülatör devrelerinin düzenlemesinde önemli rol oynar. Bu nedenle NTS'nin bilateral lezyonu, hipertansiyon veya tutarsız kan basıncı ile sonuçlanır.[46] İnsanlarda baroreseptör refleks, solunum, dolaşım ve uyku problemleri NTS ile ilişkilendirilmektedir.[47] NTS'nin yer aldığı beyinsapı bölgesi tegmental watershed alanında olduğu için tam veya kısmi iskemik enfarktüs durumunda işlevleri bozulabilir. Beyinsapında uzunlamasına bir kolon olarak uzandığından, özellikle yeni doğanlarda azalmış perfüzyon periyodunun uzaması (geçici fetal hipotansiyon veya maternal şok gibi durumlarda) ciddi apne nöbetlerine neden olur.[48] Ani infant ölümü sendromu (SIDS) olan bazı bebeklerde genel serebral hipoperfüzyona bağlı olarak bu bölgede hasar görülmektedir. Apne nedeniyle ölen prematür bebeklerde yapılan otopsilerde NTS'da gecikmiş sinaptogenez bulgularına sık rastlanmaktadır. Yine santral uyku apnesi olan erişkinlerde NTS'de seçici mikroenfarkt alanları gösterilmiştir.[49,50] NTS hasarında nervus phrenicus ile olan bağlantılar nedeniyle hıçkırık nöbetlerine rastlanabilir. Yine öksürme ve öğürme refleksi bozuklukları görülebilir.

II. Retiküler formasyon ile ilgili nukleuslar

1. Nucleus reticularis gigantocellularis

Nucleus reticularis gigantocellularis (NRG) medial medullar retiküler formasyon içinde rostralde nucleus nervi abducentisin alt ucu ile kaudalde nucleus nervi hypoglossinin rostral 1/3 bölümü arasında uzanan bir hücre kümesidir. Dorsal tarafta, horizontal sakkadların kontrolünde rol alan inhibitör patlayıcı nöronları içeren paragigantocellularis dorsalis, medialde nuclei raphe ile birlikte tractus tectospinalis, lateralde parvosellüler retiküler çekirdeğin diagonal şekilde uzanan kenarı ve ventralde de nucleus olivaris inferior kompleksi ile sınırlanmıştır. Bu çekirdeğin ana özelliği, dağınık halde bulunan çok sayıda büyük çaplı nöronlar içermesidir.

Maymunlarda pontomedullar retiküler formasyon üzerinde yapılan stimülasyon çalışmalarında, NRG'ye karşılık gelen sınırlı bir alanın uyarılmasıyla, ağırlıklı olarak ipsilateral tarafta, izole baş hareketlerinin uyarılabildiği gösterilmiştir.[51] Paramedian pontin retiküler formasyonda baş hareketleri ile ilgili alanlar nucleus nervi abducentisin rostralinde olmasına rağmen; santral mezensefalik retiküler formasyon alanı ve NRG'nin dorso-rostralindeki periabducens alanı bakış kayması esnasındaki baş ve göz hareketlerinin koordinasyonu ile ilişkili görülmektedir.[52] NRG'nin, esas olarak baş hareketlerini kontrol ettiği kabul edilmektedir.

NRG'nin efferent lifleri iki yol izleyerek kaudal medulla oblongata ve servikal omuriliğe projekte olur. Bunlardan ilki ipsilateral omurilikte funiculus anterolateralisde aşağı doğru inerek ön boynuzda sonlanır. Diğeri ise bilateral olarak FLM içinde funiculus anteriorden ve omuriliğin gri cevherinin medial kısımlarından aşağı doğru seyreder. Bu ikinci yolun servikal omurilik içindeki çeşitli motor nöron havuzlarında izlediği projeksiyon paterni, farklı NRG alanlarının uyarılması sonucu oluşan baş hareketlerinin topoğrafik düzenini yansıtmaktadır.[53] NRG nöronları ek olarak, rostralde Cajal'ın interstitial nukleusuna, kaudal fasciculus longitudinalis medialisin rostral interstitial nukleusuna (RIMLF), paramedian pontin retikülar formasyon ve kaudal vestibüler çekirdeklere projekte olur. Trigeminal, fasial ve hypoglossal çekirdeklere olan projeksiyonları gösterilmiş olmasına rağmen, oculomotor çekirdeklerle bağlantısı bulunamamıştır. Maymunlarda, NRG nöronlarının servikal omuriliğe projekte olduğu, ancak nucleus paragiganto dorsalisde bulunan inhibitör tipteki patlayıcı nöronlara benzer şekilde, ekstraoküler motor çekirdeklere projekte olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle de sadece baş hareketleri ile bağlantılı olduğu görüşüne varılmıştır.[54]

Retikülospinal nöronlar, kontralateral colliculus superiordan monosinaptik eksitasyonlar alırlar.[55] Bunun yanında, her bir retikülospinal nöronun, sinerji içinde çalışan boyun motor nöronlarının farklı gruplarına projekte olabildiği gösterilmiştir. Kedilerde nucleus reticularis pontis caudalisde bulunan nöronlar abducens ve vestibular nukleuslara lifler gönderir. Bu projeksiyon patternleri nucleus reticularis pontis caudalisde yer alan retikülospinal nöronların kombine baş ve göz hareketlerinde rol alırken, NRG'deki retikülospinal nöronların sadece baş hareketlerinde görev aldıklarını doğrulamaktadır.[56,57]

Kedilerde nucleus prepositus hypoglossi ve altında uzanan medullar retiküler formasyondaki patlayıcı tipte eksitatör nöronların deşarj paterninin, kontraversif horizontal baş rotasyonlarına eşlik eden nistagmusun hızlı fazlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerin aksonları orta hattı geçerek muhtemelen kontralateral pontin tegmental retiküler formasyondaki eksitatör ve inhibitör tipteki patlayıcı nöron alanlarındaki nöronlarla sinapslar yaparak sonlanırlar.[58] Kedilerde NRG'nin farmakolojik lezyonlarının spontan baş hareketlerini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.[59]

2. Nucleus paragigantocellularis dorsalis

Primatlarda nucleus paragigantocellularis dorsalis olarak adlandırılan retiküler formasyon çekirdekleri, alternatif olarak nucleus supragigantocellularis olarak da adlandırılır. Bu hücreler nucleus nervi abducentisin hemen kaudal ve ventralinde yer alan üçgen şeklindeki bir alanda bulunurlar. Gözün horizontal sakkadik hareketlerinin kontrolünde görev alan inhibitör tipte patlayıcı premotor nöronları içerirler.[60,61] Bu nöronlar nucleus nervi abducentis veya nucleus prepositus hypoglossusa giren, fakat orta hattı geçmeyen, 4-9 arasında primer dentritik uzantıya sahiptir.

Nucleus paragigantocellularis dorsalise karşılık gelen üçgen şeklindeki alan parvalbumin immünohistokimyası ile belirgin olarak tespit edilebilir ve insanlarda da benzer şekilde gösterilmiştir.[62] Bu nöronlar transmitter olarak glisin kullanır ve güçlü bir immünoreaktivite gösterirler. Böylece sinaps yaptıkları nöronlar üzerinde güçlü bir inhibisyon oluştururlar. İnhibitör patlayıcı nöronların aksonları, kontrlateral nucleus nervi abducentisdeki, medial vestibüler nukleusun rostral ucundaki ve paramedian traktustaki hücre gruplarındaki motor nöronlara ve internükleer nöronlara projekte olur.[63] Sakkadlar esnasında inhibitör patlayıcı nöronlar, eksitatör patlayıcı nöronlar tarafından yönlendirilirler ve konjuge horizontal göz hareketlerini oluşturmak amacıyla kontralateral tarafın rectus lateralis kasının motor nöronlarını monosinaptik olarak inhibe ederler. İnhibitör tipteki patlayıcı nöronlar da, eksitatör patlayıcı nöronlar gibi aynı aktivite paternine sahiptir.[64,65]

3. Paramedian trakt nöronları

Paramedian trakt (PMT) nöronları pons ve medullanın orta hat lif demetleri çevresinde bulunan, flocculus ve ventral paraflocculusa projekte olan nöron grupları olarak tanımlamıştır.[66] Daha sonra yapılan çalışmalarda, tüm bu nöron gruplarının oculomotor premotor nöronlardan afferentler aldığı gösterilmiştir.[67] PMT hücre grupları, raphe çekirdekleri (raphe posterior, medialis, dorsal raphe ve

obscurus raphe) ile çok yakın yerleşimde bulunduğundan önceleri bu çekirdeklerle karıştırılsa da, bazı kriterler bu iki nöronal grup arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir: PMT hücre grupları paramedian yolakların lifleri içinde hafifçe lateralde bulunmaya eğilimlidir, oysa raphe medialis ve raphe obscurus nöronları PMT nöronlarına göre daha ventralde ve hemen orta hatta lokalizedir. Raphe çekirdeği nöronlarının büyük çoğunluğundan farklı olarak, PMT nöronları serotoninerjik değildir.[68]

PMT grupları yüksek seviyede sitokrom oksidaz ve asetilkolin esteraz aktivitesi içerdiklerinden retiküler formasyon içindeki belirgin nöropil boyanmaları sayesinde tanımlanabilirler. PMT nöronlarının transmitteri bilinmemektedir. Sıçanların abducens çekirdeğinde flocculusa projekte olan nöronlarda transmitter olarak asetilkolin bulunduğu gösterilmiş[69], ancak bu maymunlar için doğrulanmamıştır.[70] Orta hatta bulunan komşu raphe çekirdeğinin aksine, PMT hücre grupları transmitter olarak serotonin kullanmazlar. İmmünositokimyasal boyamalarda, tüm PMT hücre gruplarının GABAerjik terminallerden yoğun innervasyon aldığının kanıtları vardır.

Nucleus nervi hypoglossi seviyesinden pontin plana kadar uzanan, FLM içinde dağılmış olarak bulunan en az 6 tane göreceli olarak ayrı PMT grubu vardır. Kedilerde, sıçanlarda ve maymunlarda bulunan bu hücre grupları, farklı araştırmacılar tarafından farklı adlandırılmışlardır.[71] Bazı PMT hücre gruplarının isimlendirmelerinin mezensefalik çekirdeklerdeki (RIMLF ve Cajal'ın interstisyel nukleusu) hücre gruplarıyla benzerlik göstermesi nedeniyle, Langer ve arkadaşlarının primatlarda her bir grup için önerdiği terminoloji tercih edilmektedir.[72] Buna göre en rostralde bulunan ve nucleus reticularis pontisin hemen ventralinde bulunan PMT hücre grubu, dorsal orta hat pontin grup olarak adlandırılır. Ayrıca, preabducens alanın intrafasiküler çekirdeğinin daha kaudalinde, FLM lifleri arasında dağılmış bir hücre grubu belirgindir. Bunlar nucleus raphe pontisin dorsal subnukleusu olarak adlandırılan raphe medialisin hemen dorsalinde ve FLM lif demetinin altındaki küçük bir bölge ile devamlıdır. Yuvarlak, orta boy nöronlara sahip bir başka PMT hücre grubu da nucleus nervi abducentisin rostral kep kısmını oluşturur. Abducens nukleusundaki motor nöronlar ve internüklear nöronlarda olduğu gibi, PMT nöronları da perinöronal ağlar tarafından sarılmıştır, fakat motor nöronların aksine, bunlar kolinerjik değildir.[73] Nucleus supragenualis nöronları, floccular boya enjeksiyonundan sonra retrograd yolla güçlü bir şekilde işaretlenen PMT hücre gruplarını tanımlamakla birlikte, anatomik olarak perihypoglossal kompleksin bir parçası olarak düşünülmüştür. PMT nöronları, medullanın orta hattında kaudal nucleus prepositus hypoglossinin ventralinde nucleus pararapheales tarafından temsil edilirler. Medullar interfasiküler çekirdeğin hücreleri, dorsal ve ventral parçalara ayrılır, hypoglossus çekirdeğinin rostral ucunun ventromedialinde PMT içindeki kompakt hücre kümeleri şeklindedir.[74]

PMT hücreleri floccular projeksiyonları ile tanımlanmakla birlikte posterior vermal lobüllere de projekte olurlar.[75] Ayrıca birçok premotor beyinsapı bölgelerinden afferent projeksiyonlar aldığı gösterilmiştir. Başlıcaları, abducens çekirdeği içindeki internükleer nöronlar, dorsomedial NRPC içindeki horizontal eksitatör patlayıcı nöronlar ve nucleus paragigantocellularis dorsalis icindeki inhibitör patlayıcı nöronlardır.[76] Vertikal ve horizontal semicicüler kanalların sekonder vestibular nöronlarından ve mezensefalik çekirdeklerden (RIMLF ve Cajal'ın interstisyel nukleusu) projeksiyonlara da sahiptir. Flocculusa projekte olan nöronlar patlayıcı-tonik ateşleme paterni gösterir. Teorik olarak, PMT hücre gruplarının flocculusa motor benzeri bir geri besleme sinyali taşıyarak bakışın sabitlenmesine katkı sağladıkları düşünülmektedir.[77-79]

Beyinsapı orta hat lezyonları klinik olarak sıklıkla nistagmusa neden olur. Bu semptomun alışılagelmiş hipotezi vestibüler yapıların hasarıdır, fakat bazı vakalarda PMT nöronlarının hasarına bağlı olarak da görülebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bu hipotezi destekler şekilde, kedilerin PMT hücre gruplarındaki geri döndürülebilen kimyasal lezyonların nistagmus oluşturduğu gösterilmiştir.[80,81] Bu nedenle klinik analizlerde, beyinsapı nistagmusu olan vakalarda PMT hücre gruplarının rol oynayabileceği dikkatten kaçırılmamalıdır.

4. Nuclei raphe

"Raphe" terimi, vücudun iki simetrik parçasını ayıran hat anlamını içerdiğinden, beyinsapının orta hattı etrafında rostrocaudal olarak kümelenen retiküler formasyon çekirdeklerinin isimlendirilmesinde kullanılmaktadır. Nuclei raphe beyinsapının en üst seviyelerinden omuriliğe kadar uzanan bir dizi çekirdekten oluşur. Bu nöronlar beyinde serotonin üretimi yapan en büyük nöron topluluğunu temsil etse de, nuclei rapheyi oluşturan çekirdeklerdeki serotonin üretimi %10-80 arasında değişmektedir. Raphe nukleuslarında bulunan nöron kümeleri gelişimsel özellikleri, dağılımları ve ana bağlantıları baz alındığında rostral ve kaudal olmak üzere iki gruba ayrılır.[82] Rostral grup, mesencephalon ve rostral pons bölgeleriyle sınırlı olup, ön beyin bölgelerine projekte olurken; kaudal grup ponsun kaudal ucundan medulla oblongatanın kaudal ucuna kadar uzanan ve beyinsapı ile omuriliğe projekte olan hücreleri içerir. Rostral gruptaki çekirdekler beyindeki tüm serotonin nöronlarının yaklaşık %85'ini içerir ve uyku-uyanıklık döngüsü, ruh hali ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynar. Kaudal gruptaki çekirdekler ise daha az serotonin içerir ve ağrı kontrolü ile ilişkilidir.[101]

i. Rostral grup nukleuslar:

Bu grupta yer alan çekirdekler üç hücre kümesinden oluşurlar: kaudal linear, dorsal raphe ve median raphe nucleus.

Beyinsapında en rostralde bulunan serotonerjik nöronlar ventral tegmental alanda lokalize olan ve dorso-kaudal taraftan nucleus interpeduncularis tarafından sınırlanan kaudal lineer nukleus grubunu oluşturur. Bu nöronlar, pedunculus cerebellaris superiorun dentato-talamik aksonları tarafından kuşatılmıştır ve lateral tarafta nucleus rubere kadar uzanır. Kaudal lineer nukleustaki serotonerjik nöronların dendritleri karakteristik olarak orta hat düzlemine paralel olarak uzanan bir morfolojiye sahiptir. Bu çekirdekteki serotonerjik nöronlar, dorsal raphe veya median raphe çekirdeklerindeki nöronlara göre on kat daha azdır. Buna karşılık, P maddesi veya katekolamin sentezleyen enzim olan tirozin hidroksilaz eksprese eden nöronları içerir.[83]

Dorsal raphe (DR) nukleusu oculomotor çekirdek seviyesinden ponsun ortasına kadar uzanır. DR'deki serotonerjik nöronların çoğunluğu çekirdeğin rostral yarısındaki dorsal (DRD), ventral (DRV), interfasiküler (DRI) ve ventro-lateral (DRVL) alt bölümlerinde bulunur. Nöronlar sadece orta hat ile sınırlı değildir, aynı zamanda lateral yönde ventral periaqueductal gri cevhere ve FLM'ye doğru uzanır. Alt ucundaki bir grup hücre, nucleus nervi abducentis seviyesine kadar uzanır. DR rostral ucunda kaudal lineer nukleus ile, lateralde ise median raphe çekirdeğinin serotonerjik nöronları ile süreklilik gösterir. DR'nin rostral yarısındaki birçok nöron serotoninin yanı sıra P maddesi (her iki nörotransmitterin birlikte bulunma oranı yaklaşık olarak %40'tır) içerir.[84] Ayrıca dinorfin, anjiyotensin, enkefalin, nörotensin gibi nöropeptidleri veya katekolaminleri sentezleyen birkaç nöron grubu da içermektedir.[85]

Median raphe nukleusu, pedunculus cerebellaris superiorun alt ucundan nucleus motorius nervi trigemini seviyesine kadar uzanır. Orta hatta bulunan median bölgeye ek olarak alt ucunun her iki yan taraflarında uzanan paramedian bölgelerden oluşur. Bunlardan dorsal olarak uzanan kısma nucleus pontis oralis (PnO), ventral olarak uzanan kısma ise nucleus supralemniscalis (SuL) adı verilir. Median bölgedeki nöronların%80'inden fazlası serotonin sentezlerken, bu oran çekirdeğin lateral bölünmelerinde dramatik bir şekilde düşer. MnR'deki bazı nöronlar P maddesi içerirken diğerleri kolesistokin, dinorfin, enkefalin veya nörotensini içerir.[86-88] Median raphe nukleusundaki nöronlar sıçanlarda serotonin taşıyıcı reseptörleri ile birlikte lokalize edilmiş GABA-B reseptörü mRNA'sı da içermektedir.[89] MnR'deki serotoninejik hücreler de lateral yöne uzanan dendritlerinin olmaması ile karakterize edilebilir. Paramedian raphe nucleusundaki serotoninerjik hücreler de morfolojik olarak retiküler formasyon hücrelerine benzer şekilde spesifik bir dendritik oryantasyon göstermez. İnsanlarda paramedian raphe nucleusundaki hücreler kortikotropin salgılatıcı hormon-immünoreaktif lifler içerirler.[90]

Dorsal ve median raphe nukleuslarına gelen afferent projeksiyonlar öncelikle limbik sisteme ait ön beyin yapılarından kaynaklanır. Lateral habenula, nucleus interpeduncularis, bazı hipotalamik çekirdekler, ventral tegmental alan, laterodorsal tegmentum nucleusları ve gyrus cinguli projeksiyonları

glutamaterjiktir. DR nöronlarına gelen çok miktardaki GABAerjik uyaranların bazıları hipotalamus kökenlidir. Ayrıca medial septumun kolinerjik olmayan nöronlarından, Broca'nın diyagonal bandında, amygdala ve ventral pallidumdan lifler alırlar. Median raphe nukleusuna aynı zamanda nucleus prepositus hypoglossiden de lifler gelir.[91,92]

Rostral grubun efferent projeksiyonları iki paralel yolak şeklinde seyreder. Dorsal raphe ve PnO projeksiyonları, FLM'ye paralel bir seyir izlerken; median raphe nukleusu, paramedian bölüme paralel olarak uzanan ventral bir yol izler. Dorsal ve ventral yolaklar kaudal deiencephalon hizasında birleşerek, medial ön beyin demetiyle birlikte hypothalamus, bazal ön beyin, amygdala ve hipokampusde sonlanır. Bu bölgelerin yanı sıra, colliculus superior, bazı beyinsapı çekirdeklerine, cerebellum ve omurilik projeksiyonlarına da sahiptir.[93-95]

ii. Kaudal grup nukleuslar:

Bu grupta yer alan çekirdeklere raphe obscurus, raphe magnus ve raphe pallidus adı verilir. Nucleus raphe magnus nöronları orta hattın bitişiğinde, lemniscus medialisin lemniscusun üstünde, nucleus nervi fasialis seviyesinde bulunur. Bu çekirdek kaudal grubun en büyük (30.000 nöron) serotonerjik çekirdeğidir ve bazı hücrelerde serotonin ile birlikte P maddesi ve tirotropin salgılatıcı hormonlar da ifade edilir.[96] Raphe obscurus nöronları, orta hattın yakınında, medullanın tümü boyunca dorsal yarısında bulunur. Raphe obscurus aynı zamanda P maddesi ve galanin ifade eden nöronları da içerir.[97] Raphe pallidusdaki serotonerjik nöronlar, raphe sistemindeki en küçük grubu oluşturur (yaklaşık 1000 nöron). Bunlar pyramis bulbilere yakın olarak orta hatta bulunur. Hücre mimarisi bakımından, bu çekirdeğin rostro-kaudal uzantısı nucleus olivaris inferior kompleksi ile örtüşür, ancak serotonerjik nöronlar rostral yarıda sınırlıdır. Medulla oblongatadaki ikinci en büyük serotonerjik nöron popülasyonu (18,000 hücre) lateral retiküler formasyonda yer alır. Bu hücreler, lateral paragigantocelluler retiküler nucleus boyunca uzanan sürekli bir bant oluşturur.

Kaudal grubun efferent projeksiyonları, beyinsapındaki visseral ve somatik motor çekirdeklerde ve lateral retiküler formasyonda sonlanır. Aynı zamanda omurilikte iki paralel inen yol şeklinde uzanır: Raphe magnusdan kaynaklanan dorso-lateral yol cornu posteriorda sonlanırken, raphe obscurus ve raphe pallidusdan kaynaklanan ventro-medial yol kısmen cornu anterior ve lateralede sonlanır. Kaudal gruba gelen afferent projeksiyonlar birçok hipotalamik çekirdekten, dorsolateral periaqueductal gri cevherden, amigdalanın merkezi çekirdeği, stria terminalisin yatak nucleusu ve medüller retiküler formasyondan kaynaklanır.[98]

İnsanda nuclei raphede toplam olarak yarım milyon civarında bulunan serotonin nöronları beynin tüm bölümlerine uzanan yoğun ve farklılaşmış projeksiyonlara sahiptir. Bu lifler duyusal, motor veya limbik farklı devreler üzerinde etkili rol oynar. Serotonerjik reseptörler ve/veya taşıyıcılarıyla ilgili nörotransmisyondaki değişiklikler bazı nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar ilişkilendirilmiştir. Özellikle transgenik hayvanlar kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda bu patolojik süreçlerin altında yatan mekanizmalar araştırılmaktadır. Bu araştırmalarda serotoninin sadece erişkin beyinde değil, aynı zamanda gelişim sırasında da morfogenetik modülatör olarak kritik bir rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır.[99]

Ağrılı uyaranların santral modülasyonunda ventrolateral periaqueductal gri cevher ve ve raphe magnus önemli rol oynar. Serotonerjik nöronlar stresli koşullar sırasında tonik ağrılı uyaranlar tarafından aktive edilir. Serotonerjik olmayan nöronlar ise stresli koşullar altında ağrıyı inhibe edici (OFF-hücreler) ve kolaylaştırıcı (ON-hücreler) nöronlara paralel uyaranlar göndermek suretiyle modüle eder. Raphenin serotonerjik ve serotonerjik olmayan nöronlarının bu ikili projeksiyon örüntüsü, raphe nöronlarının birbirlerini tamamlayıcı işlevlerde görev aldığını göstermektedir.[100]

Serotoninin motor aktivitenin düzenlenmesindeki rolü; serotoninomimetik ajanlarla indüklenen ve kafa hareketleri, titreme ve rijidite örüntüleri ile karakterize motor sendrom ile gösterilmiştir. Elektrofizyolojik olarak, serotonin tek başına motor nöron aktivitesini etkilemez, ancak 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörleri yoluyla glutamat salımını ve elektriksel stimülasyonu kolaylaştırır. Uyanıklık dönemindeki raphe nöronlarının bazal aktivitesi, oro-fasiyal hareketler (çiğneme, yalanma), yutkunma ile birlikte

ya da karbondioksit maruziyeti sonrasında özellikle rostral bölünmede artar.[102] Beyinsapında RMG ve rostral ROb'nin bir bölümü ile sınırlı bir vasküler infarkttan kısa bir süre sonra bir hastada kontrolsüz bir motor gülme sendromu görüldüğü bildirilmiştir. Visseral motor cevabının düzenlenmesinde de, özellikle mide mukozasının nöral kontrolünde görev alan nucleus dorsalis nervi vagiden giden projeksiyonlarda, serotonin modüle edici rol oynar.[103]

5-HT1A reseptör mutant farelerde anksiyete benzeri davranışlar gözlenmiştir. Ancak bu durum, koşullu knock-out farelerde, genin sadece postnatal üçüncü haftaya kadar silinmesi durumunda gerçekleşebilir. Bu veriler, monoamin nörotransmisyonundaki geçici bir değişikliğin uzun süreli ve kalıcı davranışsal bozukluklara yol açabileceğine dair elde edilen ilk doğrudan kanıt olması bakımından önem taşımaktadır. [104,105]

III. Duysal sistemle ilgili nukleuslar

Hücre gövdeleri arka kök ganglionlarında (ganglion spinale) bulunan ve iki nokta diskriminasyonu, propriosepsiyon, basınç gibi derin duyuların üst merkezlere iletiminde görev alan aksonlar omuriliğin columna dorsalisinde ipsilateral olarak yukarı doğru çıkarlar. Alt torasik segmentlerin (T6 altı) aşağı seviyelerinden omuriliğe giren lifler, fasciculus gracilisi oluştururken, T6 segmentinin üzerinden giren lifler fasciculus cuneatusu oluştururlar. Bu iki lif demeti columna dorsalisde sulcus intermedius posterior adı verilen bir olukla birbirinden ayrılmıştır.[106] Bu yolun ikinci nöronların hücre gövdeleri nukleus gracilis ve cuneatusda bulunur. Medulla oblongatanın dorsal yüzünde, IV. ventrikülün alt sınırını oluşturan "V" harfi şeklindeki obeksin üst ve lateral kısımlarında, medialde tuberculum gracilis ve lateralde tuberculum cuneatum adı verilen kabarıklıklar bulunur. Bu seviyeden alınan kesitlerde görülen hücre toplulukları da aynı şekilde isimlendirilir: Nucleus gracilis alt ekstremiteden, nucleus cuneatus ise üst ekstremiteden gelen somatosensoriyal bilgileri alarak üst merkezlere ileten yolun ikinci nöronlarını içerir. İnsan dışındaki diğer memelilerde gösterilen bir üçüncü çekirdek olan nucleus accessorius medianusun ise kuyruk bölgesinden gelen duyuları aldığı kabul edilir.[107]

Columna dorsalis nukleuslarının aksonları rostral yönde uzanırken orta hattı çaprazladıktan (lemniscal decussation) sonra lemniscus medialisi oluşturduğu için beyinsapında bu yapı içerisinde seyreden lifler lemniscal sistem olarak adlandırılır. Lemniscal sisteme ait aksonların çoğu thalamusun nucleus ventralis posterolateralisinde (VPL), bir kısmı da posterior thalamusda son bulur. Thalamusda sonlanan ana projeksiyonlara ek olarak, pontin çekirdeklerde, parabrachial çekirdeklerde, colliculus inferiorde ve mezensefalik retiküler bölgelerde de sonlanan lifler vardır. Ayrıca nucleus olivarius inferiore ve omuriliğe de projekte olurlar. Dorsal kolon çekirdekleri basit ve homojen yapılı olmayıp, hücresel ve miyelinli sinir liflerinin mimarisi baz alınarak farklı bölgelere ayrılırlar. En gros seviyede her nukleus farklı mekanoseptörlerden kaynaklanan primer aksonal uzantıların, birbirleriyle çok yakın seyretmekle birlikte minimal düzeyde örtüşecek şekilde sonlandığı en az üç bölgeye ayrılır. Nucleus gracilis ve cuneatusdaki tek bir afferent akson ile tek bir nuklear nöron arasındaki sıkı bağlantıların bir sonucu olarak, afferent aksondaki elektriksel uyaranlar ile postsinaptik hücrede de benzer bir aksiyon potansiyeli üretilir.[108] Bu durum, kılsız derideki farklı reseptörlerden (Pacinian korpüskülü, hızlı veya yavaş adapte olan reseptörler gibi) veya kıllı derideki folliküllerden kaynaklanan afferentlerin uyarılması durumunda gözlenebilir. Dolayısıyla dorsol kolon çekirdeklerindeki her bir nöronun reseptif alanının lokalizasyonu, büyüklüğü ve elektriksel özelliği o nöronu innerve eden primer afferent tarafından belirlenmiş olur. Fasciculus gracilis ve cuneatusda hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir lifleri bulunur. Patterson ve arkadaşlarının (1990), yenidoğan sıçanlarda kapsaisin enjeksiyonu kullanarak yaptıkları incelemelerde, funiculus dorsalisde seyreden önemli bir primer afferent lif grubunun miyelinsiz liflerden oluştuğunun gösterilmesi, bu aksonların nosiseptörlerden de gelen bilginin iletiminde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.[109] Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, funiculus dorsalisdeki primer afferent liflerin %23'ünün miyelinsiz, %25'inin ise proprioseptif tipte olduğunu gösterilmiştir.[149] Kedilerde, S2 seviyesinde dorsal kolonun bir yarısında yaklaşık olarak 22.500 miyelinli (%70) ve 8.500 miyelinsiz (%30) akson bulunur.[110]

1. Nucleus cuneatus

Medulla oblongatanın postero-lateral kısmında bulunan ve primer afferent aksonlarla sinaps yapan ikinci duysal nöronlar, üst ekstremiteden gelen bilinçli propriyosepsiyon ve diskriminatif temas bilgilerini taşır. Bu çekirdeğin aksonları, beyinsapı boyunca kontralateral lemnicus medialisde bulunur. Beyinsapı kesitlerinde ilk olarak pyramidal decussationun orta seviyelerinde görülen nucleus cuneatus, area postremanın rostral kutbuna kadar uzanır. Hayvanlarda boyun bölgesi ve ön pençelerden gelen kutanöz afferenlerin de bu çekirdekte sonlandığı gösterilmiştir. Aynı bölgelerden gelen kas afferentleri ise nucleus cuneatus externalisde sonlanır.[111] Dorsal kolon çekirdeklerinde sonlanan postsinaptik dorsal kolon akson sonlanmaları ile primer afferent sonlanmaları gracilis ve cuneatus çekirdekleri boyunca çakışma gösterir. Fasciculus dorsalis lateralisde yukarı çıkan bazı lifler de dorsal kolon çekirdeklerinde sonlanır. Dorsal kolon çekirdekleri aynı zamanda trigeminal sinirden, çeşitli beyinsapı çekirdeklerinden (nucleus ruber, nuclei vestibulares ve cochleares gibi) ve serebral korteksten de afferentler alır.[112] Nucleus cuneatusdaki asetil kolin esteraz aktivitesi gracilise kıyasla daha yüksek yoğunluktadır ve immunoreaktivitesi yama tarzında kümeleşmeler gösterir. Fasciculus cuneatustaki bazı kompakt lif demetlerinin kenar kısımlarında Nissl ile iyi boyanan büyük hücre kümeleri bulunur. Bu kümelerin nöropili son derece reaktif asetil kolin esteraz aktivitesine sahiptir ve P maddesi içeren liflerin bulunduğu alana karşılık geldiği düşünülmektedir.[9] Memelilerin çoğunda, nucleus cuneatusda rostral, orta ve kaudal olmak üzere üç farklı bölge ayırt edilebilir. Bazı türlerde kas iğciklerinden gelen girdileri alan nöronlar, kendilerine ait isim alacak kadar farklılık gösterebilir (Z çekirdeği gibi).[113] Özetle, farklı fonksiyonel reseptör tiplerinden gelen duysal girdilerin ayrıştırılması ve topoğrafik olarak organize edilmesinde subkortikal somatosensoriyel nukleuslar önemli rol oynar.

2. Nucleus cuneatus accessorius

Nucleus cuneatus accessorius, medulla oblongatanın dorsolateral kısmında ve nucleus olivaris inferior seviyesinde bulunur. Pedunculus cerebellaris inferiorun ventromedialinde, obeks seviyesine göre rostralde ve spinal vestibular nukleusun kaudalinde yer alır. Bu çekirdekte bulunan nöronların aksonları, fibrae arcuate externa posteriores adını alarak komşuluk yaptığı inferior serebellar pedünkül aracılığıyla cerebelluma ulaşır. Bu nedenle C8 seviyesi üzerinden gelen şuursuz propriosepsiyon duyularının taşınmasından sorumludur. Nucleus cuneatus ile nucleus cuneatus accessorius lateral kısımda birleşirler. Daha rostralde pedunculus cerebellaris inferior seviyesinde, tractus spinoserebellaris dorsaliste seyreden lifler de bu asendan yollarla birleşir. Ancak, pedunculus cerebellaris inferiorun ana bölümünü nucleus olivaris inferior kompleksi ve cerebellum arasındaki karşılıklı bağlantılar oluşturur. Nucleus cuneatus accessorius, cuneocerebellar sistem tarafından taşınan proprioseptif bileşenlerin kökenini oluşturur ve omurilikteki Clarke kolonunun üst ekstremite, boyun ve kranial eşdeğeri olarak kabul edilir. Bu nukleusdan kaynaklanan bazı lifler thalamusun ventral posterolateral nukleusuna da projekte olur.[114]

Nucleus cuneatus accessoriusda bulunan nöronlar oldukça büyüktür ve çekirdekte dağınık olarak yerleşirler. Tüm servikal ve üst torasik bölgelere ait arka kök ganglionlarındaki nöronların nucleus cuneatus accessoriusa projeksiyonları vardır. Diğer projeksiyonlar ipsilateral olarak serebral korteksten ve nucleus ruberden kaynaklanır. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda cerebelluma kontralateral projeksiyonların da olduğu tespit edilmiştir.[115]

Nucleus cuneatus accessorius insan medulla oblogatasında diğer türlere kıyasla, nucleus cuneatus ve nucleus gracilisden daha fazla yer kaplar. Soluk bir arka plan üzerinde asetilkolin esteraz ile yoğun şekilde boyanan büyük hücreler, obeks seviyesinde genişler ve obeksin rostralindeki columna dorsalis çekirdeklerinin en büyüğü haline gelir. Rostral uca gittikçe tekrar daralır ve pedunculus cerebellaris inferiorun mediodorsalinde spinal vestibuler çekirdek ile spinal trigeminal çekirdek arasında yerleşir. Alt ucu hypoglossal çekirdeğin rostral kutbuna yakın olarak sonlanır.

3. Nucleus gracilis

Nucleus gracilis, columna dorsalis çekirdeklerinin medial tarafta yerleşim gösterenidir ve pars centralis, pars rostralis ve pars rostrodorsalis alt bölümlerinden oluşur. Gövdenin alt yarısı ve alt ekstremiteden (T6 seviyesinin altı) gelen proprioseptif ve temas duyularını alan arka kök ganglionlarından gelen liflerin, lemniscus medialis aracılığıyla nucleus ventralis postreomedialis thalamiye projeksiyonunda görev alır. Üst servikal segmentlerde, proprioseptif reseptörlerden gelen lifler dorsal nukleus ile sinaps yapmak üzere alt segmentlerden gelen liflerden ayrıldığından, bu seviyelerde fasciculus gracilis içinde derin duyuyu taşıyan liflerden ziyade kutaneal reseptör kaynaklı lifler bulunur.

Columna dorsalisde yüksek seviyede somatotopik bir organizasyon bulunmaktadır. Buna göre, omurilik boyunca birbirini takip ederek kaudalden rostrale doğru omurilik segmentlerine giren lifler; alt segmentlerden (sakral ve lumbal) gelen lifler medialde, üst segmentlerden gelen (torakal ve servikal) lifler ise lateralde olacak şekilde yan yana dizilirler.

Weigart tekniği ile hazırlanan beyinsapı kesitlerinde koyu boyanma özelliği lifleri saran miyelin kılıfının kalınlığını yansıtmaktadır. Buna göre en koyu renkte boyanan kısımlar en hızlı sinir iletimine sahip bölgelere karşılık gelir. Medulla oblongata kesitlerinde fasciculus gracilis ve tractus spinocerebellaris posteriorun bulunduğu bölgeler daha koyu boyanma özelliği gösterirken, tractus spinalis nervi trigeminide uzanan ve daha yavaş sinir iletimine sahip lifler açık renkte görülür.[116] Decussatio pyramidum seviyesinde, nucleus gracilisin kaudalinde asetilkolin esteraz pozitif hücre gövdeleri bulunur. Bu durum area postremanın rostral kutbuna kadar devam eder.[117]

Patolojik durumlar:

Fasciculus gracilis ve cuneatus içerisindeki liflerle medulla oblongatadaki nukleuslara aktarılan duysal bilgiler, thalamus aracılığıyla neokortikal duyu sahalarında sonlandığı için bilinç seviyesine ulaşır. Bu yollarda sadece bilinçli propriyosepsiyon bilgisi değil, aynı zamanda dokunsal bilgi, ayırıcı dokunma, titreşim, konum ve hareket algısı ile ilgili bilgiler de ipsilateral olarak taşınır. Bu nedenle, nucleus gracilis veya cuneatusdaki lezyonlar, hasarın bulunduğu tarafta, hem dokunsal hem de bilinçli propriyosepsiyon duyusunun kısmen ya da tamamen kaybolmasına neden olur.

Medulla oblongatadaki lezyonların büyük bir bölümü vasküler kaynaklıdır ve genellikle bu anatomik bölgede yerleşim gösteren yapıların izole hasarlarından çok bölgede etkilenen farklı hücre topluluklarının ya da sinir liflerinin hasarına bağlı olarak oluşan farklı semptomlar bir arada görülür. Bunlardan en sık rastlanılan beyinsapı sendromlarından olan lateral meduller sendromunda (Wallenberg sendromu) genellikle posterior inferior serebeller arter veya vertebral arter sulama alanında, medulla oblongatanın lateral yüzünde infarkt meydana gelir. Bu durum vertebral arterin spontan diseksiyonlarında da sıklıkla görülebilmektedir. Bulbus lateral yüzünde ve cerebellumdaki iskemi sonucunda ipsilateral palatal, faringeal paraliziye bağlı olarak disfoni ve disfaji (IX. ve X. kranial sinir motor nukleusunun tutulumu), ipsilateral anhidrozis, enoftalmus, miyozis ile karakterize Horner sendromu (desendan otonomik liflerin tutulumu), ipsilateral yüz yarısında hipoaljezi (trigeminal spinal nukleus tutulumu), ipsilateral serebeller bulgular (inferior serebeller pedünkül ve cerebellum tutulumu), kontrlateral vücüt yarısında hipoaljezi ve termoanestezi (spinotalamik yol tutulumu),vertigo, bulantı, kusma ve nadiren hıçkırık görülür.[118,119]

Medial medulla oblongatanın infarktları daha nadirdir (<%1); vertebral arter, baziler arter alt segmentleri ve anterior spinal arterin aterosklerotik tıkanması ile oluşur. Bu arterler bulbusun orta bölümünü sular. Dejerine sendromu olarak da bilinen medial medullar sendrom tek yanlı veya bilateral oluşabilir. Tipik nörolojik bulgular; dilde ipsilateral parezi, atrofi ve fibrilasyonlar (XII. kranial sinir motor nukleusunun tutulumu), yüzün korunduğu kontralateral hemiparezi (lateralde seyreden V. kranial sinir nukleuslarının etkilenmediği piramidal yol tutulumu) ve kontrlateral epikritik algı bozukluğu (pozisyon ve vibrasyon duyum) ve derin duyu kaybı (lemniscus medialis tutulumu) şeklinde görülür.[120]

4. Nuclei olivares inferiores

Nuclei olivares inferiores adı verilen çekirdek kompleksi, medulla oblongatanın ventrolateral yüzeyinde zeytin çekirdeğine benezerliğinden dolayı "oliva" olarak adlandırılan kabartıları oluşturur. Medulla oblongatanın üst seviyeden geçen kesitlerinde pyramise bitişik olarak görülür. Nuclei olivares inferiores, cerebellumdaki purkinje hücrelerindeki tırmanıcı liflerin yegane kaynağıdır. Yetişkin bir sıçanda her olivocerebellar akson, yaklaşık yedi adet asendan lif ile bağlantılıdır ve her lif tek bir Purkinje hücresi ile sinaptik bağlantı oluşturur. Gelişmekte olan fare beyninde olivocerebellar lifler, cerebellumun hem ipsilateral hem de kontralateral taraflarında sonlanır. Oysa yetişkin farelerde, diğer memelilerde de olduğu gibi, nuclei olivares inferiores kontralateral cerebelluma projekte olur.

Nucleus olivaris superior lateralis ve nuclei olivares inferioresden kaynaklanan tractus olivocerebellaris, ipsilateral pedunculus cerebellaris inferiordan geçerken tractus spinoserebellaris posterior ve ve tractus cuneocerebellarisin lifleri ile birleşir. Tractus spinocerebellaris anterior ise, pedunculus cerebellaris superiorden geçerek (ve lifleri iki kez çapraz yaparak) cerebelluma ulaşır. Olivocerebellar projeksiyonlar oldukça düzenlidir ve nuclei olivares inferioresden belirli bir serebellar kortikal bölgeye doğru yol alan projeksiyonlar belirli bir topografik düzen takip ederler. Bu lifler aynı zamanda nuclei cerebelliye kollateraller bağlantılar gönderirler. Her iki serebellar lobda bu nucleusun birden fazla bölgesinden gelen afferentler vardır ancak cerebellumundaki her bir longitudinal bölgeye nuclei olivares inferioresin belirli bir alanından lif gelir.[121]

Nuclei olivares inferiores kompleksi; nucleus olivaris principalis, nucleus olivaris accessorius medialis ve nucleus olivaris accessorius posterior isimli üç ayrı grup çekirdekten oluşur:

i. Nucleus olivaris principalis:

Nucleus olivaris principalis, dorsal ve ventral laminalar ile lateral katlantılardan oluşan bir yapıdır. Maymunlarda yapılan çalışmalarda, hücrelerin dorsal lamina ve lateral kıvrımlarda oldukça geniş bir alanda ve katlanmış durumda yerleşirken, ventral laminalarda daha sıkı ve dar aralıklarla yerleşmiş bir yapıda olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda ise katlanmaların olmadığı, ventral laminanın ince bir bant olarak dorsal lamina ve nucleus olivaris accessorius medialis arasında bulunduğu, nucleus olivaris accessorius posteriorun bir parçası olduğu varsayılan dorsomedial hücre grubu ile iletişim halinde olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda ise nucleus olivaris principalisin dorsal ve ventral laminaları ile lateral katlantı bölümü yoğun bir şekilde katlantılar içerir.

ii. Nucleus olivaris accessorius medialis:

Nucleus olivaris accessorius medialis rostral ve kaudal olmak üzere iki bölüme ayrılır. Bu çekirdeğin dorsomedial kısmında dorsal kep ve grup beta hücreleri adı verilen iki alt grup nukleusu bulunur. Dorsal kep kısmı ventrolateral yönde nucleus olivaris principalisin ventral laminasıyla temas edebilecek şekilde şapka şeklinde çıkıntı yapan hücrelerden oluşur. Grup beta hücreleri ise nucleus olivaris accessorius medialisin rostral kısmında dorsomedial yönde uzanan bir hücre kolonu şeklinde yer alır. Dorsomedial hücre kolonu ilk olarak insan nuclei olivares inferioresinde tanımlanmıştır.

iii. Nucleus olivaris accessorius posterior:

Nucleus olivaris accessorius posterior, principal olivar nukleusun önünden başlayarak kaudal yönde devam eder, ancak nucleus olivaris accessorius posteriorun rostral bölümü ortaya çıkmadan çok önce kaybolur. Bu nukleusun rostral ve kaudal kısımları sıçanlarda sırasıyla ventral ve dorsal katlantı olarak adlandırılır. Paxinos ve arkadaşları bu nucleusu "kaudal dorsal accessuar olive" olarak adlandırmıştır.[122]

İnsanda nucleus olivaris accessorius posterior yüksek bir met-enkefalin immünoreaktivitesi içeren liflere sahiptir.[20] Bu çekirdeğin afferentleri pretektum, superior colliculus, nucleus ruber, nuclei raphes, duysal trigeminal nukleuslar omurilik ve cerebellumdan gelir.

Nuclei olivares inferiores kompleksinde bulunan nöronların migrasyon ve topoğrafik projeksiyon paternleri sinir sistemi ağlarının fonksiyonel bağlantılarının aydınlatılmasında yaygın olarak kulla-

nılmıştır. Literatürde genel olarak afferent lif içeren nöronların rhombik dudaktan köken aldığı kabul edilmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, tırmanıcı liflere ait nöronların kemirgenlerde kaudal rhombencephalondan geliştiği ve embriyonik 10.-11. günlerde poliferasyona uğradığı gösterilmiştir. Bu hücrelerin aksonları taban plağına doğru ilerleyerek, nukleus kompleksinin alt grup çekirdeklerini oluştururlar. Erken dönemde üretilen hücreler nukleus kompleksinin dorsalinde bulunur ve nucleus olivaris accessorius posteriore göç ederler. Daha geç evrede üretilenler ise nukleus kompleksinin ventralinde bulunur ve nucleus olivaris accessorius medialise göç ederler.[123] Nöronların taban plağına doğru ilerlemesi ve orta hattı geçerek kontralateral cerebelluma göçünü Math1 domaininde ventral olarak ifade edilen *Ptf1a* ekspresyonunun düzenlediği gösterilmiştir.[124] Yine orta hat sinyal moleküllerinden olan Slit1/2 ve Robo1/2 ekspresyonu nuclei olivares inferiores aksonlarının orta hattı geçmesini engellerken[125]; Netrin-1'in salınımı aksonlarının orta hattı geçmesine izin verir.[126]

Nuclei olivaresdeki birçok nöron glutamerjiktir ancak az miktarda GABAergic nöron da bulunmaktadır. İnsanda nucleus olivaris principalisde serotonin ve nikotinik asetilkolin reseptör immünoreaktiviteleri ile atriyal natriüretik peptit immünoreaktif nöronları da tespit edilmiştir. Asetilkolin esteraz aktivitesi nucleus olivaris principalis nöropil bölgesinde homojen ve orta dereceli bir dağılım gösterirken, nucleus olivaris accessorius medialisde farklı şekillerde dağılır. Burada lateral kısımlar en yoğun reaktiviteye sahipken, çekirdeğin uzağında kalan kısımlarda aktivite düşüktür.

Nuclei olivares inferiores nöronları fonksiyonel olarak karmaşık ritimlerin algılanması sırasında kuvvetli ve bilateral olarak aktive olmasına rağmen, belirli ritmdeki motor performans sırasında aktive değildir. Ayrıca, duyusal girdilerin zamansal ayrımı ile ilişkili iken mekansal ve renk değişiklikleri ile bağlantısı yoktur. Dolayısıyla hata, yenilik tespiti, motor ve bilişsel görevler sırasında, zamansal ritm üretimi ve algısında güçlü bir şekilde yer aldığı düşünülmektedir. Ek olarak, nuclei olivares inferiores ve nucleus ruberin bu bölgelerle bağlantılı ağlar aracılığıyla motor, sensorimotor, duygusal ve yönetici faaliyetler sırasında ritmik kalıpların doğru şekilde uygulanmasını sağlamak ve kontrol etmek için işbirliği halinde görev aldıkları düşünülmektedir.[127]

Patolojik durumlar:

Guillain-Mollaret üçgeni olarak da adlandırılan dentato-rubro-olivar yolun hasarlanmasından yaklaşık üç hafta sonra görülen hipertrofik olivar dejenerasyon, nuclei olivares inferioresde hipertrofiye neden olurken merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinde atrofiye neden olmaktadır. Hastalarda hipertrofik olivar dejenerasyona atfedilebilecek herhangi bir klinik bulgu gözlenmezken T2 hiperintensitesi, nuclei olivares inferioresde genişlemesi ve takip görüntülemelerde atrofik veya hipertrofik nuclei olivares inferiores tespiti en sık karşılaşılan radyolojik bulgulardır.

Dentato-rubro-olivar yolakta oluşan alterasyonlar palatal miyoklonus postural tremor, otonomik düzensizliklere yol açmalarının yanı sıra motor ve hatta kognitif serebral fonksiyonları da olumsuz etkileyebilmektedir. Dentato-rubro-olivar yolak liflerindeki nöronal vakuolizasyonlar, demiyelinizasyon ve astrositoz nedeniyle ortaya çıkan transinaptik dejenerasyon tablosunda görülen palatal miyoklonus (yumuşak damak ritmik hareketleri), genel olarak pontin hemorajilerde de görülen bir semptomdur. Nucleus dentatus, nucleus ruber ve nuclei olivares inferioresi içeren yolaktaki nöronların palatal miyoklonuslu hastalardaki disfonksiyonel aktivasyonu, bunların ossilasyon jeneratörleri olarak görev yaptıklarına işaret etmektedir. Bu nedenle dentato-rubro-olivar dejenerasyon okülopalatal (pendüler nistagmus), palato-faryngo-laryngo-oculo-diyafragmatik miyoklonus ve uzuv myoritmi gibi semptomlarla kendini gösterir. [128-130]

5. Nucleus arcuatus

Nucleus arcuatus, kaudal rhombencephalonun anterior yüzeyinde, orta hattan dorsal yöne uzanan ve pyramis bulbiyi kısmen çevreleyen görünüme sahip bir hücre topluluğudur. Bu yapı embriyonik dönemde, rhombik dudaktaki nöroblastların ventral migrasyonu ile oluşan nuclei olivares inferiores, nuclei pontis, nucleus dentatus ve cerebellumun granüler hücreleriyle aynı kökene sahip olarak, benzer zamanlarda oluşur. İnsanda oldukça büyük olan nucleus arcuatus, nuclei olivares inferioresin rost-

ro-kaudaline kadar uzanır. En geniş olarak görüldüğü bölge, medulla oblongatanın rostralinde, medullar tractus pyramidalisin ön tarafındaki üçgen ya da dar bir bant şeklindeki alana karşılık gelir. Bu çekirdeğin mediodorsal ve lateroventral olmak üzere iki bölümü bulunur. Mediodorsal bölüm, pyramisin medial ve ventral kenarları boyunca yayılan ince bir hücre tabakası oluşturur ve nucleus raphe pallidusa kadar uzanır. Lemniscus medialis ile pyramis arasında mahmuza benzer bir görüntü alır.[131]

Afferent innervasyonlarını esas olarak kortikobulbar lifler aracılığıyla serebral korteksten alırken, efferent aksonal projeksiyonları cerebellumda bulunur. Daha önceleri nucleus arcuatusun yeri, nuclei pontinusta sonlanan liflerin geçtiği bölgeye denk gelmesi nedeniyle bu çekirdeğin bir precerebellar nukleus olduğu ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar, insanda nuclei pontinusun, nucleus arcuatusun aksine, kalsiyum bağlayıcı protein olan parvalbumin eksprese ettiğini, dolayısıyla da nucleus arcuatusun farklı bir nukleus olduğunu ortaya çıkartmıştır.

Literatürde kemirgenlerdeki nucleus arcuatusun varlığına ilişkin çelişkili bilgiler yer almaktadır. Farede Nissl, calbindin ve asetilkolin esteraz boyamaları ile nucleus arcuatusun nuclei olivares inferioresin mediodorsalinde yer alan üçgen şeklinde bir bölge olarak tanımlanmıştır. Baizzer ve arkadaşları ise tanımlanan nucleusun lokalizasyon ve nörokimyasal özellikleri dolayısıyla aslında nuclei olivares inferioresin bir uzantısı olduğunu ileri sürmüştür.[132] Diğer türlerde nucleus arcuatusun varlığı gösterilemezken, şempanzelerde düzenli bir biçimde olmasa da, ventral tractus pyramidalisde bazı hücre gruplarına rastlanmıştır.

Stres maruziyetinde salgılanan β-endorfin, beyinde en çok bu nucleustan salgılanmaktadır. Deneysel çalışmalar, hem fiziksel hem de psikolojik stresörlerin nucleus arcuatusda β-endorfin salgılanmasına ve stres cevabının oluşturulmasına neden olduğunu göstermektedir. Buradan köken alan β-endorphin yolağı, ventral tegmental bölgedeki GABAerjik nöronları da dolaylı yoldan disinhibe ederek ya da nucleus accumbensle olan direkt bağlantıları ile dopamin aktivitesini arttırarak alkol bağımlılığında da rol oynamaktadır.

Cerebellum ile bağlantısını glutamerjik yosunsu lifler aracılığıyla yapan nucleus arcuatus β-endorfin dışında adrenerjik ve serotonerjik nöronlar da barındırmaktadır. Ayrıca, rhombik dudaktan köken alan diğer nukleuslar gibi nucleus arcuatusda da yüksek seviyede kalsiyum bağlayıcı protein calretinin ve nöronal NOS ekspresyonu bulunmaktadır. İnsan nucleus arcuatusunda Anjiyotensin II-tip 1, paratiroid hormon-2, adrenomedullin ve glial kökenli nörotrofik faktör (GDNF) immünoreaktif nöronlar bulunduğu gösterilmiştir.[23]

Fonksiyonel olarak nucleus arcuatus, kemoresepsiyonda kandaki pH ve basınç değişikliklerinde rol oynamaktadır. Nucleus arcuatusun, nucleus raphe pallidus, nucleus raphe obscurus, medullanın ventrolateral bölgeleri ve nucleus tractus solitarii ile olan bağlantılarındaki asetilkolin ve nikotin etkileşiminin, karbon dioksit konsantrasyonuna karşı solunum yanıtının oluşturulmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında da, zorlu hiperkapnik ventilasyon sırasında nucleus arcuatusun aktive olduğu gözlenmiştir. Ayrıca nucleus arcuatusun bağlantıda olduğu lobulus paraflocculusun stimülasyonu respituar sıklığı etkilemektedir.

Patolojik durumlar:

Ani bebek ölüm sendromu, nucleus arcuatusda nöronal apoptozise bağlı hipoplazi, hacim azalması ve multi sistem atrofisi ile karakterize bir tablodur.[133] Bu hastalarda iskemik duruma benzeyen ancak sadece medulla oblongataya özgü reaktif gliozis görülmektedir. Cerebellum ve beyinsapı da dahil olmak üzere miyelinizasyonda gecikme görülür. Postmortem çalışmalarda, %60 oranında hipoplazisi ve muskarinik kolinerjik, kainat ve serotonerjik reseptörlerde azalma olduğu tespit edilmiştir.[134]

6. Nucleus parabrachiales

Nuclei parabrachiales, ponsun dorsolateral kısmında bulunan ve pedunculus cerebellaris superioru çevreleyen bir grup çekirdektir. 20. yüzyılın ikinci yarısına kadar belirlenemeyen rolleri, bu çekirdeklerin Olszewski ve Baxter'in insan beyinsapı atlasında "bilinmeyen bağlantıların çekirdeği" olarak

adlandırılmasına neden olsa da[135] günümüzde nuclei parabrachialesin, santral otonomik sinir ağında, medullar refleks kontrolünde, ön beyin kaynaklı davranışlarda ve otonomik sistemin bütünleştirici düzenleme işlevlerinde önemli bir bağlantı noktası olduğu kabul edilmektedir. Bu hücre topluluklarının fonksiyonel bağlantılar açısından nucleus solitarius ile yakından ilişkili bir yapı olması nedeniyle, beyinsapında visseral işlevlerin düzenlenmesinden sorumlu olan kranial sinir nukleuslarıyla birlikte bu bölümde ele alınması uygun görülmüştür.

Nuclei parabrachiales klasik olarak; medial, lateral ve Kölliker-Fuse nuklesu alt gruplarına ayrılır. Sıçanlarda 13 alt grup tanımlanmasına rağmen bunların yalnızca 5 tanesi primatlarda mevcuttur.[136] İnsanda sıçanlara göre daha az sayıda hücre bulunmakla birlikte, sıçanlarda hypothalamus ve thalamusa projekte olan ve oldukça spesifik kimyasal içerikleri bulunan bazı alt grupların homologlarının mevcut olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu subnukleuslara ek olarak insanda pedunculus cerebellaris superior ile ilişkili ve melanin içeren bir nukleus daha olduğu (orjinal olarak Fix tarafından "X" nukleusu olarak tanımlanan) tanımlamıştır ve bu tegmental nukleusa subpeduncular pigmentli nukleus olarak adı verilmiştir. Son yıllarda Alzheimer hastalarında bu bölgede nörofibriler yumaklar gözlenmesi bu bölgeye olan dikkatin artmasına neden olmaktadır.

Medial grup çekirdekler, lateral gruba göre daha kaudalden başlar ve locus coeruleus yakınlarında daha iyi görülebilir. Rostro-ventralde, lateral parabrachial nukleusun rostral ucundan başlamadan önce tractus tegmentalis centralis ile sınırlandırılır. Medialde ise doğrudan pedunculus cerebellaris superiorun ventromedial yüzünü kaplar. Lateral grup çekirdekler, dorsal tegmental çekirdeğin kaudal ucunda tam genişliğine ulaşır ve kaudalde pedunculo tegmental nukleus olarak devam eder. Kölliker-Fuse nuklesu rostral rhombencephalonda nuclei parabrachialesin kaudal kutbundan mesencephalonun alt kısmına kadar uzanır. Lavezzi ve arkadaşları bu çekirdeği yenidoğanlarda nuclei parabrachiales lateralisin ventraline yerleşmiş bir grup büyük nöron olarak tanımlamışdır.[137]

İnsanlarda nuclei parabrachialesin Nissl ve Golgi boyamaları kullanılarak yapılan histolojik incelemelerinde bu nukleusun küçük ve orta boyda, yuvarlak, oval, ince veya çokgen şekilli nöronlardan oluştuğunu gösterilmiştir. Medialde bulunan hücre grupları lateraldekilere göre daha büyüktür ve iki ana dendrit ile küçük dikensi çıkıntılardan oluşan fusiform nöronlar şeklindedir. Multipolar nöronların ana dendritleri, az sayıda sekonder dallanmalara sahiptir.[138]

İnsan nuclei parabrachialesinde, visseral duyu yolaklarının işaretlenmesinde kullanılan bir biyobelirteç olan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ekspresyonuna ek olarak, veziküler glutamat transporter-2 (VGAT), glial kökenli nörotrofik faktör (GDNF), nörokinin, tirozin-hidroksilaz, paratiroid hormonu, anjiyotensin II-tip 1 ve somatostatin reseptörünün de eksprese edildiği gösterilmiştir.[139] İnsan fetüslerinde yapılan kantitatif bir otoradyografik çalışmada, gebeliğin son dönemlerinde somatostatin bağlama bölgelerinin yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir.[140]

1970'li yıllardan itibaren, hem sıçan hem de kedilerde yapılan çalışmalar, rostral ve kaudal tractus solitarius bölgelerindeki nöronların nuclei parabrachialese projekte olduğu gösterilmiştir. Nucleus solitariusun farklı topoğrafik bölgelerinden yapılan çalışmalarda; nucleus solitariusun rostralinden çıkan projeksiyonların, nuclei parabrachialesi pas geçerek thalamusun ventral posteromedial nukleusunun kaudal yarısında sonlandığı gösterilmiştir. Maymunda da nuclei parabrachiales, nucleus solitariusun sadece kaudal ve komissural visserosensoriyal bölgelerinden projeksiyonlar almaktadır.

Kemirgenlerde ve maymunlarda nuclei parabrachialesten hypothalamusa ve tüm limbik sisteme (özellikle amygdala ve stria terminalise) genel visseral bilgiyi taşıyan projeksiyonlar gönderilmektedir. Maymunlarda thalamusun gustator bölgesinde sonlanan aksonlar retrograd yolla işaretlendiğinde, hücre gövdelerinin nuclei parabrachialesde değil, nucleus solitariusun rostral ucunda lokalize olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla nuclei parabrachiales efferent gustator yolakta kemirgenlerde olduğu kadar önemli bir röle istasyonu işlevi görmemektedir.[141]

Glutamat ile yapılan mikrostimülasyon çalışmalarında, nuclei parabrachialesden kaynaklanan uyaranların medulla oblongata ve omuriliğe projekte olarak, çeşitli kardiyovasküler tepkilere neden oldu-

ğu ve ventilatör yanıtları arttırdığı gösterilmiştir.[142] Kardiyovasküler etkilerden sorumlu olan muhtemel yolaklar ve nörotransmiterler henüz tanımlanmamıştır, ancak özellikle dorsal lateral subnukleusun elektriksel veya kimyasal mikrostimülasyonu sırasında aktive olduğu gösterilmiştir. Bu nöronlar transkripsiyon faktörü Lmx1b'yi eksprese eder ve nucleus tractus solitariide sodyum durumunu gösteren nöronlardan gelen afferentleri alırlar.[143]

Kölliker-Fuse nükleusunun uyarılması artan ve uzun süren inspirasyona yola açar. Parabrakial subnukleus nöronları hiperkapnik ya da hipoksik uyarım sırasında c-fos ekspresyonu gösterir.[144] Lateral subnukleus nöronlarında VGAT2 ekspresyonunun susturulması hiperkapni ve hipoksik-hiperkapniye karşı uyarılma yanıtını ciddi şekilde bastırır. Bu sonuçlar glutamaterjik nöronların respiratuar kemoreseptör yanıtlarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Nucleus solitariusun farklı alt bölümlerinden (gustator, genel visseral ve respiratuar) gelen bilgiler ile doğrudan omuriliğin arka boynuzundan gelen afferent lifler nuclei parabrachialesde farklı alanlarda sonlanırlar.[145] Bununla birlikte, parabrachial subnukleuslarda belirli inputların, öncelikli olarak kimyasal özelliklerine (dinorfin, enkephalin, kortikotropin salgılama faktörü, galanin, somatostatin ve beyin natriüretik peptidi ekspresyonu gibi) göre, belirlenen alanlara aktarılmasını sağlayan farklı bir organizasyon daha mevcuttur. Örneğin, sodyum yoksunluğu ile aktive olan nuclei parabrachiales nöronlarının hemen hemen hepsinin transkripsiyon faktörü FoxP2'yi eksprese etmesi ve paraventriküler ve dorsomedial hipotalamik çekirdeklere projekte olmaları gibi.[143] Nuclei parabrachialesden çıkan visseral projeksiyonların kimyasal olarak kodlanmış olması, buradaki organizasyonun tıpkı medulla oblongatada düzenlendiği gibi otonomik refleksler, vücut sıvıları, enerji metabolizması, sıcaklık, kan oksijenasyonu gibi vücudun genel düzenleyici işlevlerinde rol oynadığının göstergesidir.

Patolojik durumlar:

Kemirgenlerde yapılan bir çok çalışmada nuclei parabrachiales içinde tad duyusuna duyarlı nöronlar olduğu gösterilmiştir. Nervus glossopharyngeus ve vagusun elektriksel olarak uyarılması, nuclei parabrachialesdeki nöron kümelerinde aktivasyona yol açmaktadır.[146] Dil üzerinde anterior (fasial) ve posterior (glossopharyngeal) tad alanlardan gelen afferent liflerin, beyinsapı yolaklarından ayrı bir şekilde, nuclei parabrachiales aracılığıyla substantia innominata ve amygdala üzerinden lateral hypotalamusa ulaşabildiği gösterilmiştir.[147] Pontin tegmentum içindeki merkezi tegmental yolun hasarlanmalarında genellikle nuclei parabrachialesde etkilenmektedir. Hemorajik veya embolik enfarktüs ya da multipl sklerozun neden olduğu pontin hasarlanmalarda tat alma kusurları da semptomlar arasında yer alabilir.[148] Nucleus arcuatus hipoplazisindekine benzer bir şekilde ani bebek ölüm sendromunda, nuclei parabrachialesdeki nöronların kimyasal içeriklerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Carpentier ve arkadaşları (1998) bazı subnükleuslarda, somatostatin bağlama-noktaları yoğunluğunun anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir.[149] Bu yüzden insanlarda bu çekirdek grupları arasındaki bağlantılar kadar, nörokimyasal içeriklerinin de bilinmesi klinik bakımdan önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Standring S., Gray's Anatomy. 40th Ed. Elsevier; 2008. p. 275-296.
2. Milutinović B, Gudović R, Malesević J. Regressional changes of human cerebellar cortex and hypoglossal nucleus during development. Journal fur Hirnforschung. 1992;33(4-5):357-60.
3. Sokoloff AJ. Topographic segregation of genioglossus motoneurons in the neonatal rat. Neuroscience letters. 1993;155(1), 102-106.
4. Krämer BK, Bucher M, Sandner P, Ittner KP, Riegger GA, Ritthaler T, Kurtz A. Effects of hypoxia on growth factor expression in the rat kidney in vivo. Kidney international. 1997;51(2), 444-447.
5. Loh C, Maya MM, Go JL. Cranial nerve XII: the hypoglossal nerve. In seminars in ultrasound, CT and MRI 2002; (Vol. 23, No. 3, pp. 256-265). Elsevier.
6. Prakkamakul S, Schaefer P, Gonzalez G, Rapalino O. MRI Patterns of Isolated Lesions in the Medulla Oblongata. Journal of Neuroimaging. 2017; 27(1), 135-143.
7. Bieger D, Hopkins DA. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the medulla oblongata in the rat: the nucleus ambiguus. Journal of Comparative Neurology. 1987;262(4):546-62.
8. Halliday GM, Li YW, Blumbergs PC, Joh TH, Cotton RG, Howe PR, Blessing WW, Geffen LB. Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease. Annals of neurology. 1990;27(4):373-85.
9. Coveñas R, Martin F, Belda M, Smith V, Salinas P, Rivada E, Diaz-Cabiale Z, Narvaez JA, Marcos P, Tramu G, Gonzalez-Baron S. Mapping of neurokinin-like immunoreactivity in the human brainstem. BMC neuroscience. 2003;4(1):3.
10. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochemical and biophysical research communications. 1993;192(2):553-60.
11. Hauptman PJ, Mann D L. The vagus nerve and autonomic imbalance in heart failure: past, present, and future. Heart failure reviews. 2011; 16(2), 97-99.
12. Martino R, Terrault N, Ezerzer F, Mikulis D, Diamant NE. Dysphagia in a patient with lateral medullary syndrome: insight into the central control of swallowing. Gastroenterology. 2001; 121(2), 420-426.
13. Fox EA, Powley TL. Longitudinal columnar organization within the dorsal motor nucleus represents separate branches of the abdominal vagus. Brain research. 1985;341(2):269-82.
14. Huang XF, Törk I, Paxinos G. Dorsal motor nucleus of the vagus nerve: A cyto-and chemoarchitectonic study in the human. Journal of Comparative Neurology. 1993;330(2):158-82.
15. Carpentier V, Vaudry H, Laquerriere A, Tayot J, Leroux P. Distribution of somatostatin receptors in the adult human brainstem. Brain research. 1996; 734(1-2), 135-148.
16. Duncan JR, Paterson DS, Kinney HC. The development of nicotinic receptors in the human medulla oblongata: inter-relationship with the serotonergic system. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2008;144(1):61-75.
17. Glass M, Faull RL, Dragunow M. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. Neuroscience. 1997;77(2):299-318.
18. Hyde TM, Knable MB, Murray AM. Distribution of dopamine D1-D4 receptor subtypes in human dorsal vagal complex. Synapse. 1996;24(3):224-32.
19. Goncharuk V, Jhamandas JH. Neuropeptide FF2 receptor distribution in the human brain: An immunohistochemical study. Peptides. 2008;29(9):1544-53.
20. Covenas R, Martin F, Salinas P, Rivada E, Smith V, Aguilar LA, Díaz-Cabiale Z, Narváez JA, Tramu G. An immunocytochemical mapping of methionine-enkephalin-Arg6-Gly7-Leu8 in the human brainstem. Neuroscience. 2004;128(4):843-59.
21. De Mota N, Iturrioz X, Claperon C, Bodineau L, Fassot C, Roques BP, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Human brain aminopeptidase A: biochemical properties and distribution in brain nuclei. Journal of neurochemistry. 2008;106(1):416-28.
22. Lynn RB, Hyde TM, Cooperman RR, Miselis RR. Distribution of bombesin-like immunoreactivity in the nucleus of the solitary tract and dorsal motor nucleus of the rat and human: Colocalization with tyrosine hydroxylase. Journal of Comparative Neurology. 1996;369(4):552-70.
23. Del Fiacco M, Quartu M, Serra MP, Follesa P, Lai ML, Bachis A. Topographical localization of glial cell line-derived neurotrophic factor in the human brain stem: an immunohistochemical study of prenatal, neonatal and adult brains. Journal of chemical neuroanatomy. 2002;23(1):29-48.
24. Zec N, Kinney HC. Anatomic relationships of the human nucleus of the solitary tract in the medulla oblongata: a DiI labeling study. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2003;105(2):131-44.
25. Paterson DS, Darnall R. 5-HT2A receptors are concentrated in regions of the human infant medulla involved in respiratory and autonomic control. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2009 ;147(1):48-55.
26. Greene JG, Causes and consequences of degeneration of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve in Parkinson's disease. Antioxidants & redox signaling. 2014; 21(4), 649-667.
27. George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Burns C, Kose S, Short EB. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. Expert review of neurotherapeutics. 2007; 7(1), 63-74.
28. Franklin KB, Paxinos G. The mouse brain in stereotaxic coordinates. 2008.
29. Cheng G, Zhu H, Zhou X, Qu J, Ashwell KW, Paxinos G. Development of the human nucleus of the solitary tract: a cyto-and chemoarchitectural study. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2006 ;128(1):76-95.
30. McRitchie DA, Törk I. The internal organization of the human solitary nucleus. Brain research bulletin. 1993;31(1-2):171-93.
31. Kitahama K, Sakamoto N, Jouvet A, Nagatsu I, Pearson J. Dopamine-β-hydroxylase and tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons in the human brainstem. Journal of chemical neuroanatomy. 1996;10(2):137-46.
32. Huang XF, Paxinos G. Human intermediate reticular zone: A cyto and chemoarchitectonic study. Journal of Comparative Neurology. 1995;360(4):571-88.
33. Lynn RB, Hyde TM, Cooperman RR, Miselis RR. Distribution of bombesin-like immunoreactivity in the nucleus of the solitary tract and dorsal motor nucleus of the rat and human: Colocalization with tyrosine hydroxylase. Journal of Comparative Neurology. 1996;369(4):552-70.
34. Duncan JR, Paterson DS, Kinney HC. The development of nicotinic receptors in the human medulla oblongata: inter-relationship with the serotonergic system. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2008;144(1):61-75.
35. Hyde TM, Knable MB, Murray AM. Distribution of dopamine D1-D4 receptor subtypes in human dorsal vagal complex. Synapse. 1996;24(3):224-32.
36. Ruggiero DA, Underwood MD, Mann JJ, Anwar M, Arango V. The human nucleus of the solitary tract: visceral pathways revealed with an "in vitro" postmortem tracing method. Journal of the autonomic nervous system. 2000;79(2):181-90.

37. Gai WP, Blessing WW. Nitric oxide synthesising neurons in the central subnucleus of the nucleus tractus solitarius in humans. Neuroscience letters. 1996;204(3):189-92.
38. Bagó AG, Dimitrov E, Saunders R, Seress L, Palkovits M, Usdin TB, Dobolyi A. Parathyroid hormone 2 receptor and its endogenous ligand tuberoinfundibular peptide of 39 residues are concentrated in endocrine, viscerosensory and auditory brain regions in macaque and human. Neuroscience. 2009;162(1):128-47.
39. Carpentier V, Vaudry H, Mallet E, Tayot J, Laquerriére A, Leroux P. Ontogeny of somatostatin binding sites in respiratory nuclei of the human brainstem. Journal of Comparative Neurology. 1997;381(4):461-72.
40. Benarroch EE, Schmeichel AM. Immunohistochemical localization of the angiotensin II type 1 receptor in human hypothalamus and brainstem. Brain research. 1998;812(1-2):292-6.
41. Macchi V, Porzionato A, Belloni AS, Stecco C, Parenti A, De Caro R. Immunohistochemical mapping of adrenomedullin in the human medulla oblongata. Peptides. 2006;27(6):1397-404.
42. Arango V, Ruggiero DA, Callaway JL, Anwar M, Mann JJ, Reis DJ. Catecholaminergic neurons in the ventrolateral medulla and nucleus of the solitary tract in the human. Journal of Comparative Neurology. 1988;273(2):224-40.
43. Benarroch EE, Smithson IL, Low PA. Localization and possible interactions of catecholamine-and NADPH-diaphorase neurons in human medullary autonomic regions. Brain research. 1995;684(2):215-20.
44. Pickel VM, Joh TH, Chan J, Beaudet A. Serotoninergic terminals: Ultrastructure and synaptic interaction with catecholamine-containing neurons in the medial nuclei of the solitary tracts. Journal of Comparative Neurology. 1984;225(2):291-301.
45. Huang J, Pickel VM. Serotonin transporters (SERTs) within the rat nucleus of the solitary tract: subcellular distribution and relation to 5HT2A receptors. Journal of neurocytology. 2002;31(8-9):667-79.
46. Huang HN, Lu PJ, Lo WC, Lin CH, Hsiao M, Tseng CJ. In situ Akt phosphorylation in the nucleus tractus solitarii is involved in central control of blood pressure and heart rate. Circulation. 2004;110(16):2476-83.
47. Biaggioni I, Whetsell WO, Jobe J, Nadeau JH. Baroreflex failure in a patient with central nervous system lesions involving the nucleus tractus solitarii. Hypertension. 1994;23(4):491-5.
48. Parenti A, Macchi V, Snenghi R, Porzionato A, Scaravilli T, Ferrara SD, De Caro R. Selective stroke of the solitary tract nuclei in two cases of central sleep apnea. Clinical neuropathology. 2005; 24(5).
49. Rubens D, Sarnat HB. Sudden infant death syndrome: an update and new perspectives of etiology. InHandbook of clinical neurology 2013; (Vol. 112, pp. 867-874). Elsevier.
50. Takashima S, Armstrong D, Becker L, Bryan C. Cerebral hypoperfusion in the sudden infant death syndrome? Brainstem gliosis and vasculature. Annals of neurology. 1978;4(3):257-62.
51. Cowie RJ, Robinson DL. Subcortical contributions to head movements in macaques. I. Contrasting effects of electrical stimulation of a medial pontomedullary region and the superior colliculus. Journal of Neurophysiology. 1994;72(6):2648-64.
52. Cohen B, Matsuo V, Fradin J, Raphan T. Horizontal saccades induced by stimulation of the central mesencephalic reticular formation. Experimental brain research. 1985;57(3):605-16.
53. Peterson BW. Current approaches and future directions to understanding control of head movement. InProgress in brain research 2004; (Vol. 143, pp. 367-381). Elsevier.
54. Cowie RJ, Smith MK, Robinson DL. Subcortical contributions to head movements in macaques. II. Connections of a medial pontomedullary head-movement region. Journal of Neurophysiology. 1994;72(6):2665-82.
55. Isa T, Sasaki S. Brainstem control of head movements during orienting; organization of the premotor circuits. Progress in neurobiology. 2002;66(4):205-41.
56. Grantyn A, Berthoz A, Hardy O, Gourdon A. Contribution of reticulospinal neurons to the dynamic control of head movements: presumed neck bursters. The Head-Neck Sensory-Motor System. 1992:318-29.
57. Kitama T, Shimazu H, Tanaka M, Yoshida K. Vestibular and visual interaction in generation of rapid eye movements. Annals of the New York Academy of Sciences. 1992;656(1):396-407.
58. Ohki Y, Shimazu H, Suzuki I. Excitatory input to burst neurons from the labyrinth and its mediating pathway in the cat: location and functional characteristics of burster-driving neurons. Experimental brain research. 1988 ;72(3):457-72.
59. Suzuki SS, Siegel JM, Wu MF. Role of pontomedullary reticular formation neurons in horizontal head movements: an ibotenic acid lesion study in the cat. Brain research. 1989;484(1-2):78-93.
60. Scudder CA. A new local feedback model of the saccadic burst generator. Journal of Neurophysiology. 1988;59(5):1455-75.
61. Strassman A, Highstein SM, McCrea RA. Anatomy and physiology of saccadic burst neurons in the alert squirrel monkey. II. Inhibitory burst neurons. Journal of Comparative Neurology. 1986;249(3):358-80.
62. Büttner-Ennever JA, Horn AK. Reticular formation: eye movements, gaze, and blinks. The Human Nervous System. 2004;479-510.
63. Spencer RF, Wenthold RJ, Baker R. Evidence for glycine as an inhibitory neurotransmitter of vestibular, reticular, and prepositus hypoglossi neurons that project to the cat abducens nucleus. Journal of Neuroscience. 1989;9(8):2718-36.
64. Yoshida K, McCrea R, Berthoz A, Vidal PP. Morphological and physiological characteristics of inhibitory burst neurons controlling horizontal rapid eye movements in the alert cat. Journal of Neurophysiology. 1982;48(3):761-84.
65. Hikosaka O, Igusa Y, Nakao S, Shimazu H. Direct inhibitory synaptic linkage of pontomedullary reticular burst neurons with abducens motoneurons in the cat. Experimental Brain Research. 1978;33(3-4):337-52.
66. Akaogi KI, Sato Y, Ikarashi K, Kawasaki T. Mossy fiber projections from the brain stem to the nodulus in the cat. An experimental study comparing the nodulus, the uvula and the flocculus. Brain research. 1994;638(1-2):12-20.
67. Büttner-Ennever JA, Horn AK. Pathways from cell groups of the paramedian tracts to the floccular region. Annals of the New York Academy of Sciences. 1996;781(1):532-40.
68. McCrea RA, Strassman A, May E, Highstein SM. Anatomical and physiological characteristics of vestibular neurons mediating the horizontal vestibulo-ocular reflex of the squirrel monkey. Journal of Comparative Neurology. 1987;264(4):547-70.
69. Rodella L, Rezzani R, Bianchi R. Immunohistochemical study of neurons in the rat abducens nucleus that project to the flocculus. Journal of Anatomy. 1996;188:727-31.
70. Eberhorn AC, Ardeleanu P, Büttner-Ennever JA, Horn AK. Histochemical differences between motoneurons supplying multiply and singly innervated extraocular muscle fibers. Journal of Comparative Neurology. 2005;491(4):352-66.
71. Büttner-Ennever JA. Patterns of connectivity in the vestibular nuclei. Annals of the New York Academy of Sciences. 1992;656(1):363-78.
72. Langer T, Fuchs AF, Scudder CA, Chubb MC. Afferents to the flocculus of the cerebellum in the rhesus macaque as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. Journal of Comparative Neurology. 1985;235(1):1-25.
73. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Kudo K, Endoh J, Otsuka K, Sakai A. Monoamine neurons in the human brain stem: anatomy, magnetic resonance imaging findings, and clinical implications. Neuroreport. 2008;19(17):1649-54.

74. Brodal A, Brodal P. Observations on the projection from the perihypoglossal nuclei onto the cerebellum in the macaque monkey. Archives italiennes de biologie. 1983;121(3):151-66.
75. Yamada J, Noda H. Afferent and efferent connections of the oculomotor cerebellar vermis in the macaque monkey. Journal of comparative neurology. 1987;265(2):224-41.
76. Büttner-Ennever JA, Büttner U. Neuroanatomy of the oculomotor system. The reticular formation. Reviews of oculomotor research. 1988;2:119-76.
77. Büttner-Ennever JA, Horn AK, Schmidtke K. Cell groups of the medial longitudinal fasciculus and paramedian tracts. Revue neurologique. 1989; (8-9):533-9.
78. Büttner-Ennever JA, Horn AK. Pathways from cell groups of the paramedian tracts to the floccular region. Annals of the New York Academy of Sciences. 1996;781(1):532-40.
79. Nakao S, Curthoys IS, Markham CH. Eye movement related neurons in the cat pontine reticular formation: projection to the flocculus. Brain research. 1980;183(2):291-9.
80. Büttner U, Helmchen CH, Büttner-Ennever JA. The localizing value of nystagmus in brainstem disorders. Neuro-ophthalmology. 1995;15(6):283-90.
81. Nakamagoe K, Iwamoto Y, Yoshida K. Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration. Science. 2000;288(5467):857-9.
82. Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. Journal of chemical neuroanatomy. 2003;26(4):331-43.
83. Baker KG, Halliday GM, Törk I. Cytoarchitecture of the human dorsal raphe nucleus. Journal of comparative neurology. 1990;301(2):147-61.
84. Baker KG, Halliday GM, Halasz P, Hornung JP, Geffen LB, Cotton RG, Törk I. Cytoarchitecture of serotonin-synthesizing neurons in the pontine tegmentum of the human brain. Synapse. 1991;7(4):301-20.
85. Björklund A, Hökfelt T, Kuhar MJ. Neuropeptide in the CNS, Part II. 1990.
86. Baker KG, Halliday GM, Hornung JP, Geffen LB, Cotton RG. Distribution, morphology and number of monoamine-synthesizing and substance P-containing neurons in the human dorsal raphe nucleus. Neuroscience. 199;42(3):757-75.
87. Björklund A, Hökfelt T. GABA and Neuropeptides in the CNS, Part I. Elsevier, Amsterdam. 1985.
88. Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ. Distribution of cells containing mRNA encoding cholecystokinin in the rat central nervous system. Journal of comparative neurology. 1991;304(2):219-33.
89. Serrats J, Artigas F, Mengod G, Cortés R. GABAB receptor mRNA in the raphe nuclei: co-expression with serotonin transporter and glutamic acid decarboxylase. Journal of neurochemistry. 2003;84(4):743-52.
90. Austin MC, Rhodes JL, Lewis DA. Differential distribution of corticotropin-releasing hormone immunoreactive axons in monoaminergic nuclei of the human brainstem. Neuropsychopharmacology. 1997;17(5):326.
91. Peyron C, Luppi PH. GABAergic afferents to the rat dorsal raphe nucleus. InNeurosci. Abstr 1994; (Vol. 20, p. 291).
92. Datiche F, Luppi PN, Cattarelli M. Projection from nucleus reuniens thalami to piriform cortex: a tracing study in the rat. Brain research bulletin. 1995 ;38(1):87-92.
93. Villar MJ, Vitale ML, Hökfelt T, Verhofstad AA. Dorsal raphe serotoninergic branching neurons projecting both to the lateral geniculate body and superior colliculus: a combined retrograde tracing–immunohistochemical study in the rat. Journal of Comparative Neurology. 1988;277(1):126-40.
94. Steininger TL, Wainer BH, Blakely RD, Rye DB. Serotonergic dorsal raphe nucleus projections to the cholinergic and noncholinergic neurons of the pedunculopontine tegmental region: a light and electron microscopic anterograde tracing and immunohistochemical study. Journal of Comparative Neurology. 1997;382(3):302-22.
95. Kazakov VN, Kravtsov PY, Krakhotkina ED, Maisky VA. Sources of cortical, hypothalamic and spinal serotonergic projections: topical organization within the nucleus raphe dorsalis. Neuroscience. 1993;56(1):157-64.
96. Poulat P, Marlier L, Rajaofetra N, Privat A. 5-Hydroxytryptamine, substance P and thyrotropin-releasing hormone synapses in the intermediolateral cell column of the rat thoracic spinal cord. Neuroscience letters. 1992;136(1):19-22.
97. Blessing WW, Gai WP. Chapter III Caudal pons and medulla oblongata. InHandbook of Chemical Neuroanatomy 1997; (Vol. 13, pp. 139-186). Elsevier.
98. Manaker S, Fogarty PF. Raphespinal and reticulospinal neurons project to the dorsal vagal complex in the rat. Experimental brain research. 1995;106(1):79-92.
99. Verney C, Lebrand C, Gaspar P. Changing distribution of monoaminergic markers in the developing human cerebral cortex with special emphasis on the serotonin transporter. The Anatomical Record. 2002;267(2):87-93.
100. Milne RJ, Gamble GD. Behavioural modification of bulbospinal serotonergic inhibition and morphine analgesia. Brain research. 1990;521(1-2):167-74.
101. Leung CG, Mason P. Physiological properties of raphe magnus neurons during sleep and waking. Journal of neurophysiology. 1999;81(2):584-95.
102. Veasey SC, Fornal CA, Metzler CW, Jacobs BL. Response of serotonergic caudal raphe neurons in relation to specific motor activities in freely moving cats. Journal of Neuroscience. 1995 ;15(7):5346-59.
103. Jacobs BL, Fornal CA. Serotonin and motor activity. Current opinion in neurobiology. 1997;7(6):820-5.
104. Gross C, Santarelli L, Brunner D, Zhuang X, Hen R. Altered fear circuits in 5-HT1A receptor KO mice. Biological psychiatry. 2000;48(12):1157-63.
105. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998; 95(24):14476-81.
106. Maslany S, Crockett DP, Egger MD. Somatotopic organization of the dorsal column nuclei in the rat: transganglionic labelling with B-HRP and WGA-HRP. Brain research. 1991;564(1):56-65.
107. Kaas JH. Evolution of somatosensory and motor cortex in primates. The Anatomical Record. 2004;281(1):1148-56.
108. Rowe MJ. Synaptic transmission between single tactile and kinaesthetic sensory nerve fibers and their central target neurones. Behavioural brain research. 2002;135(1-2):197-212.
109. Patterson JT, Chung K, Coggeshall RE. Further evidence for the existence of long ascending unmyelinated primary afferent fibers within the dorsal funiculus: effects of capsaicin. Pain. 1992;49(1):117-20.
110. Chung KS, Coggeshall RE. Postnatal development of the rat dorsal funiculus. Journal of Neuroscience. 1987;7(4):972-7.
111. Bolton PS, Tracey DJ. The medullary relay from neck receptors to somatosensory thalamus in the rat: a neuroanatomical study. Experimental brain research. 1992; 88(3):473-84.

112. Marfurt CF, Rajchert DM. Trigeminal primary afferent projections to "non-trigeminal" areas of the rat central nervous system. Journal of comparative neurology. 1991;303(3):489-511.

113. Weinberg RJ, Rustioni A. Brainstem projections to the rat cuneate nucleus. Journal of Comparative Neurology. 1989; 282(1):142-56.

114. Voogd J, Ruigrok TJ. The organization of the corticonuclear and olivocerebellar climbing fiber projections to the rat cerebellar vermis: the congruence of projection zones and the zebrin pattern. Journal of neurocytology. 2004;33(1):5-21.

115. Fu Y, Tvrdik P, Makki N, Paxinos G, Watson C. Precerebellar cell groups in the hindbrain of the mouse defined by retrograde tracing and correlated with cumulative Wnt1-cre genetic labeling. The Cerebellum. 2011;10(3):570.

116. Mai JK, Paxinos G, editors. The human nervous system. Academic Press; 2011.

117. Whitsel BL, Petrucelli LM, Sapiro G, Ha H. Fiber sorting in the fasciculus gracilis of squirrel monkeys. Experimental neurology. 1970;29(2):227-42.

118. Yeo SS, Jang SH, Kwon JW. Lateral medullary syndrome following injury of the vestibular pathway to the core vestibular cortex: Diffusion tensor imaging study. Neuroscience letters. 2018; 665:147-51.

119. Oks M, Li A, Makaryus M, Pomeranz HD, Sachdeva M, Pullman J, Schwartz D, Steinberg H. Sarcoidosis presenting as Wallenberg syndrome and panuveitis. Respiratory Medicine Case Reports. 2018.

120. Bajada CJ, Banks B, Lambon Ralph MA, Cloutman LL. Reconnecting with Joseph and Augusta Dejerine: 100 years on. 2017.

121. Sugihara I. Organization and remodeling of the olivocerebellar climbing fiber projection. The Cerebellum. 2006;5(1):15-22.

122. Paxinos GE, Törk IS, Halliday GL, Mehler WR. Human homologs to brainstem nuclei identified in other animals as revealed by acetylcholinesterase activity. In The human nervous system 1990; 149-202. Academic Press San Diego.

123. Bourrat F, Sotelo C. Relationships between neuronal birthdates and cytoarchitecture in the rat inferior olivary complex. Journal of Comparative Neurology. 1991;313(3):509-21.

124. Yamada M, Terao M, Terashima T, Fujiyama T, Kawaguchi Y, Nabeshima YI, Hoshino M. Origin of climbing fiber neurons and their developmental dependence on Ptf1a. Journal of Neuroscience. 2007;27(41):10924-34.

125. Di Meglio T, Nguyen-Ba-Charvet KT, Tessier-Lavigne M, Sotelo C, Chédotal A. Molecular mechanisms controlling midline crossing by precerebellar neurons. Journal of Neuroscience. 2008;28(25):6285-94.

126. Marcos S, Backer S, Causeret F, Tessier-Lavigne M, Bloch-Gallego E. Differential roles of Netrin-1 and its receptor DCC in inferior olivary neuron migration. Molecular and Cellular Neuroscience. 2009;41(4):429-39.

127. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, Greicius MD. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. Journal of neuroscience. 2009;29(26):8586-94.

128. Goto N, Kakimi S, Kaneko M. Olivary enlargement: stage of initial astrocytic changes. Clinical neuropathology. 1988;7(1):39-43.

129. Boecker H, Kleinschmidt A, Weindl A, Conrad B, Hänicke W, Frahm J. Dysfunctional activation of subcortical nuclei in palatal myoclonus detected by high-resolution MRI. NMR in Biomedicine. 1994;7(7):327-9.

130. Wu JC, Lu CS, Ng SH. Limb myorhythmia in association with hypertrophy of the inferior olive: report of two cases. Chang Gung medical journal. 2000;23(10):630-5.

131. Zec N, Filiano JJ, Kinney HC. Anatomic relationships of the human arcuate nucleus of the medulla: a DiI-labeling study. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 1997;56(5):509-22.

132. Baizer JS. Unique features of the human brainstem and cerebellum. Frontiers in human neuroscience. 2014;8:202.

133. Benarroch EE. Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. Movement disorders. 2007; 22(2), 155-161.

134. Panigrahy A, Filiano J, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, Krous HF, Kinney, HC. Decreased serotonergic receptor binding in rhombic lip-derived regions of the medulla oblongata in the sudden infant death syndrome. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2000; 59(5), 377-384.

135. Olszewski J, Baxter D. Cytoarchitecture of the human brainstem. By Jerzy Olszewski and Donald Baxter. Published and distributed in North America for S. Karger by JB Lippincott Company, Philadelphia and Montreal. 1954;199.

136. Paxinos G, Watson C, Petrides M, Rosa M, Tokuno H. The marmoset brain in stereotaxic coordinates. Elsevier Academic Press; 2012.

137. Lavezzi AM, Ottaviani G, Ballabio G, Rossi L, Matturri L. Preliminary study on the cytoarchitecture of the human parabrachial/Kölliker-Fuse complex, with reference to sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death. Pediatric and Developmental Pathology. 2004;7(2):171-9.

138. Gioia M, Rodella L, Petruccioli MG, Bianchi R. The cytoarchitecture of the adult human parabrachial nucleus: a Nissl and Golgi study. Archives of histology and cytology, 2000; 63(5): 411-424.

139. Quartu M, Serra MP, Boi M, Sestu N, Lai ML, Del Fiacco M. Tissue distribution of neurturin, persephin and artemin in the human brainstem at fetal, neonatal and adult age. Brain research, 2007; 1143: 102-115.

140. Carpentier V, Vaudry H, Mallet E, Tayot J, Laquerriére A, Leroux P. Ontogeny of somatostatin binding sites in respiratory nuclei of the human brainstem. Journal of Comparative Neurology. 1997; 381(4): 461-472.

141. Pritchard TC, Hamilton RB, Norgren R. Projections of the parabrachial nucleus in the old world monkey. Experimental neurology. 2000;165(1): 101-117.

142. Chamberlin NL, Saper CB. Topographic organization of respiratory responses to glutamate microstimulation of the parabrachial nucleus in the rat. Journal of Neuroscience. 1994;14(11):6500-10.

143. Miller RL, Knuepfer MM, Wang MH, Denny GO, Gray PA, Loewy AD. Fos-activation of FoxP2 and Lmx1b neurons in the parabrachial nucleus evoked by hypotension and hypertension in conscious rats. Neuroscience. 2012; 218, 110-125.

144. Berquin P, Bodineau L, Gros F, Larnicol N. Brainstem and hypothalamic areas involved in respiratory chemoreflexes: a Fos study in adult rats. Brain research. 2000;857(1-2):30-40.

145. Karimnamazi H, Travers SP, Travers JB. Oral and gastric input to the parabrachial nucleus of the rat. Brain research. 2002;957(2):193-206.

146. Hajnal A, Takenouchi K, Norgren R. Effect of intraduodenal lipid on parabrachial gustatory coding in awake rats. Journal of Neuroscience. 1999;19(16):7182-90.

147. Lundy Jr RF, Norgren R. Pontine gustatory activity is altered by electrical stimulation in the central nucleus of the amygdala. Journal of neurophysiology. 2001;85(2):770-83.

148. Onoda K, Kobayakawa T, Ikeda M, Saito S, Kida A. Laterality of human primary gustatory cortex studied by MEG. Chemical senses. 2005;30(8): 657-66.

149. Carpentier V, Vaudry H, Mallet E, Laquerriere A, Leroux P. Increased density of somatostatin binding sites in respiratory nuclei of the brainstem in sudden infant death syndrome. Neuroscience. 1998; 86(1), 159-166.

40

Medulla Spinalis Nukleusları

Gülgün Şengül

Omuriliğin gri cevherinde çeşitli nukleuslar tanımlanmıştır. Bunların arasında omuriliğin nukleus marginalisi ya da nukleus posteromarginalis Rexed'in lamina I'idir. Rexed laminaları III, IV ve V nukleus propriusu oluşturur. Ayrıca üst servikal segmentlerde nukleus centralis cervicalis, nukleus cervicalis lateralis, torasik ve üst lumbar segmentler boyunca nukleus dorsalis, nukleus intermediolateralis, nukleus intercalatus, sakral parasempatik nukleuslar gibi otonomik nukleuslar ve nukleus intermediomedialis ve sakral dorsal komissural nukleus, nukleus spinalis lateralis (lateral spinal nukleus), lumbar preserebellar nukleus, sakral precerebellar nukleus (Stilling'in sakral nukleusu) ve lumbar dorsal kommissural nukleus insanlarda tanımlanmıştır.

Nucleus centralis cervicalis

Nucleus centralis cervicalis (Central cervical nucleus, CeCv) omuriliğin C1-C4 segmentlerinde yerleşim gösterir ve belirli bir seri hücre grubundan oluşan bir hücre sütununu oluşturur. Lamina VII'de lateralden intermediomedial nukleusa yerleşim gösterir ve çoğunluğu dendritleri dorsolateral, lateral ve ventral olarak uzanan büyük, multipolar nöronlar ve ara sıra küçük üçgensi (triangular) ve iğ şekilli (fusiform) nöronlardan oluşur. Hayvan çalışmaları CeCv nöronlarının boyun kasları ve eklemlerden ve semisirküler kanallardan primer afferentleri ilettiğini ve kontralateral serebelluma (Matsushita ve Tanami, 1987) ve vestibular nukleuslara (Matsushita ve Yaginuma, 1995) projekte olduklarını göstermektedir. Vestibulospinal nöronlar da kontralateral CeCv'e projekte olurlar, tonik boyun (servikovestibulospinal) refleksinde görev alırlar.

Nucleus centralis cervicalis (lateral servical nukleus, LatC) insanda üst servikal segmentlerin funiculus lateralis dorsal kısmında bulunur. Medullanın aşağı üçte birlik kısmına rostral olarak uzanır (Truex vd., 1970). LatC nöronları halka şekillidir ve dendritleri omurilikte longitudinal olarak uzanır.

Deneysel çalışmalar spinoservikal yolun başlıca lamina IV'den ve lamina I-III ve V nöronlarından kaynaklandığını, bunların aksonlarının dorsolateral fasciculusda ilerleyerek LatC'ye projekte olduğunu ve LatC nöronlarının sırasıyla preaqueduktal gri cevhere (Mouton vd., 2004) ve kontralateral thala-

musa (Craig ve Burton, 1979) projekte olduğunu göstermiştir. LatC nöronları kıl hareketi, zararlı kutanöz, mekanik ve termal uyaranlara yanıttan sorumludur (Cervero vd., 1977; Kajander ve Giesler, 1987).

Nucleus dorsalis

Nucleus dorsalis (dorsal nukleus, Clarke'nin kolonu, D) halka ya da oval şekilli alan olarak bulunur, lamina VII'nin medial kısmında, dorsal boynuzun tabanında yerleşim gösterir. İnsanda, C8'den L2 segmentine uzanır. Büyük, orta ve küçük boyutlu nöronlardan oluşur. Büyük nöronlar büyük eksantrik veziküler nukleuslara sahiptir.

Dorsal nukleusun alt ekstremitelerden afferentleri ilettiği gösterilmiştir. Büyük hücrelerinin aksonları spinoserebellar yola çaprazlaşmayan lifler verir ve dorsal spinoserebellar yolu oluşturur.

Nucleus intermediomedialis

Nucleus intermediomedialis (intermediomedial nukleus, IMM) lamina X'un lateralinde, kısmen içinde bulunur, omurilik uzunluğu boyunca uzanır. C1-C4 segmentlerinde daha kaudalde yerleşim gösterir, C5-C8'de dorsalden central cervical nukleusa, lamina VI'da daha ventralde ve T1'de lamina VII'de ve aşağısında yerleşim gösterir. Küçük-orta büyüklükte triangular (üçgensi) nöronlardan oluşur. IMM visceral organlardan afferent otonomik lifleri alır.

Otonom nukleuslar

Otonom sinir sisteminin preganglionik hücre kolonları lamina VII'de bulunurlar. Bunlar nukleus intermediolateralis, nukleus intercalatus ve sakral parasempatik nukleus (SPSy)'u içerir.

Nukleus intermediolateralis (IML) omurilikte ara bölgede, dorsal ve ventral boynuz arasında yerleşim gösterir, C8'den ya da T1'den L1 omurilik segmentine kadar uzanır. Omuriliğin preganglionik sempatik nöronlarını içerir. Principal intermediolateral (IMLp) ve bir de funicular intermediolateral (IMLf) kısımdan oluşur. IMLf, IMLp tarafında, lateral funiculusa bitişik bulunur.

Nukleus intercalatus (ICl) nukleus intercalatusun paraependimal kısmı (canalis centralis etrafında bulunur) ve principal intermediolateral nukleus arasında bir köprü oluşturur. Sempatik preganglionik nöronlardan oluşur.

Sakral parasempatik nukleus (SPSy) S2-S4 segmentlerinde lamina VII'nin lateral kısmında yerleşim gösterir ve parasempatik preganglionik nöronlardan oluşur.

Lateral spinal nukleus

Lateral spinal nukleus (LSp) ventrolateral beyaz cevherde dorsal boynuzun lateral kenarında yerleşim gösterir ve tüm omurilik seviyelerinde bulunur (Molander vd, 1984). LSp nöronları orta beyin, hypothalamus ve thalamusu içeren çeşitli beyin bölgelerine bilateral olarak (Kayalioglu vd., 1999; Burstein vd., 1987) ve medullar retiküler formasyona (Leah vd., 1988) projekte olduğu gösterilmiştir. LSp nöronları mesencephalon, medullar ve pontin retiküler formasyon ve dorsal kolon nukleuslarından inen projeksiyonlar (Carlton vd., 1985) ve lokal omurilik nöronlarından peptiderjik girdileri (Cliffer vd., 1988) iletir. LSp nöronlarının nosiseptif bilgiyi içeren afferent girdilere aracı olmaktan sorumlu olduğu bilinmektedir.

Internal basilar nukleus

Internal basilar nukleus (IB) oval bir nukleusdur ve lamina IV'ün medial kısmında yerleşim gösterir. Median ve ulnar sinirlerden IB'ye merkezi projeksiyonlar C1-C6 segmentlerinde gösterilmiştir (LaMotte vd., 1991). IB nöronları thalamusa projeksiyonlar gönderir (Granum, 1986; Kemplay ve Webster, 1986) ve sensorimotor korteksten inen projeksiyonları iletir.

Lumbar dorsal kommissural nukleus

Lumbar dorsal kommissural nukleus (LDCom) üst lumbar omurilik segmentlerinin (L1-L2) lamina VII'sinde orta hat boyunca, commissura grisei posteriorda yerleşim gösterir. Buradaki nöronların aksonları hipogastrik sinir ve pelvik ganglionlara projekte olurlar.

Sakral dorsal kommissural nukleus

Sakral dorsal kommissural nukleus (SDCom) insan omuriliğinde S1-S5 segmentlerinin lamina II ve lamina III-VII'sinde yerleşim gösterir. Hayvan çalışmaları SDCom nöronlarının ağrı (Wang vd., 1999) pelvik visseral bilginin iletimi ve somatik afferentlerin (Al-Chaer vd., 1996; Honda ve Perl, 1985) iletimini yapar.

Lumbar preserebellar nukleus

Üst lumbar segmentlerinde lumbar preserebellar (LPrCb) nukleus kontralateral cerebelluma projekte olurlar ve büyük olasılıkla yapısal ve fonksiyonel olarak sakral preserebellar nukleusla benzerlik gösterirler.

Sakral preserebellar nukleus

Sakral preserebellar nukleus (Stilling'in sakral nukleusu, SPrCb) yuvarlak şekilli bir nukleusdur ve S1-S5 segmentlerinin lamina VII'sinde yerleşim gösterir. Bu lokasyon torasik ve üst lumbar segmentlerin dorsal nukleuslarıyla benzerlik gösterir. Bu nöronların kontralateral serebelluma projekte olduğu (Snyder vd., 1978) ve bazılarının thalamusa projekte olduğu gösterilmiştir. SPrCb nöronları, dorsal nukleus gibi, grup I kas afferentleri tarafından aktive edilir (Edgley ve Grant, 1991). Bazı SPrCb nöronları da thalamusa projekte olur.

Lumbar preserebellar nukleus (LPrCb) SPrCb ile yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir. L1-L5 segmentlerinde bulunur ve buradaki nöronlar kontralateral olarak cerebelluma projekte olur.

KAYNAKLAR

1. Al-Chaer E.D., Lawand N.B., Westlund K.N., Willis W.D. Pelvic visceral input into the nucleus gracilis is largely mediated by the postsynaptic dorsal column pathway. J Neurophysiol 1996;76:2675-2690.
2. Burstein R., Cliffer K.D., Giesler G.J., Jr. Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. J Neurosci 1987;7:4159-4164.
3. Carlton SM, Chung JM, Leonard RB, Willis WD: Funicular trajectories of brainstem neurons projecting to the lumbar spinal cord in the monkey (Macaca fascicularis): a retrograde labeling study, J Comp Neurol 241:382-404, 1985.
4. Cervero F., Iggo A., Molony V. Responses of spinocervical tract neurones to noxious stimulation of the skin. J Physiol 1977;267:537-558.
5. Cliffer KD, Urca G, Elde RP, Giesler GJ Jr: Studies of peptidergic input to the lateral spinal nucleus, Brain Res 460:356-360, 1988.
6. Craig A.D., Jr., Burton H. The lateral cervical nucleus in the cat: anatomic organization of cervicothalamic neurons. J Comp Neurol 1979;185:329-346.
7. Edgley S.A., Grant G.M. Inputs to spinocerebellar tract neurones located in stilling's nucleus in the sacral segments of the rat spinal cord. J Comp Neurol 1991;305:130-138.
8. Granum SL: The spinothalamic system of the rat. I. Locations of cells of origin, J Comp Neurol 247:159-180, 1986.
9. Honda C.N., Perl E.R. Functional and morphological features of neurons in the midline region of the caudal spinal cord of the cat. Brain Res 1985;340:285-295.
10. Kajander KC, Giesler GJ Jr: Responses of neurons in the lateral cervical nucleus of the cat to noxious cutaneous stimulation, J Neurophysiol 57:1686-1704, 1987.
11. Kayalioglu G., Robertson B., Kristensson K., Grant G. Nitric oxide synthase and interferon-gamma receptor immunoreactivities in relation to ascending spinal pathways to thalamus, hypothalamus, and the periaqueductal grey in the rat. Somatosens Mot Res 1999;16:280-290
12. Kemplay SK, Webster KE: A qualitative and quantitative analysis of the distributions of cells in the spinal cord and spinomedullary junction projecting to the thalamus of the rat, Neuroscience 17: 769-789, 1986.
13. Leah J., Menetrey D., de Pommery J. neuropeptides in long ascending spinal tract cells in the rat: evidence for parallel processing of ascending information. Neuroscience 1988;24:195-207.
14. Matsushita M., Tanami T. Spinocerebellar projections from the central cervical nucleus in the cat, as studied by anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase. J Comp Neurol 1987;266:376-397.
15. Matsushita M., Yaginuma H. Projections from the central cervical nucleus to the cerebellar nuclei in the rat, studied by anterograde axonal tracing. J Comp Neurol 1995;353:234-246.
16. Molander C., Xu Q., Grant G. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat. I. The lower thoracic and lumbosacral cord. J Comp Neurol 1984;230:133-141.
17. Mouton L.J., Klop E.M., Broman J., Zhang M., Holstege G. Lateral cervical nucleus projections to periaqueductal gray matter in cat. J Comp Neurol 2004;471:434-445.
18. Snyder R.L., Faull R.L., Mehler W.R. A comparative study of the neurons of origin of the spinocerebellar afferents in the rat, cat and squirrel monkey based on the retrograde transport of horseradish peroxidase. J Comp Neurol 1978;181:833-852.
19. Truex R.C., Taylor M.J., Smythe M.Q., Gildenberg P.L. The lateral cervical nucleus of cat, dog and man. J Comp Neurol 1970;139:93-104.
20. Wang D.S., Xu T.L., Li J.S. Modulation of glycine-activated chloride currents by substance P in rat sacral dorsal commissural neurons. Sheng Li Xue Bao 1999;51:361-370.

41

Serebellum Nukleusları

Çağatay Hilmi Öncel

Serebellumun dört adet nukleusu vardır, serebellar hemisferlerin derininde, IV. ventrikülün etrafında yer almaktadırlar. Dıştan içe doğru: Nukleus dentatus, nukleus emboliformis, nukleus globose (son ikisi interpose nukleuslar olarak da adlandırılmaktadır) ve nukleus fastigi. Nukleusların kanlanması superior serebellar arterin bir dalı olan romboid arter tarafından sağlanır. Tüm nukleuslar ipsilateral serebellar korteksten GABAerjik inhibitör aferent impulslar alır. Yosunsu lifler ve tırmanıcı lifler tarafından AMPA ve NMDA reseptörlerinden eksitatör impuslar alır. Nukleuslardaki projeksiyon nöronları şunlardır: 1) Glutamaterjik nöronlar: Yüksek frekansta (100 Hz'lik) ateşleme yapan geniş çaplı nöronlardır, 2) GABAerjik nöronlar: Daha yavaş ateşleme yapan nöronlardır, inferior olive ile eferent bağlantıları vardır, 3) Glisinerjik nöronlar: Nukleus fastigi ve nukleus dentatusta yer alırlar. Vestibuler nukleusa ve serebellar kortikal granul hücrelerine projekte olurlar.

Nukleusların en büyüğü dentat nukleustur. Dentat nukleus primatlarda olduğu gibi ön ve arka parçalardan oluşur. Ön parça daha fazla demir içerir ve dejeneratif süreçlerden daha çok etkilenir. Talamus, suplementar motor alan, putamen, 44. alan, superior pariyetal ve inferior paryetal alanlar ve superior frontal girusla irtibat halindedir. Dentat nukleus bu bölgelere eferentler superior serebellar pedinkül aracılığıyla ulaşır. Dentat nukleustan nukleus rubere ve inferior olive 'Guillain-Mollaret' üçgeni olarak adlandırılan yapıyı oluşturan eferentler de gider. Dentat nukleusun arka bölümünün motor, ön bölümünün hareket dışı ve bilişsel işlevlerde rol oynamaktadır. Ekstremitelerin istemli hareketinde özellikle elin uzanması ve yakalamada rol oynar. Bu nukleusun nöronları özellikle hareketin başlangıcından önce ateşlenir, hareketin zamansal koordinasyonunda işlev görürler. Ağrı ile de aktive olurlar. Dentat nukleus çok sayıda hastalıkta tutulabilir. **Tablo 1**'de bu hastalıklar yer almaktadır.

Interpose nukleuslar dentat nukleusun medialinde para vermal bölgede yer alırlar. Bu nukleusların superior serebellar pedinkül aracılığıyla talamus, insuler lob ve sensorimotor alanlara eferent projeksiyonları vardır. Görsel algı, dikkat, motor öğrenme ile ilişkilidir. Çeşitli reflekslerin modulasyonunda, duysal feed-back modulasyonunda aktive olur. Göz kırpmada, germe reflekslerinin aktivasyonunda rol oynar. Antagonist kasların uyarılmasında korteksle birlikte hareket eder.

Fastigial nukleus filogenetik açıdan en eski olan nukleustur. Rostral ve kaudal olmak üzere iki bölümden oluşur. Rostral parça somatik kaslar, baş oryantasyonu ve bakışın kontrolü ile ilişkilidir. Kaudal parça sakkad ve pursuitlerde işlev görür. Fastigial nukleus solunumun modulasyonunda da rol oynar.

Tablo 1: Dentat nukleus tutulumu yapan hastalıklar. (12 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Yaşa bağlı kalsifikasyon
Lökodistrofiler
Krabbe hastalığı
Alexander hastalığı
Canavan hastalığı
Metabolik, toksik, ilaca bağlı
Akçaağaç şurubu hastalığı
Serebrotendinoz ksantomatozis
Glutarik asidüri tip 1
Mukopolisakkaridozlar
Metronidazol, sikloserin, izoniazid
Fahr sendromu
Wernicke ensefalopatisi
Leigh hastalığı
Wilson hastalığı
Neurodejeneratif hastalıklar
Spinoserebellar ataksi tip 20
İnflamatuvar ve infeksiyöz
Progresif multifokal lökoensefalopati
Viral serebellitler
Enteroviral ensefalit
Histiyositoz
Erdheim Chester hastalığı
Multipl skleroz
Nörofibromatozis tip 1
Radyasyona bağlı
Amiloid anjiyopatisi

KAYNAKLAR

1. Manto M, Oulad Ben Taib N. Cerebellar nuclei: key roles for strategically located structures. Cerebellum. 2010;9(1):17-21.
2. Glickstein M, Sultan F, Voogd J. Functional localization in the cerebellum. Cortex. 2011 Jan;47(1):59-80.
3. Uusisaari MY, Knöpfel T. Diversity of neuronal elements and circuitry in the cerebellar nuclei. Cerebellum. 2012;11(2):420-1.
4. Uusisaari M, De Schutter E. The mysterious microcircuitry of the cerebellar nuclei. J Physiol. 2011;15;589(Pt 14):3441-57.
5. Hoebeek FE, Witter L, Ruigrok TJ, De Zeeuw CI. Differential olivo-cerebellar cortical control of rebound activity in the cerebellar nuclei. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(18):8410-5.
6. Xu F, Frazier DT. Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. Cerebellum. 2002;1(1):35-40.
7. Husson Z, Rousseau CV, Broll I, Zeilhofer HU, Dieudonné S. Differential GABAergic and glycinergic inputs of inhibitory interneurons and Purkinje cells to principal cells of the cerebellar nuclei. J Neurosci. 2014;9;34(28):9418-31.
8. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. Neuropsychol Rev. 2010;20(3):236-60.
9. Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum insights from the clinic. Cerebellum 2007;6(3):254-67.
10. Milosević NT, Ristanović D, Marić DL, Rajković K. Morphology and cell classification of large neurons in the adult human dentate nucleus: a quantitative study. Neurosci Lett. 2010;468(1):59-63.
11. Ristanović D, Milosević NT, Stefanović BD, Marić DL, Rajković K. Morphology and classification of large neurons in the adult human dentate nucleus: a qualitative and quantitative analysis of 2D images. Neurosci Res. 2010;67(1):1-7.
12. Hadilkar S, Jaggi S, Patel B, Yadav R, Hanagandi P, Faria do, Amaral LL. A practical approach to diseases affecting dentate nuclei. Clin Radiol. 2016 ;71(1):107-19
13. Teixeira MJ, Schroeder HK, Lepski G. Evaluating cerebellar dentatotomy for the treatment of spasticity with or without dystonia. Br J Neurosurg. 2015;29(6):772-7.
14. Grimaldi G, Manto M. Topography of cerebellar deficits in humans. Cerebellum. 2012;11(2):336-51.
15. Malone A, Manto M, Hass C. Dissecting the links between cerebellum and dystonia. Cerebellum. 2014;13(6):666-8.
16. Küper M, Hermsdörfer J, Brandauer B, Thürling M, Schoch B, Theysohn N, Timmann D. Neurosci Lett. 2011;20;499(2):132-6. Lesions of the dentate and interposed nuclei are associated with impaired prehension in cerebellar patients.

42

Retiküler Formasyon

Erdal Coşkun, Yakup Ozan Türkmenoğlu

İnsanın beyinsapı retiküler formasyonu ilk kez August Forel tarafından 1877 yılında bir sito-mimari yapı olarak kabul edilmiştir. "Retiküler" sözcüğü, Latince "rete" kelimesinden türetilir ve yoğun bir neuropile gömülü olan, gevşek biçimde paketlenmiş çok kutuplu nöronların karakteristik olarak dağınık yapısına atıfta bulunarak ağsı yapıyı ifade eder.[1]

Retiküler formasyon, beyinsapı boyunca bulunan birbirine bağlı çekirdekler grubu olup anatomik olarak iyi tanımlanmamıştır çünkü beynin farklı bölümlerinde bulunan nöronları içerir. Bu ağ benzeri oluşum medulla spinalisten serebruma kadar merkezi sinir sistemi boyunca uzanır. Retiküler formasyonun belirgin bir sınırı yoktur. Omurilikte ara bölgede, Rexed'in lamina V-VIII'inde, retiküler formasyonun devamı olarakta görülebilir. Retiküler formasyonun nöronları, davranışsal uyarılma ve bilinçliliğin korunmasında hayati bir rol oynamaktadır.[2]

Retiküler formasyonun çekirdekleri

Pons ve medullanın retiküler formasyonu üç uzunlamasına bölgeye ayrılır. Median bölgede raphe çekirdeği ve bu bölgenin etrafını saran orta hat çevresinde medial tegmental alana sahip magnosellular çekirdekler (gigantosellüler) ve bu alanların lateralinde kalan tegmental alana sahip bir parvosellüler çekirdeklerle birbirlerinden ayrılabilirler.[3]

Median sütunda-raphe çekirdeği

Medial sütunda-gigantoselüler çekirdekler (hücrelerin daha büyük boyutlarından dolayı)

Lateral sütunda-parvoselüler çekirdekler (hücrelerin daha küçük boyutlarından dolayı)

Median sütun

Raphe çekirdeği

Raphe çekirdeği retiküler oluşumun medial kısmı olarak düşünülür ve beyinsapının merkezinde ve en medial kısmında bir hücre sırtı olarak görülür.[4]

Ana işlevi ruh hali düzenlemesinde önemli bir rol oynayan sinir iletici serotoninin sentezinin yapıldığı yerdir ve serotonini beynin geri kalanına bırakmaktır.[5] Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) antidepresanlarının bu çekirdeklerde ve bunların hedeflerinde hareket ettiği düşünülmektedir.[6]

Kaudalden rostrale doğru sırayla *nucleus raphe obscurus*, *nucleus raphe pallidus*, *nucleus raphe magnus*, *nucleus raphe pontis*, *median raphe nucleus*, *dorsal raphe nucleus*, *caudal linear nucleus* olarak bilinir.

Raphe çekirdeğinin ilk sistematik incelemesinde Taber ve arkadaşları (1960) ilk olarak iki doğrusal çekirdeğin (nucleus linearis intermedius ve nucleus linearis rostralis) varlığını önermişlerdir.[7]

- Medulla oblongatadaki raphe çekirdekleri
  - Raphe obscurus çekirdeği
  - Raphe magnus çekirdeği
  - Raphe pallidus çekirdeği
- Pontine reticular formasyondaki raphe çekirdekleri
  - Raphe pontis çekirdeği
  - İnferior santral çekirdek
- Ortabeyindeki reticular formasyonun raphe çekirdekleri
  - Superior santral çekirdek (*median raphe çekirdeği)*
  - Raphe dorsalis çekirdeği

Bu çekirdekler beynin hemen hemen her ilgili kısmı ile etkileşime girer, ancak bunların sadece birkaçı özel olarak bağımsız etkileşime sahiptir.

Genel olarak, raphe magnus çekirdeği, raphe pallidus çekirdeği ve raphe obscurus çekirdeği de dahil olmak üzere kaudal raphe çekirdeği, spinal korda ve beyinsapına doğru ilerlemektedir.

Beyindeki birçok alanın, raphe dorsalis çekirdeğinde bulunan, orbital korteks, singulat korteks, medial preoptik alan, lateral preoptik alan ve hipotalamusun birkaç alanı bulunan serotonerjik nöronları kontrol ettiğini göstermektedir. Bu alanlar arasındaki, özellikle raphe dorsalis çekirdeği ile yörünge korteks arasındaki bağlantıların, depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk prognozu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Fonksiyonları

Raphe çekirdeğinin merkezi sinir sistemi üzerinde büyük etkisi vardır. Nöronlardaki birçok çekirdek serotonerjiktir; serotonin bir tür monoamin nörotransmitter içerir ve bu sayede ortabeyinde lifli yollarla modüle edilir.

Raphe çekirdeğindeki projeksiyonlar, ağrı hissini inhibe eden enkefalinlerin salınmasını düzenleyen spinal gri maddenin dorsal boynuzunda da sona erer.

Raphe çekirdeği suprachiazmatik çekirdeklere (SCN) geri bildirim sağlar, böylece hayvanlardaki sirkadyen ritimlere katkıda bulunur. SCN uyku/uyanıklık halleri için serotonin seviyelerini değiştiren dorsomedial hipotalamus çekirdeği vasıtasıyla raphe çekirdeğine iletir. Raphe çekirdeği, hayvanın uyanıklığı ve uyanıklık seviyeleri hakkında SCN'ye geribildirim gönderir. İki yapı arasındaki bu karşılıklı geribildirim, sirkadyen ritimlerin uyarlanabilir fakat kararlı bir temel oluşturmasını sağlar.

Medial sütun

Gigantosellüler çekirdek

Gigantoselüler çekirdek, medüller retiküler formasyonun bir alt bölgesidir. Adından da anlaşılacağı gibi, esas olarak sözde dev sinir hücreleri oluşur.

Bu çekirdek kaudal hipoglossal çekirdeği innerve ederek hipoglossal çekirdeği uyarır ve sözü edilen sinirin hareketlerinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Gigantoselüler çekirdek, periakuaduktal gri bölge, paraventriküler hipotalamik çekirdek, amigdalanın merkezi çekirdeği, lateral hipotalamik alan ve parvoselüler retiküler çekirdeğin bağlantılarını alır.

Retrograd çalışmalar, derin mesencefalik retiküler formasyonun ve oral pontin retiküler çekirdeğin, gigantoselüler çekirdeğe projeksiyon yaptığını göstermiştir.

Nukleus retikülaris gigantosellularisin dorsal rostral kısmı, parvosellüler çekirdekle birlikte ekspirasyona aracılık yapmaktadır.

Lateral sütun

Parvosellüler retiküler çekirdek

Parvosellüler retiküler çekirdek, kaudal pontin retiküler çekirdeğin dorsolateralinde yer alan beyinsapındaki retiküler formasyonun bir parçasıdır.

Retiküler çekirdeğin dorsal kısmının mesencefalik trigeminal çekirdeği ve çevresini innerve ettiği gösterilmiştir.

Reticulospinal tractus ile duyusal afferent girdilerin modülasyonunda ve uyanıklılığın devamında görev alır.

Ayrıca, fasial çekirdeği, hipoglossal nükleus ve parabrachial alan ile birlikte kaudal parvoselüler retiküler formasyonun bölümlerini de oluşturur.[8]

Bu çekirdek, gigantoselüler çekirdeğin bir parçası ile ekspirasyonda da yer alır.

Retiküler formasyonun afferent yolları:

Retiküler formasyon hem omurilikten hem de üst merkezlerden gelen afferent yollar alır.

Spinal kordlu alt merkezlerden spinoretiküler ve spinotalamik yollar ve lemniscus medialis vasıtasıyla afferent bağlantılar alır.

Ayrıca, vestibüler, akustik ve görsel yolların kafatasındaki çekirdeklerinden afferent lifler alır.

Beyincikten cerebelloreticular traktus, subtalamik, hipotalamik ve talamik çekirdekler, korpus striatum ve limbik sistemden lifler alır.

Son olarak serebral korteks, frontal lobun birincil motor korteksinden ve parietal lobun korteksinden gelen afferent lifleri alır.

Retiküler formasyonun efferent yolları:

Retikülobulbar ve retikülospinal yollardan motor kafa nukleuslarına ve ön boynuz motor çekirdeklerine çeşitli efferent lifler gönderir. Ayrıca, otonom sinir sistemi, korpus striatum, serebellum, substantia nigra, tectum, talamus çekirdeği, subtalamus, hipotalamus ve birçok korteks bölgesine de yollar gönderir.

Retiküler formasyonun işlevleri

Somatik motor kontrolü

Bazı motor nöronlar aksonlarını retiküler formasyon çekirdeğine göndererek spinal kordun retikülospinal traktuslarını oluştururlar. Traktus reticulospinalis ve tractus reticulobulbaris aracılığıyla özellikle vücut hareketleri sırasında kas tonusu, denge ve refleks aktiviteyi düzenler. Retiküler formasyon serebellumun göz ve kulak sinyallerinide iletir. Böylece serebellum görsel, işitsel ve vestibüler uyarıları motor koordinasyonda bütünleştirebilir. Diğer motor çekirdekler arasında, gözlerin nesneleri takip etmesini ve sabitlemesini sağlayan bakış merkezleri ve nefes alma ve yutma kaslarına ritmik sinyaller üreten merkezler de bulunur.

Retiküler ve vestibüler çekirdeklerin rolü-yer çekimine karşı vücudun desteklenmesi

Ponsun retiküler çekirdekleri ile medullanın retiküler çekirdekleri birbirine karşı antagonistik etki gösterir; ponstakiler antigravite kaslarını uyarır; medulladakiler ise aynı kasları gevşetir. Ponsun retiküler çekirdekleri uyarıcı sinyalleri, omuriliğin ön kolonunda bulunan ponsun retikülospinal yoluyla omuriliğe iletirler. Bu yolun lifleri, ekstremitelerin ekstensör kasları ile omurga kasları gibi vücudu yerçekimine karşı destekleyen vücudun aksiyal kaslarını uyaran orta ön motor nöronlarda sonlanırlar. Ponsun retiküler çekirdekleri yüksek bir doğal uyarılabilirlik gösterir. Vestibüler çekirdeklerden de güçlü uyarıcı sinyaller alırlar. Ponsun retiküler uyarıcı sistemi, medullanın retiküler sistemi tarafından engellenmediğinde vücudun bütün antigravite kaslarının güçlü bir şekilde uyarılmasına sebep olur. Bu sayede 4 ayaklı hayvanlar kortikal aktivite olmaksızın dik durabilirler.

Medullanın retiküler çekirdekleri, medullanın retikülospinal yolu ile aynı anti-gravite ön motor nöronlara baskılayıcı sinyaller iletirler. Medullanın retiküler çekirdekleri kortikospinal yoldan, rubrospinal yoldan ve diğer motor yollardan gelen güçlü kollateraller alırlar. Bunlar normalde, ponsun retiküler sisteminden gelen uyarıcı sinyalleri dengelemek ve normal koşullarda vücuttaki kasların gevşemesini sağlamak amacıyla medullanın retiküler baskılayıcı sistemini uyarırlar. Pons sistemini uyararak ayakta durmayı sağlamak istediğinde, beynin yüksek merkezlerinden gelen sinyaller medulla sisteminde "baskılamanın kalkmasına" sebep olabilir. Medullanın retiküler sisteminin uyarılması yer çekimi karşıtı kasları baskılayabilir ve bu kısımların özgül motor aktiviteleri yapmalarına izin verebilir.

Antigravite kaslarını uyarmada vestibüler çekirdeklerin rolü

Vestibüler çekirdeklerin hepsi antigravite kaslarını uyarmak için ponsun retiküler çekirdekleriyle birlikte görev yapar. Lateral ve medial vestibülospinal yollarla antigravite kaslarına güçlü uyarıcı sinyalleri taşırlar.

Vestibüler sistemin yanısıra ponsun ve medullanın retiküler sistemleri sağlam bırakılarak, beyinsapı, mezensefalonun orta seviyesinin altından kesildiğinde, deserebrasyon rijiditesi denen bir durum gelişir. Medullanın retiküler baskılayıcı sistemi işlevini kaybeder; böylece ponsun uyarıcı sistemi aşırı aktiflenerek spastik rijidite gelişir.

Göz hareketlerinin kontrolü

Paramedian pontin retiküler formasyon, baş hareketleri ile ortaya çıkan konjuge horizontal göz hareketlerinde görev alır. Burdan çıkan lifler ipsilateral abdusens sinirine gider. Medial longitudinal fasiculus ile kontralateral okulomotorius sinirine gider. Medial longitudinal fasiculusun rostral interstisyal çekirdeği superior colliculus düzeyindedir ve vertikal göz hareketlerini kontrol eden hücrelerin toplanmasından oluşmuştur.

Kardiyovasküler kontrol

Retiküler formasyon medulla oblongatanın kardiyak ve vazomotor merkezlerini içerir.

Viseral bilgiler retiküler formasyona serebral korteks, hipotalamus ve limbik sistem yolu ile gelir. Viseral yapılara ait duyusal bilgi, çıkan duyusal yolaklardan gelen kollateral ve solitary tractus yolu ile iletilir. Baroreceptör (carotid sinus, aortic sinus), volume reseptör (kalp-atrium), germe reseptörlerinden (akciğerler) gelen bilgi glossofaryngeal ve vagus yolu ile solitary tractusa iletilir. Bilgi retiküler formasyonun kalp ve solunum hızının kontrol edildiği vasopressor ve vasodepressor alanlarında işlenir. Yanıt ise retikülobulbar ve retikülospinal traktlar yolu ile beyinsapı ve serebral korteksin ilgili kısımlarına iletilir.

Vasopressör merkezden çıkan lifler retikülospinal traktusa katılarak serebral kortekse gider. İntermediolateral kolondaki preganglionik sempatik nöronlarla sinaps yapar.

Vasodepressör merkezden çıkan lifler retikülobulbar traktusa katılarak vagusun dorsal motor nukleusunda sinaps yapar.

Ayrıca pontin parabrachial nucleus nöronları beyinsapında vagus sinirinin preganglionik parasempatik lifleri ve serebral kortekste preganglionik sempatik sinirleri üzerinde sonlanacak lifler verir. Ve phrenic ve interkostal sinirlerin motor nöronları üzerinde sonlanacak lifler verir.

Solunumun kontrolü

İstemli kontrol serebral korteksle gerçekleşir ve kortikospinal traktuslar aracılığıyla solunumun motor nöronlarına uyarılar gönderir.

İstemdışı kontrol medullada bulunan bir grup pacemaker hücre tarafından yürütülür

1. Periferik kemoreseptörlerle kontrol
2. Akciğer refleksleri
3. Santral kontrol

Periferik kemoreseptörlerle kontrol

Kanda PO2 azaldığında PO2 <60 mmHg, glomus aortikum ve glomus karotikumdaki kemoreseptörler uyarılır.Oksijendeki azalma bilgisi aortadan vagus (cyons dalı) ve karotisten glossofaringeus (hering dalı) sinirleri ile medulladaki kardiyopulmoner merkeze yani nukleus traktus solitariusa (NTS) iletilir. NTS sempatik deşarjı uyarır, solunumun sayısı ve derinliği arttırılır. Bu sayede PO2 normale yaklaşır. CO2 ve H artışı kemoresseptörlerin hipoksiye duyarlılığını arttırırlar.

Santral kontrol

Amaç dokulardaki O2, CO2 ve H+ konsantrasyonlarını uygun sınırda tutmaktır. Santral kemoduyar alan medulla oblongatanın ventralinde bulunur. Santral kemoreseptörler için direkt uyaran H iyonlarıdır. Fakat kanda H iyonu arttığında BOS'taki H iyon derişimine etki etmez. Çünkü H iyonu kan beyin bariyerini çok az geçebilir. Buna karşılık kanda CO2 konsantrasyonu artınca (hiperkarbi) CO2 kan beyin bariyerini kolaylıkla geçerek BOS'ta karbonik anhidraz enziminin katalizlediği reaksiyonla hidrojen iyonu oluşur. Bu şekilde kanda CO2 artışı dolaylı olarak santral kemoeseptörleri uyarır. Yani medulladaki solunum merkezini uyaran arteryel kandaki CO2 artışı yani BOS'taki H iyonu artışıdır. O2 miktarının azlığı solunum merkezinde direkt etkiye sahip değildir, aort ve karotisteki periferal kemoreseptörler aracılığı ile etkilidir.

Beyindeki solunum merkezleri

1. Medüller merkezler

- Dorsal solunum grubu nöronlar
- Ventral solunum grubu nöronlar

2. Pons merkezleri

- Pnömotaksik merkez
- Apnöstik merkez

Dorsal solunum grubu

Dorsal solunum nöron grubu yaklaşık tüm medulla boyunca uzanır. Nöronların hemen tümü nükleus traktus solitraryusta yerleşmiştir. Nukleus ambiguus ve lateral retiküler nukleus arasında yer alan pre Bötzinger kompleksindeki (pre-BÖTC) pacemaker hücreler uyarıyı başlatır. Uyarı sinyali önce zayıf olarak başlayıp 2 sn süreyle giderek yükselir, bunu izleyen 3 sn için aniden kesilir. Bu solunum sinyaline rampa sinyali adı verilir Sakin solunum ritmini esas olarak dorsal solunum nöron grubu belirler. Esas olarak inspirasyondan sorumludur. Ekspirasyonda sessiz kalır. Hem normal hem zorlu solunumda aktiftirler. Buradan çıkan impulslar, frenik sinirle diyafragma kasını kasar, inspirasyon oluşur. Ventral solunum grubu üzerine inhibitör etki gösterir.

Apnöstik merkez

Ponsun alt bölümünde yer alır ve inspirasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Apnöstik merkez, dorsal nöron grubunu etkileyerek inspirasyonu oluşturan rampa sinyallerinin kapatılmasını önler, geciktirir. Böylece akciğerler hava ile dolu hale gelir. Normal solunumda DSN'nı devamlı uyarırlar, 2 sn süreyle soluk alma şiddetini arttırmaya devam ederler. 2 sn sonunda pnömotaksik merkezden gelen uyarılar apnöstik merkezi sustururlar. Eğer pnömotaksik merkez apnöstik merkezi inhibe etmezse inspirasyon sonlanmaz, inspirasyondan ekspirasyona geçiş zorlaşır. Zorlu solunumda vagus yoluyla akciğerlerden gelen ve akciğerlerin genişlemesiyle ilgili bilgi taşıyan uyarılarda apnöstik merkez beyne negatif geri besleme yaparak DSN'nı baskılar (Hering Brener genişleme refleksi).

Pnömotaksik merkez

Ponsun üst-arka kısmında nukleus parabrachialiste yer alır. Solunum hızının ve derinliğinin belirlenmesine yardım eder. Pnömotaksik merkez, tonik olarak çalışan apnöstik merkezi inhibe ederek solunum siklusunu belirler. Apnöstik merkez inspirasyon derinliğinin düzenlenmesinde pnömotaksik merkez ile birlikte görev yapar. Pnömotaksik merkez inspirasyonun süresini kısaltarak solunumun frekansını arttırır. Güçlü bir pnömotaksik sinyal solunum frekansını dakikada 30-40'a yükseltebilirken zayıf bir sinyal dakikada bir kaça düşürebilir.

Cheyne stokes solunumu

Amplitüdü giderek yükselen ve sonra giderek düşen hiperventilasyon periyodları ile apneik periyodların birbirlerini düzenli olarak takip ettiği solunum tipidir. Serebral hemisferlerin derininde diensefelonda nadiren üst pons düzeyine kadar uzanabilen nörolojik yapıların bileteral disfonksiyonunda görülür. İntrakranial yapısal nedenlere bağlı olarak veya hipoglisemi, konjesyon ve uzamış dolaşım zamanında görülür (bileteral serebral enfarktlar, diensefelonun derin bölgelerini etkileyen lezyonlar, metabolik olarak ağır kalp yetmezliği, üremi ve hipoglisemide gibi). Nadiren normal bireylerde de uyku sırasında kısa periyotlar halinde görülebilir. Hiperventilasyon fazı apne fazından daha uzun olduğu için hastalar genelde alkalozdadır. Solunum merkekezleri immatür yenidoğanlarda da görülebilir.

Santral nörojenik hiperventilasyon

Ağır ortabeyin lezyonu olan kafa travmalı hastalarda görülen nadir bir fenomendir. Hızlı, derin, devamlı solunum tipidir. Solunumun hem ritmi hem de amplitüdü artmıştır (40-70/dk). Alt mezensefalon, üst pons lezyonlarında görülür. Santral tegmental pontin, aquadutusun ventral ve 4. ventrikül lezyonlarında, respiratuar alkalozda bu tip solunum görülmüştür. Komalı hastada hiperventilasyon görülür ama genelde bu gerçek bir nörojenik hiperventilasyon değildir, pulmoner ödem ve aspirasyon pnömonisinin sonucudur. Böyle hastalarda PO2 takipneye rağmen normalin altındadır.

Apnöstik solunum

Uzamış inspirasyon ve inspirasyon sonu duraklamaları görülür. Çok nadirdir. Orta-alt pons seviyelerinde lezyonu yansıtır. Klinikte en çok baziller artar lezyonlarına bağlı pons enfarktlarında görülür. Bununla birlikte hipoglisemi anoksi ağır menenjit tablolarında da görülebilmektedir.

Ataksik solunum (biot solunumu)

Hem ritim hemde amplitüd olarak irregüler bir solunum paternidir. Hem derin hem yüzeyel solunum rastgele ortaya çıkar. Bu ritim içinde düzensiz apne dönemleri görülür. Bulbusun dorsomedial lezyonlarında veya bu bölgeyi etkileyen serebellum, pons hemorajilerinde görülür. Prognozu en kötü olandır.

Beyinsapı retiküler formasyonu, kranial sinirlerin yakınına yerleşmiş internöronlar ile kranial sinirler ile ilişkili refleks aktivitelerin gerçekleşmesini sağlar.

Lateral retiküler formasyonda yer alan internöronlar yakınlarındaki kranial sinirlere projekte olurlar.

Ventrolateral retiküler formasyon vagus sinirinin visseral fonksiyonlarının koordinasyonunda görev alır. Vagus siniri GIS, respiratuar, kardiovasküler sistemleri innerve eder. Retiküler formasyon ile olan bağlantıları ile yutma, öksürme, nefes alma, kan basıncında değişiklik gibi refleks cevaplar ortaya çıkar.

Ağrı modülasyonu

Retiküler formasyon, vücudun alt kısımlarından ağrı sinyallerinin serebral kortekse ulaşması için kullanılan bir araçtır. Ayrıca, inen analjezik yolaklarının kaynağı da budur. Bu yolaklardaki sinir lifleri bazı ağrı sinyallerini omurilikte bloke ederek beyne ulaşmasını engelleyerek "kapı kontrol mekanizmasını" oluştururlar.

Raphe çekirdeği, 1. sıra nöronlardan yüksek beyin merkezlerine projeksiyon yapan 2. sıra nöronlara nosiseptif uyarıların geçişini baskılar yada değiştirir. Retiküler formasyon inen, çıkan ve diğer sistemler üzerinde etkilidir. Trigeminotalamic traktus baştan; spinotalamik ve spinoreticküler traktus ise viseral ve somatik yapılardan gelen ağrılı uyaranları ilgili talamik çekirdeklere iletir. Bunlar beyinsapında retiküler formasyonun olduğu yerden geçerken, retiküler formasyonun lateral zonunda sonlanan kollateraller verirler. Bu sinyaller ARAS'ı aktive ederek kişiyi alert hale getiren serebral korteksi uyardıkları gibi hipotalamus, limbik sistem seratonerjik raphe magnus çekirdeği ve retiküler formasyonun medial zonundaki gigantocellularis çekirdeğini de uyarır. Hipotalamus ve limbik sistem ağrıya karşı visseral ve davranışsal cevapların oluşmasını sağlar.

Raphe çekirdeğindeki seratonerjik nöronlar, retikulobulbar ve retikulospinal traktusa katılarak spinal trigeminal nucleus ve spinal kordun dorsal boynuzunda (I, II, V) sonlanmak üzere inerler. Akson terminallerinden salgılanan seratonin inhibitör enkaphalinerjik nöronları uyarır. Bunlar 1. sıra nosiseptör nöronlar ile presinaptik (aksonoaksonik) sinaps yaparlar. Bu şekilde Raphe çekirdeği, 1. sıra nöronlardan 2. sıra nöronlara ağrı iletimini baskılar ya da modüle eder.

Beyin ve omurilikte bulunan, ağrıyı baskılama (analjezi) sistemi

Analjezi sistemi üç temel bileşenden oluşur:

Mezensefalon ve üst ponsta, sylvius kanalını çevreleyen ve üçüncü ve dördüncü ventriküllerin bir parçası olan, periakuaduktal gri cevher ve periventriküler bölgeler. Bu bölgelerden çıkan nöronlar sinyallerini, alt pons ve üst medullada yer alan ince bir orta hat çekirdeği olan raphe magnusa ve medullada lateralde yer alan nükleus retikularis paragigantoselularise gönderirler.

İkinci nöronları oluşturan bu çekirdeklerden sinyaller, omuriliğin dorsolateral kolonunda aşağıya inerek dorsal boynuzlarda bulunan bir ağrı baskılama kompleksine gelir. Bu noktada analjezi sinyalleri, ağrıyı beyne iletilmeden önce bloke edebilir.

Periakuaduktal gri bölgeyi uyaran, daha üst beyin bölgelerinin uyarılması da ağrıyı baskılayabilir. Bunlar hipotalamusta, üçüncü ventriküle yakın periventriküler çekirdek ve daha az etkili olmak üzere yine hipotalamusta medial önbeyin bandıdır.

Periventriküler çekirdekler ve periakuaduktal gri maddeden köken alan pek çok sinir lifi sonlanması enkefalin salgılar. Enkefalinin, hem C tipi hem de A delta tipi liflerin dorsal boynuzlarda sinaps yaptıkları yerlerde, presinaptik ve postsinaptik inhibisyona yol açtığına inanılmaktadır.

Raphe magnustan köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzlarında sonlanan lifler serotonin salgılar. Serotonin ise, lokal omurilik nöronlarının enkefalin salıvermesine yol açar.

Böylece, analjezi sistemi ağrılı sinyallerini, omuriliğe ilk giriş noktasında bloke edebilir.

Uyku ve bilinç

Retiküler formasyonun, talamus ve serebral kortekste, duyu sinyallerinin serebrum üzerine geldiği ve bilinçli belli kontrollerin yapılmasını sağlayan projeksiyonlar vardır. Uyanıklık ve uyku gibi bilinç durumlarında merkezi bir rol oynar. Sabahları uyanmak, bütün gün uyanık kalmak, geceleri uykuya dalmak retiküler formasyonun fonksiyonlarıdır.

Üstbeyin merkezlerine giden çıkan genel ve ağrı duyusunu taşıyan yolaklar (trigteminotalamik, spinotalamik ve spinoretiküler traktus) retiküler formasyonun lateral çekirdeklerinden parvocelluler çekirdeklerine kollateral dallar verir. Lateral zone ve medial zone üzerinde sonlanan lifler verir. Medial zone central tegmental traktus ile hipotalamusa ve talamusun intralaminar çekirdeklerine gider. Talamustan kalkan talamokortikal lifler yaygın serebral korteks alanlarına dağılır. Bu sistem ARAS olarak adlandırılır. Bu sistem uyanıklılık (arousal) sistemdir, uyku-uyanıklılıkdan görevlidir. Bilinci sağlamak üzere duyusal bilgiler sürekli olarak serebral kortekse iletilmelidir.

ARAS olarak da bilinen bu ağ sistemi *extrathalamic kontrol modülatör sistemi* ya da sadece *retiküler aktive edici sistem* (RAS) olarakta adlandırılır ve birbirlerine bağlı bir dizi çekirdeklerin içinde uyanıklık ve uyku-uyanıklık geçişlerinin düzenlenmesinden sorumludur. ARAS retiküler oluşumun bir parçasıdır ve çoğunlukla talamustaki çeşitli çekirdekler vebirtakım dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, histaminerjik, kolinerjik ve glutamaterjk nöronlardan oluşur.[9]

Beyinsapında kitle lezyonları ARAS çekirdeklerinde bilinç seviyesinde ciddi değişiklikler yapabilir.[10] Ortabeyinin retiküler oluşumunda iki taraflı hasar, komaya veya ölüme yol açabilir.[11]

ARAS'ın doğrudan elektriksel uyarımı, kedilerde ağrı tepkileri üretir ve kedilerdeki artan retiküler aktivasyon, uzun süreli ağrıdan kaynaklanabilecek midriyazise neden olabilir. Bu sonuçlar, ARAS devreleri ile fizyolojik ağrı yolakları arasında bir miktar ilişki olduğunu düşündürmektedir.[12]

Bir kişide sürpriz, şaşkınlık, korku yaratan duyusal uyaranlar (görsel, işitsel, koku, somatik) ör: yılan, siren, kuvvetli kokular, bilinmeyen bir cisimle temas, ARAS'ı aktive eder ve kişide bir alarm (uyanıklılık) durumu oluşturur. Sabahları alarm saatinin sesine veya sokaktan gelen yüksek bir sese veya kahve kokusuna uyanırız. Tersine bu sistem yeterince uyarılmadığında örneğin karanlık, sessiz bir odada otururken uyuklamaya neden olabilir.

ARAS patolojileri

ARAS'ın kortikal değişiklikleri modüle etme konusundaki önemi göz önüne alındığında, ARAS bozuklukları uyku-uyanma döngüleri ve uyarı bozukluklarında değişikliğe neden olmaktadır.[13] ARAS'ın bazı patolojileri yaşa atfedilebilir çünkü ilerleyen yıllarla ARAS'ın reaktivitesinde genel bir düşüş görülmektedir. Özellikle, aşağıdaki rahatsızlıklarda ARAS'ın bozulması söz konusudur:

Narkolepsi: PPT/LDT çekirdeği boyunca oluşan lezyonlar, narkolepsi ile ilişkilidir.[14] Pedinkulopontin çekirdekte belirgin bir down regülasyon ve bu bozukluğun sonucu olarak aşırı gündüz uykusuzluğunu teşvik eden oreksin peptidleri kaybı vardır.[15]

Şizofreni: Şizofreni hastalarında PPAS nöron sayısı ve ARAS'ın kolinerjik nöronlarını modüle etmekte olan NO sinyalinin bozulması önemli bir artışa (>%60) sahiptir.[16]

Travma sonrası stres bozukluğu, Parkinson hastalığı, REM davranış bozukluğu: Bu sendromlu hastalar, lokus corelous (LC) nöronlarının sayısında belirgin bir değişime (>%50) sahiptir; bunun sonucu olarak, pedinkulopontin çekirdeğin disinhibisyonu artar.[13]

Progresif supranüklear felç (PSP): NO sinyalinin disfonksiyonu PSP'nin gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir.[16]

Depresyon, otizm, Alzheimer hastalığı, dikkat eksikliği bozukluğu: Bu bozuklukların her birinde ARAS'ın kesin rolü henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte, uyarılma ve uyku-uyanıklığı döngüsünün düzenlenmesinde bozukluklar ortaya koyan herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığın ARAS'ın bazı unsurlarında buna benzer bir düzensizlik olması beklenmektedir.

Retiküler formasyona zarar vermek, geri dönüşsüz komaya neden olabilir.

Alışkanlık

Bu, beynin başkalarına duyarlı kalırken, tekrar eden, anlamsız uyaranları göz ardı etmeyi öğrendiği bir süreçtir.Bunun güzel bir örneği, büyük bir şehirde yüksek trafikle uyuyabilen, ancak bir alarm sesi veya ağlayan bebek yüzünden derhal uyanmış bir kişidir. Serebral korteksin aktivitesini modüle eden retiküler formasyon çekirdeği, retiküler aktive edici sistemin bir parçasıdır.[17,18]

Endokrin sisteme etkisi

Retiküler formasyon hipotalamik çekirdekler aracılığı ile releasing ve releasing inhibitör faktörlerin salgılanması ve salınımını etkileyerek hipofiz bezinin aktivitesini denetleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Augustine JR (2016). "Chapter 9: The Reticular Formation". Human Neuroanatomy (2nd ed.). John Wiley & Sons. pp. 141-153. ISBN 978111907 3994. Retrieved 4 September 2017.
2. Chapter 9-Reticular Formation: Eye Movements, Gaze and Blinks,Anja K.E. Horn1, Christopher Adamczyk2
3. The Brain From Top To Bottom". Thebrain.mcgill.ca. Retrieved 2016-04-28.
4. Liddell, H.G. & Scott, R. (1940). A Greek-English Lexicon. revised and augmented throughout by Sir Henry Stuart Jones. with the assistance of. Roderick McKenzie. Oxford: Clarendon Press.
5. George J. Siegel, ed. (1999). "Understanding the neuroanatomical organization of serotonergic cells in brain provides insight into the functions of this neurotransmitter". Basic Neurochemistry. Bernard W. Agranoff, Stephen K. Fisher, R. Wayne Albers, Michael D. Uhler (Sixth ed.). Lippincott Williams and Wilkins. ISBN 0-397-51820-X. In 1964,
6. Briley, M; Moret, C (October 1993). "Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies". Clin Neuropharmacol. 16 (5): 387-400. doi:10.1097/00002826-199310000-00002. PMID 8221701
7. Taber E, Brodal A, Walberg F. The raphe nuclei of the brain stem in the cat I. Normal topography and cytoarchitecture and general discussion. J Comp Neurol. 1960;114:161-187. doi: 10.1002/cne.901140205. [PubMed] [Cross Ref]
8. Ter Horst, GJ et al. Projections from the rostral parvocellular reticular formation to pontine and medullary nuclei in the rat: involvement in autonomic regulation and orofacial motor control. Neuroscience. 1991;40(3):735-58.
9. Malenka RC, Nestler EJ, Hyman SE (2009). "Chapter 12: Sleep and Arousal". In Sydor A, Brown RY. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience (2nd ed.). New York, USA: McGraw-Hill Medical. p. 295.
10. 10-Tindall SC (1990). "Chapter 57: Level of Consciousness". In Walker HK, Hall WD, Hurst JW. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Butterworth Publishers. Retrieved 2008-07-04.
11. The Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy 5th ed by J Nolte chpt 11 pp. 262-290
12. Ruth, R. E., & Rosenfeld, J. P. (1977). "TONIC RETICULAR ACTIVATING SYSTEM-RELATIONSHIP TO AVERSIVE BRAIN-STIMULATION EFFECTS". Experimental Neurology. 57 (1): 41-56. doi:10.1016/0014-4886(77)90043-7. PMID 196879
13. GarciaRill, E. (1997). "Disorders of the reticular activating system". Medical Hypotheses. 49 (5): 379-387. doi:10.1016/S0306-9877(97)90083-9. PMID 9421802
14. Schwartz JR, Roth T (December 2008). "Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications". Curr Neuropharmacol. 6 (4): 367-78. doi:10.2174/157015908787386050. PMC 2701283. PMID 19587857
15. Burlet, S., Tyler, C. J., & Leonard, C. S. (2002). "Direct and indirect excitation of laterodorsal tegmental neurons by hypocretin/orexin peptides: Implications for wakefulness and narcolepsy". Journal of Neuroscience. 22 (7): 2862-2872. PMID 11923451
16. Vincent, S. R. (2000). "The ascending reticular activating system - from aminergic neurons to nitric oxide". Journal of Chemical Neuroanatomy. 18 (1-2): 23-30. doi:10.1016/S0891-0618(99)00048-4. PMID 10708916
17. "Anatomy of the Brain-Reticular Formation". Biology.about.com. 2015-07-07. Retrieved 2016-04-28.
18. Saladin, Kenneth S. Anatomy & Physiology the Unity of Form and Function. Dubuque: McGraw-Hill, 2009. Print.

43

Nöroonkolojik Cerrahide Ak Maddenin Önemi ve Fonksiyon Koruma Teknikleri

Atilla Yılmaz

Giriş

Memelilerin beyin yapısındaki neo-korteks lamellar mimarisi sebebiyle özellikle gelişimin erken dönemlerinde olmak üzere büyük oranda gelişmektedir. Özellikle çocukluktan erişkinliğe geçiş süreci boyunca lineer biçimde büyüdüğü belirtilen ak maddenin bu büyümesinin erkek adolesanlarda daha dik bir hızda olduğu ve bu durumun da testesteron ile ilişkili olabileceğini belirten çeşitli yayınlar mevcuttur.[1,2] Ak maddenin bu dönemdeki gelişimi gri maddenin gelişiminden daha hızlı gerçekleşmektedir.[1,3]

Her ne kadar en yüksek beyin gelişim oranının ve miyelinizasyonun yaşamın ilk iki yılı içinde olduğu belirtilse de[4,5] ak madde ve beynin diğer bölgelerindeki gelişim bu dönemden sonra da devam etmektedir. Öğrenmenin gri madde içerisindeki nöronlar arasındaki sinapsların sayısını arttırdığı bilinen bir gerçektir ancak özellikle çeşitli MR görüntüleme tekniklerinin hayatımıza girmesi ile yapılan çalışmalar kompleks görev gerektiren işlemlerin tekrarlanmasının ak maddenin yapısında bazı değişikliklere sebep olduğunu göstermiştir. 2009 yılında erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada okumayı öğrenmenin ak maddenin gerek yapısal, gerek anatomik organizasyon, gerek okuma ile ilgili kortikal bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantılarda belirgin değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir.[6] Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada ise profesyonel müzisyenlerin çalışma süreleri ile ak maddenin yapısal değişiklikleri arasında anlamlı uyum olduğu tespit edilmiş ve en büyük değişikliğin henüz miyelin kılıfının gelişmediği bölgelerde oluştuğu saptanmıştır.[7] Tseng ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında ise; ileri yaştaki atletler ile sedanter yaşama sahip insanların ak maddeleri Diffusion Tensor Imaging (DTI) MRI aracılığıyla karşılaştırıldığında, atletlerin ak madde yapısının bütünlüğünün daha gelişmiş olduğu ve lezyon tespit oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.[8]

Öğrenmenin miyelinsiz aksonlarda miyelinizasyonu sağladığına, zaten miyelinize aksonlarda ise miyelin kılıf kalınlığını arttırdığına dair bazı histolojik çalışmalar da mevcuttur.[9] Tian ve arkadaşları 2014 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında daha yoğun fiziksel aktivitelere sahip insanların özel-

likle medial temporal lob ve cingulate kortekslerindeki ak madde bütünlüğünün daha gelişmiş olduğu saptanmıştır.[10]

Kirpi gibi bazı böcekçillerin ak ve gri maddelerinin toplam miktarı beyin dokularının sadece %10 ila 20'sini oluştururken insan beyninde bu oran %80'lere ulaşmaktadır.[11-14] Ak madde ise tek başına insan beyninin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Frahm ve arkadaşlarının otopsi çalışmalarında elde ettikleri sonuçlara göre ak maddenin toplam hacminin yaklaşık 420 cm^3 olduğu bunun da total hacmin %42'sini oluşturduğu belirtilmiştir.[14] Nöroradyolojik çalışmalara göre ise ak maddenin erkeklerde 456 ± 48 cm^3 civarında kadınlarda ise 392 ± 42 cm^3 civarında seyrettiği tespit edilmiştir.[15]

Anatomisi

Gri maddenin içeriğini nöronal hücre gövdeleri ve onların dendritleri ayrıca aksonların lokal dalları, glial hücreler ve kan damarları oluştururken ak maddenin en yüksek miktardaki içeriğini %87 oran ile miyelinli ve miyelinsiz aksonlar oluşturmaktadır, dolayısıyla prensip olarak ak maddenin hacmi aksonların sayısı, çapı ve onları çevreleyen miyelin kılıfının kalınlığını yansıtmaktadır.[2] Bunun dışındaki %13'lük kısmı ise oligodendrositler ile astrositler oluşturmaktadır.[16] Miyelin yapısının bu bölgede oldukça yoğun olması iletişimin hızlı olmasını sağlamaktadır. Bir erişkinin beynindeki tüm aksonların oluşturduğu ağın uzunluk anlamında 176,000 km'ye ulaştığı belirtilmektedir.[17] Ak madde içeriğindeki bu yoğun miyelinize aksonal yapılardan ötürü bilişsel fonksiyonlar gibi hızlı işlem gerektiren görevlerde yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu sebeple ak maddeye frontal loblarda yoğun olarak rastlarız.

Aksonların görevleri arasında aksiyon potansiyelinin iletilmesinin yanı sıra biyolojik medyatörlerin ve besin maddelerinin hücre somaları ile sinapslar arasındaki transferi sürecinde bir tür nakil koridoru olarak görev yapması da sayılabilir.[18] Aksonlar bu sayede Glukoz, protein ve lipid gibi besin maddelerinin lokal enerji üretimi için distal sinapslara ve mitokondriye taşınmasını sağlarken, yanlış kodlanmış veya çökelmiş proteinlerin tasfiye edilmesi için akson terminallerinden somaya ters yönde taşınmasını sağlamaktadır.

Anatomik yerleşimine göre periventriküler ve derin olmak üzere iki ayrı grupta inceleyebileceğimiz[19] ak madde fiberlerinin, korteksle subkortikal bölge arasındaki iletişimi sağlamaktan ziyade çok farklı kortikal bölgeler arasındaki iletişimi sağladığı düşünülmektedir.[12,20] Ak maddenin iletişim sağlayan bu bağlantılarını 3 ayrı grupta değerlendirebiliriz[21-23];

1. Projeksiyon fiberleri: Serebral korteksi, beyinsapı, spinal kord, serebellum gibi subkortikal yapılara bağlayan yapılardır. Kortikospinal trakt bu yapı arasında sayılabilir.

2. Assosiyasyon fiberleri: Aynı hemisferdeki kortikal yapıları birbirine bağlayan yapılardır.

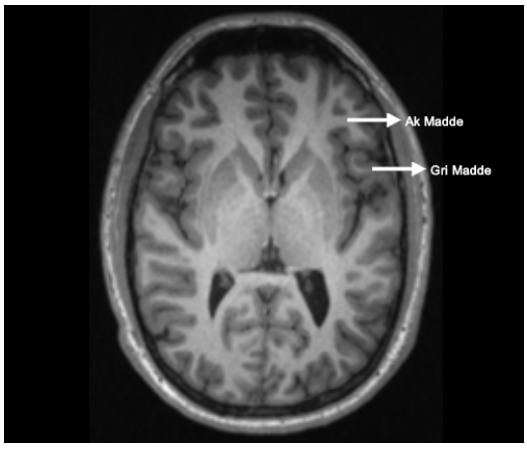
3. Komissural fiberler: Her iki hemisferdeki benzer yapıları birbirine bağlayan yapılar olup bu bağlantı yapıları arasında korpus kallosum sayılabilmektedir.

Bununla birlikte Broca alanı, Wernicke alanı, prefrontal korteks ve hipokamus gibi iyi bilinen tüm kortikal alanlar birbirleri ile ak madde sayesinde iletişim kurmaktadırlar. Dolayısıyla ak maddeyi şu şekilde tanımlayabiliriz; ak madde olmasaydı bireysel olarak oldukça iyi iş yapan bir grup insan birbiri ile hiçbir şekilde haberleşemezdi.

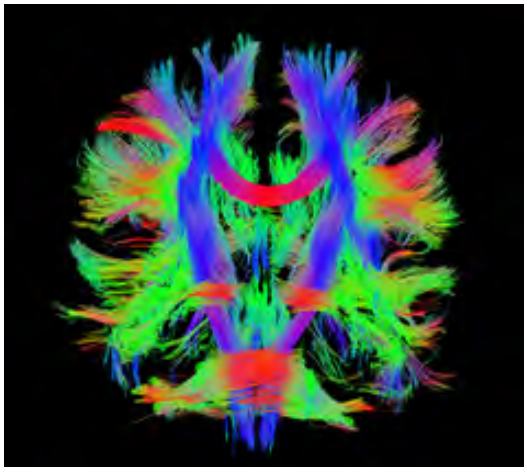
Radyolojisi

Her ne kadar ak madde ve gri madde arasındaki sıvı içeriği ve miyelin miktarları arasındaki belirgin farklılık bu iki yapının T1, T2 ve fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI sekanslarında kolaylıkla ayırt edilmesini sağlasa da[24] **(Şekil 1)**. Hücrenin dışına ve içine hareket eden sıvı moleküllerinin hareketini tespit eden Özel DTI sekansları ak madde ile ilgili olarak çok daha kullanışlı ve klinik olarak daha ayrıntılı bilgi vermektedir **(Şekil 2)**.[23,25,26] Sıvı moleküllerinin termal hareketinin değerlendirilmesini sağlayan Diffusion-weighted imaging (DWI) ise bildiğimiz üzere iskeminin hiperakut safhada saptanmasını sağlamaktadır.[27] DWI ak maddede gelişebilecek bu iskemik hadisenin 1 ila 4 gün arasındaki bir süre boyunca takip edilmesini sağlayabilmektedir.

Bu saydığımız MRI teknikleri dışında Diffusion kurtosis imaging, Magnetization transfer imaging, Magnetic resonance spectroscopy, Blood oxygen-level dependent functional MRI gibi teknikler de ak maddenin değerlendirilmesi için kullanılabilecek radyolojik tetkiklerdir.[28-32]



Şekil 1: T1 Ağırlıklı MRI kesitlerinde ak madde ve gri madde



Şekil 2: DTIMRI teknolojisi ile ak madde traktlarının görünümü

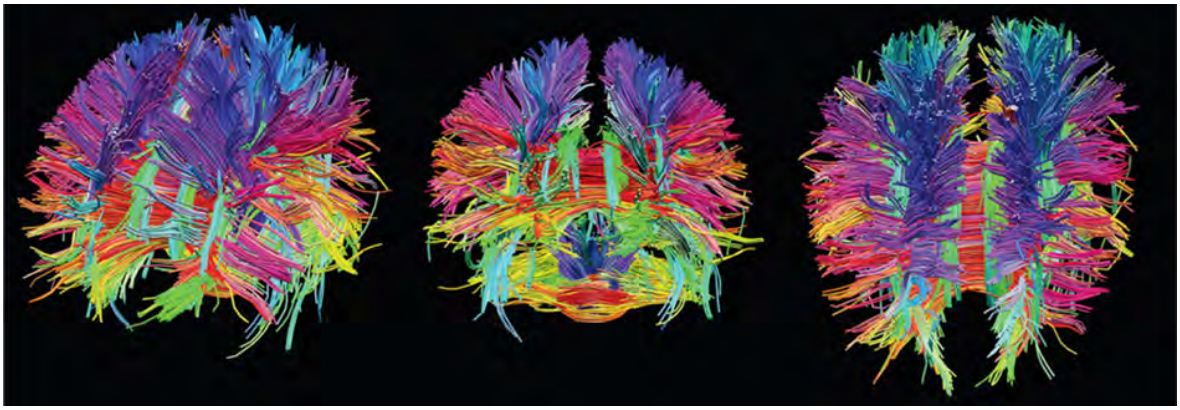
Klinik

Ak madde de gri madde gibi sürekli bir oksijen ve glukoz desteğine ihtiyaç duymaktadır. Ancak ak madde gri maddeden daha az miktarda bir kollateral sirkülasyon ağına sahip olup oksijen yetersizliğine, dolayısıyla hipoksiye daha fazla duyarlıdır. Bu sebeple başta iskemik hadiseler olmak üzere çeşitli patolojik durumlar ak maddede daha hızlı ve daha ağır hasarlara yol açmaktadırlar.[11]

Normal yapıya sahip bir ak maddenin yüksek bilişsel kabiliyet ile korele olduğu kabul edilen bir gerçeklik olup, bunu destekler şekilde bazal ganglialarda sessiz laküner infarkta sahip bireylerin normal bireylere göre daha düşük bilişsel fonksiyonlara sahip olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.[33,34] Bunun yanında özellikle frontal ve temporal lob bölgelerinde meydana gelebilecek patolojilerin depresif bulgulara sebep olacağını, unsinat fasikulus ve superior longitudinal fasikulus başta olmak üzere çeşitli ak madde traktlarındaki bazı hasarlanmaların da depresyona sebep olabileceğini belirten çeşitli yayınlar mevcuttur.[35] Özellikle IQ testleri sonuçlarının ve bir takım psikiyatrik durumların ak maddede ki patolojiler ile yakından alakalı olabileceğinin belirtildiği çeşitli yayınlar da mevcuttur.[36-38] Bu psikiyatrik durumlar arasında başta Alzheimer olmak üzere şizofreni ve otizm sayılabilmektedir.[39-42] Bunların yanında başta kortikospinal trakt olmak üzere çeşitli motor ve sensorial traktuslarda gelişebilecek hasarlar birçok duysal ve/veya motor defisitlere de sebep olabilecektir.

Cerrahide koruma teknikleri

Nöroonkolojik girişim planlayan bir cerrahın amacı; bir yandan önemli yapıların korunmasını sağlarken bir yandan da tümörün en yüksek miktarda rezeksiyonunu gerçekleştirmek olmalıdır. Gerek bilişsel fonksiyonlardaki görevi, gerek başta demans depresyon ve şizofreni olmak üzere çeşitli psikiyatrik hadiselerdeki önemi, gerek motor ve duysal yolaklardaki bağlantı görevleri olmak üzere birçok önemli göreve sahip bu yapının cerrahi sırasında korunması ve oluşabilecek hasarların minimuma indirilmesi cerrahın en önemli amaçlarından biri olmalıdır.[43] DTI traktografi daha önce bahsettiğimiz üzere ak maddenin traktlarının ameliyat öncesinde 3 boyutlu olarak değerlendirilebileceği bu anlamda oldukça faydalı radyolojik bir tetkiktir **(Şekil 3)**.[44]



Şekil 3: DTI Traktografide ak madde traktlarının görünümü[44]

Hastanın bireysel olarak mevcut trakt yapısının ameliyat öncesinde değerlendirilmesi cerrahın patolojiye ulaşması için izleyeceği yol ve patolojiye müdahale sırasında ne kadar agresif olunabileceği ile ilgili oldukça faydalı bilgiler verecektir. Bunun yanında endoskopik cerrahi bazı uygun intra aksiyel derin yerleşimli kitlelere müdahale için kullanılabilen ve beyin cerrahisindeki kullanım alanı gittikçe genişleyen minimal invazif bir metdoddur.[45] Bu teknolojik tetkik ve girişim alternatiflerine ek olarak son yıllarda ameliyathane ortamımıza daha çok giren nöronavigasyon teknikleri de hedefe daha spesifik ve daha minimal girişimlerin gerçekleştirilmesini sağlamaktadır.

Garcia ve arkadaşları 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında; Nöroendoskopik yöntemle cerrahi uygulayacakları olgularda, operasyon öncesinde yapılacak DTI traktogtafinin nöroendoskopta izlenecek rotanın tespitindeki etkisi ve faydasını değerlendirmeye çalışmışlardır. Garcia ve ark. bu çalışmaları sırasında seçilecek rotanın değerlendirilmesi için sanal endoskop yazılımından da destek almış ve hangi rotada daha az ak madde hasarına sebep olacaklarını tespit etmeye çalışmışlardır. Sonuç olarak bazı olgularda endoskopik girişimlerde standart olarak kullanılan Koher noktası dışında daha farklı noktaların ak maddenin korunması açısından daha faydalı olacağı dolayısıyla her hasta ve her lezyon için bu gibi teknolojik yöntemlerle girişime özel bir rota izlemenin ak maddenin korunması konusunda oldukça önemli olacağını belirtmişlerdir.[45]

Ak maddenin cerrahi girişim sırasında korunabilmesi için başvurulabilecek bir diğer yöntem ise DTI Traktografi verilerinin görüntü rehberli nöronavigasyon sisteminde kullanılmasıdır.[46,47] Nöronavigasyon sırasında traktografi verilerinden faydalanılması ak madde de en az hasara sebep olacak rotanın bulunması konusunda oldukça faydalı olacaktır.[48,49] Fakat cerrahi işlem sırasında gerek duranın açılmasını takiben gelişen BOS kaçağı sebebiyle gerek tümör eksizyonu sebebiyle beyin yapıları değişen miktarlarda yer değiştireceğinden navigasyon verilerinin rehberliğinin geçerliliğini yitireceği unutulmamalıdır.[50] Bu durumun önüne geçilmesi için intraoperatif DTI MRI çekiminin yapılması ve yeni verilerin sisteme yüklenmesi önerilmektedir. Bu sayede preoperatif ve intraoperatif olarak elde edilen DTI MRI görüntülerinin birleştirilmesi ak maddede oluşan yapısal değişikliklerin ve yer değiştirmelerin değerlendirilmesi açısından oldukça faydalı olacaktır.[50,51]

DTI MRI traktografi her ne kadar oldukça kullanışlı bir yöntem olarak görülse de bazı sınırlamaları mevcuttur. Bunların arasında; özellikle yüksek vazojenik ödeme sahip kitlelerin sıvı içerikleri sebebiyle DTI görüntülerini bozabilmeleri[52] ve bazı tümör tiplerinin ak maddeyi infiltre edebilmesi sayılabilir. Bu gibi durumlar traktografinin vereceği faydayı kısıtlayabilmektedir. Son olarak yanlış negatif traktografi hatalarının da olabileceği bu durumun da aslında mevcut olan bir traktın olmadığı izlenimini yaratarak komplikasyon oranını arttırabileceği unutulmamalıdır.[53]

DTI traktografi verilerinin nöronavigasyon sistemlerinin yanında stereotaktik çerçeve aracılığıyla yapılacak cerrahi girişimlerde de kullanılabileceği bilinmelidir.

Sonuç

Ak madde, başta impuls iletiminin sağlanması olmak üzere özellikle kompleks beceri veya yüksek seviye bilişsel fonksiyon gerektiren uygulamaların öğrenilmesi ve bir çok kortikal bölge arasında hızlı iletişim gerektirecek işlemlerin gerçekleştirilmesi için olmazsa olmaz bir yapıdır. Bu durumlar ak maddede oluşabilecek hasarların hem motor hem duysal hem de bilişsel patolojilere sebep olabileceğinin çok şaşırtıcı olmaması gerektiğini göstermektedir. Tüm bu gerçeklikler ak maddenin önemini ve çeşitli cerrah girişimler sırasında korunmasının ne kadar önemli olduğunu tüm çıplaklığıyla ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Perrin JS, Herve PY, Leonard G, et al. Growth of white matter in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor. J Neurosci. Sep 17 2008;28(38):9519-9524.
2. Paus T, Pesaresi M, French L. White matter as a transport system. Neuroscience. Sep 12 2014;276:117-125.
3. Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. Neuroimage. Jul 15 2007;36(4):1065-1073.
4. Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. J Neurosci. Nov 19 2008;28(47):12176-12182.
5. Dean DC, O'Muircheartaigh J, Dirks H, et al. Mapping an index of the myelin g-ratio in infants using magnetic resonance imaging. NeuroImage. 2016/05/15/ 2016;132:225-237.
6. Carreiras M, Seghier ML, Baquero S, et al. An anatomical signature for literacy. Nature. Oct 15 2009;461(7266):983-986.
7. Ullen F. Is activity regulation of late myelination a plastic mechanism in the human nervous system? Neuron glia biology. May 2009;5(1-2):29-34.
8. Tseng BY, Gundapuneedi T, Khan MA, et al. White matter integrity in physically fit older adults. Neuroimage. Nov 15 2013;82:510-516.
9. Quallo MM, Price CJ, Ueno K, et al. Gray and white matter changes associated with tool-use learning in macaque monkeys. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Oct 27 2009;106(43):18379-18384.
10. Tian Q, Erickson KI, Simonsick EM, et al. Physical activity predicts microstructural integrity in memory-related networks in very old adults. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. Oct 2014;69(10):1284-1290.
11. Wang Y, Liu G, Hong D, Chen F, Ji X, Cao G. White matter injury in ischemic stroke. Prog Neurobiol. Jun 2016;141:45-60.
12. Zhang K, Sejnowski TJ. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. May 9 2000;97(10):5621-5626.
13. Balter M. Evolution. Are human brains still evolving? Brain genes show signs of selection. Science. Sep 9 2005;309(5741):1662-1663.
14. Frahm HD, Stephan H, Stephan M. Comparison of brain structure volumes in Insectivora and Primates. I. Neocortex. Journal fur Hirnforschung. 1982;23(4):375-389.
15. Pausova Z, Paus T, Abrahamowicz M, et al. Genes, maternal smoking, and the offspring brain and body during adolescence: design of the Saguenay Youth Study. Hum Brain Mapp. Jun 2007;28(6):502-518.
16. Wang SS, Shultz JR, Burish MJ, et al. Functional trade-offs in white matter axonal scaling. J Neurosci. Apr 9 2008;28(15):4047-4056.
17. Marner L, Pakkenberg B. Total length of nerve fibers in prefrontal and global white matter of chronic schizophrenics. J Psychiatr Res. Nov-Dec 2003;37(6):539-547.
18. Alix JJ, Dolphin AC, Fern R. Vesicular apparatus, including functional calcium channels, are present in developing rodent optic nerve axons and are required for normal node of Ranvier formation. J Physiol. Sep 1 2008;586(17):4069-4089.
19. Scheltens P, Barkhof F, Valk J, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity. Brain. Jun 1992;115 (Pt 3):735-748.
20. Staff RT, Gemmell HG, Duff PM, et al. Texture analysis of divers' brains using 99Tcm-HMPAO SPET. Nucl Med Commun. Jun 1995;16(6):438-442.
21. Travill AA. The anatomical basis of clinical practice: an anatomy learning programme. Med Educ. Nov 1977;11(6):377-379.

22. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. Radiology. Jan 2004;230(1):77-87.
23. Wycoco V, Shroff M, Sudhakar S, Lee W. White matter anatomy: what the radiologist needs to know. Neuroimaging clinics of North America. May 2013;23(2):197-216.
24. Perrin JS, Leonard G, Perron M, et al. Sex differences in the growth of white matter during adolescence. Neuroimage. May 1 2009;45(4):1055-1066.
25. Gerrish AC, Thomas AG, Dineen RA. Brain white matter tracts: functional anatomy and clinical relevance. Semin Ultrasound CT MR. Oct 2014;35(5):432-444.
26. Gawne-Cain ML, Silver NC, Moseley IF, Miller DH. Fast FLAIR of the brain: the range of appearances in normal subjects and its application to quantification of white-matter disease. Neuroradiology. Apr 1997;39(4):243-249.
27. Oliveira-Filho J, Ay H, Schaefer PW, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging identifies the "clinically relevant" small-penetrator infarcts. Arch Neurol. Jul 2000;57(7):1009-1014.
28. Patel MJ, Boada FE, Price JC, et al. Association of small vessel ischemic white matter changes with BOLD fMRI imaging in the elderly. Psychiatry Res. Nov 30 2012;204(2-3):117-122.
29. Baird AA, Colvin MK, Vanhorn JD, Inati S, Gazzaniga MS. Functional connectivity: integrating behavioral, diffusion tensor imaging, and functional magnetic resonance imaging data sets. J Cogn Neurosci. Apr 2005;17(4):687-693.
30. Patel B, Markus HS. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society. Feb 2011;6(1):47-59.
31. Umesh Rudrapatna S, Wieloch T, Beirup K, et al. Can diffusion kurtosis imaging improve the sensitivity and specificity of detecting microstructural alterations in brain tissue chronically after experimental stroke? Comparisons with diffusion tensor imaging and histology. Neuroimage. Aug 15 2014;97:363-373.
32. Cheung JS, Wang E, Lo EH, Sun PZ. Stratification of heterogeneous diffusion MRI ischemic lesion with kurtosis imaging: evaluation of mean diffusion and kurtosis MRI mismatch in an animal model of transient focal ischemia. Stroke. Aug 2012;43(8):2252-2254.
33. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society. Jan 2013;8(1):38-45.
34. Tuladhar AM, Reid AT, Shumskaya E, et al. Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition. Stroke. Feb 2015;46(2):425-432.
35. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. Mol Psychiatry. Sep 2013;18(9):963-974.
36. Fields RD. Change in the Brain's White Matter. Science. 2010;330(6005):768-769.
37. Lawrence JJ. Cholinergic control of GABA release: emerging parallels between neocortex and hippocampus. Trends Neurosci. Jul 2008;31(7):317-327.
38. Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK. Cognitive functions correlate with white matter architecture in a normal pediatric population: a diffusion tensor MRI study. Hum Brain Mapp. Oct 2005;26(2):139-147.
39. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. Biol Psychiatry. Feb 1 2004;55(3):323-326.
40. de la Monte SM, Wells SE, Hedley-Whyte T, Growdon JH. Neuropathological distinction between Parkinson's dementia and Parkinson's plus Alzheimer's disease. Annals of neurology. Sep 1989;26(3):309-320.
41. Englund E, Brun A, Alling C. White matter changes in dementia of Alzheimer's type. Biochemical and neuropathological correlates. Brain. Dec 1988;111 (Pt 6):1425-1439.
42. Balak N, Balkuv E, Karadag A, et al. Mammillothalamic and Mammillotegmental Tracts as New Targets for Dementia and Epilepsy Treatment. World neurosurgery. Feb 2018;110:133-144.
43. Robert L, Galloway J. Image-Guided Neurosurgery. In: Golby AJ, ed: Elsevier Science & Technology Books; 2015.
44. Thomason ME, Thompson PM. Diffusion imaging, white matter, and psychopathology. Annual review of clinical psychology. 2011;7:63-85.
45. Garcia S, Rincon-Torroella J, Benet A, Oleaga L, Gonzalez Sanchez JJ. Assessment of White Matter Transgression During Neuroendoscopic Procedures Using Diffusion Tensor Image Fiber Tracking. World neurosurgery. Mar 2017;99:232-240.
46. Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R. Implementation of fiber tract navigation. Neurosurgery. Apr 2006;58(4 Suppl 2):ONS-292-303; discussion ONS-303-294.
47. Coenen VA, Krings T, Mayfrank L, et al. Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. Neurosurgery. Jul 2001;49(1):86-92; discussion 92-83.
48. Mori S, Frederiksen K, van Zijl PCM, et al. Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. Annals of neurology. 2002;51(3):377-380.
49. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA. White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? NeuroImage. 2003/11/01/ 2003;20(3):1601-1608.
50. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, et al. Intraoperative Diffusion-Tensor MR Imaging: Shifting of White Matter Tracts during Neurosurgical Procedures-Initial Experience. Radiology. 2005/01/01 2005;234(1):218-225.
51. Mamata Y, Mamata H, Nabavi A, et al. Intraoperative diffusion imaging on a 0.5 Tesla interventional scanner. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2001;13(1):115-119.
52. Min Z-g, Niu C, Rana N, Ji H-m, Zhang M. Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoral edema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0T MRI. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2013/08/01/ 2013;115(8):1366-1370.
53. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, et al. Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. NeuroImage. 2005/04/01/ 2005;25(2):424-429.

44

Unsinat Fasikül

Ş. Serhat Baydın, Hüseyin Kurt

Uzun assosiyasyon lif demetlerinden biridir. İnsular subkorteksin kaldırılması ekstrem kapsül beyaz liflerinin ve limen insula seviyesinde unsinat ve inferior frontooksipital fasikül liflerinin görülmesini sağlar. İnferior fronto oksipital fasikük (İFOF) üstte ve lateralde, unsinat fasikül iç ve medialde yerleşir. İFOF ve unsinat fasikül lifleri posteriorda ekstrem kapsüle katılırlar. Frontalde ve limen insula düzeyinde İFOF unsinat fasiküle göre daha lateralde yerleşir. İFOF limen insulayı geçtikten sonra posteriorda inferior longutidunal fasikül (İLF) medialinde sagittal stratum liflerine karışır. Ekstrem kapsül insular korteks ve klaustrum arasında yer alan lif grubudur. Limen insulanın anterior-superiorunda unsinat fasikül bulunur.[1-4]

Unsinat fasikül temporal kökün anterior kısmını oluşturur. Unsinat fasikül lifleri kaldırıldığı zaman gri cevher görülür. Bu gri cevher adaları unsinat fasikülün superior ve posteriorunda ventral klaustrumu oluşturur. Unsinat fasikülün medialinde eksternal kapsülün ventral kısmi ve inferomedialinde amigdaloid nükleusa karışan ventral klaustrumun gri cevheri bulunur.[1-4]

Unsinat fasikül, eksternal kapsülün temporal stemden geçen en anterior yerleşimli lif demetidir. Limen insulanın altından kanca şeklinde dönüş yaparak, temporal pol ve lateral temporal korteksin anterior kısmı ile orbitofrontal korteks arasında bağlantı kurar.[5]

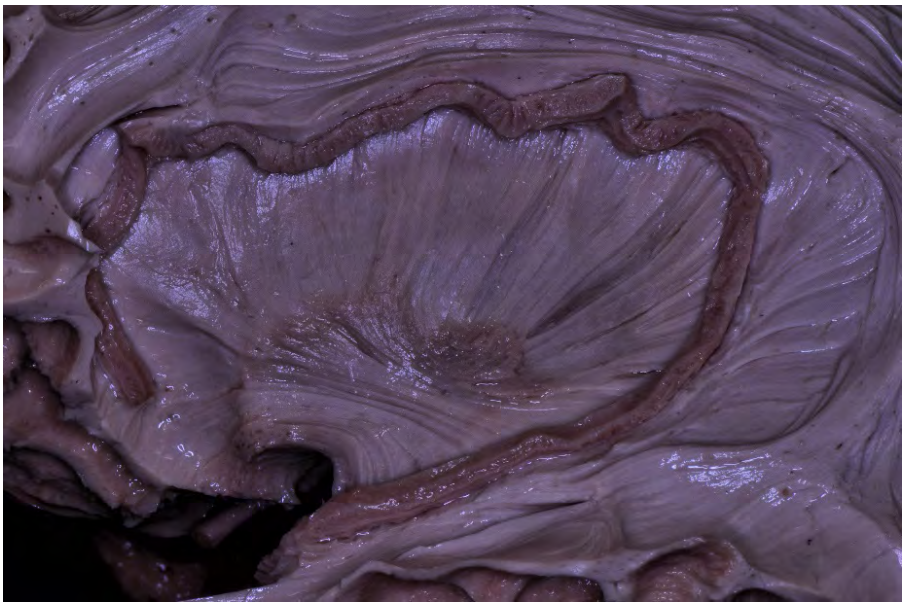
Unsinat fasikül temporal, frontal ve insüler segment olarak 3 kısımda incelenir. Temporal segment; temporal hornun önünde, amigdala hizasından limen insulaya geçiş yapar. İnsüler segment; limen insula düzeyinde lentiform nükleus ve İFOF altında kanca şeklinde uzanır. Frontal segment ise yelpaze şeklinde anteriora frontoorbital bölgeye uzanır.[1-4]

Unsinat fasikül; amigdalanın kortikal nükleusu, unkus ve subkallozal bölgeyi birleştirir. Postravmatik retrograd amneziden unsinat fasikül sorumludur.[6]

Unsinat fasikül anterior temporal lobektomi yapılan hastalarda obje isimlendirmesindeki bozukluğun sebebidir.[7,8] Unsinat fasikülün insan yüzlerinin, tanınan objelerin ve duyguların hatırlanmasında fonksiyonu vardır.[7,8]

Anteromedial temporal lobektomi; temporal boynuza lateralden ulaşımda, unsinat fasikül liflerinin kesilmesine ve İLF ile meyer halkasının harabiyetine sebep olabilir.[9,10]

Epilepsi cerrahisinde wieser epilepsi hastalarında nöbet kontrolü için unsinat fasikülün kesilmesinin daha iyi sonuçları olduğunu belirtmiştir.[11,12] Hori ise epilepsi cerrahisinde unsinat fasikülün korunması ile vizüel hafızanın ve nöbet kontrolünün daha iyi olduğunu belirtmiştir.[13,14]



Şekil 1: Sol hemisfer lateral yüzeyden, mediale doğru, ak madde lif diseksiyonu sonrasında İFOF ve unsinat fasikül yerleşimi ve yayılımı.

KAYNAKLAR

1. Spencer DD, Spencer SS: Surgery for epilepsy. Neurol Clin 3:313-330, 1985.
2. Stedman's Medical Dictionary. 25th ed. Baltimore: Williams &Wilkins, 1990
3. Tanriover N, Rhoton AL Jr, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A: Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. J Neurosurg 100:891-922, 2004.
4. Ebeling U, von Cramon D. Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts. Acta Neurochir (Wien);115: 143-148, 1992
5. Kucukyuruk B, Richardson RM, Wen HT, Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the temporal lobe and its implications on temporal lobe epilepsy surgery. Epilepsy Res Treat 2012:769825, 2012)
6. Levine B, Black SE, Cabeza R, et al. Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. Brain 1998;121(pt 10): 1951-1973
7. Lu LH, Crosson B, Nadeau SE, et al. Category-specific naming deficits for objects and actions: semantic attribute and grammatical role hypotheses. Neuropsychologia;40(9):1608-1621,2002
8. Papagno C, Miracapillo C, Casarotti A, Romero Lauro LJ, Castellano A, Falini A, Casaceli G, Fava E, Bello L: What is the role of the uncinate fasciculus? Surgical removal and proper name retrieval. Brain 134:405-414, 2011)
9. Barton JJ, Hefter R, Chang B, Schomer D, Drislane F: The field defects of anterior temporal lobectomy: A quantitative reassessment of Meyer's loop. Brain 128:2123-2133, 2005
10. Spencer DD, Spencer SS: Surgery for epilepsy. Neurol Clin 3:313-330, 1985.
11. Wieser HG, Yasargil MG: Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. Surg Neurol 17:445-457, 1982
12. Wieser HG: Selective amygdalohippocampectomy: Indications, investigative technique and results. Adv Tech Stand Neurosurg 13:39-133, 1986.
13. Hori T, Yamane F, Ochiai T, Kondo S, Shimizu S, Ishii K, Miyata H: Selective subtemporal amygdalohippocampectomy for refractory temporal lobe epilepsy: Operative and neuropsychological outcomes. J Neurosurg 106:134-141, 2007.
14. Hori T, Tabuchi S, Kurosaki M, Kondo S, Takenobu A, Watanabe T: Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy. Neurosurgery 33:50-56; discussion 56-57, 1993

45

Superior Longitudinal Fasikül

Abdullah Emre Taçyıldız, Abuzer Güngör

Tarihçe

Superior longutidunal fasikül ve arkuat fasikül isimlendirmesinde uzun zamandan beri karışıklıklar olmuştur.[1] Bununla birlikte SLF-AF sistemi ilk tanımlanan assosiasyon yollarından biridir. 200 yıldan fazla olmakla beraber en çok üzerinde durulan ve tartışılan lif demetidir.[2,3]

Reil kaba diseksiyon tekniği ile SLF-AF sistemini ilk olarak 1809'da ortaya koyuyor. Önden arkaya ilerleyen ve silvian fissürün arka duvarında ark yaparak yayılan lif demetlerini rapor ediyor (Reil 1809d, 1).

Daha sonra alman fizyolog Burdach Reil'in gözlemlerini kabul ediyor ve daha geniş kapsamlı bir açıklama getiriyor. SLF-AF sisteminin temporal loptan arkaya ve superiora ilerlediğini, oksipital loptan geçerek ve silvian fissürde bir kavis yaparak paryetal lob ve frontal lobtan geçtiğini belirtiyor.[1,2]

Daha sonra Mayo (1827), Arnold (1838), Foville (1844), Wernicke (1897) tarafından aynı bulgular saptanıyor. Bu antite geniş kabul görüyor.[4]

Alman psikiatrist ve nöroanatomist Karl Wernicke (*1848-1905*) ise SLF/AF kompleksini dil yollarındaki ana bağlantı olarak gündeme getirmiştir.[71] Wernicke'nin ünlü hipotezine göre dil frontal ve temporal bölgeler arasında psişik refleks arkının bütünlüğüne dayanmaktadır. Buna rağmen SLF/AF kompleksi Wernicke'nin orijinal anatomik modelinde yer almıyordu. Wernicke (1874) temporal ve frontal dil bölgelerinin insulanın korteksinden uzanan eksternal kapsül içinden geçen liflerle bağlandığını düşünmüştü.[4]

Dejerine (1895) SLF-AF sisteminin daha detaylı anatomisini açıklıyor. Hemisferin dış yüzeyinde olduğunu belirtiyor. Silvian operkulumda olduğunu belirtiyor. Curve yaparak cingulum ve uncinate fasiküle benzediğini ifade ediyor. Paryetal operkulumda, fasikülün kompakt bir yapı aldığını yüzeyel ve inferior liflerinin insulanın supramarjinal sulkusuna vardığını belirtiyor. Korona radiata liflerinin lateral yüzeyini kaplıyor. Silvian fissürün arka kenarinde lifleri curve yapıyor. Yüzeyel lifleri rostrale

ilerliyor ve uncinat fasikülün lateral yüzünü kaplıyor. Diğer lifleri temporal bölgede sonlanıyor. En derin lifleri supramarjinal girus ve angular girusa ilerler.[5]

Obersteiner 1899'da sistemin ana hatlarını açıklıyor. İnferior ve middle frontal kıvrımlarda, okspital lopta ve ark yaparak temporal lopta seyrettiğini belirtiyor (1896, translated by Leonard Hill).

İlk kez 1897 yılında Zürih Üniversitesinden nöropatolog Constantin von Monakow (*1853-1930*) motor ve sensoriyel afazi ile SLF/AF kompleksi arasındaki bağlantıya dikkat çekmiştir.[6] Monakow'un çalışmaları bu konuda bir mihenk taşı olmuştur.

Yine Lewels Franklin Barker superior longutidunal fasikülü tanımlıyor. Konuşma fonksiyonunun bağlantılarında önemli rolü olduğunu belirtiyor. (Barker, 1899, pp. 1063-1065).

Gordinier Superior longutidunal fasikül demeyi tercih ediyor. Frontal ve paryetal kıvrımlarda yer aldığını belirtiyor. SLF'nin supramarjinal girusun altında, aşağı ve geriye kurve yaptığını ve daha sonra ilerlediğini belirtiyor.

Ludwig and Klingler (1956), Gluhbegoviç and Williams (1980), Türe (2010) daha ileri tekniklerle çalışıyor.

SLF- AF sisteminin diagramı 20. yüzyılın sonlarında 21. yüzyılın başlarında gösterildi (Catani (2002), Cellerini (1997), Lazar (2003)).

Makris ve arkadaşları 2005 yılında SLF/AF segmentini 4 ayrı komponente ayırmaktadırlar. SLF 1, SLF 2,SLF 3, ve A.[7]

Juan C. Fernández-Miranda ve arkadaşları Superior Longutidunal Fasikülü Fronto-paryetal segment (horizontal), frontotemporal segment (arkuat), temporoparyetal segment (vertikal) olarak 3 alt gruba ayırıyor.[8]

Aynı zamanda da birçok traktografi çalışması da SLF'yi tek bir lif demeti olarak tanımlıyor. Net bir şekilde arkuat fasikülden ayrılamayacağını belirtiyor.[9,10,11,12,13,14]

SLF için özellikle 3 farklı dal tanımlanmıştır. SLF 1 (dorsal dal) superior paryetal lobül ve superior frontal lobu, SLF 2 (orta dal) intraparyetal sulkus ile inferior ve middle frontal girusları bağlar. SLF 3 ventral dal inferior paryetal lobül ve inferior frontal girusu bağlar. Bu anatomik olarak tespit edilen SLF dalları hem maymunlarda hem de insanlarda gösterilmiştir.[7,15,16]

Giriş

SLF frontoparyetal bir networktur. Frontoparyetal networkun fonksiyonları 2 kümede toplanabilir. Dorsal network spatial - motor bilginin işlenmesi, ventral network non-spatial-motor bilginin işlenmesinde görev alır.[17] Dorsal network SLF 1 ile çok yakın ilişkili, ventral network SLF 3 ile çok yakın ilişkilidir.[17] SLF 2 ise SLF 1 ve SLF 3 arasında multimodal, frontoparyetal dorsal ve ventral networkları bağlayan bir ağdır.[17]

Spatial-motor fonksiyonlar; saccades, voluntary oriented attention, mental imagery, motor sequence'dir. Bu fonksiyonlar SLF 1 ile ilgili yani dorsal network ile ilgilidir.[17]

Non spatial- motor fonksiyonlar ise; working memory, mirror neurons, semantic and phonologic processing, number manipulation, response inhibition, automotcally capture attention, decisin making ve emotion processing'dir. Bu fonksiyonlar SLF 3 yani ventral network ile ilgilidir.

Spatial motor küme superior paryetal lobülü superior frontal girusun arka kısmılarına bağlayan dorsal frontoparyetal network ile (SLF 1), non-spatial-motor küme inferior paryetal lobülü inferior frontal-middle frontal girusa bağlayan ventral fronta paryetal network (SLF 3) ile ilglidir.[17]

SLF 2 ise her iki küme ile yakından ilişkili bulunmuştur.[17] Yukarıda sayılan tüm aktivitelerde rolü bulunur.

Superior longutidunal fasikül frontal ve paryetal bölgeleri birbirine bağlayan bir assosiassyon lifidir. SLF 2 orta frontal girusun derininde , SLF 3 superior frontal girusun derinindedir. Fiber diseksiyon tekniği ile SLF 1-2 hemisferin lateral yüzeyinden diseke edilebilir. SLF 3 ise hemisferin medial yüzeyinden gösterilir. Superior longutidunal fasikülün 3 alt komponentinin en derinde olan SLF 3, en yüzeyde olanı SLF 1'dir.[18]

SLF 1 Anatomi-fonksiyon ve diğer özellikleri

SLF 1 medial posterior paryetal bölge (prekuneus)- superior paryetal bölge ile frontal lobtaki suplementer motor bölge, dorsal bölge 9, bölge 6 arasındadır.[7,19,20,21,22] SLF 1 superior paryetal lobül ve prekunesutan frontal bölgelere SLF 2 ve 3'ün bağlantılarına göre nispeten daha az bir bağlantı gösterir.[23] SLF 1 cingulumun hemen üzerinde kallozal liflerin medialindedir. SLF 1 superior frontal girusta yüzeyden ortalama 2.2 cm, paryetal, superior paryetal lobülde yüzeyden 3.5 cm derindedir. SLF 1 superior frontal girusun ve superior paryetal lobülün derininde seyreder. Koronal kesit alınacak olursa SLF 1 cingulumun üzerindedir.

SLF 1 Yüksek motor fonksiyonların düzenlenmesinde, somatosensoryal ve kinestetik bilginin taşınmasında, motor aktivitenin başlatılmasında rol oynar.[7,19,20,21,22] SLF 1, working memory, mirro neurons, semantic and phonologic processing, number manipulation, response inhibition, automatically capture attention, decisin making ve emotion processing fonksiyonları ile de bağlantılı bulunmuştur.[17]

SLF 1 yapılan DTI çalışmalarında da superior paryetal-medial paryetal bölgeden, suplemeter motor alam ve premotor alan arasında olduğu gösterildi.[7,24] Superior Longutidunal fasikül 1 için hemsiferler arasında fraksiyonel anizotropi, mean diffusitivity ve trakt volümleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı.[24] Suplementer motor alan ve premotor alan arasında bağlantılarda trakt quantity ve connectivity açısından anlamlı farklılık saptanmadı.[7] SLF 1'in dağılımı her iki hemisferde simetriktir. SLF 2 ve SLF 3 için bu durum daha farklıdır. Hemisferik asimetri gösterir.[16] Başka bir çalışmanın aksine sağ ve sol hemsiferlerin volümünde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (SLF 2 ve 3 için).[23]

SLF 1 lateral ventrikülün superiorununu, badisinin ve atriumun superiorundadır.[26] Ventriküler cerrahilerde özellikle posterior interhemisferik prekuneal yaklaşımda SLF 1 hasar görebilir.[26]

SLF 2 Anatomi-fonksiyon ve diğer özellikleri

SLF 2 orta frontal girusun ve inferior paryetal lobun derininde bulunur.[21] SLF 2 middle frontal girus ve angular girus arasındadır.[18] Sol hemisferde supramarjinal girus dorsal presantral girus ile bağlantıldır. Bu SLF 2 ile mümkün olmaktadır. Bu sağ hemisferde gözlenmemiştir.[23] Sol hemisferde supramarjinal girus caudal middle frontal girusla bağlantılıdır. Bu sağ hemisferde gözlenmemiştir. Burdan net bir şekilde sol SLF 2 sadece angular girustan değil supramarjinal girustan lif aldığı izlenmektedir.[23] SLF 2'nin arkuat fasikül ile yakın anatomik ilişkisi vardır. AF'nin frontal segmenti, SLF 2 ve 3 ile yakın ilişkilidir. Bu bölgede bunları ayırmak zordur.

İnsan kadavra çalışmalarında, non-human primat çalışmalarında, MRI ve DT- MRI ve traktografi çalışmalrına göre SLF 2'nin visuaspatial dikkat ve farkındalık görevi-okulamotor fonksiyonlarda görevleri vardır. Hem sağ hem sol hemisfer için bu fonksiyonu üstlenir. SLF 2 nin hasarlanması uzaysal çalışma hafızası ve dikkatte problemlere yol açar. Neglect sendroma, spatial hemineglecte yol açabilir. Gerstman Sendromuna yol açabilir.[7,16,18,21,27,28,29,30]

SLF 2 atriumun üst kenarının ve lateral ventrikülün badisinin yüzeyelindedir.[18] SLF 2 frontal horn, badi ve atriumun superolateralindedir.[26] Dalgalı seyir gösteren uzun bir assosiasyon lifidir.[18,26]

Ventrikülün posterior transkortikal yolla, posterior transtemporal yolla yapılan cerrahilerinde, anterior transkortikal yolla yapılan cerrahilerinde zarar görebilir. (Gungor A.)

Fiber traktografi çalışmalarına göre SLF 2 angular girusta başlar ve SLF 3 göre daha dorsaldedir.[23] AF'nin dorsal segmenti SLF 2 ile birlikte ve hemen ventralindedir.[18] AF'nin dorsal segmenti ve SLF 2 komşudur. SLF 2 angular girusun üst kısmında sonlanırken, AF angular girusun alt kısmına komşu-

dur. SLF 2 presantarl sulkus ve postsantral sulkusun orta seviyesinin derinindedir. Koronal kesitte SLF-2 AF'nin dorsal segmentinin dorsomedialindedir. (kaan) Lifleri dorsal bölge 6, 8, 9/46 ve 46'da sonlanır.[22] SLF 2 middle frontal girusta ortalama 2 cm derindedir. İnferior paryetal lobülde SLF 2 ortalama 2.2 mm derindedir.[18] Trakt volümleri SLF 2 için sağa eğilimlidir.[7] İstatiksel olarak bunun anlamlı olmadığını belirten çalışmalar vardır.[23]

SLF 2'nin volümü SLF 3'ün volümünün yaklaşık 2 katıdır. SLF 2 solda 18.9 sağda 19.9 cc'dir.[23] Başka bir çalışmanın aksine sağ ve sol hemsiferlerin volümünde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.[23] Sol SLF 2 ortalama 8.8 cm, sağ SLF 2 ortalama 8.7 cm.[23]

SLF 3 Anatomi-fonksiyon ve diğer özellikleri

İnferior paryetal girusun derininde izlenen SLF 3 frontoparyetal operkulumdadır. Pars operkülaris ve supramarjinal girusu birbirine bağlar.[18,21] Bölge 6, 44 ve 46 da sonlanır. SLF 3 en yüzeyel assosiasyon lifidir. Yüzeyden derinliği 1 cm'dir. AF'nin ventral segmenti SLF 3'ün medialindedir.[18] Fiber traktografi çalışmalarına göre de SLF 3 supramarjinal girusun derininde başlar.[23]

SLF 3'ün saccades, voluntary oriented attention, mental imagery, motor sequence fonksiyonları ile ilgili bağlantıları var.[17] SLF 3 dominant hemisferde dildeki artikülasyon görevi, non dominant hemisferde görsel-uzaysal dikkat, prosody ve müzik işleri ile ilgilidir.[7,16,20,30,31,32,33,34] Diskonnekt sendromu dizartri anartri ye yol açar. Hasarı spatial hemineglecte yol açabilir.[7,16,26,30,31,32,33,34]

SLF 3 lateral ventrikülün frontal horn ve badisinini superior 2/3'ünün lateralinde yer alır. SLF 2'nin inferior ve lateralindedir.[25]

Trakt volümleri SLF 3 için sağ hemsifere eğilimlidir.[16] İstatistiksel olarak bunun anlamlı olmadığını belirten çalışmalarda vardır. SLF 3 solda 8.5 sağda 10.1 cc'dir. SLF 2'nin volümü SLF 3'ün volümünün yaklaşık 2 katıdır.[23]

Sol SLF 3 ortalama 6 cm, sağ SLF 3 ortalama 7.9 cm uzunluğundadır.[23]

KAYNAKLAR

1. Jeremy D. Schmahmann, MD; Deepak N. Pandya, MD; Fiber Pathways of the Brain 2005
2. Burdach K: Vom baue und leben des gehirns und ručkenmarks. Leipzig: Dyk, 1819-1826.
3. Ludwig E, Klingler J:Atlas Cerebri Humani. Basel, S. Karger, 1956.)
4. Wernicke C. Der aphasische Symptomencomplex. Breslau: Cohen and Weigert, 1874. 17:1403-1406.
5. Dejerine J. Anatomie des centres nerveux. Rueff et Cie; Paris: 1895 6
6. Monakow von C Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde. J.F. Bergmann, Wiesbaden. 1914, 301-312.
7. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS Jr, Pandya DN: Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: Aquantitative, in vivo, DT-MRI study. Cereb Cortex, 2005, 15:854- 869.
8. Juan C. Fernández-Miranda, M.D., Albert L. Rhoton, Jr., M.D., Juan Álvarez-Linera, M.D., Yukinari Kakizawa, M.D., Ph.D. , Chanyoung Choi, M.D., Evandro P. de Oliveira, M.D. Three-Dımensıonal Mıcrosurgıcal And Tractographıc Anatomy Of Thewhıte Matter Of The Human Braın 2007 Neurosurgery
9. Broser PJ, Groeschel S, Hauser TK, Lidzba K, Wilke M (2012) Functional MRI- guided probabilistic tractography of cortico-cortical and cortico-subcortical language networks in children. NeuroImage 63:1561-1570
10. Agosta F, Galantucci S, Canu E, Cappa SF, Magnani G, Franceschi M, Falini A, Comi G, Filippi Mb(2013) Disruption of structural connectivity along the dorsal and ventral languagepathways in patients with nonfluent and semantic variant primary progressive aphasia: a DT MRI study and a literature review. Brain and language 127:157-166.
11. Myall NJ, Yeom KW, Yeatman JD, Gaman-Bean S, Feldman HM (2013) Case series: fractional anisotropy along the trajectory of selected white matter tracts in adolescents born preterm with ventricular dilation. Journal of child neurology 28:774-780.
12. Abhinav K, Pathak S, Richardson RM, Engh J, Gardner P, Yeh FC, Friedlander RM, Fernandez- Miranda JC (2014) Application of high-definition fiber tractography in the management of supratentorial cavernous malformations: a combined qualitative and quantitative approach. Neurosurgery 74:668-680; discussion 680-661.

13. Kamali A, Sair HI, Radmanesh A, Hasan KM (2014) Decoding the superior parietal lobule connections of the superior longitudinal fasciculus/ arcuate fasciculus in the human brain. Neuroscience 277:577-583.
14. Meyer L, Cunitz K, Obleser J, Friederici AD (2014) Sentence processing and verbal working memory in a white-matter-disconnection patient. Neuropsychologia 61:190-196
15. Petrides M, Pandya DN (1984) Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. The Journal of comparative neurology 228:105-116
16. Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Forkel SJ, Simmons A, Vergani F, Murphy DG, Catani M (2011a) A lateralized brain network for visuospatial attention. Nature neuroscience 14:1245-1246.
17. Valeria Parlatini, Joaquim Radua, Flavio Dell'Acqua, Anoushka Leslie, Andy Simmons, Declan G. Murphy, Marco Catani, Michel Thiebautde Schotten FUNCTIONAL SEGREGATION ANDINTEGRATION WITHIN FRONTO-PARIETAL NETWORKS
18. Kaan Yagmurlu, MD Alexander L. Vlasak ,Albert L. Rhoton Jr, MD Three-Dimensional Topographic Fiber Tract Anatomy of the Cerebrum
19. P.B. Cipolloni, D.N. Pandya, Cortical connections of the frontoparietal opercular

areas in the rhesus monkey, J. Comp. Neurol. 403 (1999) 431-458.

20. Petrides, D.N. Pandya, Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey, J. Comp. Neurol. 228 (1984) 105-116.
21. J.D. Schmahmann, D.N. Pandya, Fiber Pathways of the Brain, Oxford University Press, Oxford/New York, 2006, xviii, 654 pp.
22. J.D. Schmahmann, D.N. Pandya, R. Wang, G. Dai, H.E. D'Arceuil, A.J. de Crespigny, V.J. Wedeen, Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography, Brain 130 (2007) 630-653.
23. Xuhui Wang, Sudhir Pathak2 , Lucia Stefaneanu,Fang-Cheng Yeh, Shiting Li, Juan C. Fernandez-Miranda Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain Brain Struct Funct 2014
24. Sung Ho Jang, Ji Heon Hong The anatomical characteristics of superior longitudinal fasciculus I in human brain: Diffusion tensor tractography study Neuroscience Letters 506 (2012) 146- 148
25. Abuzer Güngör, MD,1 Serhat Baydin, MD,1 Erik H. Middlebrooks, MD,2,3 Necmettin Tanriover, MD,4 Cihan Isler, MD,4 and Albert L. Rhoton Jr., MD1 The white matter tracts of the cerebrum in ventricular surgery and hydrocephalus JNS 2015
26. Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. Science. 2005;309(5744):2226-2228.
27. Beis JM, Keller C, Morin N, Bartolomeo P, Bernati T, Chokron S, et al: Right spatial neglect after left hemisphere stroke: qualitative and quantitative study. Neurology 63:1600-1605, 2004
28. Chechlacz M, Rotshtein P, Hansen PC, Deb S, Riddoch MJ, Humphreys GW: The central role of the temporo-parietal junction and the superior longitudinal fasciculus in supporting multi-item competition: evidence from lesion-symptom mapping of extinction. Cortex 49:487-506, 2013
29. Mesulam MM: A cortical network for directed attention and unilateral neglect. Ann Neurol 10:309-325, 1981
30. Mandonnet E, Duffau H. Understanding entangled cerebral networks: a prerequisite for restoring brain function with brain-computer interfaces. Front Syst Neurosci. 2014;8:82.
31. Martino J, De Witt Hamer PC, Berger MS, et al. Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: a fiber dissection and DTI tractography study. Brain Struct Funct. 2013;218(1):105-121.
32. Schiff HB, Alexander MP, Naeser MA, Galaburda AM. Aphemia. Clinicalanatomic correlations. Arch Neurol. 1983;40(12):720-727.
33. Heilman KM, Watson RT. The disconnection apraxias. Cortex. 2008;44(8): 975-982.
34. Loui P, Alsop D, Schlaug G. Tone deafness: a new disconnection syndrome? J Neurosci. 2009;29(33):10215-10220.

46

İnferior Longitudinal Fasikül ve Sagittal Stratum

Ş. Serhat Baydın, Hüseyin Kurt

İnferior Longitudinal Fasikül (İLF) ilk defa 1822 yılında Burdach tarafından tanımlanmıştır. İLF, oksipital ve temporal lobların ak maddelerinde ilerleyen uzun bir bağlantı lif sistemidir ve oksipital lob ile temporal lob arasında çift yönlü bilgi iletir. Yol boyunca İLF üzerindeki lif demetleri oksipito-parietal ve temporal lobun ventral kısmında uzanırlar. Dikey ve yatay kollar içerirler. Oksipital-parietal bölgede İLF lifleri ak madde içerisinde dik olarak ilerlerler. Dikey kolda medial olarak ve lateral olarak parietal, oksipital ve temporal lobun yerel U lif sistemlerine bağlıdırlar. Oksipital-temporal lob birleşimine lateralden bakıldığında İLF fiberleri yön değiştirir, medyal ve lateral bileşenlere ayrılır. İnferotemporal bölge ve parahipokampal girusun ak maddesi içinde temporal lobun rostral-kaudal ekseni boyunca yatayda yol alır. Oksipital lobdan gelen liflere ek olarak, İLF'nin dikey kolu singulat girusun kaudal bölümünden inferior parietal lobülden ve superior temporal girustan gelen bazı lifleri de taşır. İLF tarafından iletilen bağlantılar karşılıklıdır. İLF superior temporal sulkusun alt yığınındaki ekstrastriat bölgelerden başlayarak preoksipital bölgeye, hipokampal girus ve inferotemporal korteks-lerden başlayarak preoksipital bölgeye, ayrıca kaudal inferior parietal lobüle geri döner. İLF'nin yatay kolu temporal lob içinde rostral olarak unsinat fasikülün başlangıç noktasına ve lateral genikulat nükleusa kadar devam eder.[1]

Maymunlarda İLF'nin anatomik özelliklerinin gösterilmesi ve bağladığı kortikal bölgeler İLF'nin olası fonksiyonel rollerini incelemek için bir bakış açısı sunmuştur. Maymunlarda yapılan İLF'nin varlığı ile uyumlu gözlemlerin sonuçları insanlarda manyetik rezonans traktografi kullanılarak yapılan gözlemlerle desteklenmiştir. Maymun örnekleri insan örneklerinde henüz belirlenemeyen mikroskobik bağlantıların detayları konusunda bilgi sağlamıştır. Oksipito-temporal görsel akış (ne yolağı), görsel olarak algılanan objenin tanınması ve tanımlanması ile alakalıyken bunun aksine oksipital-parietal dorsal görsel akış (nerede yolağı), görsel algının uzaysal konumunu bulmaya yöneliktir.[2-6]

Ventral akış (ne yolağı) algı sisteminin görsel alanının ve içindeki objelerin algısal betimlenmesini oluşturur. Buna karşın, dorsal akış (nerede yolağı), bu objelerin dahil olduğu görsel eylemleri kontrol etmeye olanak sağlar.[7]

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ventral temporal ve ventral oksipital kortekslerin cisim tanımlamadaki önemini göstermiştir. Bu bölgeleri bağlayan İLF, bu durumda cisimlerin tanımlanmasına, ayırt edilmesine ve tanınmasına olanak sağlamaktadır.[8,9]

İLF'nin inferotemporal kısmı daha çok cisim tanımlama süreciyle alakalıyken, parahipokampal girusa giden lifler, cisim ve yeri ilişkilendiren bellekte duyusal girdileri duyusal yaklaşımlar içinde ilişkilendirmede bölgenin rolüne yardımcı olur.[10,11]

Superior temporal sulkusun alt tarafına doğru giden İLF lifleri, kortikal bölgenin de devreye girdiği, görsel hareketin analizine katkıda bulunur.[12,13]

Parietal loba giden İLF lifleri görsel-uzaysal ve hareket analizini kolaylaştırmaya, ayrıca bu parietal bölgelerde tanımlanan dikkatle ilgili mekanizmalara yardımcı olur.[14,15]

İLF'nin bileşenleri merkezi görme ve bunu kapsayan görsel-uzaysal analiz arasında iletişim sağlar. İLF ayrıca oksipitotemporal bölgeleri görsel işleme akışının erken safhalarına bağlar. Böylelikle preoksipital bölgeler İLF kanalıyla görsel kortekse geri yönlendirilir. Parahipokampal girus ve amigdalayı da içine alan rostral temporal bölgeler İLF kanalıyla görsel algının erken safhalarına dahil olan görsel bölgelere geri yönlendirilir. İnferotemporal kortekslerden oksipital loba ve bu iki bölgeden amigdalaya olan geribildirim bağlantıları, dikkat, hafıza ve görsel eşlemede rol oynar.[16,17]

İLF'nin birçok bileşeni tarafından sunulan fonksiyonlarla alakalı olan hipotez inferotemporal, parahipokampal ve ventral parastriat kortekslerinde lezyonları olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Hayvanlarda ve insanlarda diskonneksiyon sendromlarını gösteren Geschwind görsel agnozi görülmesinin oksipito-temporal bağlantı kortekslerinin ve oksipital lobu temporal loba bağlayan lif sistemlerinin zarar gördüğüne dair bir belirti olduğunu belirtmiştir.[2]

Cisim tanımlama alanı içindeki fonksiyonel özelleşme, duygusal ve sosyal bilişsel yeteneklerden en önemlilerden biri olan yüz tanıma özelliği, ventral akış tarafından sağlanır. Yüzün algılanması birçok çift yönlü alanı içeren dağılmış sinir sistemi aracılığıyla yönetilir. Sistem iki ana bileşenle düzenlenir. Değişmeyen veya çekirdek kısım, bireyleri tanımada esastır ve ekstrastriat görsel bölgelere (inferior ve lateral oksipital korteks) ve fusiform girusu da içeren inferotemporal bölgelere ayrılmıştır. Değişken veya genişletilmiş sistem bakışı, surat ifadesini ve dudak hareketlerini algılayarak, yüzlerden anlam çıkartmak için çekirdek sistemle uyum içinde çalışır ve superior temporal sulkus içindeki korteksin yüze duyarlı bölgelerinde ve amigdalaya dağılmıştır. Bu nedenle algının sosyal/duygusal bileşeni fusiform bölge ve amigdalanında dahil olduğu rostral temporal yapılardaki limbik sistemle alakalı bölgelerden oksipital kortekse geribildirim gerektirir ve İLF bu yolağa hizmet eden önemli bir etmendir.[9-12]

Prosopagnozi, yüz tanıma yeteneğinin yitirilmesi, fusiform ve oksipital yüz bölgesini kapsayan oksipital bölgelerin çift yönlü lezyonları sonucu oluşur. Bu bölgeler ve superior temporal sulkus ve amigdala, İLF ile birbirine bağlanmıştır bu nedenle İLF yüz tanıma sistemiyle alakalı olan, dağılmış sinir sistemini oluşturan anatomik bölgeleri bağlayan, önemli bir ak madde yoludur.[18,21]

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda İLF ile aleksi arasında sıkı bağlantı tespit edilmiştir Sarubbo ve arkadaşları İLF'nin posterior yarısının mutlak okuma bozukluğuna neden olacağından rezeke edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır.[22]

İLF'nin bağlantı bölgelerini düşünürsek, oksipitalden aldığı görsel bilgiyi temporal kortekse taşır, burada temporopolar korteks ve amigdala ile limbik loba ve temporopolar korteksten unsinat fasikül ile prefrontal kortekse iletir. Güncel çalışmalar ışığında İLF'ye oksipito-temporal kortekslerdeki ventral görsel yolağın uzun bağlantı sistemi olarak bakılabilir.[1]

Sagittal struatum

Önceki araştırmalarda sagittal struatum (SS) ile şu anda bildiğimiz gerçek İLF bağlantı sistemi karıştırılmış olsa da tarihsel inceleme iki sistemide tanımaya olanak sağlamıştır: gerçek İLF ve SS.

1982'de Sachs, SS'u eksternal ve internal olmak üzere iki bölüme ayırmıştır. Serebral kortekse uzanan afferent liflerin eksternal segmentte (SSe) yol aldığını buna karşın serebral korteksteki efferent liflerin internal segment (SSi) içerisine yerleştiği sonucuna varmıştır. Sachs ayrıca "bağlantı liflerinin fasikülleri özellikle ilk ve ikinci temporal kıvrımda, oksipital lobdan başlayarak temporal lobda son bulur" demiş ve sagittal stratumun eksternal segmenti içerisinde inferior longitudinal demetin bulunduğuna inanmıştır. Yine Wernicke İLF'yi fark etmiş ve buna "oksipital lobun sagittal katmanı" adını vermiş olsada Charcot ve Ballet bu İLF'nin duyusal fasikülleri oksipital loba götürdüğü sonucuna varmıştır.[1]

Sagittal struatumu; Anterior komissür posterior (temporal) limbi, optik radyasyon (meyer halkası) ve frontooksipital fasikül lifleri oluşturur. Bu lifler medialden laterale doğru; optik radyasyon (Meyer halkası), anterior komissür lifleri ve frontooksipital fasikül olarak sıralanırlar.Temporalden oksipital dorsolateral bölgeye doğru uzanırlar.

Sagittal stratum içinde optik radyasyon lifleri, internal kapsülün posterioruna giden lifler ve dorsal eksternal kapsülü oluşturan klaustro-kortikal lifler yer alır.[6]

İLF İnferior temporal girus altında,temporal kutuptan başlayan ve oksipital loba doğru uzanan inferior frontooksipital fasikül ve sagittal struatumdan ayrı bir lif demetidir. İLF hem orta temporal girus üzerinde uzanan bitişik ve sıralı U-liflerinden hemde orta ve inferior temporal girus başlangıcından köken alan tek bir uzun lif demetinden oluşur. İLF oksipitotemporal bileşkede arkuat fasikülün posterior indirek segmentinin altından keskin bir dönüşle oksipital loba doğru yükselir. U-lifleri orta temporal girus altında temporal polden başlayıp dışbükey olarak arkaya doğru sagittal struatumun lateralinde dizilir. İLF'ye ait U-lifleri orta temporal girusta posteriora doğru seyreder ve posteriorda keskin dönüşle sagittal struatumu çaprazlayarak yukarıya oksipitale doğru yükselir. İLF'ye ait uzun lif demeti bitişik sıralı U-liflerinin inferiorunda yine sagittal struatum liflerinin inferolateralinde seyreder.

İnferior fronto oksipital fasikül frontal lobdan başlar, insular bölgenin yüzeyinden medialde klastrum ve inferiorunda unsinat fasikülün üzerinden geçerek posteriorda limen insulayı geçtikten sonra inferior longitudinal fasikülün medialinde sagittal struatum liflerine katılarak oksipital loba uzanır. İnferior longitudinal fasikül; arkuat fasiküle göre medialde, frontooksipital fasiküle göre lateralde yerleşir.

Şekil 1: Sağ hemisfer lateral yüzeyden, mediale doğru, ak madde lif diseksiyonu sonrasında sagittal stratum ve İLF'nin yerleşimi ve yayılımı.

KAYNAKLAR

1. Deepak.N. Pandya, Jeremy D.Schmahmann, Fiber pathways of the brain, Oxford University press,New York, 2006.
2. Catani M,Jones DK, Donato R, Ffytche DH. ,Occipito-temporal connections in the human brain.126(Pt 9):2093-107,2003
3. Boussaoud D, Desimone R, Ungerleider LG. Visual topography of area TEO in the macaque.306(4):554-75,1991
4. Mortimer Mishkin, Leslie G. Ungerleider, Kathleen A. Macko,Object vision and spatial vision: two cortical pathways, 414-417,1983
5. Ungerleider LG., Mishkin M Two cortical visual systems. In: Ingle et al (eds) Analysis of visual behavior. MIT Press, Cambridge, pp 549-586, 1982
6. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C: The Human Central Nervous System.Berlin, Springler-Verlag, 1988
7. Goodale ve Milner, Separate visual pathways for perception and action,1992
8. Haxby JV., Gobbini MI., Furey ML., Ishai A., Schouten JL., Pietrini P., Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex., 293(5539):2425-30.,2011
9. Ishai A., Ungerleider LG., Martin A., Haxby JV., The representation of objects in the human occipital and temporal cortex., 12 Suppl 2:35-51,2000
10. Malkova L., Mishkin M., One-trial memory for object-place associations after separate lesions of hippocampus and posterior parahippocampal region in the monkey., 23(5):1956-65.,2003
11. Murray EA., Bussey TJ., Hampton RR., Saksida LM., The parahippocampal region and object identification., 911:166-74.,2000
12. Geesaman BJ., Born RT., Andersen RA., Tootell RB., Maps of complex motion selectivity in the superior temporal cortex of the alert macaque monkey: a double-label 2-deoxyglucose study., 7(8):749-57.,1997
13. Logothetis NK., Schall JD., Neuronal correlates of subjective visual perception., 245(4919):761-3.,1989
14. Steinmetz MA, Motter BC, Duffy CJ,Mountcastle VB. Functional properties of parietal visual neurons: radial organization of directionalities within the visual field., Jan;7(1):177-91., J Neurosci.,1987
15. M. E. Goldberg,James Bısley,Keıth d. Powell,Jacquelıne Gottlıeb, Makoto Kusunokı ,Ann. N.Y. The Role of the Lateral Intraparietal Area of the Monkey in the Generation of Saccades and Visuospatial Attention, Acad. Sci. 956: 205-215 ,2002
16. Amaral DG., Price JL., Amygdalo-cortical projections in the monkey (Macaca fascicularis), 230(4):465-96.,1984
17. Bauman MD., Lavenex P., Mason WA., Capitanio JP., Amaral DG., The development of social behavior following neonatal amygdala lesions in rhesus monkeys., 16(8):1388-411.,2004
18. Damasio AR., Damasio H., Van Hoesen GW., Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms., 32(4):331-41.,1982
19. Rossion B., Caldara R., Seghier M., Schuller AM., Lazeyras F., Mayer E., A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing., 126(Pt 11):2381-95,2003
20. Joubert S., Felician O., Barbeau E., Sontheimer A., Barton JJ., Ceccaldi M., Poncet M., Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy., 126(Pt 11):2537-50,2003
21. Clarke S., Lindemann A., Maeder P., Borruat FX., Assal G., Face recognition and postero-inferior hemispheric lesions., 35(12):1555-63.,1997
22. Silvio Sarubbo, Alessandro De Benedictis, Stefano Merler, Emmanuel Mandonnet, Sergio Balbi, Enrico Granieri, Hugues Duffau. Towards a Functional Atlas of Human White Matter, Human Brain Mapping ,2015.

47

Orta Longitudinal Fasikül (MdLF)

Seçkin Aydın, Necmettin Tanrıöver

Ak maddenin uzun asosiasyon lif yolakları ilk kez 1822'de Burdach tarafından tanımlanmakla beraber ancak yirminci yüzyılın başında Dejerine (1901)'in diseksiyon ve miyelin boyama yöntemleri ile kabaca sistematize edilebilmiştir. Middle longitudinal fasikül (MdLF) ise ilk kez 1984 yılında Seltzer ve Pandya tarafından rhesus maymunlarının parieto-temporal bağlantı yolakları otoradyografi yöntemi ile incelenirken tanımlanmıştır.[1] İlerleyen yıllarda difüzyon tensor görüntüleme (DTI) ve traktografi yöntemi ile ak madde yolakları daha kesin doğrulukta ortaya konmaya başlanmıştır.[2] MdLF, 2009 yılında Makris ve ark. tarafından DT-MRG kullanılarak ilk kez insan beyninde de tanımlanmıştır.[3] Maldonado ve ark. ise 2013'te lif diseksiyonu yöntemi kullanarak ayrıntılı mikroanatomisini göstermişlerdir.[4]

MdLF önemli bir kortiko-kortikal asosiasyon lif yolağıdır. DTI ve traktografi incelemeleri sonucunda, temporal polden (Brodmann 38) başladığı, superior temporal girus (STG) içindeki ak maddeden geçtiği ve STG (Brodmann 22, 42) dorsaline ilerlediği tespit edilmiştir. Sagital stratumun üst kısmından ve korona radiatanın alt kısmından kaudale uzanarak inferior parietal lobül (IPL), (Anguler girus) (AG) (Brodmann 39-40) ve superior parietal lobüle (SPL) (Brodmann 7) ulaşmaktadır. Lif diseksiyonu yöntemiyle incelendiği zaman MdLF'nin posteriora uzanımının inferior parietal lobül yerine, oksipital korteks lateral yüzeyinin üst kısımlarına doğru olduğu görülmüştür.[4] MdLF, sagital stratum seviyesinden geçerken, arkuat fasikülün (AF) medialinde, inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF) ve inferior longitudinal fasikülün (ILF) superiolateralinde yer almaktadır.[3] Özellikle IFOF, temporal lob içinde MdLF ile benzer yönde uzanım göstermektedir ve bunun ayrımının yapılması gerekmektedir. MdLF, sagital stratumu kısmen daha lateralden terkederek temporal operkuluma girerken, IFOF temporal lobun derin ak maddesinde medialden seyrederek insula ve eksternal kapsüle ilerlemektedir.[4]

MdLF, anterior, orta ve posterior olmak üzere üç segmentten oluşmaktadır. Anterior segment, temporal operkulumun ak maddesi içinde seyreden kısımdır. Orta segment, STG ile sagital stratum arasında yer alan kısımdır. Bu segmentte lifler, daha yoğun ve sıkışık görünümdedirler. Posterior segment,

sagittal plandan incelendiği zaman en uzun ve geniş segmenttir. Bu segmentte lifler, arkuat fasikülün hemen medialinde dar bir katman şeklinde dağılmaktadırlar.[4]

MdLF, fonksiyonları açısından halen incelenmekte olan bir yolaktır. AG ve STG gibi işlevleri iyi bilinen kortikal alanlar arasında kurduğu bağlantı göz önüne alındığında dil ve dikkat fonksiyonlarında rolü olduğu düşünülmektedir.[5,6] Bu iki kortikal yapı arasında sağladığı bağlantı nedeniyle, ses ve hecelerin düzenlenerek artiküler bir forma çevrilmesinde, kelimelerin akustik ve fonetik olarak işlenmesi ve kelime üretilmesinde rolü olduğu öngörülmektedir.[7] Sağ hemisferin dominant fonksiyonlarından biri olan vizyospasyal algı ile objelerin ve vücudun uzaydaki konumunun belirlenmesinde rolü olan SPL ile AG ve STG arasındaki bağlantıların bir kısmının MdLF aracılığıyla iletildiği gösterilmiştir.[8] Yapılan hayvan deneylerinde, MdLF liflerinin geçtiği temporal polün dorsal bölgesinin hem işitsel hem de görsel uyarılara yanıt oluşturmada rolü olduğu tespit edilmiştir.[9] İnsanda ise SPL'nin görsel ve işitsel bilginin entegrasyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[10] Dolayısıyla SPL ile temporal pol arasında yer alan MdLF'nin bu fonksiyonda rolü olabileceği düşünülmektedir.

MdLF'nin, dorsal temporal pol, STG, AG ve SPL ile ilgili çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların içinde bulunduğu klinik etkileri olabilir. Primer progresif afazi, frontotemporal demans, Alzheimer hastalığı, posterior kortikal atrofi ve kortikobazal dejenerasyon gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda MdLF liflerinin seyrettiği bu bölgeler etkilenmektedir. Semantik demans kliniğinin erken dönemlerinde özellikle temporal polü etkilemektedir.[11]

Yine MdLF'nin seyrettiği bölgelerden olan sol STG'de ortaya çıkan anomalilerin, şizofreni ve afazik sendromlara ve sağ STG ve AG'de ortaya çıkan anomalilerin ise dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğuna neden olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.[3,12,13] Ayrıca, temporal pol ve STG patolojilerine bağlı olarak primer progresif afazi de gelişebilmektedir.[14]

KAYNAKLAR

1. Seltzer B, Pandya DN. Further observations on parieto-temporal connections in the rhesus monkey. Exp Brain Res. 1984;55(2):301-12.
2. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. Cortex. 2008 Sep;44(8):1105-32.
3. Makris N, Papadimitriou GM, Kaiser JR, Sorg S, Kennedy DN, Pandya DN. Delineation of the middle longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. Cereb Cortex. 2009 Apr;19(4):777-85. doi: 10.1093/cercor/bhn124. Epub 2008 Jul 31.
4. Maldonado IL, de Champfleur NM, Velut S, Destrieux C, Zemmoura I, Duffau H. Evidence of a middle longitudinal fasciculus in the human brain from fiber dissection. J Anat. 2013 Jul;223(1):38-45. doi: 10.1111/joa.12055. Epub 2013 Apr 29.
5. Makris N, Pandya DN. The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. Brain Struct Funct. 2009; 213(3):343-358.
6. Makris N, Preti MG, Asami T, Pelavin P, Campbell B, Papadimitriou GM, Kaiser J, Baselli G, Westin CF, Shenton ME, Kubicki M. Human middle longitudinal fascicle: variations in patterns of anatomical connections. Brain Struct Funct. 2013 Jul;218(4):951-68. doi: 10.1007/s00429-012-0441-2. Epub 2012 Jul 11.
7. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci. 2007; 8(5):393-402.
8. Heilman KM, Van Den Abell T. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). Neurology. 1980; 30(3):327-330.
9. Poremba A, Saunders RC, Crane AM, Cook M, Sokoloff L, Mishkin M. Functional mapping of the primate auditory system. Science. 2003; 299 (5606):568-572.
10. Molholm S, Sehatpour P, Mehta AD, Shpaner M, Gomez-Ramirez M, Ortigue S, Dyke JP, Schwartz TH, Foxe JJ. Audio-visual multisensory integration in superior parietal lobule revealed by human intracranial recordings. J Neurophysiol. 2006; 96(2):721-729.
11. Galton CJ, Patterson K, Graham K, Lambon-Ralph MA, Williams G, Antoun N, et al. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. Neurology. 2001;57(2):216-225.
12. Rajarethinam R, Sahni S, Rosenberg DR, Keshavan MS. Reduced superior temporal gyrus volume in young offspring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004;161(6):1121-1124.
13. Asami, T., Saito, Y., Whitford, T. J., Makris, N., Niznikiewicz, M., McCarley, R. W., et al. (2013). Abnormalities of middle longitudinal fascicle and disorganization in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research, 143(2-3), 253-259.
14. Sapolsky, D., Bakkour, A., Negreira, A., Nalipinski, P., Weintraub, S., Mesulam, M. M., et al. (2010). Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. Neurology, 75(4), 358-366.

48

Superior Frontooksipital Fasikül ve İnferior Frontooksipital Fasikül

Barış Küçükyürük

İnsan beyninin gelişim sürecinde orantısal olarak en fazla hacim kazanan kısım frontal lob olmuştur. Bu hacimsel genişleme belki de insanın yüksek kognitif yetiler geliştirmesinin ardındaki esas nedendir. Bu gelişimin altında yatan yapısal değişiklik girus kıvrımlarının artması, sulkusların derinleşmesi ve nihayetinde kortikal yüzey alanının artış göstermesidir. Bunlara paralel olarak, frontal lobun ak madde bağlantıları da zenginleşmiştir; ancak son yüzyıl içinde yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen bu yapıların beynin içinde seyirleri, bağlantıların sonlanma yerleri ve işlevleri konusunda kesin bir birliğe ulaşılamamıştır.

Frontal lob çok sayıda ak madde bağlantısına sahiptir. Bu bağlantılar üzerine hala güncel tartışmanın devam ettiği gruplardan biri oksipital lob ile olan bağlantılardır.

Serebrumum iki zıt ucunda yerleşim gösteren frontal ve oksipital loblar, aralarındaki uzun mesafeye rağmen, birbiri ile çok sayıda ak madde lif demetleri ile bağlantı kurar. Bu assosiasyon lifleri arasında superior longitudinal fasikül, singulum, inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF) ve superior fronto-oksipital fasikül (SFOF) sayılabilir.

Frontal ve oksipital loblar arasında direkt bağlantı sağlayan IFOF'un işlevsel önemi son 20 yılda daha da anlaşılmış ve bu sayede çok sayıda anatomik ve radyolojik çalışma ile anatomik özellikleri ayrıntılı olarak tarif edilerek işlevi daha iyi anlaşılmıştır. Diğer taraftan primatlarda birçok çalışmada tanımlanan SFOF, güncel çalışmalarda insanda gösterilememektedir ve varlığı üzerine tartışmalar devam etmektedir.

Superior fronto-oksipital fasikül

SFOF'un ilk defa tariflenmesi oldukça eskiye, Echler'in 1878'deki çalışmalarına dayanmaktadır.[1] Korpus kallosum agenezisi olan insanlarda, kaudat nükleusun superolateral tarafında yer alan bir lif demeti olarak tariflenmiştir; ancak takip eden birçok çalışmada bu liflerin aslında, karşı hemisfere geçemeyen tapetum ve forseps majör lifleri uzun assosiasyon lifleri oldukları bildirilmiştir. Yine 19.

yüzyılın sonundaki bir diğer çalışmada SFOF ile uyumlu olmak üzere köpeklerde korpus kallosum ve korona radiata arasındaki bir lif demeti olan Muratof demeti tariflenmiştir.[1]

Güncel dönemde ise SFOF yine hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İlk olarak maymunlarda yapılan izotop demet-takibi çalışmalarında ve sonrasında yine hayvanlarda "difüzyon spektrum görüntüleme" yöntemi ile varlığı ispatlanmıştır.[2-4] Bu çalışmalarda SFOF, korona radiatanın lateralinde, korpus kallosumun medialinde kaudat nükleusun üstünde seyreden, dorsolateral prefrontal kortekse (DLPK) ilerleyen ayrı bir lif demeti olarak gösterilmiştir.

İnsan çalışmalarında ise, Makris ve ark SFOF'yi Muratof demetinden ayrı bir ak madde yolağı olarak tanımlayarak, parietal ve oksipital lob bağlantılarını göstermiştir.[5] Catani ve ark ise SFOF'yi tespit etmekle birlikte, DLPK ile superior parietal girus arasında bağlantı sağladığını belirtmişlerdir.[6]

Diğer taraftan, güncel hiçbir anatomik ak madde diseksiyon çalışmasında SFOF bulunamamıştır. Ture ve ark., kaudat nükleusun üzerinde seyreden bir grup lif belirlemekle birlikte, bu liflerin talamus düzeyinde aşağı dönerek talamusta sonlandığını tespit etmişlerdir. Bu sebeple daha önceki çalışmalarda SFOF olarak belirtilen lif grubunun superior talamik pedinkül olabileceğini savunmuşlardır.[7] Son olarak, Meola ve ark. 2015 yılında olguların hem radyolojik hem de anatomik yönden incelendiği çalışmalarında SFOF'yi tespit edemediklerini bildirmişlerdir ve bu bölgede seyreden liflerin superior talamik pedinküle ait olabileceğini belirtmişlerdir.[8]

İnferior fronto-oksipital fasikül

Son yirmi yıl içinde, konuşma işlevinin çeşitli kortikal alanları birbirine bağlayan iki ak madde yol sistemi, dorsal ve ventral, sayesinde mümkün olduğu görüşü hakimdir.[9,10] Superior longitudinal fasikül tarafından meydana getirilen dorsal sistem, işitsel uyarının anlaşılması ve karşılığında konuşmanın başlatılmasını sağlarken, ventral sistem ise konuşmanın anlam kazanması aşamasında semantik görevi yerine getirmektedir.

Aslında Wernicke'nin 19. yüzyılda öne sürdüğü ventral sistemin varlığı reddedilmiş ve bir yüzyıldan fazla süre için unutulmuştur.[9] Öncelikle fikirsel olarak ve ardından intraoperatif stimülasyon ile ventral sistemin işlevini kaybettiğinde olguların semantik kayıplar yaşadığının gösterilmesi ile IFOF'a olan ilgi artmıştır.[11]

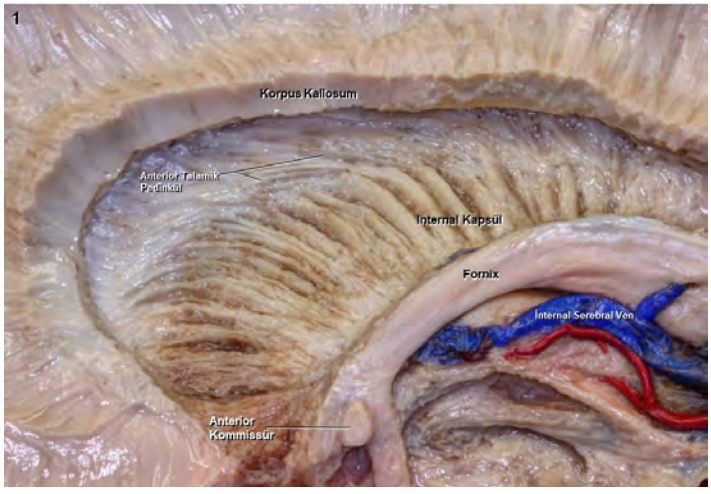
Bu sayede, SFOF'nin aksine IFOF'un varlığı çok sayıda anatomik ve radyolojik çalışmada gösterilmiştir.[6,12-14]

IFOF serebral ak madde içinde en belirgin fronto-oksipital bağlantıdır. IFOF orta ve inferior frontal giruslarda başlar, arka ve inferior yönde ilerleyerek temporal steme ulaşır. Bu aşamaya kadar IFOF ekstreme ve eksternal kapsüllerin ventral bölümünde ilerler ve unsinat fasikülün hemen arkasında yer alır. Temporal stemi geçtikten sonra parietal lobun arka kısımlarına ve oksipital lobun hem medial hem de lateral yüzeylerine dağılarak sonlanır.[12,14,15]

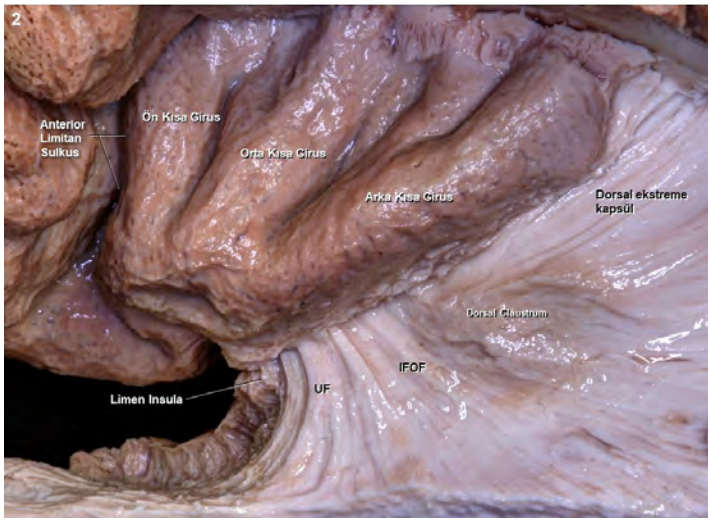
Daha ayrıntı ile bahsetmek gerekirse, IFOF daha yüzeyel olan inferior frontal girusun pars orbitalis ve pars triangularis bölgelerinden çıkan lifler ve daha derinde ilerleyen DLPK liflerinin bir araya gelmesi ile başlar. Bu aşamada superior longitudinal fasikülden daha derinde, medialde yerleşim gösterir. Bahsi geçen kortikal alanlardan kaynaklanan lif demetleri bir yelpaze gibi daralarak posterior inferior yönde ilerlerler ve anterior limitan sulkusun ve anterior kısa insüler girusun altından geçerek temporal steme ulaşırlar. IFOF temporal steme varıncaya kadar ventral ekstreme ve eksternal kapsül lifleri arasında seyreder. Bu bölgede ventral klaustrum gri madde adacıkları halinde ventral ekstreme ve eksternal kapsülün, dolayısıyla IFOF'un lifleri arasında yer alır. Temporal stemden geçiş yaparken, UF'nin hemen arkasında yer alan IFOF en dar yerine ulaşmış olur. Ardından temporal lobun derin ak maddesi içinde, yaklaşık olarak orta temporal girusun derininde arka yönde tekrar yayılarak hemisferin medial yüzeyinde parieto-oksipital sulkus çevresine ve oksipital lobun medial ve lateral yüzeylerine ulaşır.

IFOF'un mikrocerrahi anatomisi 19. yüzyılın sonlarından bu yana bilinse de, klinik ve fonksiyonel önemi ancak son yirmi yılda anlaşılmıştır. Konuşmanın ventral ak madde yolunun intraoperatif stimülasyon ile semantik parafazi ortaya çıkarmasının vurgulanması sonrasında, bu yolağı IFOF'ün meydana getirdiği kabul edilmiştir ve ardından gelen DTI çalışmaları ile bu bulgular desteklenmiştir.[6,11,16] SFOF'ün aksine, IFOF'un maymun çalışmalarında gösterilememiş olması da bu ak madde lif demetinin konuşma işlevinde oynadığı rolün indirekt bir bulgusudur.[8]

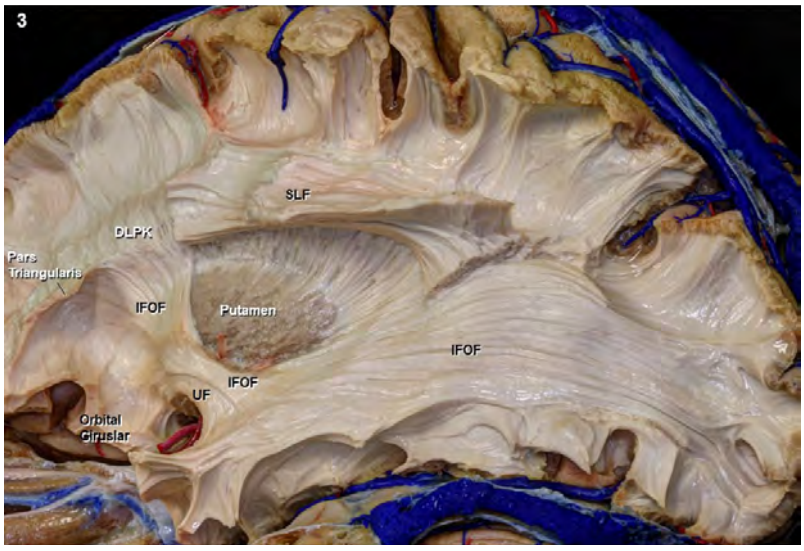
IFOF'un sözel uyarının işlenmesinde semantik aşamada temel rol oynadığı, iletişimin görsel etmenlerinde görev aldığı ve motor işlev, okuma ve yazmanın planlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir.



Şekil 1: Sağ hemisfer lateral ventrikülüm medialden görünümü. Ventrikül duvarını kaplayan ependim alınmasıyla ortaya çıkan kaudat nükleus çıkarıldıktan sonra internal kapsül lifleri görülür. Bu seviyede internal kapsül lifleri bir araya gelerek sütun benzeri yapılar oluştururlar. Bu sütunların hemen üzerinde önden arkaya doğru seyreden, ancak lateral ventikülün gövde kısmında aşağı dönerek talamusa ulaşan anterior talamik pedinkül görülmektedir. Forniks, lateral ventrikülün medial duvarı ve tabanının biraraya geldiği yerde yerleşim gösterir.



Şekil 2: Sol hemisfer peri-insüler yapıların frontal ve temporal operkulum çıkarıldıktan sonraki görünümü. İnsulanın santral sulkusun arkasında kalan ön ve arka uzun giruslar çıkarıldıktan sonra inulanın derininde ilerleyerek temporal stemden geçiş yapan, imen insulanın arkasında önde unsinat fasikül (UF) ve arkasında inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF) görülmektedir. Dorsal klaustrum ortadaki bir gri madde yapısı ve dorsal ekstrem kapsül etrafından tüm kortikal alanlara uzanan bir lif demeti görünümündeyken, UF ve IFOF'nin bulunduğu ventral esktrem kapsül, ventral klaustrumu adacıklar halinde içinde barındırır.



Şekil 3: Sol hemisferin kortikal yapıları alındıktan sonraki görünümü. Lateralden mediale doğru ak madde diseksiyonu ak madde yapıları alınmıştır ve superior longitudinal fasikülün gövdesi korunup frontal ve temporal lobdaki sonlanmaları çıkarılmıştır. Bu sayede frontal lob dorsolateral prefrontal korteks (DLPK) ve inferior frontal girus pars triangulariste başlayan, unsinat fasikül'ün (UF) posteriorunda seyrederek temporal stemi geçen inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF) ortaya koyulmuştur. Frontal lobun birçok kortikal alanından başlayan IFOF lifleri temporal stemi geçerken daralarak toplanırlar ve temporal stem sonrası tekrar dağılarak parietal ve oksipital kortikal alanlara dağılırlar.

KAYNAKLAR

1. Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Kawadler JM, Dell'Acqua F, Danek A, Catani M: The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior 56:73-84, 2014
2. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, et al: Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. Brain : a journal of neurology 130:630-653, 2007
3. Yakovlev PI, Locke S: Limbic nuclei of thalamus and connections of limbic cortex. III. Corticocortical connections of the anterior cingulate gyrus, the cingulum, and the subcallosal bundle in monkey. Archives of neurology 5:364-400, 1961
4. Yeterian EH, Pandya DN: Fiber pathways and cortical connections of preoccipital areas in rhesus monkeys. The Journal of comparative neurology 518:3725-3751, 2010
5. Makris N, Papadimitriou GM, Sorg S, Kennedy DN, Caviness VS, Pandya DN: The occipitofrontal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. NeuroImage 37:1100-1111, 2007
6. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK: Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. NeuroImage 17:77-94, 2002
7. Ture U, Yasargil MG, Pait TG: Is there a superior occipitofrontal fasciculus? A microsurgical anatomic study. Neurosurgery 40:1226-1232, 1997
8. Meola A, Comert A, Yeh FC, Stefaneanu L, Fernandez-Miranda JC: The controversial existence of the human superior fronto-occipital fasciculus: Connectome-based tractographic study with microdissection validation. Human brain mapping 36:4964-4971, 2015
9. Axer H, Klingner CM, Prescher A: Fiber anatomy of dorsal and ventral language streams. Brain and language 127:192-204, 2013
10. Hickok G, Poeppel D: Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. Cognition 92:67-99, 2004
11. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L: New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. Brain : a journal of neurology 128:797-810, 2005
12. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EP: Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. Neurosurgery 62:989-1026; discussion 1026-1028, 2008
13. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Kakizawa Y, Choi C, Alvarez-Linera J: The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study. Journal of neurosurgery 108:764-774, 2008
14. Kucukyuruk B, Yagmurlu K, Tanriover N, Uzan M, Rhoton AL, Jr.: Microsurgical anatomy of the white matter tracts in hemispherotomy. Neurosurgery 10 Suppl 2:305-324; discussion 324, 2014
15. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H: Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior 46:691-699, 2010
16. Almairac F, Herbet G, Moritz-Gasser S, de Champfleur NM, Duffau H: The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. Brain structure & function 220:1983-1995, 2015.

49

Parietooksipital Fiberler

Tahsin Saygı, Oğuz Baran

Parietal lob ile oksipital lob arasında bağlantıyı sağlayan lif demetlerinin analiz edileceği bu bölümde öncelikle parietal lob ve oksipital lob anatomisinden bahsedilecektir.

Hemisferlerde transvers olarak en büyük çapa sahip olan parietal lob lateralde santral sulkus ile parietooksipital çizgi arasında ya da santral sulkus ile parietooksipital sulkusun üst kısmından preoksipital çentiğe uzanan parietotemporal çizginin üst yarısı arasındadır. Medial yüzde parietal lobun sınırları önde santral sulkusun üst kısmından korpus kallozuma uzanan çizgi; arkada ise parietooksipital sulkustur ya da santral sulkusun üst sınırı ile singulat sulkusu birleştiren çizgi, subparietal sulkus ve parietooksipital sulkustur. İnferiorda ise parietal lobun sınırları lateral sulkusun arka dalı ile parietotemporal çizgi ya da sylvian fissürün bitiş kısmından parietotemporal çizgiye uzatılan hayali çizgidir. Lateral, medial ve sylvian olmak üzere üç adet yüzeyi olan parietal lobda postsantral ve intraparietal olmak üzere iki adet sulkus vardır; bu şekilde parietal lob postsantral girus, superior parietal lobül ve inferior parietal lobül olmak üzere üç parçaya bölünmüş olur ya da dördüncü bir kısım olarak parietal operkulumdan da bahsedilebilir. Bu bölümlerden inferior parietal lobül sylvian fissürün posterior ramusunu çevreleyen supramarjinal girus ve superior temporal sulkusu çevreleyen angüler girustan oluşur. Parietal operkulum sylvian fissürün arka kısmının derininde bulunup postsantral girus, supramarjinal girus ve insulayı birbirine bağlar. Supramarjinal girus atriumun lateralinde bulunup supramarjinal girusun sylvian fissürün en arka kısmının üstündeki bölümü ön tarafta postsantral sulkusun en alt kısmı ile devamlılık halindedir ve yine sylvian fissürün altındaki bölümü de superior temporal girus ile devamlılık halindedir; angüler girus ise superior temporal girus ve orta temporal girus ile devamlılık halindedir. Parietal lobda 1, 2, 3, 5, 7, 31, 39, 40 ve 43 numaralı Brodmann alanları bulunur; bunlardan 3, 1 ve 2. alanlar postsantral girusta bulunurlar. 3 numaralı alan 3a ve 3b olmak üzere iki kısımdan oluşurken[3], 5 ve 7. alanlar superior temporal lobülün çoğunu işgal ederler; 39. ve 40. alanlar ise angüler ve supramarjinal girusta bulunurlar. 31. alan singulat girusun arka kısmı ile parietal lobun birleşim yerinde ve nihayet 43. alan da parietal operkulumda bulunur.[4,5] Parietal lobda alan 3a tip 1 korteks, alan 3b tip 5 korteks ve diğer alanlar ise tip 2 ya da tip 3 korteks yapısında olup alan 3a mo-

tor kortekse benzer yapıdadır.[6] Fonksiyonel olarak ele alındığında parietal lob primer duyu korteksi, vestibüler ve polimodal parietal (superior, intermediate, inferior) korteks kısımlarından oluşur. Primer duyu korteksi postsantral girus ile parietal operkulumu kapsayıp 3b, 1, ve 2. alanlardan oluşur ve S1 alanı olarak bilinir; alan 3a ise motor kortekse dahildir. Parietal operkulumda bulunan parietal ventral alan ile ikinci duyu korteksi (S2) bu lobda bulunan diğer duyu korteks kısımlarıdır. Superior parietal lobülde bulunan superior polimodal korteks duysal asosiasyon korteksini oluşturup el-göz koordinasyonu ile ilgilidir[7], bu alan dorsal processing stream ile prestriat kortekse bağlanır[8] ve prestriate korteks oksipital lobda bulunur.[9]

Parietal lob ile ilişkili lif demetleri superior longitudinal fasikül (SLF) I, SLF II, SLF III, orta longitudinal fasikül (MLF), inferior longitudinal fasikül (İLF), inferior frontooksipital fasikül (İFOF), singulum, kallozal lifler, internal kapsül lifleri ve sagittal stratum lifleri şeklindedir.[10] Bu lif demetlerinden SLF I superior parietal bölge ve bitişiğindeki medial parietal korteks ile frontal lobun suplementer ve premotor alanlarını; SLF II angular girus ve parietooksipital alanlar ile prefrontal korteksin dorsolateral ve mid-dorsolateral kısımlarının posteriorunu; SLF III parietal operkulum ile frontal operkulumu; MLF çeşitli yüksek düzey asosiasyon merkezleri ve paralimbik kortikal alanlardan inferior parietal lobül, kaudal singulat girus, parahipokampal girus ve prefrontal korteksleri; İLF parietal lob ve oksipital lob ile temporal lobu; İFOF parietooksipital alan ile dorsal premotor ve prefrontal korteksleri; singulum singulat girusun rostral ve caudal bölgeleri ile dorsolateral-orbital-medial prefrontal korteksleri ve parahipokampal girus ve entorinal korteksin de dahil olduğu parietal-retrosplenial-ventral temporal korteksleri; sagittal stratum parietal, oksipital, singulat ve temporal bölgeler ile talamus, basis pontis ve çeşitli serebral yapıları[10] ve kallozal lifler de her iki hemisferi[11] birbirine bağlar. İnternal kapsül ise projeksiyon lifidir yani asosiasyon lifi değildir.[10] Bu bilgilerden anlaşıldığı üzere yukarıda bahsedilen bu lif demetlerinin hiçbirisi direkt olarak parietal lobla oksipital loblar arasında bağlantı sağlayan asosiasyon lifi değildir.

Oksipital lobun anatomisinden bahsedecek olursak medialde parietooksipital sulkusun, lateralde parietotemporal çizginin, bazalde ise parietooksipital sulkus-kalkarin sulkus bileşkesinden preoksipital çentiğe uzatılan çizginin gerisindedir ya da lateral yüzeyde parietooksipital sulkusun üst kısmından başlayan ve kısmen anterior oksipital sulkus şeklinde devam eden parietooksipital çizginin, medialde parietooksipital sulkusun ve bazalde de oksipitotemporal çizginin gerisindedir. Oksipital lobun lateral, medial ve bazal olmak üzere 3 adet yüzeyi vardır; lateral yüzeyinde bulunan lateral oksipital sulkus tarafından superior ve inferior oksipital lobül olarak iki kısma bölünür. Brodmann alanlarından 17, 18 ve 19'u içerisinde bulunduran oksipital lobda 17. alan striat alan olarak bilinir ve kalkarin sulkusu çevreler; 18 ve 19. alanlar ise 17. alanı çevreleyip parastriat bölge olarak adlandırılırlar. Ana afferentlerini lateral genikulat cisimden alan 17. alan primer vizüel korteks (V1) olarak da isimlendirilir; 18. ve 19. alanlar ise afferentlerini 17. alandan alırlar ve ekstrastriat vizüel alanlar olarak da isimlendirilirler (V2 ve V3). Afferentlerini lateral genikülat cisim[12], pulvinar, amigdala[13] ve klaustrumdan alan oksipital lobun efferentlerinin çoğu ponsa gider.[14] Oksipital lob ile ilişkili lif demetleri SLF II, ILF, IFOF, kallozal lifler, internal kapsül lifleri ve sagittal stratum lifleridir.[10] Bu lif demetleri de yukarıda bahsedildiği gibi direkt olarak parietal lobla oksipital loblar arasında bağlantı sağlamazlar.

Yukarıda bahsedilen tüm bu lif demetlerinin direkt olarak parietal ve oksipital loblar arasında bağlantı sağlamamasına rağmen parietal lob ile oksipital lob arasında bağlantı sağlayan asosiasyon lifi yok değildir. Yapılan bir radyolojik çalışmada temporoparietooksipital bileşke incelenmiş ve parietal lobun inferior kısmı ile oksipital ve temoral lobları bağlayan vertikal oksipital fasikülden (VOF) bahsedilmiştir.[15] İlk defa Meynert tarafından anterior-posterior doğrultuda olarak tanımlanan asosiasyon lifleri.[16] Wernicke tarafından 1881 yılında maymunlarda posterior oksipital lobda vertikal olarak uzanan bir lif demetinin bulunması ile çürütülmüş ve 'vertikal oksipital fasikül' terimi ilk defa Wernicke tarafından kullanılmıştır.[17] Daha sonra Heinrich Obersteiner; VOF'u ilk defa insanlarda tanımlamıştır.[18] Zaman içerisinde üzerinde yapılan farklı çalışmalar ve farklı isimlerle literatürde kendisine yer arayan VOF modern anlamda literatüre iki adet olgu sunumu ile girmiştir.[19,20] Beyin tümörlü bir hastada tümöre

bağlı VOF etkilenmesi ve farklı bir hastada tümör rezeksiyonu sonrası VOF'un hasarlanması ile her iki hastada gelişen pür aleksi daha sonradan VOF'un okuma ile ilgili önemli fonksiyonlarının olduğunu ortaya koymuştur.[21,22] Daha sonra yapılan bir radyolojik çalışma ile ilk defa VOF'un angular girus ile lateral superior oksipital lob arasında uzandığı ve İLF'nin lateralinde olduğu tespit edilmiştir; yine aynı çalışmada oksipitotemporal sulkusta yer alan ve okuma fonksiyonu için çok önemli olan görsel sözcük türetme alanının (visual word form area, vWfa) VOF'un anterior ventral sonlanma alanlarında olduğu belirtilmiştir.[23] Pür aleksi ile seyreden bir başka vakada yapılan çalışmada ise gelişen aleksinin sebebi olarak İLF'nin hasarlanması gösterilmiştir.[24]

Farklı bir çalışmada ise, VOF'un posteriora uzanan liflerinin İLF, İFOF ve optik radyasyo lifleri ile karıştığı belirtilmiştir.[25] Yapılan çalışmaların derlendiği bir diğer çalışmada ise VOF'un ventralde sonlanma yeri fusiform girus olarak belirtilmiştir.[16] High-angular-resolution difüzyon görüntüleme (HARDI) tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada VOF'un inferior oksipital lob, fuziform girus ve inferior temporal girusun posterior kısmı ile angüler girus ve superior oksipital lobun lateral kısmı arasında uzandığı belirtilmiştir.[15] Aynı çalışmada yapılan diseksiyon çalışmalarının sonuçlarında lateral diseksiyonda VOF'un en lateralde olan lif demeti olduğundan bahsedilmiştir.[15] Difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniği ile yapılan bir diğer çalışmada da vizüel korteksin duysal alanı ile posterior parietal korteksteki dikkat kontrol bölgesinin birbiri ile bağlantısının olduğu gösterilmiştir.[26]

Parietooksipital bağlantıların maymunlarda araştırıldığı bir çalışmada vizüel kortikal alanlardan V6'nın (parietooksipital bölgenin mediali) dorsal vizüel stream'in striat korteks ve ekstrastriat alanları ile bağlantılarının olduğu ve tüm bu alanların oksipitoparietal ağı (occipitoparietal network) oluşturduğu belirtilmiştir.[27]

Literatürde, VOF'un dışında direk olarak parietal lob ile oksipital lob arasında uzanan başka bir asosiasyon lif demeti bulunmamaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar bize hem VOF ile ilgili daha fazla bilgi sağlayacak hem de VOF'un dışında parietooksipital bağlantı sağlayan asosiasyon lifleri hakkında bilgi verecektir.

KAYNAKLAR

1. Rhoton, Albert L. Rhoton cranial anatomy and surgical approaches. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
2. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The human central nervous system. Chapter 15. Berlin: Springer Verlag, 2008.
3. Krubitzer, L., Huffman, KJ., Disbrow, E., Recanzone, G. Organization of area 3a in macaque monkeys: contributions to the cortical pheno-type. J. Comp. Neurol. 2004 Mar 22;471(1):97-111.
4. Eickhoff, SB., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. Cereb. Cortex. 2006 Feb;16(2):254-67.
5. Eickhoff, SB., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. Cereb. Cortex. 2006 Feb;16(2):268-79. Epub 2005 May 11.
6. Von Economo, C. Zellaufbau der Grosshirnrinde des Menschen. Springer, Berlin. 1927.
7. Johnson, PB., Ferraina, S., Caminiti, R. Cortical networks for visual reaching. Exp. Brain Res. 1993;97(2):361-5.
8. Leichnetz, GR. Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. Anat. Rec. 2001 Jun 1;263(2):215-36.
9. Essen DC, Zeki SM. The topographic organization of rhesus monkey prestriate cortex. J. Physiol. 1978 Apr;277:193-226.
10. Schmahmann, JD., Smith, EE., Eichler, FS., Filley, CM. Cerebral White Matter: Neuroanatomy, Clinical Neurology, and Neurobehavioral Correlates. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008 Oct;1142:266-309. doi: 10.1196/annals.1444.017.
11. Witelson, SF. The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers. Science. 1985 Aug 16;229(4714):665-8.
12. Sincich, LC., Park, KF., Wohlgemuth, MJ., Horton, JC. Bypassing V1: a direct geniculate input to area MT. Nat. Neurosci. 2004 Oct;7(10):1123-8. Epub 2004 Sep 19.
13. Freese, JL., Amaral, DG. Synaptic organization of projections from the amygdala to visual cortical areas TE and V1 in the macaque monkey. J. Comp. Neurol. 2006 Jun 10;496(5):655-67.
14. Fries, W. Pontine projection from striate and prestriate visual cortex in the macaque monkey: an anterograde study. Vis. Neurosci. 1990 Mar;4(3):205-16.
15. Wu, Y., Sun, D., Yong, W., Yunjie, W., Yibao, W. Tracing short connections of the temporo-parieto-occipital region in the human brain using diffusion spectrum imaging and fiber dissection. Brain Res. 2016 Sep 1;1646:152-9. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.046.

16. Yeatman, JD., Weiner, KS., Pestilli, F., Rokem, A., Mezer, A., Wandell, BA. The vertical occipital fasciculus: A century of controversy resolved by in vivo measurements. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014 Dec 2;111(48):E5214-23. doi: 10.1073/pnas.1418503111. Epub 2014 Nov 17.
17. Wernicke, C. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studierende (Verlag von Theodor Fischer, Kassel), 1881.
18. Obersteiner, H. Anleitung beim Studium des Baues der Nervösen Centralorgane im Gesunden und Kranken Zustande (Toeplitz & Deuticke, Leipzig, Germany), 1888.
19. Ecker, A. Die Hirnwindung des Menschen (Viewig, Braunschweig, Germany), 1869.
20. Ross, J. Reviews and notices of books. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende. Von Dr. C. Wernicke. 3 vols. Fischer, Kassel, 1881–1883. Brain 6(3):398–403.
21. Greenblatt, SH. Alexia without agraphia or hemianopsia. Anatomical analysis of an autopsied case. Brain. 1973 Jun;96(2):307-16.
22. Greenblatt, SH. Subangular alexia without agraphia or hemianopsia. Brain Lang. 1976 Apr;3(2):229-45.
23. Yeatman, JD., Rauschecker, AM., Wandell, BA. Anatomy of the visual word form area: Adjacent cortical circuits and long-range white matter connections. Brain Lang. 2013 May;125(2):146-55. doi: 10.1016/j.bandl.2012.04.010.
24. Epelbaum, S., Pinel, P., Gaillard, R., Delmaire, C., Perrin, M., Dupont, S., Dehaene, S., Cohen, L. Pure alexia as a disconnection syndrome: new diffusion imaging evidence for an old concept. Cortex. 2008 Sep;44(8):962-74. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.003.
25. Yeatman, JD., Dougherty, RF., Myall, NJ., Wandell, BA., Feldman, HM. Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification. PLoS One. 2012;7(11): e49790. doi: 10.1371/journal.pone.0049790.
26. Phillips, JS., Greenberg, AS., Pyles, JA., Pathak, SK., Behrmann, M., Schneider, W., Tarr, MJ. Co-analysis of brain structure and function using fMRI and diffusion-weighted imaging. J. Vis. Exp. 2012 Nov 8;(69). pii: 4125. doi: 10.3791/4125.
27. Galletti, C., Gamberini, M., Kutz, DF., Fattori, P., Luppino, G., Matelli, M. The cortical connections of area V6: an occipito-parietal network processing visual information. Eur. J. Neurosci. 2001 Apr;13(8):1572-88.

50

Singulum Demeti

Ozan Haşimoğlu, Abuzer Güngör

Giriş

Birçok çalışma, SD'nin (Singulum Demeti) yürütme işlevi, karar verme ve duygu işleme gibi temel süreçlerde yer aldığını göstermiştir. Beyin içinde seyreden en büyük lif demetlerinden biridir (Adnan ve ark., 2016; Heilbronner ve Haber, 2014). Motor, kognitif ve davranışsal süreçlerde rolü bulunmaktadır.

Tarihçe

1800'lü yıllarda araştırmacılar fiber diseksiyon yapmak için önce gross diseksiyonu daha sonra miyelin boyama materyallerini ve kortikal lifler arasındaki bağlantıyı ortaya koyan dejenerasyon tekniklerini kullandılar. Bu çalışmalar singulum demeti, unsinat fasikül ve bazı major asosiyasyon liflerini ortaya koymak ve isimlendirmek için kullanıldı. 1819-1826 yılları arasında Fredrich Burdach; Franz Joseph Gall'in serebral organlar hakkındaki doktrininden feyz alıp singulum, tapetum, arkuat fasikül, superior longitudinal fasikül ve unsinat fasikülü gross diseksiyon kullanarak ilk defa tanımladı ve düzenledi. Daha öncesinde Felix Vicq d'Azyr, Gall ve Johann Spurzheim tarafından intraserebral asosiyasyon liflerinin varlığı önerilmiş olsa da bunları ilk ortaya koyan ve düzenleyen Burdach oldu. Carl Wernicke 1897 yılında yayınladığı miyelin boyalı insan seksiyonal beyin anatomi atlasında singulum ve unsinat fasikül dışında kalan asosiyasyon liflerinin zayıf boyandığını gösterdi. Joseph Jules Dejerine ise 1895 yılında yayınladığı makalelerle ak madde yollarının patofizyolojik ve fonksiyonel haritalamasını yapmaya çalıştı. Miyelin boyama teknikleri ve Vittorio Marchi'nin dejenerasyon tekniklerini harmanlayarak uzun asosiyasyon liflerinin fonksiyonel ve klinik sınıflandırmasını yapan ilk kişi oldu. Singulum fonksiyonu üzerine yapılan ilk tanımlamaları da bu sayede Dejerine yapmıştır. Bu çalışmalar sonrası bağlantısal nöroanatomi dönemi başlamış olup ak madde yolları üzerine yapılan araştırmalar günümüzde de devam etmektedir.

Anatomi ve topografi

İnsanlarda singulat korteks bir yay şeklindedir. Bilateral sagittal düzlemde rostral subkallosal areadan korpus kallozumun superior yüzünde uzanır (Haznedar ve ark. 2004). Singulum lifleri ise korpus kallozumun üst yüzü ve singulat girus alt yüzü arasında uzanan 5-7 mm çapında fiber lifidir (Schmahmann ve Pandya, 2006). Başlangıcı temporal lob ak maddesinden başlayıp posterior ve superior parietal loba kadar uzanır. Sonra korpus kallozum etrafında yüzük benzeri kemer görüntüsü alarak frontal lob içinde, korpus kallozumun anterior ve inferior genusunda sonlanır (Agrawal ve ark. 2011). Singulum liflerinin superior parçası frontal hornun inferior, anterior ve üst yüzeyinde seyreder. İnferior parçası ise atriumun medial duvarının 1/3 ön kısmında ilerler temporal hornun ve 1/4 medial duvarında seyreder (Güngör ve ark. 2016). Köken aldığı singulat korteks anterior, mid, posterior ve retrosplenial (ACC MCC PCC RSC) olarak bölünmüştür (Vogel ve ark., 1995). ACC bölgesi yüksek düzeyde dopamin D1 reseptörü kapasitesi ile karakterizedir. Beyinsapına projekte olur ve ön planda emosyonel ve otonomik regulasyonda rol aldığı düşünülmektedir (Benes ve ark., 1998; Haznedar ve ark., 2004). MCC Bölgesi spinal korda projekte olur ve emosyonel işleme, viseral kontrol rollerini üstlenmektedir. RSC ön planda amigdala ile ilişkilendirilir. Kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Vogt ve Laureys., 2005).

Birçok araştırmacı singulum liflerini anatomik olarak sınıflandırmaya çalışmıştır. Geleneksel olarak 3 parçaya ayrılmıştır (anterior, middle, posterior) (Jang ve ark., 2013). Bu tanımlama geniş ölçüde fonksiyonel görüntüleme, elektrik stimülasyon ve bir takım klinik vaka çalışmaları tarafından önerilir. Schmahmann, lifleri fonksiyo-anatomik harman sınıflamasına göre 3 ana sınıfta toplamıştır.

Asosiyasyon lifleri

Singulum'un efferent uzun asosiyasyon lifleri rostral singulat korteks (broadmann 24) ve retrosplenial korteks (broadmann 29-30) bölgesinden köken alır. Bu lifler uzak projeksiyon bölgelerine rostral ve kaudal olarak seyrederek uzanır. Lifler mid-dorsolateral prefrontal kortekste sonlanır (Broadmann 9-46). Bazı lifler direkt olarak frontal lobu medial yüzü ve orbitofrontal korteks bölgesine yönelirler (Broadmann 11 ve 32). Kaudalde lifler pariyetal korteks, retrosplenial korteks ve ventral temporal lobda sonlanır.

Singulumda seyreden afferent lifler ise prefrontal, pariyetal ve temporal bölgeden köken alıp singulat girusun efferent liflerine ileti sağlarlar.

Bu uzun asosiyasyon liflerine ek olarak singulum içerisinde çeşitli bölgeleri iki yönlü birbirine bağlayan kısa asosiyasyon lifleri de vardır.

Singuluma dahil olan son uzun asosiyasyon lifi de singulumu lateral olarak delerek frontooksipital fasiküle dahil olup Muratoff lifinin (subkallozal fasikül) üzerinde seyreder. Ve bu lifler rostral olarak dorsal broadmann 6-8-9. bölgelerinde sonlanır.

Striatal lifler

Singulumun striatumundan orijin alan lifleri; singulat girus ve retrosplenial alandan çıkar, diger liflerin lateralinden ventrale seyrederek kaudat nükleusun baş ve gövdesi üzerinde sonlanırlar. Bazı striatal lifleri ise singulum veya muratoff liflerinden daha uzak laterale yönelerek clostrum ve putamenden hemen önce eksternal kapsülde sonlanırlar.

Kord sistemi

Bu lif grubu singulat girustan çıktıktan sonra hemen commisural ve subkortikal olmak üzere 2 komponente ayrılır. Kommisural lifler ventrale seyredip kallozal lifere dahil olarak karşı hemisfere geçerler. Subkortikal lifler ise korona radiatanın lateralinden geçerek internal kapsüle girerler. Bir grup lif talamusta sonlanırken diğeri ponsa geçmek için serebral pedinkülün içerisinde devam eder.

Böylece singulum demeti asosiyasyon lifleri, striatal lifler, kommisural lifler ve subkortikal lifleri içeren kompozit bir yapıdır. Bu lifler singulumun içinde topografik olarak bazı açılarda iç içe geçerler.

Bazı subkortikal kommisural ve asosiyason lifleri koronal planda bazı bölgelerde karakteristik bir görünüme sahip olur. Bu görüntü "Kızılderili miğferi" olarak isimlendirilir (Locke 1961).

Daha güncel olarak DTİ ile korele çalışmalarda singulum Schmahmann'ın sınıflaması ve geleneksel 3'lü sınıflamalardan farklı olarak 5 ana parçaya bölünmüştür (Yupeng Wu ve ark.).

CB I: Orbito-frontal korteksin anteriorundan başlar, korpus kallozumun genusu etrafında 180 derece döner, korpus kallozumun gövdesi ile birleşir. Korpus kallozum'un spleniumunda ve precuneusta sonlanır. Subgenual singulat bölge (Brodmann 25 area) ve orbito frontal areadan sorumludur. Negatif mood durumunun düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Nörostimulasyon çalışmalarında tedaviye dirençli depresyon hastalarında semptomların geri çevrilmesinde etkili olduğu görülmüştür (Mayberg ve ark., 2005).

CB II: Parahipokampal girustan köken alır. splenium etrafında kemer yapar ve korpus kallozum üzerinde uzunlamasına devam eder. Bu lifler anteriora doğru ilerleyerek superior frontal girusun medial yüzünde sonlanırlar. Daha önce primatlarda yapılan çalışmalarda medial temporal ve singulat limbik yapılar arasındaki uzun ağ olarak konfirme edilmiştir. Primatlarda tanımlanan "medial network" olarak adlandırılmış olan CB-II ile benzerdir (Kondo ve ark., 2003). Retrosplenial, para-hipokampal perirhinal korteks üzerinden korpus kallozuma lif taşır.

CB III: Superior pariyetal lobül ve precuneustan köken alır. Boylu boyunca korpus kallozum gövdesi üzerinde uzanır Son olarak superior frontal girus ta sonlanır. En geniş hacme sahip singulum dalıdır. Sigara çekilme sendromu ile ilişkili bulunmuştur. Bu bölge ile ilgili fonksiyonel çalışmalar devam etmektedir.

CB IV: Superior Pariyetal Lobül (area 7) ve Precuneus'u (medial area 7) suplementer ve premotor alana (area 8, 9 ve 32) bağlayan kısa ve minör trakt sistemidir. En kısa singulum segmentidir. Para singulat ve supra-singulat dağılımı vardır. Sıra dışı bir şekilde bağlantıları SLF-1 ile benzer şekilde bulunmuştur. Lifleri SLF-1 ile iç içe girmiştir.

CB V: Parahipokampal girus boyunca uzanır ve yelpaze şeklinde pariyetal ve oksipital loba yayılır. Parahipokampal singulum olarak da bilinir (Jones ve ark., 2013). Öteki segmentlerin lateralinde yer alır ve hemen CB-III ile yan yana seyreder.

Fonksiyon

Singulum demeti Reil, Burdach, Beevor, Dejenire ve diğer araştırmacılar tarafından tanımlanmasına rağmen; anatomisi ve bağlantıları hakkında daha detaylı araştırmalar singulat bölgenin fonksiyonuna ilişkin yeni hipotezler tarafından yönlendirilmiştir. Papez singulat girus ve singulum demetinin emosyonel döngüye dahil olduğunu söylemiştir. Daha sonra Mac Lean onu kendi viseral beyin konseptiyle birleştirmiştir. Jang tarafından sistematikleştirilen geleneksel 3 parçalı anatomik sınıflamada; anterior parçasının Karar verme, yönetme fonksiyonu ve emosyonel etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Catheline ve ark., 2010; Tuladhar ve ark., 2015). Orta parça hareketin başlatılması ve dikkat posterior parçanın ise kognisyonda rol aldığı düşünülmektedir. Schmahmann ise fonksiyonel yapının çatısının singulumun anatomik bağlantı yaptığı bölgelerin fonksiyonları ile değerlendirmiştir.

Anatomik içyüzü

Singulumun muhtemel fonksiyonel rolüne dair olan erken görüşler kortikal alanların nöronografik çalışmalarından köken alır (Bailey ve ark., 1944; Dunsmore ve Lennox 1950; Pribram 1950). Ablasyon ve dejenerasyon çalışmaları ise bu bilgileri daha ileri taşımıştır.

Fakat daha güncel fonksiyonel anatomik detaylar Rhesus maymunları üzerinde yapılan çağdaş retrograd ve anterograd izlem teknikleri ile elde edildi (Ör; Baleydier ve Mauguiere, 1980; Morecraft ve Van Hoesen, 1998; Morecraft ve ark., 2004; Morris ve ark., 1999; Pandya ve ark., 1973, 1981; Vogt ve ark., 1979, 1987; Vogt ve Pandya, 1987).

Bu maymun ve insan çalışmalarında kazanılan birikim sonrası Mesulam (2000) yılında singulum demeti bağlantılarını üç ana grupta sınıflandırarak betimledi. Bunlar;

- İzokortikal
- Proizokortikal
- Perialloizokortikal bağlantılar.

Singulum demetinin fonksiyonel rolü bu 3 alt grubun hangi kortikal alanla bağlantı yaptığı ile ilişkilendirilir.

İzokortikal bağlantılar:

Singulat girusun izokortikal bağlantıları; Frontal Temporal ve Pariyetal alanda yüksek mertebe asosiyasyon alanları ile birliktelik gösterir. Bu alanlar multimodal veya polisensoryaldir. Çünkü vizüel oditör ve somatosensoryel alanlardan veri alırlar. Özellikle frontal lobun singulat girus bağlantıları 8-9/46 ve 10. dorso-lateral alanlar, 11. orbitofrontal alan, 32. medial prefrontal alan ve 6. premotor alanla, temporal lobun singulat girus ile olan bağlantıları ise kaudal superior temporal girus alanı, superior temporal sulkusun üst bölgesi ve parahipokampal girus ile birliktelik gösterir. Ek olarak primer motor korteksin aksine singulat motor bölgeler sensöri-motor bölgelerle daha yaygın bağlantılara sahiptir.

Proizokortikal bağlantılar:

Bu bölge bağlantıları retrosplenial korteks, parahipokampal girus ve perirhinal bölgeyi içerir. Bu alan bir taraftan kortikal asosiyasyon alanları ile bağlantılı iken diğer taraftan amigdala ve hipokampal formasyon gibi limbik yapılarla bağlantılıdır.

Perialloizokortikal bağlantılar:

Bu bölge presubikulum ve entorhinal korteksin dahil olduğu limbik bağlantıları verir.

Singulum demetinin bu bağlantı sınıflaması ve tanımlaması; hayvan ve insanlardaki davranışsal çalışmaların ve bu lif sistemine atfedilen davranışsal özelliklerin anlaşılmasını kolaylaştırdı. Bunlar otonomik fenomen (Kaada 1949); kompleks motor davranışlar (Showers 1959); duyu ve nosisepsiyonun duygusal rengi (Maclean 1949,1952); vizyospasyal ilgi ile duysal uyarana ilgi (Watson, 1973, 1978); duygusal ifadenin yüz hareketleri (Morecraft, 2001, Showers 1959); kaçınma davranışı (Pribram ve Fulton, 1954); motivasyon, dürtü, irade ve keşif davranışı (Sus ve Bensen, 1986); ve çalışma motivasyonu ve kendi kendini izlem (Morris, 1999) gibi özellikleri içerir.

Hafızanın işlenmesi üzerine ise çalışmalar singulumun hafıza üzerindeki pek farklı etkileri olduğunu ortaya koyar. Çağırıcı hafıza (Mishkin, 1982; Squire and Zola-Morgan, 1991; Suzuki ve ark., 1993); uzaysal hafıza ve uzaysal dikkat (Kolb ve ark., 1994; Nadel, 1991); prefrontal korteks ile beraber çalışma hafızası (Goldman-Rakic, 1999 Mufson and Pandya, 1984; Petrides, 1995); ve epzodik hafıza (Lepage ve ark., 2000).

Singulum demetinin muratoff demeti ile birlikte anatomik olarak etkilediği yapılardan olan striatum (Kaudat nükleus, Putamen, Globus Pallidus, Nükleus accumbens) motor, kognitif ve davranışsal fonksiyonlarda rolü vardır. Doğal olarak farklı prosedürlerde singulumun doğrudan bu fonksiyonlara etkisi olduğu düşünülmektedir. Örnek olarak vermek gerekirse kaudat nükleusun patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen obsesif-kompülisif bozukluk hastalığında singulotomi; hastalık boyutunda önemli azalmalara destek verdiği gözlenmiştir (Rauch ve ark., 2000).

Singulum demetinin özellikle striatal bölge fonksiyonlarının başlatılmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Bir grup iki yönlü lif demeti singulat girus ve talamus arasında bağlantı sağlar. Özellikle talamusun limbik grup olarak adlandırılan. Anterior nükleus grubu (AV, AM, AD), Lateral Dorsal nükleus (LD), intralaminar nükleus grubu, Medial Dorsal (MD) ve Ventral Anterior nükleus (VA) bağlantıları vardır. Bu çekirdeklerin hafıza ve emosyonel süreçlerdeki rolü oldukça ilgi yaratmıştır. Kategoriye özgü

hafızanın inhibe edilmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (Ojemann, 1983). Bu bölgenin defektinde duygusal ekspresyon ve affekt regülasyonu bozulur.

Son olarak serebro-serebellar yol üzerinde singulopontin projeksiyonu vardır. Bu bölge de affekt ve kognisyon üzerinde etkilidir. Selektif olarak bu bağlantının bağlı olduğu pons tabanı çekirdeklerinde gelişen enfarktüs hallerinde; duygusal körelme, patolojik gülme-ağlamaya rastlanır (Bassetti ve ark., 1996; Kim ve ark., 1994).

Klinik ve cerrahi korelasyon

Fonksiyonel olarak bahsedilen özellikle davranışsal tutum, duygu-durum, hafıza, kognisyon gibi özeliklerinden dolayı singulum demeti uzun yıllardır fonksiyonel nöroşirurjinin ve psikoşirurjinin yoğun ilgisine maruz kalmıştır. Duygusal düzenlemede çok önemli bir rolü olduğunu belirttiğimiz singulum demeti tarihsel ve güncel alanlarda klinik çalışmalara gündem olmuştur. Tarihsel olarak bunlara örnek vermek gerekirse; Maymunlarda yapılmış anterior singulat bölge ablasyonu uysallık ve korku azalması tetiklemiştir (Glees 1950). İnsanlar ve maymunlar üzerinde ise uygulanan anterior singulat korteks stimülasyonu birçok davranışsal karmaşık davranışa, korku tetiklenmesine, anksiyeteye sebebiyet vermiştir.

Singulotomi depresyon ve psikoz tedavisinde Papez teorisini temel alarak uygulanmış (Egaz Moniz 1937, Freeman 1948) fakat ileri psikozlarda minimal değişiklikler yarattığı ortaya çıkmıştır. Buna rağmen obsesif komplusif davranışlarda belirgin azalma göstermiştir. Yine preforantal lökotomi döneminde prefrontal kortekse giden singulum lifleride kesilerek terapotik etkisinden yararlanmak istenmiştir. Yine 1940'lı yıllarda daha düşük yan etki potansiyeline sahip olduğu düşünülerek prefrontal lökotomiye alternatif olarak önerilmiştir. Bu tarihten bu yana pek çok çalışma stereotaktik/non-stereotaktik singulotominin depresif semptomların gerilemesi, intihar riskinin azaltılması, obsesyonun ve kompülsyonun düzenlenmesi, anksiyetenin azaltılmasına dair kısa ve uzun dönem sonuçlarını yayınlamaktadır. Düşük yan etki ve tedaviye dirençli vakalarda belirgin düzenleme göstermesi bu cerrahiye yönelenlerin sayısını artırmaktadır.

Talamusla yaptığı yaygın bağlantı ağı onun kronik ağrı tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir. Kanser veya kansere bağlı olmayan kronik ağrılı hastalarda yapılan anterior singulotomilerde ilk yıl içinde %50-72 belirgin rahatlama gözlenmiştir (Yen 2005). Ayrıca kansere bağlı kronik ağrı sonrası singulotomi yapılan hasta grubunda aile ilişkilerinde %67 düzelme, sosyal ilişkilerde %72 artış ve kişisel aktivite ve çalışma hayatına %28 geri dönüş saptanmıştır (Wilkinson 1999). Stereotaktik anterior singulotomi grubunda yan etki potansiyeli oldukça düşük saptanmış dil, hafıza, entelektüelite, motor ve sensoryal alanların hiç etkilenmediği; post-operatif hafif dikkat azalması olduğu saptanmıştır (Yen, 2009). Singulumun direkt olarak stimulasyonu yaygın olarak kullanılmasa da subtalamik nükleus ve anterior talamik nükleusla yaptığı bağlantılar, bu bölgelerin stimulasyonunda singulumun etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Ama 1970'lerden itibaren singulumun direkt stimulasyonu araştırma konusu olmuştur. Yakın dönem hafıza düzelmesi üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür (Fedio, 1970). Yakın dönem hayvan çalışmalarında indüklenmiş ağrının singulum stimulasyonu ile azaltıldığı gösterilmiştir (Fuchs 1996). Bilateral singulumun kord yaralanması sonrası gelişen ağrı sendromunda uygulandığı ve periventriküler gri madde stimulasyonundan başarılı olduğunu gösteren olgu sunumları bulunmaktadır (Spooner 2012).

Pilot çalışmalar düzeyinde devam eden refrakter depresyon tedavisinde subgenual singulum stimulasyonu ise umut vaat etmekte EKT'ye alternatif olabileceği düşünülmektedir (McNeely 2009, Guinjoan 2010). Bu şekilde depresyonda switch etkisi yaratabilmesinin stimulasyona forseps major ve uncinat fasikül yolunun da dahil olmasıyla oluşan ventromedial frontal korteks ve singüler korteks bağlantısının elektrik stimulasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (Choi 2015).

Birçok hastalığın gelişiminde rol aldığı öne sürülmüştür. Anoreksiya nervosa hastalığının patofizyolojisinde subkallosal singulat liflerle beraber azalmış sağ singulum fraksiyonel anizotropisi olabileceği düşünülmektedir (Hayes 2015). Yine obezitenin yarattığı kranial değişikliklerde singulum fraksiyonel

anizotropisinin azaldığı görülmüştür (Kullmann 2015). Otizimde, yapılan değerlendirmeler singulumda değişiklikler olduğunu, yapısal olarak inceldiğini saptamıştır (Travers 2012). Bir meta-analizde çocukluk dönemi post travmatik stres bozukluğunda Superior longitudinal fasikül ve singulum liflerinin inceldiği gösterilmiştir (Daniels 2013). Erken dönem şizofreni tanısında singulum bağlantılarının azalmış olması hastalığın ilerilemesi yönünde yüksek risk taşıdığı düşünülmektedir (Samartzis 2014). 35 çalışmalık bir reviewde ailevi olarak depresyon riski altında olan insanlarda ana bulgunun singulum demetindeki fraksiyonel anizotropinin azalmış olduğu söylenmiştir (Bracht 2015).

KAYNAKLAR

1. Haznedar M. M., Buchsbaum M. S., Hazlett E. A., Shihabuddin L., New A., Siever L. J. (2004). Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. Schizophr. Res. 71, 249-262. 10.1016/j.schres.2004.02.025
2. Schmahmann, J. D., Pandya D. N. (2006). Fiber Pathways of the Brain. New York, NY: Oxford UP.
3. Agrawal A., Kapfhammer J. P., Kress A., Wichers H., Deep A., Feindel W., et al. . (2011). Josef Klingler's models of white matter tracts: influences on neuroanatomy, neurosurgery and neuroimaging. Neurosurgery 69, 238-252; discussion 252-234. 10.1227/NEU.0b013e318214ab79
4. Güngör, A., Baydin, S., Middlebrooks, E. H., Tanriover, N., Isler, C., & Rhoton Jr, A. L. (2016). The white matter tracts of the cerebrum in ventricular surgery and hydrocephalus. Journal of neurosurgery, 1-27.
5. Vogt B. A., Nimchinsky E. A., Vogt L. J., Hof P. R. (1995). Human cingulate cortex: surface features, flat maps and cytoarchitecture. J. Comp. Neurol. 359, 490-506. 10.1002/cne.903590310
6. Adnan A., Barnett A., Moayedi M., McCormick C., Cohn M., McAndrews M. P. (2016). Distinct hippocampal functional networks revealed by tractography-based parcellation. Brain Struct. Funct. 221, 2999-3012. 10.1007/s00429-015-1084-x
7. Heilbronner S. R., Haber S. N. (2014). Frontal cortical and subcortical projections provide a basis for segmenting the cingulum bundle: implications for neuroimaging and psychiatric disorders. J. Neurosci. 34, 10041-10054. 10.1523/JNEUROSCI.5459-13.2014
8. Benes F. M. (1998). Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. Schizophr. Bull. 24, 219-230. 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033322
9. Vogt B. A., Laureys S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. Prog. Brain Res. 150, 205-217. 10.1016/s0079-6123(05)50015-3
10. Jang S. H., Kim S. H., Kim O. R., Byun W. M., Kim M. S., Seo J. P., et al. . (2013). Cingulum injury in patients with diffuse axonal injury: a diffusion tensor imaging study. Neurosci. Lett. 543, 47-51. 10.1016/j.neulet.2013.02.058
11. Mayberg H. S., Lozano A. M., Voon V., McNeely H. E., Seminowicz D., Hamani C., et al. . (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 45, 651-660. 10.1016/j.neuron.2005.02.014
12. Kondo H., Saleem K. S., Price J. L. (2003). Differential connections of the temporal pole with the orbital and medial prefrontal networks in macaque monkeys. J. Comp. Neurol. 465, 499-523. 10.1002/cne.10842
13. Jones D. K., Christiansen K. F., Chapman R. J., Aggleton J. P. (2013). Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: implications for neuropsychological investigations. Neuropsychologia 51, 67-78. 10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.018
14. Tuladhar A. M., van Norden A. G., de Laat K. F., Zwiers M. P., van Dijk E. J., Norris D. G., et al. (2015). White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. Neuroimage Clin. 7, 518-524. 10.1016/j.nicl.2015.02.003
15. Catheline G., Periot O., Amirault M., Braun M., Dartigues J. F., Auriacombe S., et al. . (2010). Distinctive alterations of the cingulum bundle during aging and Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging 31, 1582-1592. 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.012
16. Bailey, P., Von Bonin, G., Davis, E. W., Garol, H. W., & McCulloch, W. S. (1944). Further observations on associational pathways in the brain of Macaca mulatta. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 3(4), 413-415.
17. Lennox, M. A., Dunsmore, R. H., Epstein, J. A., & Pribram, K. H. (1950). Electrocorticographic effects of stimulation of posterior orbital, temporal and cingulate areas of Macaca mulatta. Journal of neurophysiology, 13(5), 383-388.
18. Pribram, K. H., Lennox, M. A., & Dunsmore, R. H. (1950). Some connections of the orbito-fronto-temporal, limbic and hippocampal areas of Macaca mulatta. Journal of Neurophysiology.
19. Baleydier, Christine., & Mauguiere, Francois. (1980). The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. Brain: a journal of neurology, 103(3), 525-554.
20. Morecraft, R. J., & Van Hoesen, G. W. (1998). Convergence of limbic input to the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. Brain research bulletin, 45(2), 209-232.
21. Morecraft, R. J., Cipolloni, P. B., Stilwell-Morecraft, K. S., Gedney, M. T., & Pandya, D. N. (2004). Cytoarchitecture and cortical connections of the posterior cingulate and adjacent somatosensory fields in the rhesus monkey. Journal of Comparative Neurology, 469(1), 37-69.

22. Morris, R., Pandya, D. N., & Petrides, M. (1999). Fiber system linking the mid-dorsolateral frontal cortex with the retrosplenial/presubicular region in the rhesus monkey. Journal of Comparative Neurology, 407(2), 183-192.
23. Pandya, D. N., & Yeterian, E. H. (1991). Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey: architecture and connections. Progress in brain research, 85, 63-94.
24. Vogt, B. A., & Barbas, H. (1988). Structure and connections of the cingulate vocalization region in the rhesus monkey. In The physiological control of mammalian vocalization (pp. 203-225). Springer US.
25. Vogt, B. A., & Pandya, D. N. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. Journal of Comparative Neurology, 262(2), 271-289.
26. Kaada, B. R., Pribram, K. H., & Epstein, J. A. (1949). Respiratory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insula, orbital surface and cingulate gyrus. Journal of neurophysiology.
27. Showers, M. J. C. (1959). The cingulate gyrus: additional motor area and cortical autonomic regulator. Journal of Comparative Neurology, 112(1), 231-301.
28. MacLean, P. D. (1949). Psychosomatic Disease and the" Visceral Brain": Recent Developments Bearing on the Papez Theory of Emotion. Psychosomatic medicine, 11(6), 338-353.
29. Watson, C. G. (1973). Abstract thinking deficit and autism in process and reactive schizophrenics. Journal of abnormal psychology, 82(3), 399.
30. Morecraft, R. J., Louie, J. L., Herrick, J. L., & Stilwell-Morecraft, K. S. (2001). Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate. Brain, 124(1), 176-208.
31. Pribram, K. H., & Fulton, J. F. (1954). An experimental critique of the effects of anterior cingulate ablations in monkey. Brain, 77(1), 34-44.
32. Stuss, D. T., Benson, D. F., Clermont, R., Della Malva, C. L., Kaplan, E. F., & Weir, W. S. (1986). Language functioning after bilateral prefrontal leukotomy. Brain and language, 28(1), 66-70.
33. Morris, J. S., Öhman, A., & Dolan, R. J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(4), 1680-1685.
34. Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. Annual review of neuroscience, 16(1), 547-563.
35. Suzuki, W. A., Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1993). Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. The Journal of Neuroscience, 13(6), 2430-2451.
36. Mishkin, M. (1982). A memory system in the monkey. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences, 298 (1089), 85-95.
37. Kolb, B., Buhrmann, K., McDonald, R., & Sutherland, R. J. (1994). Dissociation of the medial prefrontal, posterior parietal, and posterior temporal cortex for spatial navigation and recognition memory in the rat. Cerebral Cortex, 4(6), 664-680.
38. Nadel, L. (1991). The hippocampus and space revisited. Hippocampus, 1(3), 221-229.
39. Goldman-Rakic, P. S. (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. Biological psychiatry, 46(5), 650-661.
40. Mufson, E. J., & Pandya, D. N. (1984). Some observations on the course and composition of the cingulum bundle in the rhesus monkey. Journal of Comparative Neurology, 225(1), 31-43.
41. Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. In Executive Control and the Frontal Lobe: Current Issues (pp. 44-54). Springer Berlin Heidelberg.
42. Lepage, M., Ghaffar, O., Nyberg, L., & Tulving, E. (2000). Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(1), 506-511.
43. Rauch, S. L., Whalen, P. J., Shin, L. M., McInerney, S. C., Macklin, M. L., Lasko, N. B., ... & Pitman, R. K. (2000). Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. Biological psychiatry, 47(9), 769-776.
44. Ojemann, G. A. (1983). Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. Behavioral and Brain Sciences, 6(02), 189-206.
45. Bassetti, C., Aldrich, M. S., Chervin, R. D., & Quint, D. (1996). Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke A prospective study of 59 patients. Neurology, 47(5), 1167-1173.
46. Kim, S. G., Ugurbil, K., & Strick, P. L. (1994). Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON-, 949-949.
47. Ballantine, H. T., Bouckoms, A. J., Thomas, E. K., & Giriunas, I. E. (1987). Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. Biological psychiatry, 22(7), 807-819.
48. Yen, C. P., Kung, S. S., Su, Y. F., Lin, W. C., Howng, S. L., & Kwan, A. L. (2005). Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain. Journal of clinical neuroscience, 12(8), 886-890.
49. Wilkinson, H. A., Davidson, K. M., & Davidson, R. I. (1999). Bilateral anterior cingulotomy for chronic noncancer pain. Neurosurgery, 45(5), 1129.
50. Yen, C. P., Kuan, C. Y., Sheehan, J., Kung, S. S., Wang, C. C., Liu, C. K., & Kwan, A. L. (2009). Impact of bilateral anterior cingulotomy on neurocognitive function in patients with intractable pain. Journal of Clinical Neuroscience, 16(2), 214-219.
51. Fedio, P., & Ommaya, A. K. (1970). Bilateral cingulum lesions and stimulation in man with lateralized impairment in short-term verbal memory. Experimental neurology, 29(1), 84-91.
52. Fuchs, P. N., Balinsky, M., & Melzack, R. (1996). Electrical stimulation of the cingulum bundle and surrounding cortical tissue reduces formalin-test pain in the rat. Brain research, 743(1), 116-123.
53. Spooner, J., Yu, H., Kao, C., Sillay, K., & Konrad, P. (2007). Neuromodulation of the cingulum for neuropathic pain after spinal cord injury.
54. McNeely, H. E., Mayberg, H. S., Lozano, A. M., & Kennedy, S. H. (2008). Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. The Journal of nervous and mental disease, 196(5), 405-410.
55. Guinjoan, S. M., Mayberg, H. S., Costanzo, E. Y., Fahrer, R. D., Tenca, E., Antico, J., & Nemeroff, C. B. (2010). Asymmetrical contribution of brain structures to treatment-resistant depression as illustrated by effects of right subgenual cingulum stimulation. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 22(3), 265-277.
56. Choi, K. S., Riva-Posse, P., Gross, R. E., & Mayberg, H. S. (2015). Mapping the "depression switch" during intraoperative testing of subcallosal cingulate deep brain stimulation. JAMA neurology, 72(11), 1252-1260.
57. Hayes, D. J., Lipsman, N., Chen, D. Q., Woodside, D. B., Davis, K. D., Lozano, A. M., & Hodaie, M. (2015). Subcallosal cingulate connectivity in anorexia nervosa patients differs from healthy controls: a multi-tensor tractography study. Brain stimulation, 8(4), 758-768.
58. Kullmann, S., Schweizer, F., Veit, R., Fritsche, A., & Preissl, H. (2015). Compromised white matter integrity in obesity. Obesity Reviews, 16(4), 273-281.

59. Travers, B. G., Adluru, N., Ennis, C., Tromp, D. P., Destiche, D., Doran, S., & Alexander, A. L. (2012). Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: a review. Autism Research, 5(5), 289-313.

60. Daniels, J. K., Lamke, J. P., Gaebler, M., Walter, H., & Scheel, M. (2013). White matter integrity and its relationship to PTSD and childhood trauma-A systematic review and meta-analysis. Depression and anxiety, 30(3), 207-216.

61. Samartzis, L., Dima, D., Fusar-Poli, P., & Kyriakopoulos, M. (2014). White matter alterations in early stages of schizophrenia: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. Journal of Neuroimaging, 24(2), 101-110.

62. Bracht, T., Linden, D., & Keedwell, P. (2015). A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression. Journal of affective disorders, 187, 45-53.

51

İnternal Kapsül

Vural Hamzaoğlu, Derya Karataş, Emel Avcı

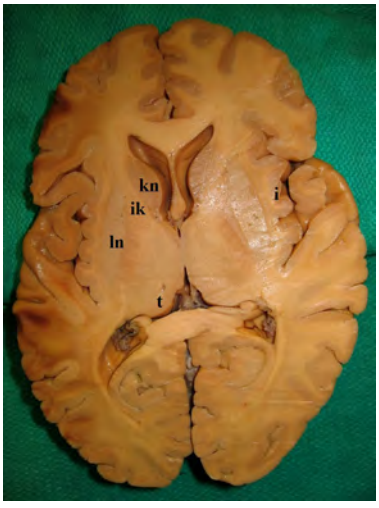
İnternal kapsül tarihçesi

İnternal kapsül (İK); lateralde lentiform nükleus, medialde talamus ve kaudat nükleus arasında yer aldığı için anatomistler tarafından "İK" olarak isimlendirilmiştir. Otopsilerde farklı düzlemlerdeki her bir anatomik kesitte farklı bağlantıları ve yapısal görüntüsü olduğu tespit edilmiştir.[1] Ondokuzuncu yüzyılın başlarına ait birçok anatomik çizimde İK yapısı aksiyel, lateral ve koronal kesitler ile ortaya konulmuştur, ancak bu kompleks yapının anatomisinin ve fonksiyonunun anlaşılması uzun zaman almıştır. Ondokuzuncu Yüzyılın ortalarına kadar dört bölümden oluştuğu bildirilen internal kapsülün bölümleri; 1- anterior bölüm (lentikülokaudat), 2- superior bölüm (lentikülotalamik), 2- retrolentiküler bölüm, 4-posteroinferior (sublentiküler) bölüm şeklinde sınıflandırılmaktaydı. Aynı zamanda son üç kısım arka bacak olarak isimlendirilmiştir.[1] O dönemde, horizontal kesitlerin değerlendirilmesinde, stria terminalisin karşısında c şekline benzeyen bu yapının, kaudat nükleus ve talamus arasında öne doğru uzandığı ifade edilmiştir. Genunun önünde İK'nın üçte biri, arkasında ise üçte ikisi olduğu yazılmıştır. Ön bacak, büyük oranda anterior talamik lif demetleri ve kısmen de kortikofugal lifler tarafından oluşturulmaktadır. Bu dönemde talamusun lateral nükleusundan doğan medial ve anterior lifler kortikopedal lifler olarak isimlendirilmiştir ve bu liflerin frontal korteksle olan bağlantısı anlaşılmıştır. Flesching 1876'da fetal santral sinir sistemi gelişimini, duysal ve motor lifleri, olfaktör ve optik traktı en güvenilir yorumlarıyla ortaya koyabilmiştir. Flesching aynı zamanda İK ve İK'nın ön bacağı ile o dönemdeki isimlendirilmesiyle bilinen optik talamus arasında bağlantı kuran korona radiata liflerini tanımlamıştır.[1] Doktor Pitres, 1878 yılında her bir duyunun, tıpkı motor lifler gibi ışınsal tarzda İK'dan kortekse ulaştığını öne sürmüş ancak klinik olarak hastalardan elde edilen sonuçlara göre kısa sürede bu fikirden vazgeçilmiştir. Nihayet, 1900'lü yıllarda yapılan araştırmalarda İK'daki krus ve korona radiatadan geçen lifler ortaya konulmuştur.[1]

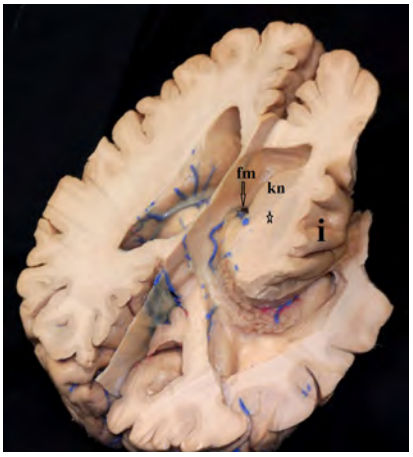
İnternal kapsül anatomisi

İnternal Kapsül (İK) inen ve çıkan lifleri içeren beyindeki önemli kompleks yapılardan olup derin beyin bölgelerinde yerleşmiş beyaz cevher yapısıdır **(Şekil 1)**. İnsular korteks, bu yapının bölümlerinin

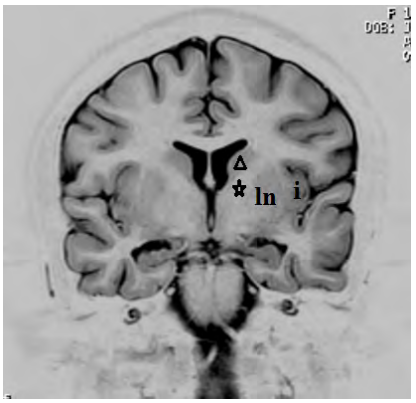
lokalize edilmesinde önemli bir belirleyicidir **(Şekil 2-3)**. İK'nın hemen lateralinde yer alan lentiform nükleus; putamen, lateral medüller lamina, lateral globus pallidus, medial medüller lamina ve medial globus pallidus gibi bazal ganglion yapılarını içerir.[2] İK, lentiform nükleusun medialinde seyrettiği için, bu çekirdeğin alınması İK'nın ortaya çıkarılması için gereklidir. İK, ön bacak, genu, arka bacak, sublentiküler alan ve retrolentiküler alan olmak üzere 5 bölümden oluşur **(Tablo1)**.[2] Ön bacak, lentiform nükleus ile kaudat nükleusun başı arasında yer alır **(Şekil 4)**. Arka bacak, lentiform nükleus ile talamus arasında seyreder. Genu, anterior ve posterior bacaklar arasında olup, retrolentiküler bölümü lentiform nüklusun arkasında, sublentiküler bölüm ise lentiform nükleusun altındadır.[3] Ön bacak prefrontal ve anterior singulat korteksden lifler alır. Lentiform nükleusun medialinde, talamusun lateralinde uzanan İK'nın arka bacağı, talamokortikal ve kortikospinal lifleri içerir. İK'nın bu iki bacağı farklı yönlere dağılım göstererek bir köprü oluşturur. Ön ve arka bacaklar arasında, foramen Monro'nun lateralinde ve globus pallidus internanın medialinde seyreden kortikotalamik, talamokortikal ve kortikobulbar yolakları da içeren İK'nın genusu görülebilir. İK'nın sublentiküler bölümü işitsel ve görsel lif demetleri taşırken, renrolentiküler bölüm ise görsel lif demetlerinin bir kısmını taşır.[2]



Şekil 1: Beynin üçüncü ventrikül hizasından geçen aksiyal diseksiyon görüntüsü
ln: lentiform nükleus, **kn**: kaudat nükleusun baş kısmı**, ik**: internal kapsül, **t:** talamus**, i:** insula.



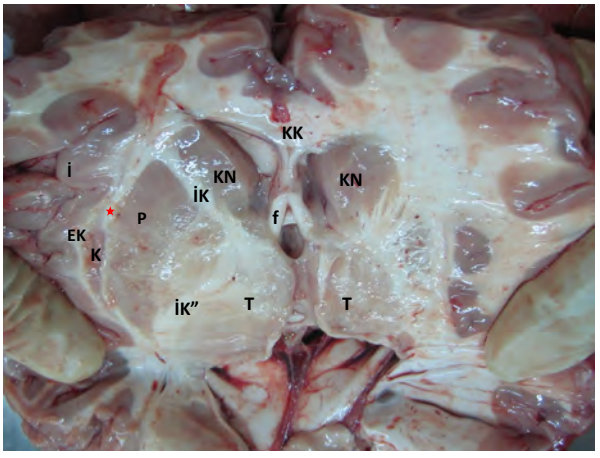
Şekil 2: Beyinde insulanın üst sınırından geçen aksiyal diseksiyonun temporal ve oksipital lobların bir kısmı çıkartıldıktan sonra sağ lateralden görüntüsü
fm: foramen magnum, **kn**: kaudat nükleusun baş kısmı**, yıldız**: internal kapsül**, i:** insula.



Şekil 3: Epilepsi protokolüne uygun çekilmiş koronal serebral magnetik rezonans görüntüsü
Yıldız: internal kapsül, **üçgen:** kaudat nükleus**, i**: insula, **Ln:** lentiküler nükleus.

Tablo 1: İnternal kapsülün fonksiyonel anatomisi

Bölüm	**Tanım**	**Köken**	**Hedef**
Ön bacak	Anterior talamik radyasyon	Anterior nükleus	Prefrontal korteks Singulat gyrus
Genu	Motor alanlar ile ilişkili	Ventrolateral nükleus	Premotor korteks Primer motor korteks
Arka bacak	Kortikospinal yolak Kortikobulber yolak Somatosensoriel yolaklarla ilişkili	Motor korteks Ventromedial nükleus Ventrolateral nükleus	1. Motor yolaklar Spinal kord Beyinsapı 2. Somatosenroriyal yolaklar Primer somatosensoriyal yolaklar
Retrolentiküler	Asossiyasyon lifler Optik radyasyon	Pulvinar Lateral genikülat nükleus	Asosiyasyon alanı Görme alanı
Sublentiküler	Optik radyasyon Akustik radyasyon	Medial genikülat nükleus Lateral genikülat nükleus	Görme alanı İşitme alanı

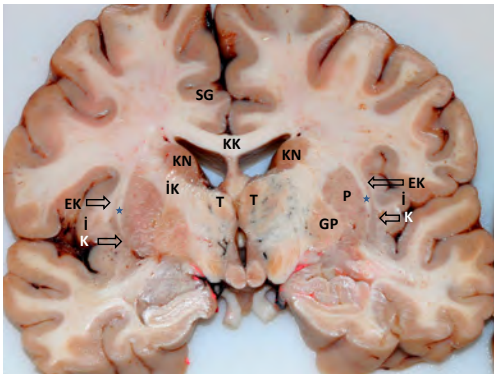


Şekil 4: İnsuladan ve bazal çekirdeklerden oblik geçen koronal kesitteki yapıların büyütülmüş diseksiyonu
KK: korpus kallozum, **KN**: kaudat nükleusun baş kısmı, **f**: forniks**, İK**: internal kapsül ön bacağı, **İK:** arka bacağı**, P**: putamen, **T:** talamus, **EK**: ekstreme kapsül, **Kırmızı yıldız**: eksternal kapsül**, K:** klaustrum**, İ:** insula.

Beynin iç merkezi (santral kor), supratentoriyal kompartmanın morfolojik merkezinde, beyinsapının tepesinde adeta bir blok halinde yer alır. Lateralden mediale insular yüzey, ekstrem kapsül, klaustrum, eksternal kapsül, putamen, globus pallidus, (İK), kaudat nükleus, stria terminalis, septal bölge ve talamus şeklinde dizilir **(Şekil 5)**. Anterior kommisürün medial bölümü, anterior perforan cismin üstündeki ve posteriorundaki yapılar buraya dahil edilebilir.[4]

Beynin merkezinden gelen ve diğer serebral loblara ışınsal olarak giden tüm lifler grup halinde serebral istmusda yer alır. Bu yapı ekstrem kapsül, eksternal kapsül ve internal kapsülün devamlılığından anterior kommüssürün lateral ekstansiyonu ve ventral amygdalofugal yolakların da katılmasıyla meydana gelir. Tüm bu beyaz cevher lifleri merkezde yerleşmiş olup, beynin konveksitesine doğru ışınsal olarak yayılır. Bu istmusun insulanın limitan sulkuslarının etrafında ve altında çok daha fazla yoğunlaştığı gözlenir ve lifler bu sulkus ile lateral ventrikül arasında dar bir alandan geçerek uzanır.[4]

İK, merkez çekirdeği (santral kor) iki kompartmana ayırır. Lateraldeki yapılar yukarıda bahsedilen ekstrem kapsül, eksternal kapsül, lentiform nükleus olarak bilinirken, medialde kaudat nükleus ve talamus yer alır. Kaudat nükleus baş boyun ve kuyruktan oluşan bir yapıya sahiptir. Kaudat nükleusun başının oval bir yapısı vardır. Foramen Monro, kaudat nükleusun baş ve gövdesi arasındaki geçiş zonuna denk gelir. Kaudat nükleusun gövdesi talamusu çevreledikten sonra kuyruk bölümü olarak devam eder ve daha lateral bir konum alır ve talamusu merkez çekirdeğin medial-posterior çekirdeği olarak terk eder. Kaudat nükleusun kuyruğu da progresif olarak küçülüp amigdalaya doğru temporal boynuzun çatısı boyunca devam eder.[4] İK radial bir düzende merkez çekirdeğin (santral kor) üst sınırını geçtikten sonra, içeriğindeki lif demetleri ışınsal tarzda kortekse yayılırken korona radiata adını alır.[5] İK'nın lifleri tüm kortikal yüzeylerden başlayıp, merkez çekirdeğe (santral kora) doğru yönlenirken bu lifler anterior komüssürün anterior ve inferiorunda yer almaz.[6] Merkez çekirdeğin (santral kor) ve dolayısıyla İK'nın içine dahil olan kortikobulbar ve kortikospinal yollar genellikle presentral gyrustan başlayıp genu ve İK'nın arka bacağından serebral pedinküle doğru projekte olurlar.[7] İK içersinde dağılan inen, çıkan ve ışınsal yayılım gösteren yolaklar **tablo 2**'de gösterilmiştir.



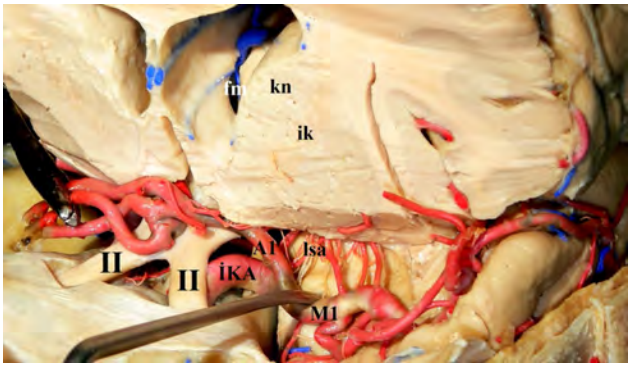
Şekil 5: İnsuladan ve bazal çekirdeklerden geçen koronal kesitteki yapıların diseksiyonu
SG: singulat gyrus, **KK**: korpus kallozum, **KN**: kaudat nükleus, **İK:** internal kapsül, **K:** klastrum, **GP**: globus pallidus, **P**: putamen. **T:** talamus, **EK**: ekstrem kapsül, **Kırmızı yıldız**: eksternal kapsül, **Mavi yıldızlar**: eksternal kapsül**, İ:** insula.

İnternal kapsül vaskülarizasyonu

İnternal karotisin birçok küçük dallarından, anterior koroidalden, anterior ve orta serebral arterlerden desteklenerek, birçoğu da anterior perforan maddeyi delip, bazal ganglionları, internal ve eksternal kapsüllerin anterior ve posterior bölümlerini besler **(Şekil 6-7)**.

Tablo 2: İnternal kapsül bölümlerinin fonksiyonel yolakları

Bölüm	İnen yollar	Çıkan yollar	Radyasyon
Ön bacak	Frontopontin Frontotalamik	Talamofrontal	Anterior talamik radyasyon
Genu	Frontopontin Frontotalamik	Talamusun posterior ventral nükleusundan postsantral gyrusa somatosensoriyal lifler taşır	Superior ya da dorsal talamik radyasyon
Arka bacak	Frontopontin Kortikospinal Kortikorubral Kortikoretiküler Pariatotalamik	Talamaporiatal lifler Subtalamik lifler	Superior ya da dorsal talamik radyasyon
Retrolentiküler	Pariatopontin Oksipitopontin Kortikorubral Oksipitotalamik	Optik radyasyon Talamooksipital Talamopariatal	Posterior yada Kaudat talamik radyasyon
Sublentiküler	Pariatopontin Temporopontin Temporotalamik	Akustik radyasyon Talamotemporal	İnferior talamik radyasyon

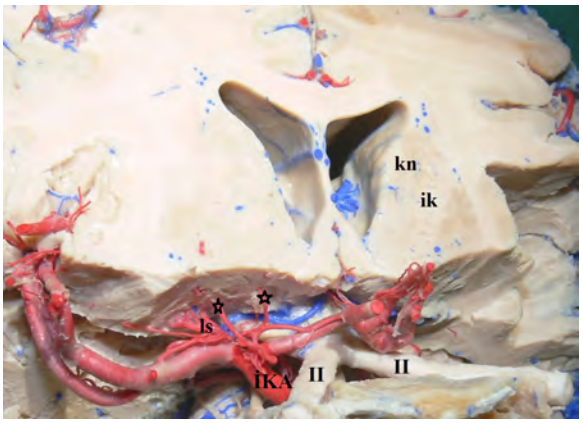


Şekil 6: Optik kiazma hizasından geçen koronal kesitte, kiazma üzerine gerideki beyin parankimi çıkarıldıktan sonra bazal ganglionların arteriyel besleyicilerinin superior görüntüsü ve bazal ganglionların koronal görüntüsü. **fm**: foramen magnum**, kn**: kaudat nükleus**, ik**: internal kapsül, **II**: optik traktus, **A1**: anterior serebral arterin ilk segmenti**, Llsa**: lateral lentikülostriat arterler, **M1**: orta serebral arterin ilk segmenti**, İKA**: internal karotid arter.

Lentikülostriat arterler yukarıya uzanırlar, iki pedinkül oluşturmak üzere anterior komüssürün lateral çıkıntısının hem anterior hem de posteriorudan geçerler **(Şekil 8)**. Anterior komüssürün anteriorundaki pedinkül putamene ulaşıp, İK'nın anterior bölümünden medial olarak devam eder. Bu arada anterior komüssürün posteriorundaki pedinkül globus pallidusu besler ve İK'nın posteriorundan medial devam eder. Baziller tepeden kaynaklanan küçük talamoperforanlar ve posterior serebral arterin proximal segmentleri posterior perforan maddeyi deler **(Şekil 9)**. Interpedinküler fossanın çatısı ve optik traktların gerisi boyunca uzanan arterler talamusa yönlenerek İK'nın posterior bölümünü beslerler.[4]

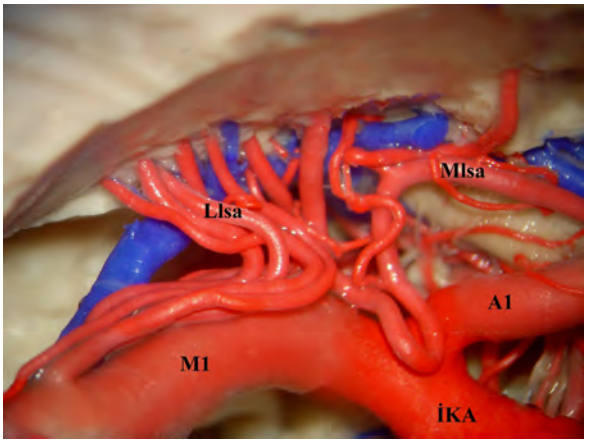
İnternal kapsül venöz drenajı

Internal kapsülün venöz drenajı, anterior ve posterior perforan maddenin üzerindeki venöz drenaj sistemi ile bağlantılıdır. İnferior striat venler putamen, kaudat nükleus, İK'yı drene eder ve anterior perforan maddeden dışarıya doğru çıkıp, derin orta serebral ve bazal venlere katılırlar **(Şekil 10)**.[4,8]



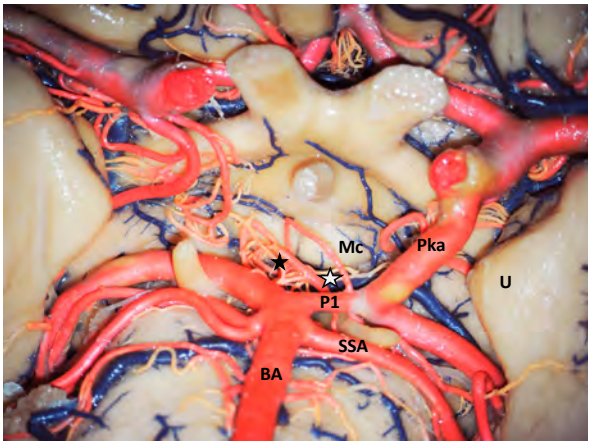
Şekil 7: Beynin insulaya kadar olan frontal kısmının çıkartıldıktan sonra internal kapsülün besleyici arterlerinin anteroinferiordan görüntüsü

İk**,** internal kapsül, **kn**: kaudat nükleus, **Llsa**: lateral lentikülostriat arterler**,** **II**: optik sinir, **yıldız**: medial lentikülostriat arterler, **İKA:** internal karotid arter.



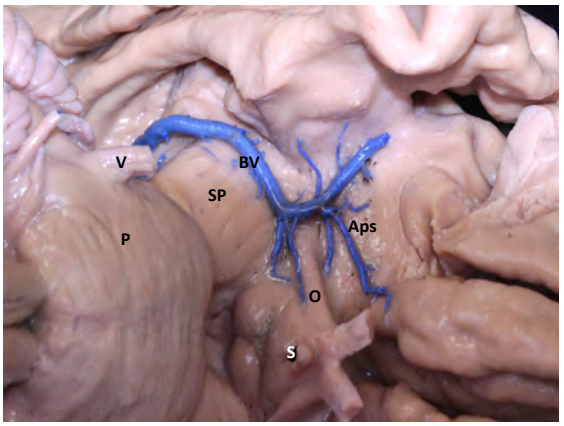
Şekil 8: Beynin sol tarafından temporal lob mediali rezeke edildikten sonra willus poligonunun lateralinin superior görüntüsü

M1: orta serebral arterin ilk segmenti, **A1**: anterior serebral arterin ilk segmenti**,** **Mlsa**: medial lentikülostriat arterler, **Llsa**: lateral lentikülostriat arterler.



Şekil 9: İnterpedinküler sisternin ve willus poligonunun inferiordan görüntüsü

P1: Posterior serebral arterin ilk segmenti**,** **SSA**: superior serebellar arter, **BA**: baziler arter, **Mc**: mamiller cisim, **Pka**: posterior komünikan arter, **U:** temporal lobun unkus parçası, **siyah yıldız:** posterior serebral arterden ve beziler tepeden çıkıp, internal kapsülün arka bacağını besleyen perforan arterler, **beyaz yıldız:** posterior perforan madde.



Şekil 10: İnterpedinküler sisternin inferior yüzünün görüntüsü
V: beşinci kranial sinir, **SP**: serebral pedinkül, **P**: pons, **S**: hipofiz bezinin sap kısmı**, O:** optik traktus, **Aps**: anterior perforan madde**, BV**: Rosenthal'in bazal veni

KAYNAKLAR

1. Ranney LA. The Applied Anatomy of the Nervous System,ed2. New York:D.Appleton and Company,1888
2. Da Costa M, Braga V, Yağmurlu K, Centeno S, Cavalheiro S, Chaddad-Neto F. A Technical Guide for Fiber Tract Dissection of the Internal Capsule. Turk Neurosurg. 1-6; 2018
3. Pescatori L, Tropeano M, Manfreda A, Delfini R, Santoro A. Three- Dimensional Anatomy of the White Matter Fibers of the Temporal Lobe: Surgical Implications. World Neurosurgery 144-158; 2016
4. Ribas EC, Yağmurlu K, Oliveria E, Ribas GC, Rhoton A Jr. Microsurgical anatomy of the central core of the brain. J Neurosurg 1-18; 2017
5. Gray H, Standring S, Ellis H, Berkovitz BKB: Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, ed 39. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2005
6. De Olmos JS, Heimer L: The concepts of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. Ann N Y Acad Sci877:1-32, 1999
7. Ebeling U, Reulen HJ: Subcortical topography and proportions of the pyramidal tract. Acta Neurochir (Wien) 118:164-171, 1992
8. Rhoton AL Jr: The cerebral veins. Neurosurgery 51 (4 Suppl):S159-S205, 2002

52

Talamik Pedinküller

Baran Bozkurt

Talamus, foramen monronun hemen kaudalinde dienesefalon duvarında yer alan çeşitli modalitelerden duysal sinyaller alıp, işlenmiş bilgiyi serebral korteksin uygun alanlarına ileten önemli bir entegrasyon merkezidir. Dorsal talamus, talamusun ana parçası olarak bilinir. Retikuler talamik çekirdek ve bitişik yapıları ise ventral talamusa dahildir. Dorsal ve ventral talamus terimleri, disensefalonun gelişimi sırasında bu yapıların topografik pozisyonlarına göre kullanılmıştır.[1]

Korona radiata ve internal kapsülden ayrılan ve dorsal talamusun rostral ve kaudal kısmında sonlanan, kortikotalamik ve talamokortikal lif demetleri, talamik pedinküller veya talamik radyasyon olarak adlandırılır. Bu pedinkuller, kortikofugal yolakların medialinden inerek beyinsapı ve spinal korda ulaşır. İlk kez Charles Judson Herrick (1868-1960), talamus ve korteksten geçen lifleri inceleyerek, uzanımlarına göre gruplandırmıştır. Buna göre; somestetik uzanımları lateral ve ventral talamik çekirdeklerden serebral kortekse; duyma ile ilgili uzanımların medial genikulat çekirdekten superior temporal girusa; optik uzanımların pulvinar ve lateral genikulat cisimden oksipital lobdaki kuneusa; diğer temporotalamik lifler ve; talamusun medial çekirdeği ve frontal lob arasındaki frontal talamik yollar olarak ayırmıştır.[2] Bugün ventral subkortikal lif demeti ve inferior talamik pedinkül olarak ayrı ayrı gruplandırılan talamik bağlantılar, ilk kez Arnold (1851) tarafından temporotalamik fasikül olarak tanımlanmıştır.[3] Daha sonra Klingler ise aynı lif demetini temporopulvinar fasikül olarak yeniden adlandırmıştır. Aynı çalışmada Klingler, internal kapsülün farklı segmentlerinden geçen tüm anterior, superior ve posterior talamik pedinkülleri bugünkü tanımına benzer şekilde gruplandırmıştır.[4] Günümüzde ise talamokortikal lifler; superior ve anterior frontal, parietal ve oksipotitalamik lif demeti gibi ilişkili olduğu kortikal bölgelere göre veya anterior, posterior, superior (santral) ve inferior talamik pedinkül gibi talamusadaki bağlantı bölgelerine göre isimlendirilebilir.[5]

Talamik pedinküllerin fonksiyonları, liflerin taşıdığı ilgili kortikal alanlardan çıkartılabilir ve önemli miktardaki klinik bilgi ve gelişen deneysel kanıtlar, çeşitli talamik çekirdeklerin farklı amaçlanmış rollerinin bulunduğuna işaret etmektedir.[6-9] Ancak talamik pedinküllerin varsayılan görevlerinin kesin tanımlanması halâ tam olarak yapılamamaktadır.

Superior talamik pedinkül

İnternal kapsülün posterior kısmından ayrılan superior talamik pedinkül, talamus ile inferior parietal lobülun kaudali, singulat girusun kaudali, parahipokampal girus ve prefrontal korteks arasındaki lif demetlerini içerir.[1,10] Anatomik olarak bu lif demeti, korpus kallozumun üstünde, transvers bir bölümde tüm hemisferi kaplar.[11]

Lateralden internal kapsül ile sınırlıdır ve kaudat çekirdeğin superiorunda ve talamusun altında bulunur.

Son yıllarda otizm spektrum bozukluğunda yeri olduğu iddia edilse de, çalışmalar bu bozuklukta etkilenen yolun anterior talamik pedinkuüün olduğunu, superior talamik pedinkülün etkilenmediğini göstermiştir.[12,13] Yapılan voksel tabanlı morfometri araştırmalarda superior talamik pedinkülün, bipolar bozukluk hastalarında anlamlı derecede fraksiyonel anizotropi gösterdiği gösterilmiştir. Bu nedenle bu bozuklukta superior talamik pedinküldeki anizotropinin risk faktörü olarak sayılabileceği düşünülmektedir.[14] Periventrikuler ak madde hasarı bulunan hastalar üstünde difüzyon tensör görüntüleme teknikleri ile yapılan araştırmalarda anterior ve posterior talamik fasiküllerde bir etkilenim olmamasına rağmen, superior talamik fasikülde anlamlı lif kaybına rastlanılmıştır.[15] Bu durum, talamusun ventral çekirdeklerinin postsantral girus uzanımı, buradan da kortikobulbar ve kortikospinal yollarla bağlantıları ile açıklanabilir.[11,15]

Posterior talamik pedinkül

Posterior talamik pedinkül, internal kapsülün posterior kısmı içinde ilerleyen, talamusun pulvinar ve lateral genikulat nukleusu ile posterior parietal ve oksipital korteks arasındaki bağlantıyı sağlayan, optik radyasyonun da dahil olduğu, projeksiyon lif demetidir. Bu lif demeti, motor ve görsel entegrasyonda rol oynar.[16,17] Optik radyasyonu içermesi sebebiyle bu lif demetini etkileyen lezyonlarda, topografik olarak etkilenme bölgesine göre hemianopsi veya kuadranopsi, temporo-parieto-oksipital kavşağın zarar görmesine bağlı homonim hemianopsi,[18] tümör veya epilepsi nedeniyle yapılan anterior lobektomi cerrahisi sonrası Meyer döngüsünün rezeksiyonuna bağlı superior kuadranopsi gibi görme fonksiyonu bozuklukları gelişebilir. Primer vizuel kortekse giriş bağlantılarının kaybı sonrası, yüksek görsel asosiyasyon korteksinin denarvasyonuna bağlı sekonder görsel halüsinasyonlar da gorulebilir.[18,19] Frieling ve arkadaşlarının anoreksia nervosa tanısı almış kadın hastalar üzerinde yaptığı DTI çalışmasında, kontrol grubuna göre, hasta grubunun optik radyasyonu da içeren, posterior talamik projeksiyon liflerinde, mikro yapısal bozukluklara bağlı bilateral volüm azalması olduğu saptanmıştır. Bu ak madde yollarının bozukluğunun, bedenin görsel algısında bozukluğa yol açabileceği ve bu sebeple anoreksiya nervoza hastalığında rolü olabileceği iddia edilmistir.[20] Son yıllarda yapılan çalışmalarda posterior talamik lif demetinin yüksek kognitif fonksiyonlardaki rolü üzerinde durulmuştur. Ak madde yollarının mikro yapısal değişiklerinin, kognitif performans üzerindeki etkisinin araştırıldığı, 4400 strok öyküsü olmayan denekte yapılan DTI çalışmasında, en düşük idrak ve kavrama performansının, diğer ak madde yollarına göre, en çok posterior talamik projeksiyon lif demetindeki mikro yapısal değişikliklerle ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.[21] Ayrıca davranış bozukluğu, kumar ve madde bağımlılığı olan bireylerde, posterior talamik lif demetindeki yapısal ve mikro yönelim değişikliklerinin, sağlıklı bireylere göre daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir.[22] Bir diğer çalışmada ise dikkat bozukluğu ve hiperaktivite tanısı almış çocuklarda sağ taraf posterior talamik lif demetinde fraksiyonel anizotropi saptanmıştır.[23] Bu lif demeti için hareket bozukluğu ile ilgili çalışmalar henüz sınırlı sayıda olsa da, progresif supranukleer palsi tanısı alan hastalarda yapılan DTI çalışmalarında lif yapısında azalma saptanmıştır.[24]

Anterior talamik pedinkül

Anterior talamik pedinkül internal kapsülün anterior bacağından geçerek talamusun en rostral kısmına giriş yapar ve bu lif demetleri korteksin prefrontal ve orbitofrontal kısmı ile singulat girus arasında karşılıklı bir bağlantı oluşturur. Ayrıca Suplementar motor alan ile talamus arasındaki lif demetlerini de içerir.[1,10,25,26] İnternal kapsülün anterior bacağı anterior talamik pedinkul ile frontopontin lifleri

bulundurur ve fonksiyonel olarak set değişimi ile ilgilidir. Set değişimi, değişik çevresel uyaranlar ile dinamik olarak odak ve dikkat değiştirme kabiliyetidir ve esasen kognitif esnekliğin bir göstergesidir.[27,28] Sağlıklı bireylerdeki DTI çalışmalarında ve bipolar bozukluk ile majör depresyon araştırmalarında bu anatomofonksiyonel bağlantı gösterilmiştir.[29-34] Ek olarak, elektrik stimulasyonu ile yapılan insan çalışmaları, internal kapsülün anterior bacağı ile dorsolateral ve ventrolateral prefrontal korteks arasında çift yönlü bağlantılara dikkat çekmiş ve insan dışı primatlardaki anatomik izleme çalışmaları ile tutarlı sonuçlar elde etmiştir.[35]

Mamah ve ark. şizofreni olgularında, anterior talamik radyasyonun bütünlüğü ile ilgili bir difüzyon tensör görüntüleme çalışması yapmıştır. Bu çalışmada, kontrol grubuna göre, şizofreni grubunda sağ tarafta tüm internal kapsülün anterior bacağında %4.55 daha düşük anizotropi, yine sağ taraf medial internal kapsülün anterior bacağında %5.38 daha düşük anizotropi saptanmıştır. Sol gruplar arasında anlamlı bir anizotropi saptanmamıştır. Buna göre şizofreni hastalarında sağ taraf internal kapsülün anterior bacağının bütünlüğü ile kognitif fonksiyonlar (idari fonksiyon, çalışma belleği) arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir ve sağ taraf internal kapsül on bacağındaki mikro yapısal değişiklerin, şizofrenide kognitif fonksiyon bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir.[36] Başka bir çalışmada ise, Alzheimer hastalarında, apatinin, anterior talamik liflerinin etkilenmesine bağlı olabileceği rapor edilmiştir.[37]

İnferior talamik pedinkül

İnferior talamik pedinkül ilk olarak Velasco tarafından, dirençli depresyon için potansiyel bir stimulasyon bölgesi olarak tarif edilmistir.[38] İnferior talamik pedinkül, internal kapsülün posterior bacağının medialinden, talamusun ventromedial tarafına ulaşır. Bu lif demetleri talamus ile, orbitofrontal, insuler ve temporal korteks ve amigdaloid kompleks arasındaki bağlantıyı sağlar.[1,4,39] Amigdala ile hipotalamus arasındaki bağlantı lifleri ve talamokortikal, kortikotalamik ve inferior talamik pedinküldeki amigdalotalamik lif demetlerinin hepsi birden, lentiform nukleusun ventralinden geçip, bazal telensefalona doğru seyreden ansa pedinkülarisi oluşturur. Ansa pedinkularisin amigdalotalamik ve amigdalohipotalamik komponenti beraberce ventral amigdalofugal yolak olarak da adlandırılır. Klingler ise bu lif demetini ekstrakapsüler talamik pedinkül, "pedunculus thalami extracapsularis" olarak nitelemiştir.[1]

Yapılan çalışmalarda her iki inferior talamik pedinkül ve orbitofrontal korteksin depresyonda hiperaktif olduğu ve bu durumun ilaç tedavisine ters etki yarattığı kanıtlanmıştır.[38] 2005 yılında Jimenez ve ark. tedaviye dirençli depresyon tanısı almış bir vakada, inferior talamik pedinküle ilk başarılı DBS implantasyon girişimini rapor ettiler.[40] Bu vakada, şiddetli, dirençli depresyon tanısı almış, 49 yaşındaki kadın hastada, birçok defa bilateral inferior talamik pedinküle tetrapolar elektrot ile sürekli 130 HZ stimulasyon işlemi uygulanmış ve klinik cevaba göre kalıcı elektrotların optimum yerleştirme yeri anatomik olarak tarif edilmiştir. Buna göre; optimal elektrot yeri, anterior kommissurun 4 mm arkasında, orta hattın 5 mm lateralinde ve anterior-posterior komissur hattının 0,5 mm altında olarak rapor edilmiştir. Postoperatif dönemde, stimulasyon uygulandığında, hastanın fonksiyonlarında, norofizyolojik ve depresyon skorlarında global bir iyileşme gözlenmiş, stimulasyon kapatıldığında ise bu etki tersine dönmüştür. Majör depresyon tanısı almış hastalarda, inferior talamik pedinkülün metabolik olarak anormal olduğu düşünülmüş[41] ve bu teori fonksiyonel görüntüleme ve PET çalışmaları ile doğrulanmıştır. Bu çalışmalar, farmakolojik tedavi ile hiperaktif ters etkileşime de girildiğini göstermiş ve DBS ile bu alanda metabolik hipoaktivite geliştirildiği iddia edilmiştir.[40,41,42] Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, majör depresif bozukluğa ek olarak, obsesif kompulsif bozukluk, dirençli anksiyete ve duygu durum bozukluğu gibi diğer psikiyatrik tablolarda da anlamlı remisyon sonuçları alınmıştır.

Ventral subkortikal demet

Talamusun lateralinde benzersiz bir pozisyonda bulunan lif topluluğunu tanımlamak için "ventral subkortikal demet" (VSD) terimi kullanılmıştır.[10]

İlk olarak temporotalamik fasikül[44] daha sonra Klingler ve Gloor tarafından temporopulvinar fasikül olarak adlandırılmıştır.[4] Ventral subkortikal demetteki lifler, superior temporal girusun rostral

parçaları, superior temporal sulkus ve inferior temporal bölge ile beraber parahipokampal girustan köken alır. Temporal lobdan medial olarak kaudat nukleus kuyruğu ve stria terminalis üstünden ilerler. Posteriora ilerleyen lifler, stria terminalisin üst ve medialinde, lateral genikulat çekirdeğin (rostral olarak) ve pulvinarin (kaudal olarak) lateralinde bir bölgede bulunur. Ventral subkortikal demet ise böylece bu talamik çekirdekler ve stria terminalis arasına kama şeklinde sıkışmıştır.[10]

Talamo-kortikal projeksiyon sistem

Prefrontal korteks

Prefrontal korteksin tüm bölgelerinden kaynağını alan lifler, talamusa internal kapsülün anterior kolu aracılığı ile ulaşır ve burada bu lifler talamusa anterior talamik pedinkül aracılığı ile giriş yapar.[10] Prefrontal alandan köken alan lifler talamusun ventral anterior ve lateral bölümünde sonlanır. Orbitofrontal alandan köken alan lifler ise talamusun medial ve anterior bölümünde (dorsal medial bölge) sonlanir.[45]

Motor korteks

Presantral ve postsantral lobülden ayrılan lifler, çoğunlukla superior talamik pedinkül içinde, talamusta, prefrontal lif demetlerinin projeksiyon alanının hemen arkasında (ventral posterior bölge) sonlanır. Suplementar motor alandan gelen lifler ise talamusa anterior talamik pedinkül aracılığı ile giriş yapar.[5,10]

Parieto-oksipital korteks

Parieto-oksipital alandan ayrılan lif demetleri talamusun en arka ve alt bölümünde sonlanır. Parietal lobdan çıkan lifler çoğunlukla superior talamik pedinkülde bulunur.[10,45] Oksipital talamik lifler (optik radyasyon), anterior, santral ve posterior olmak üzere 3 lif bandı halinde sıralanmıştır: Anterolateral yönelimle seyreden, anterior optik radyasyon, temporal hornun ön ucuna kadar ulaşır ve anterior komissurun temporal uzanımının hemen arkasında Meyer döngüsünün içine döner. Bu bant kalkarin sulkusun alt kenarına kadar ulaşarak, temporal hornun lateral duvarı ve atriumun inferior yüzeyini örter. Optik radyasyonun santral bandı lateral genikulat cisim ve pulvinar cisimden aşağı doğru ilerler ve sonra arkaya doğru dönerek kalkarin kortekse ulaşır. Posterior bant ise pulvinar ve lateral genikulat cisimden çıkar ve direk arkaya doğru uzanarak kalkarin sulkusun üst kenarına ulaşır.[5]

KAYNAKLAR

1. Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & Van Huijzen, C. (2008). The human central nervous system: 4TH EDITION. 253-255
2. Herrick, C.J. (1915) An Introduction to Neurology, 165-171.
3. Arnold, F. (1851). Handbuch der Anatomie des Menschen: mit besonderer Rucksicht auf Physiologie und praktische Medicin (Vol. 2). Herder'sche Verlagshandlung.
4. Klingler, J., & Gloor, P. (1960). The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. Journal of Comparative Neurology, 115(3), 333-369.
5. Yagmurlu, K., Vlasak, A. L., & Rhoton Jr, A. L. (2015). Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum. Neurosurgery, 11, 274-305.
6. Bogousslavsky, J., Regli, F., & Uske, A. (1988). Thalamic infarcts Clinical syndromes, etiology, and prognosis. Neurology, 38(6), 837-837.
7. GRAFF-RADFORD, N. R., TRANEL, D., VAN HOESEN, G. W., & BRANDT, J. P. (1990). Diencephalic amnesia. Brain, 113(1), 1-25.
8. Jones EG. (1985). The Thalamus. New York: Plenum Press.
9. Schmahmann, J. D. (2003). Vascular syndromes of the thalamus. Stroke, 34(9), 2264-2278.
10. Schmahmann, J. D., & Pandya, D. (2009). Fiber pathways of the brain. OUP USA. 527-533.
11. Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., Van Zijl, P. C., & Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy 1. Radiology, 230(1), 77-87.
12. Cheung, C., Chua, S. E., Cheung, V., Khong, P. L., Tai, K. S., Wong, T. K. W., & McAlonan, G. M. (2009). White matter fractional anisotrophy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 50(9), 1102-1112.
13. Cheon, K. A., Kim, Y. S., Oh, S. H., Park, S. Y., Yoon, H. W., Herrington, J., & Leventhal, B. L. (2011). Involvement of the anterior thalamic radiation in boys with high functioning autism spectrum disorders: a Diffusion Tensor Imaging study. Brain research, 1417, 77-86.

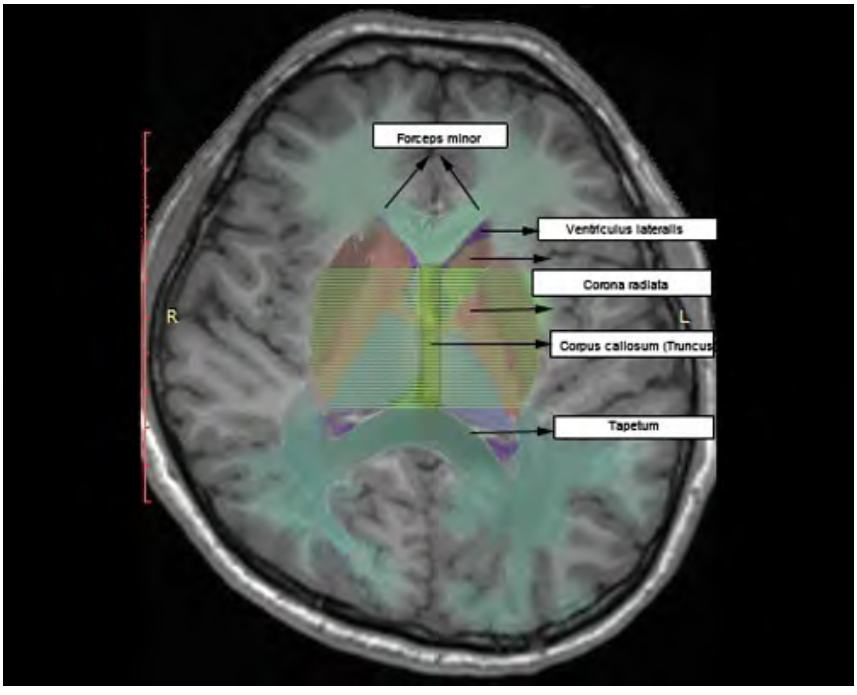
14. Sussmann, J. E., Lymer, G. K. S., McKirdy, J., Moorhead, T. W. J., Maniega, S. M., Job, D., & McIntosh, A. M. (2009). White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. Bipolar disorders, 11(1), 11-18.
15. Thomas, B., Eyssen, M., Peeters, R., Molenaers, G., Van Hecke, P., De Cock, P., & Sunaert, S. (2005). Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury. Brain, 128(11), 2562-2577.
16. Aralasmak, A., Ulmer, J. L., Kocak, M., Salvan, C. V., Hillis, A. E., & Yousem, D. M. (2006). Association, commissural, and projection pathways and their functional deficit reported in literature. Journal of computer assisted tomography, 30(5), 695-715.
17. Tamraz, J. C., Comair, Y. G., & Tamraz, J. C. (2004). Atlas of regional anatomy of the brain using MRI. Springer-Verlag.
18. Duffau, H., Velut, S., Mitchell, M. C., Gatignol, P., & Capelle, L. (2004). Intra-operative mapping of the subcortical visual pathways using direct electrical stimulations. Acta neurochirurgica, 146(3), 265-270.
19. Freiman, T. M., Surges, R., Vougioukas, V. I., Hubbe, U., Talazko, J., Zentner, J., & Schulze-Bonhage, A. (2004). Complex visual hallucinations (Charles Bonnet syndrome) in visual field defects following cerebral surgery: report of four cases. Journal of neurosurgery, 101(5), 846-853.
20. Frieling, H., Fischer, J., Wilhelm, J., Engelhorn, T., Bleich, S., Hillemacher, T., & Peschel, T. (2012). Microstructural abnormalities of the posterior thalamic radiation and the mediodorsal thalamic nuclei in females with anorexia nervosa-a voxel based diffusion tensor imaging (DTI) study. Journal of psychiatric research, 46(9), 1237-1242.
21. Cremers, L. G., de Groot, M., Hofman, A., Krestin, G. P., van der Lugt, A., Niessen, W. J., & Ikram, M. A. (2016). Altered tract-specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: The Rotterdam Study. Neurobiology of aging, 39, 108-117.
22. Yip, S. W., Morie, K. P., Xu, J., Constable, R. T., Malison, R. T., Carroll, K. M., & Potenza, M. N. (2016). Shared Microstructural Features of Behavioral and Substance Addictions Revealed in Areas of Crossing Fibers. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging.
23. Peterson, D. J., Ryan, M., Rimrodt, S. L., Cutting, L. E., Denckla, M. B., Kaufmann, W. E., & Mahone, E. M. (2011). Increased regional fractional anisotropy in highly screened attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). 9.11. Journal of child neurology, 0883073811405662.
24. Worker, A., Blain, C., Jarosz, J., Chaudhuri, K. R., Barker, G. J., Williams, S. C., & Simmons, A. (2014). Diffusion tensor imaging of Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy: a tract-based spatial statistics study. PloS one, 9(11), e112638.
25. Kahle, W., Platzer, W., Frotscher, M., Leonhardt, H. (2002). Color atlas and textbook of human anatomy. Thieme;
26. Hendelman, W. (2006). Atlas of functional neuroanatomy. CRC Press.
27. Milner B. (1963) Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes. Arch Neurol 9:90-100.
28. Moore TL, Schettler SP, Killiany RJ, Rosene DL, Moss MB.(2009). Effects on executive function following damage to the prefrontal cortex in the rhesus monkey (Macaca mulatta). Behav Neurosci 123:231-241.
29. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 31:2384-2393.
30. Koch K, Reess TJ, Rus OG, Zimmer C, Zaudig M. (2014) Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review. J Psychiatr Res 54:26-35.
31. Linke J, King AV, Poupon C, Hennerici MG, Gass A, Wessa M. (2013). Impaired anatomical connectivity and related executive functions: differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder. Biol Psychiatry 74:908-916.
32. Sullivan EV, Zahr NM, Rohlfing T, Pfefferbaum A. (2010). Fiber tracking functionally distinct components of the internal capsule. Neuropsychologia 48:4155-4163.
33. Zhang A, Leow A, Ajilore O, Lamar M, Yang S, Joseph J, et al. (2012) Quantitative tract-specific measures of uncinate and cingulum in major depression using diffusion tensor imaging. Neuropsychopharmacology 37:959-967.
34. Zhu X, Wang X, Xiao J, Zhong M, Liao J, Yao S. (2011). Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. Brain Res 1369:223-229.
35. Machado A, Haber S, Sears N, Greenberg B, Malone D, Rezai A. (2009). Functional topography of the ventral striatum and anterior limb of the internal capsule determined by electrical stimulation of awake patients. Clin Neurophysiol 120:1941- 1948.
36. Mamah, D., Conturo, T. E., Harms, M. P., Akbudak, E., Wang, L., McMichael, A. R., & Csernansky, J. G. (2010). Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. Psychiatry Research: Neuroimaging, 183(2), 144-150.
37. Torso, M., Serra, L., Giulietti, G., Spanò, B., Tuzzi, E., Koch, G., & Bozzali, M. (2015). Strategic lesions in the anterior thalamic radiation and apathy in early Alzheimer's disease. PloS one, 10(5), e0124998.
38. Velasco, F., Velasco, M., Jiménez, F., Velasco, A. L., & Salin-Pascual, R. (2005). Neurobiological background for performing surgical intervention in the inferior thalamic peduncle for treatment of major depression disorders. Neurosurgery, 57(3), 439-448.
39. Whitlock, D. G., & Nauta, W. J. (1956). Subcortical projections from the temporal neocortex in Macaca mulatta. Journal of Comparative Neurology, 106(1), 183-212.
40. Jiménez, F., Velasco, F., Salin-Pascual, R., Hernández, J. A., Velasco, M., Criales, J. L., & Nicolini, H. (2005). A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. Neurosurgery, 57(3), 585-593.
41. Velasco, M., Velasco, F., Jiménez, F., Carrillo-Ruiz, J. D., Velasco, A. L., & Salín-Pascual, R. (2006). Electrocortical and behavioral responses elicited by acute electrical stimulation of inferior thalamic peduncle and nucleus reticularis thalami in a patient with major depression disorder. Clinical neurophysiology, 117(2), 320-327.
42. Hauptman, J. S., DeSalles, A. A., Espinoza, R., Sedrak, M., & Ishida, W. (2008). Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression.
43. Jiménez, F., Nicolini, H., Lozano, A. M., Piedimonte, F., Salín, R., & Velasco, F. (2013). Electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle in the treatment of major depression and obsessive compulsive disorders. World neurosurgery, 80(3), S30-e17.
44. Ranson, S. W. (1921). A Description of Some Dissections of the Internal Capsule, the Coro- na Radiata and the Thalamic Radiation to the Temporal Lobe, Arch. Neurol. & Psychiat. 5:361-369.
45. Fernandez-Miranda, J. C., Pathak, S., Engh, J., Jarbo, K., Verstynen, T., Yeh, F. C., & Friedlander, R. (2012). High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. Neurosurgery, 71(2), 430-453.

53

Tapetal Lifler ve Korpus Kallozum

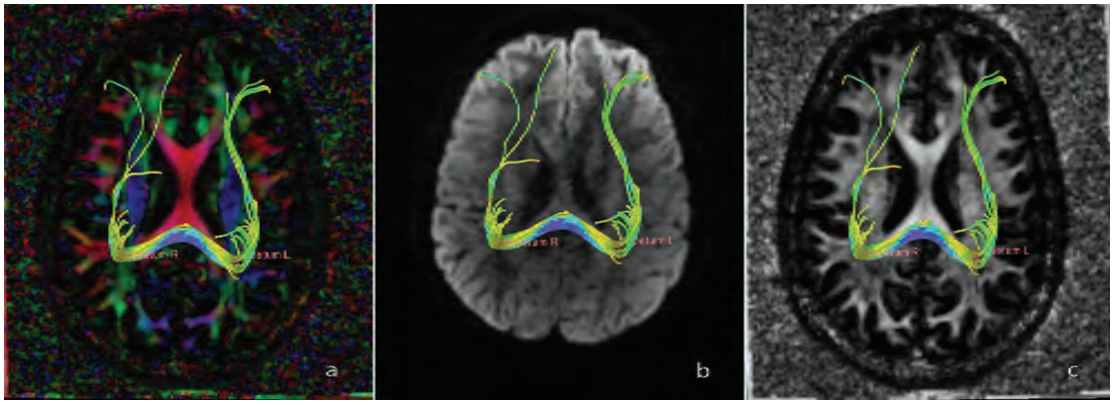
Figen Gökmen, Aslı Beril Karakaş

Tapetum, Johann Christian Rell'in (1759-1813) ilk kez tanımladığı Yunanca halı anlamında bir terim olup birçok disiplinde kullanılmaktadır.[1,2] Sinir bilimde gözü ve beyni besleyen yapılar olarak tanımlanır. Gözde tapetum lucidum, choroid membranda membranöz bir tabakadır.[3] Beyinde ise ventriculus lateralisin üst bölümünde, korpus kallozumdan geçen liflerinin oluşturdukları bir tabakadır **(Şekil 1)**.

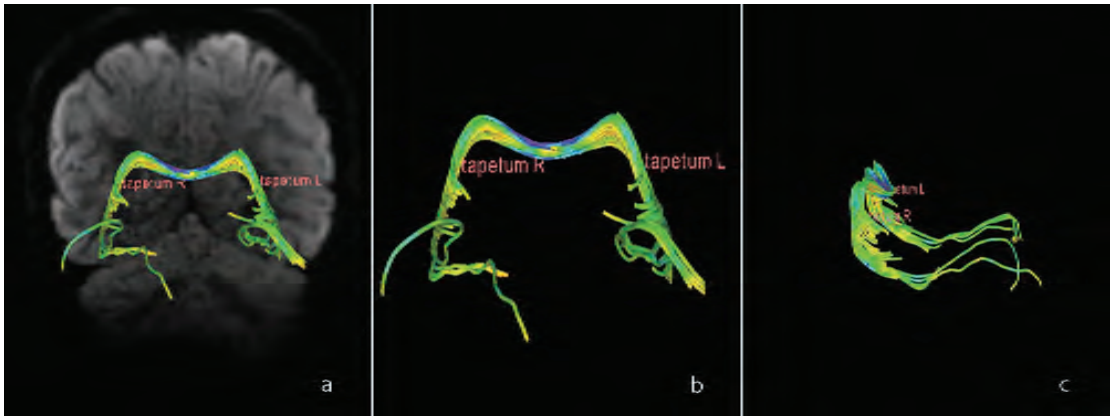


Şekil 1: Korpus kallozum ve basal ganglionlar seviyesinden geçen aksiyal T1 görüntü.

Tapetum, korpus kallozumun arkasından karşı taraf gyrus temporalis medialisle bağlantı sağlayan liflerden oluşan bir yoldur. Bu yol, esas olarak splenium corporis callosi içinde ventriculus lateralisin dış duvarında aşağıya arkaya doğru uzanarak cornu inferioru içinde yer alır **(Şekil 2)**. Tapetum, ventriculus lateralisin cornu posterior ve cornu inferior lateral duvarları boyunca epandimal tabakasının hemen altında kırmızı bir örtü gibi görüntülenebilir **(Şekil 3)**. Beyaz cevherin derininde ventriculus lateralisin cornu inferior ve cornu posteriorun dış yanında, tapetumun medialden laterale doğru sıralanan lifleri, internal sagittal stratum, external sagittal stratum, fasciculus longitudinalisin assosiyasyon lifleridir **(Şekil 3 ve 4)**. Bu lifler özellikle bilateral görme, temporal lobun konuşma ve işitme duyusu bilgi iletiminden sorumludur.[4,5]



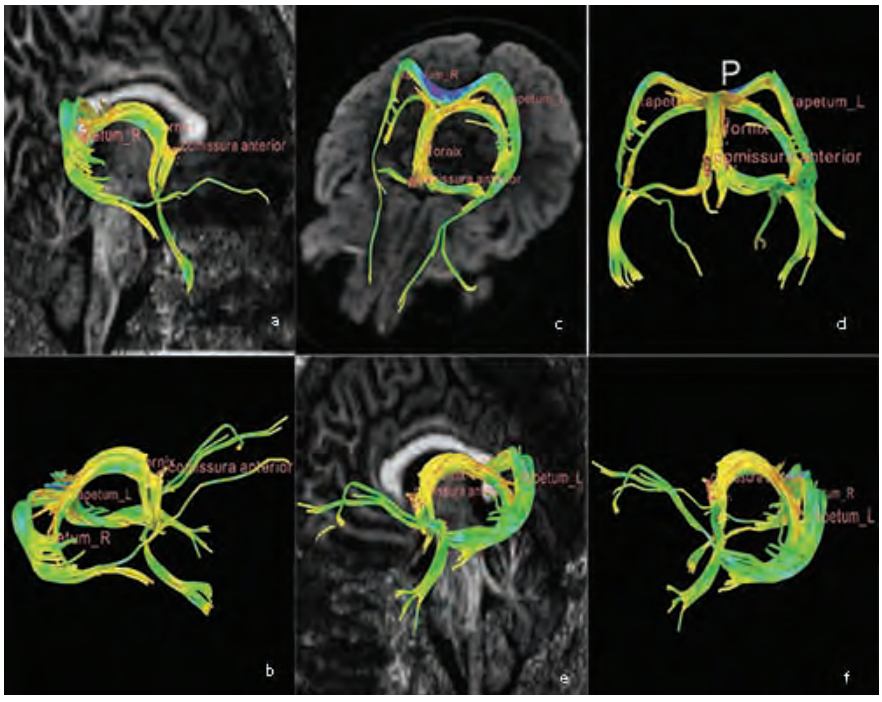
Şekil 2: Komissural liflerin DTI görüntüleri. a.,b. komissural ve tapetal liflerin koronal c. sagital görüntüsü.



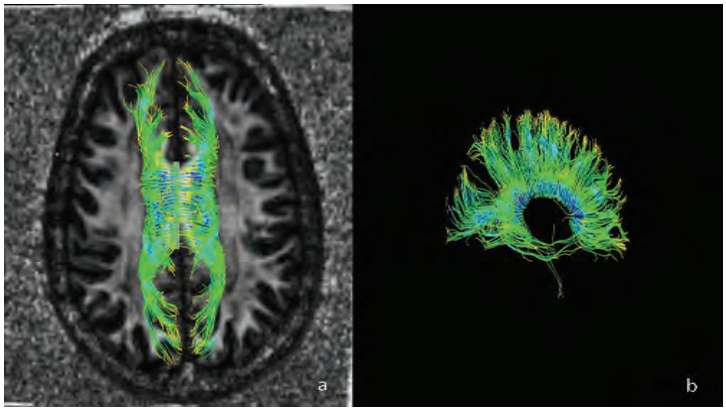
Şekil 3: Aksiyal kesitte fraksiyonel anisotropik harita ile oksipital ve temporal liflerin transkallosal lifleri cortex cerebrinin beyaz cevher içine girmekte görme alanlarının sitoarkitektonik sınırları izlenmektedir. a. temporal liflerin korpus kallozum ile birbirine bağlanması b.,c. spleniumun üst kısmının karşı taraf lifleri ile anatomik bağlantısının gösterilmesi.

Tapetal lifler, difüzyon tensor imaging (DTI) ile gösterilen epileptiform aktiviteyi beynin karşı taraf sağlıklı beyin alanlarına taşıyan ve epileptiform aktivite gösteren diğer ayna odakların oluşumundan sorumludur **(Şekil 4)**.[6,7] Tapetumu hasar görmüş beyinlerde, patolojik hemisferden gelen epileptik sinyallerin iletimi lezyon nedeniyle kesintiye uğratılabilir.[8,9]

Korpus kallozumun topografisi: Korpus kallozum, beyin hemisferleri arasındaki bağlantıyı sağlayan esas yapıdır.[2,10] Beynin en geniş lif yoludur **(Şekil 5)**. Korpus kallozum, yaklaşık 10 cm uzunluğunda ve C harfi şeklinde supratentorial yerleşimli bir yapıdır.[5,11,12] Arkaya doğru gittikçe kalınlaşan dış bükey kavisli bir yapısı vardır **(Şekil 6)**. Önden arkaya rostrum, genu, corpus ve splenium olmak üzere dört bölümden oluşur **(Şekil 7)**. Ön kısmı polus frontalisden 4 cm, arka kısmı ise polus occipitalisten 6 cm uzaklıktadır.[13] Korpus kallozumun hemen üstünde, fissura interhemispherica içinde falx cerebride a. ve v. cerebralis anterior damarları yer alır. Korpus kallozumun üst yüzü kalın gri cevher tabakası



Şekil 4: Komissural ve projeksiyon yollarının DTI ile gösterimi.



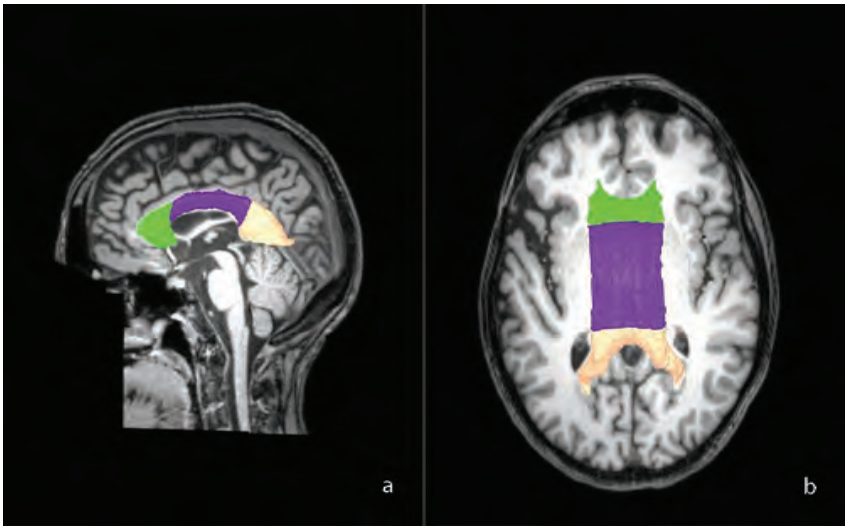
Şekil 5: Korpus kallozumun frontal-oksipital ve temporal bölgeleri bağlayan liflerin DTI ile gösterimi

olan indusium griseum ile örtülüdür.[13,14] Gyrus cinguliden sulcus callosi denilen olukla ayrılmaktadır. Korpus kallozum altta ventriculus lateralisin tavanını oluşturur. Önden septum pellucidum, arkada ise fornix ve commissura posterior ile bağlantılıdır **(Şekil 5)**.[6]

Korpus kallozumun bağlantıları: Korpus kallozum her iki beyin hemisferi arasında lif girişine izin veren kalın bir banttır **(Şekil 6)**.[5,15,16] Korpus kallozumun interhemisferik lifleri, her iki beyin hemisfer alanlarını birbirine bağlar. Korpus kallozum her iki beyin hemisferinde bilgi iletişimi ve integrasyonundan sorumlu bir bağlantı sağlar. Elektrofizyolojik ve nöroanatomik görüntüleme çalışmaları, korpus kallozumun canlılara bir armağan olduğunu ortaya koymuştur **(Şekil 5)**.[17,18] İnterhemisferik lifler ile emosyonal, algısal ve kognitif bilgi iletimi sağlanmaktadır.[5,10,19] Korpus kallozumun lifleri, beyaz cevher içinde cortex cerebrinin değişik yerlerine uzanır.[10] Korpus kallozumum topografik haritası postmortem analiz, korpus kallozumun hasarı ya da cerrahi olarak çıkarılması, elektrofizyolojik veya nöroanatomik hayvan çalışmaları yardımıyla gösterilmiştir.[5,17,19,20,21,22] Son zamanlardaki normal kişilerdeki fonksiyonel MRI (fMRI) ile ortaya konulmuş interhemisferik geçişli kallosal aktivite şöyledir. Korpus kallozum, kan oksijen düzeyine bağlı bir aktivasyon olduğunu, lokal kan akımında artışın nöral aktivitede artışa yol açarak davranışa dönüşmesinin temelinde interhemisferik iletinin olduğunu

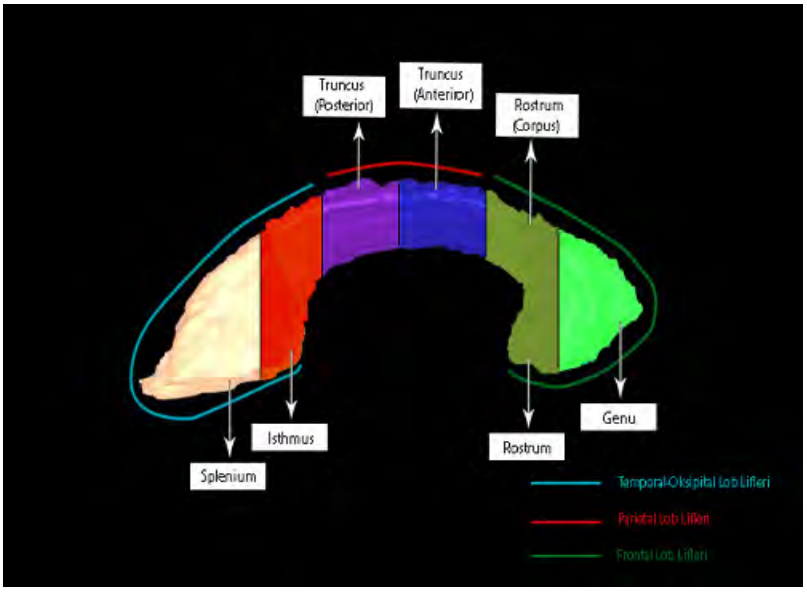
gösterilmiştir.[19,23] Bu aktivite beyaz cevher aktivitesi ve lokal kan akımına bağlı bir iletim olup damarlardaki dilatasyonu arttırılmasıyla nörotransmiterlerin hücredışı alana salınmasıyla ilgilidir.[24]

fMRI, korpus kallozumun lif topografisi ve trajektörlerini tad, dokunma ve görme uyaranlarına göre yapılmıştır.[2,5,25,26] Korpus kallozumun rostrum bölümü, frontal lobların orbital yüzeyleri ile bağlantılıdır. Rostrumdan orbital, prefrontal, premotor alan ve inferior premotor alanlara ait lifler geçer. Korpus kallozum ön kısımlarında tad uyaran iletimi karşı taraf tad merkezine interhemisferik geçişi söz konusudur. Korpus kallozum hasarı veya rezeksiyonu olan hastaların incelemeleri bu hipotezi desteklemektedir.[19,20,27,28,30]



Şekil 6: Korpus kallozumun T1 a. midsagittal b. aksiyal kesitte anterior-orta-posterior bölümlerinin görünümü.

Genu kısmı; forceps minor aracılığı ile frontal lobun medial ve lateral yüzlerine bağlanır. Genu kismindan prefrontal alanlara ait lifler geçer **(Şekil 7)**. Truncus (corpus) parçası ise corona radiata ile hemisfer yüzeyleri arasında bağlantılıdır.[10,15,21] Corpusdan premotor ve motor alanlara ait lifler geçer. Elin dokunma duyusu, truncusun orta ve arka kısımlarından interhemisferik liflerce somatosensorial alana iletilmektedir. En son nonepileptik hastalarda genu kısmı motor koordinasyon, truncus bölümünün ön kısmının ise somaestetik bilgiyi ilettiği bildirilmiştir.[4,12,16]



Şekil 7: Korpus kallozumun detaylı haritası

Korpus kallozumun arka parçası, spleniumdan her iki tarafın oksipital, temporal ve posterior parietal korteksleri arasında iletimini sağlayan lifler geçer.[1,12] Görme ile ilgili uyarılar, splenium kısmında interhemisferik iletiler biçimindedir. Splenium, primer ve sekonder görme alanlarından gelen posterior lifler, medial temporal ve parietal assosiyasyon merkezlerin birbirleri arasında bağlantının taşındığı transkallosal liflerinden oluşur.[9,11] Bu bağlantılar homotopik ve heterotopik olmak üzere sınıflandırılabilir. Homotropik bağlantılar görsel alanları arasındaki bağlantıdır. Heterotopik bağlantılar ise farklı alanlar arasındadır.[15]

Caspers ve arkadasları, insan beyninde görme merkezlerine gelen transkallosal lifleri ve lif karakterini araştırdı.[2] Her bir hemisferdeki görme bilgisinin interhemisferik bağlantısı, splenium corporis callosinin forceps majorden tapetum lifleri olarak geçmektedir. Görme ileti bilgisi, lobus occipitalis gibi, lobus temporalis posterior, lobus parietalis inferior, lobus parietalis superior, temporooksipital ve parietooksipital korteks bağlantılarının zenginliği sayesinde çok geniş alanlara ulaşır **(Şekil 4)**.[9,30,31] Transkallosal görme bilgisini taşıyan liflerin yapısı incelendiğinde spleniumdan iki rota ile geçtikleri gösterildi.[6,10,32] Birincisi forceps major youyla ventriculus lateralisin cornu posteriorun iç duvar boyunca ilerlerler **(Şekil 1)**. Bu lifler lobus occipitalis korteksinin iç yüzüne esas olarak fissura calcarina çevresine ulaşırlar **(Şekil 2)**. İkinci rota, dominant liflerin tapetum yoluyla ventriculus lateralisin cornu posteriorun lateralinden ve üstünden geçtiği yoldur.

V1, V2, V3d, V3A, V3v ve V4 gibi primer görme alanları ve daha gelişmiş FG1, FG2 ve lateral oksipital korteks alanları ile bağlantı sağladığını miyeloarkitektonik çalışmalar ile gösterilmiştir.[5,11,19,20] Korpus kallozumun posterior bölümünün temporal loblarla bağlantısı vardır. Retinotopik haritalandırma çalışmalarında transkortikal lateral liflerin, lobus occipitalis lateralisin korteksine uzandıkları insanlarda da benzer bir yapılanma olduğu gösterilmiştir.[32] Bu liflerde, her lifin uzunluğu ve genişliği insanda bireysel olarak farklılık göstermekle beraber vertikal meridyanal bir düzende olduğu dikkat çekmektedir.

Davranışsal çalışmalar spleniumda lezyonlu hastaların görme ve işitme duyusu ile ilgili bilginin iletilmesinde sorun olduğu ortaya konulmuştur. Splenium lezyonlu hastalarda görsel algı ve hafızanın bozulmasıyla karakterize kognitif etkilenmeler ortaya çıkar.[21,23,28] Daha önceki çalışmalarda spleniumdaki assosiyasyon liflerinin görme hafızası ile ilgili olduğu ve hasarında görme hafızasının etkilendiğini gösterilmiştir.[9,12]

Korpus kallozum, fibril dağılımı, DTI analizi yardımıyla tanımlanmıştır. Residual aktivitenin bireyler arasında farklılığı, kallosal bağlantı da farklılığına neden olabilir. Korpus kallozum volümünün artışı, beynin yüksek assosiyasyon alanları arasındaki bağlantının artmasından kaynaklanır. Yapının miktarı ve şekli, kişiler arasında ne kadar büyük farklılık gösterse de total beyin miktarındaki değişiklikler, ırk, yaş ve cinsiyet hormonlarından daha fazla etkilenmektedir.[23,27]

Bağlantı anomalileri arasında aneuploidy sendrom, trisomy 18, trisomy 13, trisomy 8 9, nonaneuploidy sendrom, Aicardi syndrom, Apert sendrom, Bickers Adams Edwards sendrom gibi klinik tablolar sayılabilir.[10,11,15,18,20,23,24,27,28,30,33] Korpus kallozumun kısmi disgenesisi asemptomatiktir. Bağlantılı diğer anomalilerle birlikte olduğu olgularda da klinik bulgu sıklıkla diğerleriyle ilişkilidir. Çocuklarda agenesisde hypertelorism 6'da görüldüğü gibi dismorfik yüzler izlenmektedir.

Kan damarları: Korpus kallozum, kan damarından zengin bir bölgede olduğundan infaktı oldukça ender görülür.[1,8,10,15,22,25] Korpus kallozumun beslenmesi, a. cerebri anterior ve a. cerebri posteriordan gelen pericallosal dallar tarafından sağlanır. Yapının %80'i, a. communicans anterior aracılığı ile gelen a. subcallosa ya da a. callosal medianadan da beslenir. A. subcallosa, %50 sıklıkla görülen bu dal, a. hypothalmicusdan gelen geniş bir dal ile rostrum ve genu corporis callosiyi besler. %30 sıklıkla görülen a. callosa media, a. subcallosanın beslediği yerlere gider. Subkortikal iskemik damar hastalıklarında ve kognitif bozukluklarda beyaz cevher bağlantılarında anormallik, projeksiyon assosiyasyon ve projeksiyon liflerinde saptanmıştır.[1,8,10,15,22,25]

Gelişimi: Korpus kallozum, filogenetik olarak daha yeni bir bağlantı olup memelilerde bulunan bir yapıdır.[31,33] Gelişimi gebeliğin 12. ve 16.-20. haftaları arasındadır. Yapının gelişimi genu kısmından başlar daha sonra arkaya corpus ve splenium kısmına doğru olur.[19] En son rostrum kısmı gelişir. Korpus kallozum, maturasyonu doğumdan kısa bir süre sonra başlayıp liflerin miyelinizasyonu yaşamın 30'lu yaşlara kadar devam eder. Korpus kallozumun miyelizasyonu tam ters yönde spleniumdan öne doğru tamamlanır.[33]

Variant anatomi: Korpus kallozum disgenesisi, yapının tamamının (agenesis) ya da kısmi gelişimsel anomalisidir. Korpus kallozum disgenesi toplumda 1:20.000 sıklıkla, 2:1 erkek kadın oranla ve gebeliğinde alkol kullanmış annelerin bebeklerinde 6 kat daha fazla gözlenmektedir.[10,11,15,18] Primer agenesis, korpus kallozumun hiç gelişmemiş olması ve sekonder disgenesis ise normal gelişmiş ancak hasar görmüş olmasıdır.[27,28,30,33] Disgenesis total ya da bölgesel olanı toksik, iskemik ya da travmatik nedenlerle encephalomalacia sonucu sekonder olarak ortaya çıkmış olabilir.[20,23,24] Agenesisde, gebeliğin 8-12. haftalarında korpus kallozum oluşumunda hata söz konusudur. Beyaz cevherde yollar orta hatta çapraz yaparlar. Commissura anterior genellikle genişlemiş bir yapıda bulunur. Hippocampal formasyon ise genellikle hipoplastik olup ventriculus lateralisin cornu temporalisde genişleme izlenir. Ventriculus lateralis geniş bir yarış arabası biçimini alır.

Patoloji: Korpus kallozumun morfolojik değişiklikler bazı psikiyatrik hastalarda da tanımlanmıştır. Korpus kallozum boyutlarında küçülme; bipolar hastalıklar, distthymia, intihar girişimleri, posttravmatik stress hastalığı, şizofreni, demans, kognitif değişiklikler ve hiperaktivite ve dikkat eksikliği gibi durumlarında belirginleşmektedir.[24,27,28,30,33] Yaşlı, depresif yetişkinler ve adelosans çağındaki çocuklarda korpus kallozumun kalınlığında incelme, volümünde azalma ve ölçümlerinde küçülme gözlenmiştir. Korpus kallozumun şekil ve ölçüm varyasyonları yaşlılarda ileri dönemde depresyon görülme riskini açıklamaktadır.[10,11,18,20] İleri yaş depresyonunda, beyaz cevher anomalisi ve interhemisferik iletimin bozumasından sorumlu olduğu ortaya konulmuştur. Korpus kallozum atrofisi, ölçümlerinde azalma, beyaz cevher anomalilerine bağlı, interhemisferik iletide azalma yaşlı insanlarda depresyona ve kognitif bozulmalarda yol açtığını gösterilmiştir.[15,23] Böylelikle korpus kallozumun morfometrik değişikliğinin insan ruh halini etkilediği de gösterilmistir. Aktif üreme ve erken menopoz dönemindeki kadınlarda özellikle östrojen olmak üzere düşük cinsiyet hormon seviyesinin interhemisferik iletiyi azalttığı kanıtlanmıştır.

Korpus kallozum her iki beyin hemisferi arasında uyarıların aktivasyon ya da inhibisyon iletimi için en geniş yoldur.[5,15,16,17] Korpus kallozum epileptik aktivitenin hemisfer arasında yayılmasına bağlantı sağlayan en önemli yoldur. Epilepside, epileptik iletilerin karşı taraf sağlıklı beyin alanlarına taşınmasına yapısal köprü olan korpus kallozumun lif yoğunluğu iletinin aktive edilmesinde de önemlidir.[17,34] Temporal lop epilepsisi karşı taraf temporal loba üç komissural yol (korpus kallozum, dorsal hippokampal komissur, anterior komissur ile subkortikal yapılar ve frontal loblara da yayılır. Temporal lop epilepsisinde, korpus kallozum posterior bölgesinin mikroyapısındaki değişikliklerin DTI ile değerlendirilmesi yapılmıştır.[6,11,26] DTI, epilepsi, travma, akut ve kronik beyin hasarında korpus kallozumdaki yapısal değişikliklerinin neden olduğu miyelin kaybına bağlı olarak iletimi düşebilir.[5,12,20] Traktografi ile temporal lop epilepsisinde, tapetum ve korpus kallozum boyunca beyaz cevherde dejenerasyon izlenmiştir.[7,14,34]

Son zamanlarda nörogörüntülemede en çok araştırılan konu, hasta ve sağlıklı kişilerde beyindeki fonksiyonel iletim ve işaretleme yöntemlerinin ortaya çıkarılmasıdır.[1,4,28] Gri cevherdeki fonksiyonel lokalizasyon ve bağlantılar, fMRI ve beyaz cevherin fibril traktografisi, diffüzyon tensor görüntüleme ile değerlendirilmesi ile mümkündür.[5,20,24] Gri cevherin aksiyon potansiyelinin yansıması fMRI ile kanoksijen seviye değerleri, beyin kan akımı, hemodinamik cevap bulgularının ortaya çıkarılması önemlidir.[10,15] Diffüzyon tensor fraksiyonel anizotropi, traktografik tabanlı teknikler kullanılarak beynin beyaz cevherin mikroyapısı ile ilgili lif yoğunluğu, fibril sayısı, iletim hızı ve miyelizasyon karakteri gibi nöroanatomik değerlendirmeler nörogörüntüleme kalitesi ile detaylandırılabilir **(Şekiller 2,3,4,5)**.[9,19,20] DTI ile beyaz cevherin segmentasyonu, intraaksonal organizasyonu, nöroglial hücre toplanması ve

miyelinizayon kalınlığı değerlendirilebilir. İleti yollarındaki beyaz cevher farklılığı ve lif haritalandırılması yapılabilir. Beyaz cevherin enerji tüketim hızı, beyin perfüzyonu, vasküler yoğunluğu gri cevherden daha düşüktür. fMRI ile korpus kallozum aktivasyonu isthmus ve truncusun arka kısmı gibi tüm bölümlerinde her seviyede gözlenmiştir **(Şekil 5)**.

Demans, Alzheimer gibi hastalıklarının erken tanı ve tedavisinde korpus kallozum, cingulum, temporal lobun gri ve beyaz cevheri etkilendiği fraktal anizotropi ile miyelin kaybı, nöron azalması ve gliosis belirtileri gösterilmiştir.[13,19] DTI görüntüleme ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi hastalıklarda, korpus kallozumun splenium kısmında mikroyapısal değişiklikler, temporal ve oksipital loblar arası olan interhemisferik yollarda anomaliler de gösterilebilmiştir.[19] İşitme merkezinden korpus kallozumun içinden isthmus ve truncus parçalarında, tapetum, radiatio acustica, lemniscus lateralis ve karşı taraf işitme merkezine iletilmesi görüntülenebilir **(Şekil 5)**. fMRI ile ipsilateral ve kontralateral işitme uyaranlarına verilen cevap arasında geçen süre sadece mili saniyeler kadar kucuk bir gecikme olmasına rağmen beyaz cevherin aktivasyonununda ya da interhemisferik iletide gecikme olarak tanımlanmaktadır.[4] Şizofrenik hastalarda işitsel halusinasyonlar ile korpus kallozum boyutlarında azalma, korpus kallozum boyutları ile klinik arasında ilişkiyi göstermektedir. Kallosal transferin azlığı, komisurektomili ve kallosal morfolojisi farklı hastalarda dikotik işitme testleri ile bu durum kanıtlanabilir.[24,33] Korpus kallozum agenesisinde ise işitme merkezleri arasında interhemisferik bağlantının azalması söz konusudur. Splenium hasarında hastalarda hiperaktivite ve dikkat eksikliği yanında dikkatsizlik, dikkat dağınıklığı ve görme bozukluğu olan hastalarda splenium corporis callosi volümünde azalma dikkati çekmektedir.[20,21,23]

Beyaz cevher anomalileri farklı işitme bozukluklarının tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olmaktadır.[4,7,10] İşitme yolaklarındaki yaşa bağlı değişiklikler işitme merkezindeki değişikliklerden oluşmakta dinleme veya konuşma sırasındaki güçlükleri anlamaya yardımcı olur. fMRI anındaki merkezi preskuzi olarak bilinen işitme merkezi kayıplarında konuşma ve dinleme sorunları ortaya çıkmaktadır. Periferik preskuzide, audi nöropati duyma duyarlılığının kaybolması periferik koklear defektlerle ortaya çıkar.[4,19] Beyaz cevherdeki düzensizlikler, işitme kayıp ve bozukluklarına, işitmenin algılanmasının bozulmasına yol açar. İşitme ileti yollarının anlaşılması spesifik uyarılara karşı verdiği cevabı anlamaya yardımcı olur. Bu bulgular işitme merkezi ve yollarinin hastalıklarının etkin tedavisini geliştirmesi için sadece gri cevher değil aynı zamanda beyaz cevher de değişiklikler incelenmesi söz konusudur.

KAYNAKLAR

1. Fernández-Miranda JC, Rhoton AL Jr, Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EP. Three-dimensional Microsurgical and Tractographic Anatomy of the White Matter of the Human Brain. Neurosurgery 2008;62(6 Suppl 3):989-1026.
2. Caspers S, Axer M, Caspers J, Jockwitz C, Jütten K, Reckfort J, Grässel D, Amunts K, Zilles K. Target Sites for Transcallosal Fibers in Human Visual Cortex - A Combined Diffusion and Polarized Light imaging Study. Cortex 2015;72:40-53.
3. Sarikcioglu L, Ozsoy U, Unver G. Tapetum Corporis Callosi: Carpet of the Brain. J Hist Neurosci 2007;16(4):432-4.
4. Tae WS, Yakunina N, Kim TS, Kim SS, Nam EC. Activation of Auditory White Matter Tracts as Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging. Neuroradiology 2014;56(7):597-605.
5. Abe O, Masutani Y, Aoki S, Yamasue H, Yamada H, Kasai K, Mori H, Hayashi N, Masumoto T, Ohtomo K. Topography of the Human Corpus Callosum Using Diffusion Tensor Tractography. J Comput Assist Tomogr 2004;28(4):533-9.
6. Liu M, Concha L, Lebel C, Beaulieu C, Gross DW. Mesial Temporal Sclerosis is Linked with More Widespread White Matter Changes in Temporal Lobe Epilepsy. Neuroimage Clin 2012;1(1):99-105.
7. Pustina D, Doucet G, Skidmore C, Sperling M, Tracy J. Contralateral Interictal Spikes are Related to Tapetum Damage in Left Temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2014;55(9):1406-14.
8. Wang F, Sun T, Li X, Xia H, Li Z. Microsurgical and Tractographic Anatomical Study of Insular and Transsylvian Transinsular Approach. Neurol Sci 2011;32(5):865-874.
9. Wu W, Rigolo L, O'Donnell LJ, Norton I, Shriver S, Golby AJ. Visual Pathway Study Using in Vivo Diffusion Tensor Imaging Tractography to Complement Classic Anatomy. Neurosurgery 2012;70(1 Suppl Operative):145-156.

10. Lin L, Xue Y, Duan Q, Sun B, Lin H, Chen X, Luo L, Wei X, Zhang Z. Microstructural White Matter Abnormalities and Cognitive Dysfunction in Subcortical Ischemic Vascular Disease: An Atlas-based Diffusion Tensor Analysis Study. J Mol Neurosci 2015;56(2):363-70.

11. Rathore RK, Gupta RK, Agarwal S, Trivedi R, Tripathi RP, Awasthi R. Principal Eigenvector Field Segmentation for Reproducible Diffusion Tensor Tractography of White Matter Structures. Magn Reson Imaging 2011;29(8):1088-100.

12. Tamura H, Takahashi S, Kurihara N, Yamada S, Hatazawa J, Okudera T. Practical Visualization of Internal Structure of White Matter for Image Interpretation: Staining a Spin-echo T2-weighted Image with Three Echo-planar Diffusion-weighted Images. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24(3):401-9.

13. Duffau H. Neural Basis of Cognition to Surgical Applications In: Brain Mapping. Vienna, Austria, Springer Verlag GMBH; 2011. p. 54-72.

14. Sindou M, Guenot M. Surgical Anatomy of the Temporal Lobe for Epilepsy Surgery. Adv Tech Stand Neurosurg 2003;28:315-43.

15. Raybaud C. The Corpus Callosum, the Other Great Forebrain Commissures, and the Septum Pellucidum: Anatomy, Development, and Malformation. Neuroradiology 2010;52(6):447-7.

16. Selecki BR, Lethlean AK. Cerebral Midline Tumours Involving the Corpus Callosum (tumours of the tapetum). Med J Aust 1970;2(23):1069-71.

17. Valdés-Hernández PA, Ojeda-González A, Martínez-Montes E, Lage-Castellanos A, Virués-Alba T, Valdés-Urrutia L, Valdes-Sosa PA. White Matter Architecture Rather Than Cortical Surface Area Correlates With the EEG Alpha Rhythm. Neuroimage 2010;49(3):2328-39.

18. Baynes K, Reuter-Lorenz PA.; The Cognitive Neuroscience of Mind. Cambridge, Mass The MIT Press; 2010. p. 120-35.

19. Smith GS. Handbook of Depression in Alzheimer's Disease. IOS Press; 2015. p. 87-92.

20. Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, Altshuler LL, Thompson PM. White Matter Microstructural Abnormalities in Bipolar Disorder: A Whole Brain Diffusion Tensor Imaging Study. Neuroimage Clin 2013;2:558-68.

21. Bendlin BB, Ries ML, Canu E, Sodhi A, Lazar M, Alexander AL, Carlsson CM, Sager MA, Asthana S, Johnson SC. White Matter is Altered with Parental Family History of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2010;6(5):394-403.

22. Okudera T, Huang YP, Fukusumi A, Nakamura Y, Hatazawa J, Uemura K. Micro-angiographical Studies of the Medullary Venous System of the Cerebral Hemisphere. Neuropathology 1999;19(1):93-111.

23. Lu LH, Zhou XJ, Keedy SK, Reilly JL, Sweeney JA. White Matter Microstructure in Untreated First Episode Bipolar Disorder with Psychosis: Comparison with Schizophrenia. Bipolar Disord 2011;13(7-8):604-13.

24. Kim MK, Kim B, Kiu Choi T, Lee SH. White Matter Correlates of Anxiety Sensitivity in Panic Disorder. J Affect Disord 2017;207:148-56.

25. Peltier J, Travers N, Destrieux C, Velut S. Optic Radiations: a Microsurgical Anatomical Study. J Neurosurg 2006;105(2):294-300.

26. Kim H, Piao Z, Liu P, Bingaman W, Diehl B. Secondary White Matter Degeneration of the Corpus Callosum in Patients with Intractable Temporal Lobe Epilepsy: a Diffusion Tensor Imaging Study. Epilepsy Res 2008;81(2-3):136-42.

27. Beauvois MF, Saillant B, Meininger V, Lhermitte F. Bilateral Tactile Aphasia: a Tacto-verbal Dysfunction. Brain 1978;101(3):381-401.

28. Xie S, Zhang Z, Zhao Q, Zhang J, Zhong S, Bi Y, He Y, Pan H, Gong G. The Effects of X Chromosome Loss on Neuroanatomical and Cognitive Phenotypes During Adolescence: a Multi-modal Structural MRI and Diffusion Tensor Imaging Study. Cereb Cortex 2015;25(9):2842-53.

30. Kurachi M, Yamaguchi N, Inasaka T, Torii H. Recovery From Alexia Without Agraphia: Report of an Autopsy. Cortex 1979;15(2):297-312.

31. Wiesel TN, Hubel DH. Brain and Visual Perception. Oxford University Press; 2004. p. 52-63.

32. Chen CC, Huang F, Shao HX, Jin JH, Li ZP, Zhang CS. Sectional Anatomy of the Optic Pathways on the Coronal plane. J Chin Med Assoc 2009;72(10):515-20.

33. Hugdahl K, Davidson RJ. The Asymmetrical Brain. The MIT Press; 2004. P. 125-138.

34. Shorvon Simon D. Handbook of Epilepsy Treatment. London: Wiley-Blackwell; 2010 p 223-34.

54

Medial Olfaktör Stria ve Lateral Olfaktör Stria

Canan Yurttaş, Mustafa Orhan

Burundaki koku bölgesinden koku duyusunu alan bipolar yapıdaki olfaktör reseptor nöronların (nöroepitelyal hücreler) aksonları 18-20 lif demeti halinde fila olfactoriayı oluşturur. Bu lifler lamina cribrosadaki deliklerden geçerek kranial kaviteye ulaşır ve olfaktör bulbusa alt yüzünden girer. Olfaktör bulbus, ön kranial fossada lamina cribrosanın üzerine oturur. Olfaktör bulbus, frontal lobun orbital yüzünde bulunan olfaktör sulkusun ön ucuna yerleşen ovoid nöral yapıdır. Olfaktör sulkusun derin olduğu bireylerde, olfaktör bulbusun tamamı olfaktör sulkusun içine girer (Wang ve ark. 2008). Olfactor sulkusun medialinde dar yapılı gyrus rectus bulunur, lateralinde ise beynin frontobazal yüzünün en büyük bölümünü oluşturan orbital giruslar bulunur. Olfaktör bulbus terimini ilk olarak 1751 yılında J. Weitbrecht kullanmıştır, hücresel yapısını ise 1904 yılında R.S. Cajal göstermiştir. Her iki tarafta da bulunan olfaktör bulbusun her biri ortalama 11,1-13,2 mm uzunluğunda, 4.6 -5.5 mm genişliğinde ve 60 mm^3 hacmindedir (Cardali ve ark. 2005, Christopher ve Doty 2009, Cömert ve ark. 2009, Kavoi ve Jameela 2011, Lang ve Reiter 1984, Standring 2016, Wang ve ark. 2008). İşitme kaybı olan bireylerde olfaktör bulbus hacmi azalmaktadır (Hummel ve ark. 2015). Olfaktör bulbus basit bir aktarma istasyonunun ötesinde duyu impulslarının modifiye edildiği kompleks bir merkezdir. Periferde bulunan olfaktör reseptörler ile primer olfaktör korteks arasında bağlantıyı sağlayan olfaktör bulbus, aynı zamanda çevre ile beyin arasındaki bağlantıyı sağlayan bir merkez konumundadır. Olfaktör bulbusta projeksiyon nöronları (mitral ve tufted hücreler), lokal inhibitör internöronlar (periglomerüler ve granül hücreler) ve glia hücresi olmak üzere başlıca üç hücre tipi bulunur (Amaniti ve ark. 2015). Mitral ve tufted (yumak, püsküllü) hücrelerin benzer işlevi vardır, uyarıyı olfaktör bulbustan üst merkezlere iletirler. İnternöronlar ise glomeruluslar arasındaki etkileşimi sağlarlar. Periglomerüler hücrelerin çoğu dopaminerjik, az bir bölümü ise GABAenerjiktir. Bu hücrelerin aksonları yanlara doğru dağılarak glomerüler bölgede sonlanır. Granül hücreleri ise anaksonik olup radial seyirli iki tane primer dendriti vardır. Başlıca nörotransmitteri GABA olan bu hücreler, sekonder olfaktör nöronlar için kuvvetli inhibitör etkiye sahiptir. Olfaktör bulbusda asetilkolin, norepinefrin, dopamin, seratonin, GABA, glutamat, karnosin, kolesistokinin, substance P, taurine, somatostatin, enkefalin, luteinizan hormon releasing hormon olmak üzere yirminin üzerinde nörotransmitter ve nöromodulator görev alır. Farklı koku molekülleri, olfaktör bulbusta farklı spasyal aktivite modelleriyle temsil edilir.

Olfaktör bulbus 6 tabakadan oluşan bir yapıya sahiptir. Bu tabakalar yüzeyelden derine doğru olfaktör sinir tabakası, glomeruler tabaka, eksternal pleksiform tabaka, mitral hücre tabakası, internal pleksiform tabaka ve granül hücre tabakası olarak seyreder**.** *Olfaktör sinir tabakası*, olfaktör reseptör hücrelerin myelinsiz aksonlarından oluşur. Reseptör hücrelerinin sürekli kendini yenilemesi sebebiyle bu tabakadaki aksonlar büyüme, maturasyon ve dejenerasyonun farklı evrelerinde bulunur. *Glomeruler tabakada* glomerül yapıları bulunur. Olfaktör reseptör nöronların aksonları dallara ayrılır ve mitral, tufted (yumak, püsküllü) ve periglomerüler hücrelerin dentritleri ile sinaps yaparak glomerulus adı verilen yapıları oluştururlar. Olfaktör bulbusta bulunan her bir sekonder nöron (mitral ve tufted hücreler) yaklaşık 1000 olfaktör reseptör hücresi ile sinaps yapar. Gençlerde binlerce sayıda glomerulus bulunurken yaş ilerledikçe azalır ve 80 yaşın üzerinde hemen hiç kalmaz. Tavşan ve farenin her bir olfaktör bulbusunda 2-3 bin glomerül bulunur (Shipley ve Ennis 1996). *Eksternal pleksiform tabaka*, mitral ve tufted hücrelerin primer ve sekonder dendritleri ile granül hücre dendritlerini içerir. Bu tabakada çok az hücre gövdesi bulunur. *Mitral hücre tabakasında* mitral hücre gövdeleri bulunur. Yapısı piskopos başlığına benzediği için bu isim verilmiştir (mitra: L. iki dilimli piskopos başlığı). Hücre gövdesinden glomerulusa giden bir tane primer dendrit çıkar ve eksternal pleksiform tabakada sekonder dentritler verir. Mitral hücrenin hücre gövdesinden çıkan akson ise olfaktör trakta katılır. Bu tabakada az miktarda granül hücresi de bulunur. *İnternal pleksiform tabakada* aksonlar, mitral ve tufted hücrelerin rekurren ve derin kollateralleri, granül hücre gövdeleri bulunur. *Granül hücre tabakasında* yüzeyel ve derin uzantıları ile birlikte granül hücrelerin büyük bölümü bulunur. Ayrıca bu tabakadan geçen sentrifugal (yüksek beyin merkezinden gelen) ve sentripedal (yüksek beyin merkezine giden) sinir lifleri bulunur. Granül hücreleri olfaktör bulbusta en fazla bulunan hücre tipidir. Granül hücrelerinin uzantıları olfaktör bulbusun farklı tabakalarında seyreder. Granül hücreleri mitral ve tufted hücreleri inhibe eder. Bu hücreler arasında çok sayıda sinaps olduğu için etkileşim de kuvvetli olur.

Olfaktör bulbusun sentripedal lifleri olfaktör korteks, anterior olfaktör nukleus, olfaktör tuberkül, entorhinal bölge, insula ve amigdalaya gider. Olfaktör bulbusun sentrifugal lifleri ise farklı santral bölgelerden gelir. Olfaktör korteksin piramidal hücrelerinin kollateralleri, anterior olfaktör nukleus, Brocanın diagonal bandının horizontal krus kolinerjik nöronları, ponstaki locus coeruleus, mesensefalondaki raphe nukleusları ve hipotalamustan granül hücre tabakasına ve glomerüler tabakaya sentrifugal lifler gelir. Davranışın modülasyonunda sentrifugal projeksiyonların önemli etkisi olabilir.

Olfaktör reseptör nöronları olfaktör bulbusta (main olfactory bulb) sonlanırken, vomeronazal reseptörler aksesuar olfaktör bulbusta (accessory olfactory bulb) sonlanır. Sıçan ve fare gibi makrosmatik (koku algısı çok iyi gelişmiş olan canlılar) memelilerde, yılan gibi sürüngenlerde vomeronazal organ (Jacobson organı) aracılığıyla alınan bilgiler vomeronazal sinir ile aksesuar olfaktör bulbusa gelir. Aksesuar olfaktör bulbus, olfaktör bulbusun dorsalinde bulunur. Aksonları lateral olfaktör trakt aracılığıyla piriform korteks ve amigdalaya gider (Garcia-Gonzalez ve ark. 2013, Mohedano-Moriano ve ark. 2012, Powell ve ark. 2017).

Olfaktör trakt olfaktör bulbusun kaudalinden başlar, frontal lobun orbital yüzünde yeralan olfaktör sulkusa yerleşir. Sfenoid kemiğin gövdesinin üzerinde bulunan jugum sphenoidale üzerinde bulunur. Olfaktör trakt terimini ilk olarak 1822 yılında KF Burdach kullanmıştır. Olfaktör bulbus ve olfaktör trakt, olfaktör sulkusta bulunan olfaktör sisterna ile sarılmıştır. Olfaktör bulbus ve olfaktör trakt ile olfaktör sisterna duvarı arasında sıklıkla fibröz trabekül veya bantlar bulunur (Wang ve ark. 2008). Olfaktör traktın uzunluğu MR görüntülerinde 9-11mm (Skorpil ve ark. 2011), kadavrada 25,3-30 mm saptanmıştır (Cardali ve ark. 2005, Cömert ve ark. 2009, Wang ve ark. 2008). Olfaktör traktın ön bölümdeki yüksekliği 1.2 mm, genişliği 3,1-5 mm saptanırken arka bölümdeki yüksekliği 1.8 mm, genişliği 2-2,3 mm saptanmıştır (Cardali ve ark. 2005, Wang ve ark. 2008). Beynin koronal kesitlerinde, tepesi olfaktör sulkusa gelecek şekilde üçgen görünümlüdür (Wang ve ark. 2008). Diffüzyon tensor fiber traktografi yapılan anosmik bireylerde olfaktör trakt görüntülenememiştir (Skorpil ve ark. 2011). Olfaktör trakt, substantia perforata anteriorun hemen ön tarafında frontal lobun alt yüzü ile birleşir. Birleşme yerinde yassılaşıp yayılarak olfaktör trigon denilen üçgen yapıyı oluşturur. Trigonun kaudalinden çıkan sinir

lifleri medial olfaktör stria, lateral olfaktör stria ve intermediate olfaktör stria olmak üzere 3 şeride ayrılır. Belirgin olan ilk ikisi substantia perforata anterioru ön tarafta içten ve dıştan sınırlar. İntermediate olfaktör stria bazen görülür ve bulunduğunda çok belirgin değildir. İntermediate olfaktör stria, olfaktör trigonun hemen arkasında ve substantia perforata anteriorda bulunan olfaktör tuberkülde sonlanır. Olfaktör tüberkül kemirgenler, tavşan ve diğer makrosmatik memelilerde belirgin bir kabarıklık oluşturur (Shipley ve Ennis 1996). Olfaktör bulbus ve olfaktör trakt, beynin gelişimi sürecinde telencephalonun evaginasyonu sonucu oluşur. Bu nedenle merkezi sinir sistemi içerisinde değerlendirilirler. Medial ve lateral olfaktör striadan literatürde medial ve lateral olfaktör trakt olarak da bahsedilmektedir. Yine olfaktör trakt yerine lateral ve medial olfaktör stria terimleri de kullanılmaktadır (Milardi ve ark. 2017, Standring 2016). Mitral ve tufted hücrelerin sentripedal aksonları ile olfaktör bulbusun farklı bölgelerinde sonlanan sentrifugal aksonlar olfaktör traktta seyreder. Olfaktör traktın aksonlarının büyük kısmını oluşturan mitral ve tufted hücrelerin aksonları lateral olfaktör stria aracılığı ile primer koku merkezine gider. Böylece koku duyusu büyük oranda ipsilateral hemisfere iletilir.

Lateral olfaktör stria, substantia perforata anteriorun anterolateral kenarında seyreder. Lateral olfaktör striayı oluşturan lifler başlıca piriform korteks, amigdala ve rostral entorhinal kortekse gider. Lateral olfaktör stria, temporal lobda uncusun rostral ucunda bulunan gyrus semilunarise bağlanır. Lateral olfaktör strianın üzerinde ince yapıda lateral olfaktör girus bulunur. Lateral olfaktör girus dış tarafta limen insulaenın bir bölümü olan gyrus ambiens ile birleşir. Medial olfaktör stria, substantia perforata anteriorun anteromedial kenarında seyreder. Broca'nın diagonal bandının medial bölümü ile birlikte serebral hemisferin medial yüzüne geçerek lamina terminalisin önünde bulunan paraterminal gyrusta sonlanır. Medial olfaktör stria; paraterminal girus, parolfaktör girus ve aralarındaki prehippokampal rudimenti içeren sınır bölgesine yaklaştıkça belirsizleşir. Medial olfaktör strianın üzerinde de arşikorteks olan ince yapıda medial olfaktör girus bulunur. Olfaktör trakt ile amigdala arasındaki direkt bağlantılar, piriform ve entorhinal korteks arasındaki karşılıklı bağlantılar kokunun emosyonlarla bağlantısını sağlar (Milardi ve ark. 2017).

Diffüzyon tensor fiber traktografi ile koku yollarının incelemesinde yakınında içi hava dolu ethmoid sellulaların bulunması nedeniyle kısıtlılık oluşmaktadır. Bu nedenle olfaktör sistem traktografisini inceleyen sınırlı sayıda yayın, lateral olfaktör strianın doğrudan piriform korteks, rostral entorhinal korteks, amigdala ve olfaktör tuberküle bağlandığını göstermiştir (Hodaie ve ark. 2010, Milardi ve ark. 2017). Lateral olfaktör traktı kesilen hayvanda olfaktör bulbus hacmi gittikçe azalır, olfaktör reseptör nöron sayısını artırmak için bazal hücre proliferasyonu artar (Díaz ve ark. 2013).

Anterior olfaktör nukleus, olfaktör bulbusun arka bölümünde ve olfaktör trakt boyunca yayılmış olan multipolar nöronların oluşturduğu yapıdır. Anterior olfaktör nukleus terimi ilk olarak 1910 yılında CJ Herrick tarafından kullanılmıştır**.** Başlangıçta nukleus olarak isimlendirilmesine rağmen yapısında pleksiform ve sıkı hücre tabakalarının bulunması nedeniyle serebral korteks olarak değerlendirilmiştir. Anterior olfaktör nukleus günümüzde birçok yazar tarafından primer olfaktör korteks yapıları içinde kabul edilmektedir (Brewer ve ark. 2006, Christopher ve Doty 2009, Shipley ve Ennis 1996). Mitral ve tufted hücrelerin sentripedal aksonlarının büyük bölümü ya anterior olfaktör nukleusta sonlanır veya kollateral dalları ile sinaps yapar. Anterior olfaktör nukleustan çıkan aksonlar ya rostrale doğru giderek aynı taraftaki olfaktör bulbusta sonlanır veya kaudale doğru giderek olfaktör trakt, medial olfaktör stria ve anterior kommissurden geçer, karşı taraftaki anterior olfaktör nukleus ve olfaktör bulbusta sonlanır. Her iki taraftaki anterior olfaktör nukleusları birbirine bağlayan lifler başlıca inhibitör etkilidir. Ayrıca bu lifler koku duyusunun iki hemisfer tarafından değerlendirilmesini sağlar. Bu da kokunun spasyal lokalizasyonu için önemli bir işlev görür. Anterior olfaktör nukleus, maymunlarda ince pleksiform bir tabakanın derininde gevşek dağılımlı tek bir hücre gövdesi tabakasından oluşmuştur. İnsanlarda ise hemen yakınındaki orbital neokorteks ile arasındaki sınır belirgin değildir.

İnsan (primat), köpek (karnivor) ve keçi (herbivor) üzerinde olfaktör bulbus, olfaktör trakt ve olfaktör striaların karşılaştırmalı anatomisi incelenmiştir (Brewer ve ark. 2006). Olfaktör bulbus hacminin beyin hacmine oranı en yüksek köpekte (%31), daha sonra keçide (%18), en az insanda (%1) saptanmış-

tır. Olfaktör bulbus, olfaktör trakt ve olfaktör striaların toplam uzunluğu ile beynin uzunluğu arasındaki oran en büyük köpekte (%72,3), daha sonra keçide (%51,87) ve en az insanda (%21,47) saptanmıştır. Canlı türlerinin hayatta kalma mücadelesinde, türün koku duyusuna bağlılığı ile olfaktör bulbusun boyutu arasında orantı olduğu gözükmektedir.

Olfaktör bulbusun hacmi yaş ilerledikçe azalmaktadır (Buschhüter ve ark. 2008). Koku işlevi ile olfaktör bulbus hacmi arasında kuvvetli ilişki vardır (Mazal ve ark. 20016). olfaktör bulbus konjenital anosmide hipoplastik olabilir veya hiç olmayabilir. İdiopatik işitme kaybı, posttravmatik işitme bozukluğu, postenfeksiyöz işitme kaybında ise olfaktör bulbus hacmi azalmıştır. (Duprez ve Rombaux 2010). Nörodejeneratif hastalıklar da olfaktör işlev bozukluğuna neden olur. Koku alma duyusunda azalma birçok nörodejeneratif hastalığın erken belirtisi olabilmektedir. İşitme kaybının sebebi genellikle olfaktör bulbusta β-amiloid, Tau ve α-synuclein gibi proteinlerin birikimi veya nöron dansitesindeki değişikliklere bağlıdır. Bu da muhtemelen dopamin ve GABA salımını etkileyen kolinerjik, serotoninerjik ve adrenerjik sistemlerin dejenerasyonuna neden olur (Garcia-Gonzalez ve ark. 2013). Parkinson hastalığında olfaktör bulbus ve anterior olfaktör nukleusta alpha-synuclein birikimi hiposmiye neden olur (Braak ve ark. 2004). Alzheimer hastalığının ayırıcı özelliği olan nörofibriler yumaklar ve amiloid birikimi olfaktör bulbus ve anterior olfaktör nukleusun tüm tabakalarında bulunur (Attems ve ark. 2005).

KAYNAKLAR

1. Amaniti EM, Kelman A, Mason JO, Theil T. 2015. Cerebral cortex expression of gli3 is required for normal development of the lateral olfactory tract. Plos One 28;10, e0141525.
2. Attems J, Lintner F, Jellinger KA. 2005. Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study. J Alzheimers Dis 7:149-57
3. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 318:121-34
4. Brewer WJ, Castle D, Pantelis C (ed). 2006. Olfaction and the brain. NewYork, Cambridge University Press.
5. Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. Neuroimage 42:498-502.
6. Cardali S, Romano A, Angileri FF, Conti A, La Torre D, de Divitiis O, d'Avella D, Tschabitscher M, Tomasello F. 2005. Microsurgical anatomic features of the olfactory nerve: relevance to olfaction preservation in the pterional approach. Neurosurgery 57:17-21.
7. Christopher H, Doty HRL. 2009. The neurology of olfaction. New York, Cambridge University Press.
8. Cömert A, Kahiloğulları G, Cömert E, Karahan T, Esmer AF, Uğur HÇ, Tekdemir İ, Elhan A. 2009. Bulbus olfactorius, tractus olfactorius, sulcus olfactorius ve trigonum olfactorium morfometrisi: Anatomik çalışma. Ankara Üniv Tıp Fak Mecmuası 62:149-152.
9. Díaz D, Gómez C, Muñoz-Castañeda R, Baltanás F, Alonso JR, Weruaga E. 2013. The olfactory system as a puzzle: playing with its pieces. Anat Rec (Hoboken) 296:1383-400.
10. Duprez TP, Rombaux P. 2010. Imaging the olfactory tract (cranial nerve #1). Eur J Radiol 74:288-98
11. Garcia-Gonzalez D, Murcia-Belmonte V, Clemente D, De Castro F. 2013. Olfactory system and demyelination. Anat Rec (Hoboken) 296:1424-34.
12. Hodaie M, Quan J, Chen DQ. 2010. In vivo visualization of cranial nerve pathways in humans using diffusion-based tractography. Neurosurgery 66:788-95
13. Hummel T, Urbig A, Huart C, Duprez T, Rombaux P. 2015. Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. J Neurol 262:1046-51
14. Kavoi BM, Jameela H. 2011. Comparative morphometry of the olfactory bulb, tract and stria in the human, dog and goat. Int J Morphol 29: 939-946.
15. Lang J, Reiter U. 1984. Intracisternal length of the brain path and nerve tracts of the I to IV cranial nerves. Neurochirurgia (Stuttg) 27:125-8.
16. Mazal PP, Haehner A, Hummel T. 2016. Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. Eur Arch Otorhinolaryngol 273:1-7
17. Milardi D, Cacciola A, Calamuneri A, Ghilardi MF, Caminiti F, Cascio F, Andronaco V, Anastasi G, Mormina E, Arrigo A, Bruschetta D, Quartarone A. 2017. The olfactory system revealed: Non-invasive mapping by using constrained spherical deconvolution tractography in healthy humans. Front Neuroanat 10;11:32.
18. Mohedano-Moriano A, de la Rosa-Prieto C, Saiz-Sanchez D, Ubeda-Bañon I, Pro-Sistiaga P, de Moya-Pinilla M, Martinez-Marcos A. 2012. Centrifugal telencephalic afferent connections to the main and accessory olfactory bulbs. Front Neuroanat 29;6:19.
19. Powell J, Zammit-Maempel I, Carrie S. 2017. Congenital anosmia: our experience of eleven patients with aplasia or hypoplasia of the olfactory tract. Clin Otolaryngol 42:1038-1040
20. Shipley MT, Ennis M. 1996. Functional organization of olfactory system. J Neurobiol 30:123-76.
21. Skorpil M, Rolheiser T, Robertson H, Sundin A, Svenningsson P. 2011. Diffusion tensor fiber tractography of the olfactory tract. Magn Reson Imaging 29:289-92.
22. Standring S (ed). 2016. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 41st ed. Elsevier Limited. Swanson LW. 2015. Neuroanatomical terminology. New York, Oxford University Press.
23. Wang SS, Zheng HP, Zhang X, Zhang FH, Jing JJ, Wang RM. 2008. Microanatomy and surgical relevance of the olfactory cistern. Microsurgery 28:65-70.

55

Medial Longitudinal Stria ve Lateral Longitudinal Stria

Canan Yurttaş, Mustafa Orhan

Medial ve lateral longitudinal strialar, korpus kallosumun dorsalinde ince gri cevher tabakasından oluşan indusium griseum içinde bulunan bilateral myelinli sinir lifi demetleridir. Longitudinal striaların indusium griseum ile ilişkisi, singulum ile girus singuli ilişkisine benzetilebilir. Longitudinal strialar hipokampusu frontal lobun medialinde bulunan area septalise bağlar. Ayrıca indusium griseumun aksonları da strialara katılır.

Geçmişte longitudinal strialara farklı isimler verilmiştir. Forniksin suprakallosal lifleri olan longitudinal strialardan forniks longus olarak bahsedilmiştir.[17] Ayrıca forniks superior, dorsal forniks[22], Lancisi striaları[7] olarak isimlendirilmişlerdir. İlk olarak GM Lancisi (1712) tarafından tarif edildiği için medial longitudinal striaya Lancisi siniri adı verilmiştir. Lateral longitudinal striayı ise sinir yapısı olarak tanımlamamış, korpus kallosumun kenarındaki kabarıklık olarak tarif etmiştir.[5] Medial longitudinal stria ayrıca taenia libera[7] korpus kallosumun pedünkülleri[17], raphe corporis callosi[22] olarak da isimlendirilmiştir. Lateral longitudinal stria ise taenia tecta[7], striae externae[17] olarak isimlendirilmiştir.

Hamileliğin altıncı haftasında telensefalonun birbirine bakan medial duvarlarında hipokampal korteks gelişmeye başlar. Filogenetik olarak eski olan üç tabakalı arşikorteks yapısında olan hipokampal korteks, başlangıçta hemisferlerin medial yüzünün önemli bir kısmını oluştururken gelişim sürecinde neokorteks daha fazla büyür. Telensefalon kavitesinden lateral ventrikül oluşur. Lateral ventrikülün alt boynuzu geliştikçe içinde yer alan hipokampus da ventrikülün eğriliğine uyar ve halka şeklinin alır. Dördüncü aydan sonra hipokampal primordiumun rostral bölümleri gerilemeye başlar ve bant şeklinde dar bir rudimenter yapıya dönüşür. Hipokampal primordiumun kaudal bölümü ise gelişen hemisferin ventral eğriliğini takip eder ve temporal loba dahil olur. Hipokampusun rostral bölümünün gerilemesi, korpus kallosumun gelişmesi ile belirgin şekilde ilişkilidir. Tüm plasentalı memelilerde korpus kallosum bulunur ve beraberinde rudimente olan hipokampus bölümü vardır. Hipokampus, korpus kallosum ile ilişkisine göre prekommissural, suprakommissural ve retrokommissural bölümlerine ayrılır. İlk ikisi gerilerken retrokommissural bölüm gelişimini sürdürür ve hipokampal formasyonun ana bölümünü oluşturur. Prekommissural hipokampus area subkallosada bulunur. Suprakommissural hi-

pokampus, indusium griseum ile temsil edilir. Indusium griseuma gömülü olan longitudinal strialar, forniksin suprakallosal bölümü olarak değerlendirilir. Longiudinal striaları oluşturan lifler fimbriadan ayrılarak korpus kallosumun dorsalinde indusium griseum içinde seyreder ve korpus kallosumun rostralinde tekrar forniksle birleşir. Bu nedenle longitudinal strialar forniksin aberran lifleri olarak değerlendirilir. Hipokampal bölge kalıntıları kadulden rostrale doğru fasciolar girus, indusium griseum ve area subkallosanın bir bölümü olan tenia tectadır. Medial longitudinal stria fasciola cinerea ile, lateral longitudinal stria gyrus fasciolaris ile ilişkilidir. Longitudinal strialardaki sinir lifleri korpus kallozomdan önce myelinize olur ve bu myelinizasyon postpartum onbirinci günden önce başlamaz.[21]

Limbik sistem yapıları içinde değerlendirilen indusium griseum ve longitudinal strialar limbik sistemin minor komponentini oluştururlar. Longitudinal strialar da Papez halkasının bir parçasıdır.[17] Longitudinal striaların da içinde bulunduğu septohipokampal dorsal yol, hafızada önemli rol alır.[25,13,2] Longitudinal strialar limbik sistemin yüksek kognitif fonksiyonlarla bir komponentidir.[10]

Lancisi ruhun oturduğu yerin korpus kallosum olduğunu öngörmüş ve medial longitudinal striayı ruhun (veya bilincin) periferik organlara doğru aktığı yol olarak tanımlamıştır.[5] Eski bir anatomist olan Gray[8], longitudinal striaları şu şekilde tarif etmektedir. Longitudinal strialar korpus kallosumun genu ve rostrum bölümleri boyunca öne doğru birbirine yaklaşır, daha sonra area subkallosada bulunan paraterminal girusun üst ucu ile birleşir. Bu lifler paraterminal gyrus aracılığıyla septal area ve Broca'nın diagonal bandına doğru seyreder, substantia perforata anterior ve periamigdaloid bölgede sonlanır. Longitudinal strialar arkaya doğru ise birbirinden uzaklaşarak korpus kallosumun spleniumunu dolanır. Ayrıca indusium griseumun aksonları da longitudinal striaların içine girer, sonrasında forniks ve anterior kommissür ile birleşir. Indusium griseum ve longitudinal strialar arasında bağlantı olduğunu kabul eden yazarların yanı sıra bağlantı olmadığını iddia eden yazar da vardır.[12]

Longitudinal striaların morfometrisi ile ilgili fazla yayın yoktur. Kadavrada yapılan bir çalışmada longitudinal striaların uzunluğu 102-133 mm, medial longitudinal strianın genişliği 1,2-16 mm, lateral longitudinal strianın genişliği ise 1,7-2,1 mm arasında saptanmıştır. Longitudinal striaların arka bölümünün genişliği biraz daha fazladır. Medial longitudinal strianın şekli ve komşulukları lateral longitudinal striaya göre daha değişkendir. Medial longitudinal strialar hafif dalgalı ve indusium griseumun sagital orta hatı boyunca birbirlerine yakın seyreder. Çoğu zaman az ya da çok birbiriyle simetriktirler. Arka bölümleri ise birbirinden uzaklaşır. Medial longitudinal strialar çoğu zaman ayrı ayrı seyreder, fakat bazen parsiyel dublikasyon, birleşme veya kesilme bulunabilir. Lateral longitudinal stria, indusium griseumun girus singulinin korteksi ile devam ettiği yerde bulunan kallosal sulkusta bulunur ve medial longitudinal striaya göre daha az göze çarpar. Seyri boyunca bazen parsiyel dublikasyon göstermekle birlikte tek bir yapı şeklindedir. Lateral longitudinal strialar arası mesafe önden arkaya doğru artar. Lateral longitudinal stria medial longitudinal striaya göre daha az varyasyon gösterir.[17,18] Korpus kallosumun rostrum, korpus ve isthmus bölümleri üzerinde bulunan medial longitudinal strianın beyaz renkli olduğunu, kallosal sulkusa gizlenen lateral longitudinal strianın gri renkte olduğunu ve substantia perforata anteriora ulaştığını belirtmiştir.

İmmunohistokimyasal çalışmalar medial longitudinal striada kolinerjik yapıyı göstermiştir.[3] Ratlarda yapılan bir çalışmada indusium griseum ve hipokampusun dorsal bölümünün nöronlarında luteinizan hormon-releasing hormon saptandı. Bu nöronların aksonları medial longitudinal stria içinde izlenebilmektedir.[14] Septal komplekste bulunan diagonal bandın medial septal ve vertikal limb nukleuslarından çıkan sinir lifleri dorsal forniks, fimbria ve longitudinal strialar yoluyla hipokampusa giderler. Bu nukleuslardaki nöronların çoğu GABAerjik ve kolinerjik yapıdadır. Aksonal transport tekniği ile incelenen kirpilerde indusium griseum ve longitudinal strialardan subkallozal septum, olfaktor tüberkül ve Callleja adasına efferent lifler saptanmıştır. Entorinal korteks, piriform korteks ve supramamiller bölgeden afferent lifler saptanmıştır.[11]

MRI'da longitudinal strialar saptanamaz, indusium griseum ise %80 oranında saptanabilir.[15,23] Diffusion tensor imaging ile longitudinal strialar genellikle görüntülenememektedir.[19]

Limbik sistemin hafıza ve öğrenme işlevi bilinmektedir. Kallosotomi işlemi yapılan hastalarda oluşan hafıza kaybının sebebinin indusium griseumun liflerinin kesilmesi olabileceği öne sürülmüştür.[9] İnterhemisferik transkallosal yaklaşımda medial longitudinal stria hasarı olabilmektedir. postoperatif özel bilişsel bozukluklar olmamasına rağmen, hastalarda kısa süreli bellekte bozulma olabilir. Böyle bir komplikasyonu önlemek için transvers kallosotomi yerine daha az tercih edilen sagital kallosotominin etkili olabileceği belirtilmiştir.[4] Fakat buna zıt olarak, indusium griseumun immunohistokimyasal olarak incelendiği çalışmada, hiposellüler glial dokudan oluştuğu fakat nöronun bulunmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle kallosotomi sonrası hafıza kaybının olmaması gerektiği görüşü öne sürülmüştür.[24] Boğaların incelendiği karşılaştırmalı çalışmada, boğa güreşi yapan hayvanların medial longitudinal striaları evde yetiştirilen hayvanlara göre daha gelişmiş olarak saptanmıştır. Ayrıca medial longitudinal striaların girus dentatus ve hipokampus ile bağlantıları gösterilmiştir. Bu nedenle medial longitudial strianın agressif davranışların kontrolü ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.[1]

Longitudinal striaların işlevini ortaya çıkarmak için yapılan araştırmalar yeterli düzeyde değildir. Üç asırdır bilinmesine rağmen longitudinal striaların işlevi hakkında tatmin edici bilgi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Arroyo-Guijarro J, Prats-Galino A, Ruano-Gil D, Costa-Lloet C. 1988. Comparative study of the MLSe of the hippocampus (formerly called ''nerves of Lancisi'') in the fighting bull and domestic bull. (French). Bull Assoc Anat 72:15-19
2. Calabrese P, Markowitch HJ, Harders AG, Scholz M, Gehlen W. 1995. Fornix damage in memory. A case report. Cortex 31: 555-564
3. Chao LP, Kan KS, Hung FM. 1982. Immunohistochemical localisation of choline acetyltransferase in rabit forebrain. Brain Res 235:65-82
4. Clark CR, Geffen GM. 1989. Corpus callosum surgery and recent memory. A review. Brain 112:165-175
5. Di Ieva A, Tschabitscher M, Baena RY. (2007). Lancisi's nerves and the seat of the soul. Neurosurgery 60: 563-568
6. Di Ieva A, Fathalla H, Cusimano MD, Tschabitscher M. 2015. The indusium griseum and the longitudinal striae of the corpus callosum. Cortex 62: 34-40
7. FIPAT. 2017. Terminologia Neuroanatomica. FIPAT. library.dal.ca. Federative International Programme for Anatomical Terminology
8. Gray H. 1918. Anatomy of the human body. Philadelphia: LEA &Febiger
9. Jenssen S, Sperling MR, Tracy JI. 2006. Corpus callosotomy in refractory idiopathic generalized epilepsy. Seizure 15:621-629
10. Klaassen Z, Chen J, Dixit V, Tubbs RS, Shoja MM, Loukas M. 2011. Giovanni Maria Lancisi (1654-1720): Anatomist and Papal Physician. Clin Anat 24:802-6
11. Künzle, H. 2004. The hippocampal continuation (indusium griseum): Its connectivity in the hedgehog tenrec and its status within the hippocampal formation of higher vertebrates. Anatomy and Embryology (Berl) 208: 183-213
12. Macchi, G. 1951. The ontogenic development of the olfactory telencephalon in man. J Comp Neurol 95:245-305.
13. McMackin D, Cockburn J, Anslow P, Gaffan D. 1995. Correlation of fornix damage with memory impairment in six cases of colloid cyst removal. Acta Neurol (Wien) 135:12-18
14. Merchenthaler I, Gorcs T, Setalo G. 1982. Neurons containing luteinising hormone-releasing hormone in the indusium griseus of the rat. Acta Morphol Acad Sci Hung 30:151-156
15. Nakada T. 1999. High-field, high-resolution MR imaging of the human indusium griseum. Am J Neuroradiol 20: 524-525
16. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. 2008. The Human Central Nervous System. Fourth Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
17. Pavlovic S, Stefanovic N, Malobabic S, Babic Z, Kostic A, Pavlovic M. 2009. Longitudinal striae of the human fornix: shape, relations and variations. Surg Rad Anat 31: 501-506
18. Peltier J, Verclytte S, Delmaire C, Deramond H, Pruvo JP, Le Gars D, Godefroy O. 2010. Microsurgical anatomy of the ventral callosal radiations: new destination, correlations with diffusion tensor imaging fiber-tracking, and clinical relevance. J Neurosurg 112:512-9.
19. Rollins NK. 2013. Diffusion imaging of the congenitally thickened corpus callosum. Am J Neurorad 34: 660-665
20. Standring S (ed). 2016. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 41st ed. Elsevier Limited
21. Sturrock RR. 1986. A quantitative histological study of the indusium griseum and neostriatum in elderly mice. J Anat, 194: 195-203
22. Swanson LW. 2015. Neuroanatomical terminology. New York, Oxford University Press
23. Tamraz JC, Comair YG. 2000. Atlas of regional anatomy of the brain using MRI. Berlin, Springer
24. Tubbs RM, Prekupec M, Loukas M, Hattab EM, Cohen-Gadol AA. 2013. The indusium griseum: anatomic study with potential application to callosotomy. Neurosurgery 73: 312-316
25. Von Cramon DY, Schuri U. 1992. The septo-hippocampal pathways and their relevance to human memory: a case report. Cortex 28:411-422

56

Ekstrem Kapsül

Dilek Arslan, Hüseyin Biçeroğlu

Petrides ve Pandya (1988), makak maymununda superior temporal girusu, frontal loba bağlayan uzun assosiasyon yollarını, otoradyografik yöntemle inceleyen bir çalışmayı yaparlarken; 'temporo-frontal extrem kapsül fasiküllerini keşfetmişlerdir.[1] Superior temporal girusun en geniş yerinden başlayan axonlar extrem kapsül yoluyla lateral frontal kortekse ulaşmaktadır.[1]

Makak maymununun ventrolateral ön bölgesi; insan beyninin 44. ve 45. (Broca bölgesi) bölgelerinin sitokimyadaki homoloğu olduğu alanları içermektedir.[2] İnsan ve makak maymunu frontal korteksinin, karşılaştırmalı çalışmalarından kısa bir süre sonra, maymunda 44. ve 45. alanların sitolojik homologları ortaya konmuştur.[3]

Difüzyon MRG görüntüleme çalışmalarında, insan beyninde temporo-frontal extrem kapsül fasikülünün varlığı için kanıt sağlanabilmiştir.[4] İnsan beyninde difüzyon MRG kullanan diğer çalışmalarda da, insula altında çalıştığı görünen bir ventral yol olduğu kanıtlanmıştır.[5]

Broca'nın 45. alanının dinlenme halinde, üst ve orta temporal girustaki üst temporal sulkusun ve bitişik korteks aktivitesinin, korelasyonu gösterilmiştir. Bu kortikal bölgeler makak maymununda temporo-frontal extrem kapsül yoluyla bağlanmaktadır.[6]

Temporo-frontal extrem kapsülün, ventral dil akımının ana yolu olduğu düşünülürken, kavisli fasikülün dorsal dil akımının ana yolu olduğu düşünülmektedir.[7]

Extrem kapsulün; Wernicke'nin (1881) temporal dil anlama bölgesi ile ventrolateral frontal bölge arasında ana bağlantı olduğunu düşündüğü yol olması, insula altında çalıştığı görünen bir ventral yol olduğu teorileri ve makak maymunu üzerinde yapılan çalışmalar düşünülerek, bu aksonları frontal kortekse kadar izlemek için temporal lobda radyoaktif etiketli amino asitler enjekte edilmiştir. Sonuç olarak; supero-lateral temporal bölgenin ara parçasının temporo-frontal extrem kapsül fasikülü yoluyla ventrolateral prefrontal bölgeyle bağlantılı olduğu ortaya çıkmıştır. Supero-lateral temporokortikal bölgenin kaudal kısmı, kavisli fasikül yoluyla ventrolateral frontal korteks ile bağlantılıdır.[6]

Günümüzde klasik dil modellerinin çoğunluğunda konuşma; sesin kelimelere haritalandırılması için bir dorsal (fonolojik) yol ve sesin anlamlı haline getirilmesi için bir ventral (semantik) yol sayesinde gerçekleşir.[8]

Klasik model ile karşılaştırıldığında, arkuat fasikülün doğrudan bağlantısı dorsal fonolojik yola benzemektedir. Ventral yolakta yer alan muhtemel yollar daha az tartışmalı olup, bazılarının extrem kapsül bölgesi ile sıkı sıkıya birlikteliği ve düşük çözünürlüklü difüzyon tensor görüntüleme (DTI) ile ayırt edilmelerini zorlaştırmaktadır.

Endirekt ventral yol, alttaki uzun fasikül, posterior oksipital ve posterior temporal bölgeleri anterior temporal loba bağlar. Nesneleri tanımada, nesneleri sözcük etiketlerine bağlamada ve okumada rol oynar. Uncinate fasikül anterior temporal lobdan, Broca bölgesi de dahil olmak üzere inferior frontal girusa ilerler. Uncinate fasikülün ağır derecede hasar gördüğü; primer progressif afazide, isimlendirme, sözcük geribildirimi ile ilgili semantik bağlantılar bozulmuştur.

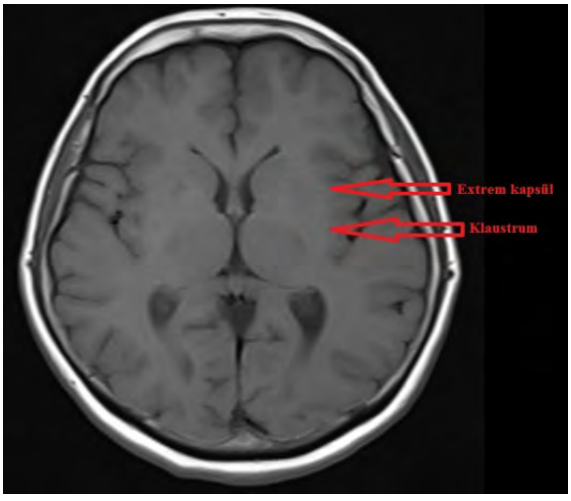
Alt fronto-oksipital fasikül, oksipital korteks ile frontal lob arasında doğrudan bağlantı sağlar. Bu fiber demetinin, okumada ve konuşmada rol oynadığına dair düşünceler vardır.

Ekstrem kapsül (temporal ila frontal loblar) ve orta longutidunal fasikül (oksipito-temporal) ventraldeki ek yollardır. Bununla birlikte, insanlardaki birçok DTI çalışması, ekstrem kapsülü, inferior fronto-oksipital fasikülerden ayırt edememektedir. Bu bölgelerin insan dilinde hangi rolü oynadıkları henüz bilinmemektedir.[8]

Extrem kapsül dorsal klaustrum, ile izole korteks arasında ak madde tabakasıdır[9] **(Şekil 1)**. Fernandez ve arkadaşlarının yaptıkları kadavra çalışmasında frontal, parietal ve temporal operküllerin disseksiyonundan sonra, insular korteks yüzeyi açığa çıkar. Kısa ve uzun insular gri madde, extrem kapsülü ve klaustrum bölgesini ortaya çıkarmak için dikkatle çıkarılır. Extrem kapsülün, klaustrum gibi, uncinate fasikül ve inferior occipitofrontal fasikülden oluşan ventral bölümü ile, daha ince olan, insular gri maddeyi frontal, parietal ve temporal operculum ile bağlayan, multiple kısa bağlantılardan oluşan dorsal bölümü ortaya konmuştur.[10]

Ventral yol oksipital ve posterior temporal alanları frontal lob ile birleştirir. Bu ventral yol, bazı yazarlar tarafından "extrem kapsül lif sistemi" olarak anılır ve primatlardaki bağlantı çalışmalarına benzerdir.[12]

Hem anatomik diseksiyonu hem de DTI'yi kullanarak, ventral akımın doğrudan ve dolaylı yollarla desteklendiği yakın zamanda gösterilmiştir. Doğru yol, inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF) ile temsil edilmektedir. İnsanlarda IFOF, oksipital lob, parietal lob ve postero-temporal korteksi frontal lob ile bağlayan ventral bağlantılı bir pakettir.[7]



Şekil 1:

Arka korteksten atriyumun üst ve yan bölümündeki sagittal tabaka içinde bulunur; temporal lobdaki sfenoidal boynuzun çatısına ulaşır; external/extrem kapsülün ventral kısmına katılır ve temporal kökün arka üçte ikisinde insulanın altından geçer ve sonra ön lobu birleştirir.[13]

İki kat IFOF tanımlanmıştır.[14] Yüzeysel ve dorsal katmanlar, üst ve orta oksipital girus, üst parietal lobülün posteriorunu ve superior temporal girusun posteriorunu inferior frontal girusa (pars triangularis ve operikalis) bağlarlar. Derin ve ventral alt bileşen, Fusa'yı (oksipitotemporal kavşakta füziform alan) da içeren posterior temporobazal alan ve medial temporal girusun posteriorunu; frontal loba, orbitofrontal korteks, orta frontal girus ve dorsolateral prefrontal kortekse bağlar.[11]

Uzun insular arter MCA'nın insular segmentinden kaynaklanan yüzeysel penetran arterlerden biridir ve insular korteks, extrem kapsül, klaustrum ve external kapsülü besler ve genellikle korona radiata'ya kadar uzanır.[15]

Frontal korteksteki ve temporal korteksteki dil bölgeleri birbirlerine en az iki ventral yolla bağlıdırlar. Birincisi, extrem kapsül fiber sistemi (EKFS) semantik süreçlerde yer aldığı bilinen Broadman 45. ve 47. alanı superior temporal girus, medial temporal girus ve oksipital kortekse bağlar. İkinci olarak, uncinat fasikülü (UF), frontooksipital yolu anterior temporal kortekse bağlar.[16]

Frontal ve temporal kortekste ventral olarak bağlanan ventral yol, başlangıçta, ses-anlam haritasını takiben tek işlevli bir yol olarak görülmüştür.[17,18,19] Ancak daha sonra farklı fonksiyonlar, ventral yol, özellikle de EKFS, inferior-fronto-oksipital fasikül (IFOF) ve UF olarak da adlandırılmıştır[20,21,22] **(Şekil 2)**.

Bu alt bölümlerden Broadman 45, Broadman 47'de frontal sonlandırmalar ve MTF (medial temporal fasikulus), STG (superior temporal girus) ve temporoparietal kortekste orbitofrontal korteks ve temporal terminasyonlar ile EKFS/IFOF semantik süreçlerini destekleyen ana yol olarak görülmektedir.[20] Çalışmalar; UF'nin, cümlelerin sözdiziliminin oluşturulmasında önemli olduğunu göstermektedir.[14,21,22]

Tümör ve vasküler lezyonları, temporal epilepsili hastaları tedavi etmek için temporal bölgeye cerrahi erişim gereklidir. Bu kaviteye cerrahi yaklaşımlar 3 ana kategoriye ayrılır: lateral, inferior ve transsilvian. Mevcut nörocerrahi literatür, ilgili lif demetlerinin ve ilişkili klinik belirtilerin kesintiye uğramasını hafife almıştır. Farklı yaklaşımlar; lateral (trans-orta temporal girus), inferior (transparahippocampal gyrus) ve transsylvian yaklaşımlar sırasında fiber diseksiyon uygulanırken ilgili lif yolları kesilmesi kadavra çalışmalarıyla tanımlanmıştır.[23]

Lateral yaklaşım; "U" lifleri (fibrae arcuatae), superior longitudinal fasikül (inferior kol), oksipitofrontal fasikül (ventral segment), uncinat fasikül (dorsolateral segment), anterior komissür (arka segment), temporopontin, inferior talamik pedinkül (posterior lifler), posterior talamik pedinkül (ön kısım) ve tapetum lifleri formasyonunu değiştirmiştir.

Inferior yaklaşım "U" liflerini, cingulum (inferior kol) ve fimbriayı kesintiye uğratmış ve hipokampal formasyonunu değiştirmiştir.

Transsylvian yaklaşımı "U" liflerini (extrem kapsülün anterobazal bölgesi), uncinate fasciculus (ventromedial segment) ve anterior komissürü (ön segment) keser ve amigdala'nın anterosuperior yönünü transforme eder.[23]

Günümüze kadar süregelen anatomik ve klinik çalışmalar bizlere, extrem kapsülün basit bir fibriller bağlantı olmadığını ve pek çok beyin işlevinde etkin rol oynadığını göstermektedir. Cerrahi girişimlerde bu kapsül liflerinin de risk altında olduğu unutulmamalıdır. Henüz keşfedilmemiş özellikleri nedeniyle extrem kapsül hala gizemini korumaktadır.

KAYNAKLAR

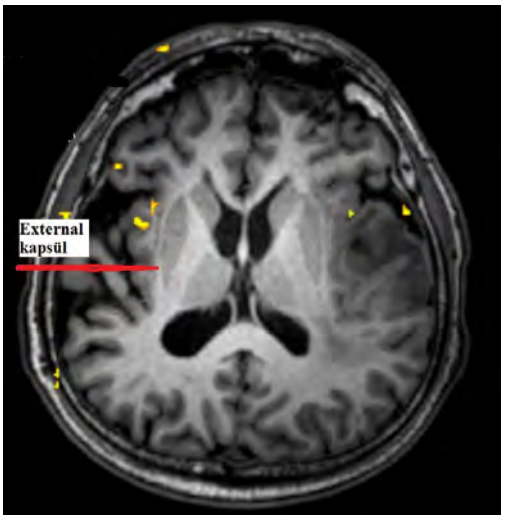
1. Petrides,M, Connectivity of the Core Language Areas In Neuroanatomy of Language Regions of the Human Brain, 2014., Pages 139-174 ISBN: 978-0-12-405514-8
2. Petrides M, Pandya DN, Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. J Eur Neurosci. 2002 Jul;16(2):291-310.
3. Petrides M, Cadoret G, Mackey S.Orofacial somatomotor responses in the macaque, monkey homologue of Broca's area.,Nature. 2005 Jun 30; 435(7046):1235-8. PMID: 15988526
4. J.Frey S, Campbell JS, Pike GB, Petrides M.,Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography. Neurosci. 2008 Nov 5;28(45):11435-44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2388-08.2008.
5. Parker GJ, Luzzi S, Alexander DC, Wheeler-Kingshott CA, Ciccarelli O, Lambon Ralph MA. Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the, human brain. Neuroimage. 2005 Feb 1;24(3):656-66. Epub 2004 Dec 8. PMID: 15652301
6. Petrides M1,Pandya DN.Distinct parietal and temporal pathways to the, homologues of Broca's area in the monkey.PLoS Biol.2009Aug;7(8):e 1000170. doi:10.1371/journal.pbio.1000170.Epub 2009 Aug 11.
7. Saur D1, Kreher BW, Schnell S, Kümmerer D, Kellmeyer P, Vry MS, Umarova R, Musso M, Glauche V, Abel S, Huber W, Rijntjes M, Hennig J, Weiller C.Ventral and dorsal pathways for language. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 18;105(46):18035-40. doi: 10.1073/pnas.0805234105. Epub 2008 Nov 12.
8. M. Catani, M.S. Dawson,Language Processing, Development and Evolution in Conn's Translational Neuroscience, 2017 Dual-Network Model
9. Sudhir Pathak1, Juan C. Fernandez-Miranda2, Structural and Functional Connectivity of the Claustrum in the Human Brain in The Claustrum, 2014
10. Fernández-Miranda JC1, Rhoton AL Jr, Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EPNeurosurgery. Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. 2008 Jun;62(6 Suppl 3): 989-1026; discussion 1026-8. doi: 10.1227/01.neu. 0000333767.05328.49.
11. Duffau H.,White Matter Pathways in the Human, in Neurobiology of language,2016 11.3.2.1 Anatomy
12. Makris N1, Pandya DN.Brain Struct Funct. The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. 2009 Feb;213(3):343-58. doi:10.1007/s00429-008-0199-8.Epub 2008 Dec 23.
13. Martino J1, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H.Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. Cortex. 2010 May;46(5):691-9. doi:10.1016/j.cortex.2009.07.015. Epub 2009 Aug 29.
14) Sarubbo S1, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H.Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle.Brain Struct Funct. 2013 Jan;218(1):21-37. doi: 10.1007/ s00429-011-0372-3. Epub 2011 Dec 27.
15. Yamamoto Y., Small Artery Occlusive Diseases. in Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition), 2017
16. Friederici A.D., The Human Auditory System, in Handbook of Clinical. Neurology, 2015
17. Hickok G1, Poeppel D.Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. Cognition. 2004 May-Jun;92(1-2):67-99.
18. Hickok G1, Poeppel D.The cortical organization of speech processing.Nat Rev. Neurosci. 2007 May;8(5):393-402. Epub 2007 Apr 13.
19. Rauschecker JP1, Scott SK. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. Nat Neurosci. 2009 Jun;12(6):718-24 doi: 10.1038/nn.2331. Epub 2009 May 26.
20. Saur D1, Schelter B, Schnell S, Kratochvil D, Küpper H, Kellmeyer P, Kümmerer D, Klöppel S, Glauche V, Lange R, Mader W, Feess D, Timmer J, Weiller. C. Combining functional and anatomical connectivity reveals brain networks for auditory language comprehension.Neuroimage. 2010 Feb 15;49(4):3187-97. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.009. Epub 2009 Nov 12.
21. Turken AU, Dronkers NF.The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses.Front Syst. Neurosci. 2011 Feb 10;5:1. doi: 10.3389/fnsys.2011.00001. eCollection 2011.
22. Thiebaut de Schotten M, Cohen L, Amemiya E, Braga LW, Dehaene S.Learning to read improves the structure of the arcuate fasciculus.Cereb Cortex. 2014. Apr;24(4):989-95. doi: 10.1093/cercor/bhs383. Epub 2012 Dec 12.
23. Kadri PAS, de Oliveria, Krayenbühl N, Türe U, de Oliveira EPL, Al-Mefty O, Ribas GC. Surgical Approaches to the Temporal Horn: An Anatomic Analysis of White Matter Tract Interruption. Operative Neurosurgery (Hagerstown, Md.) 2017 Apr 1;13(2):258-270. doi: 10.1093/ons/ opw011.

57

Eksternal Kapsül

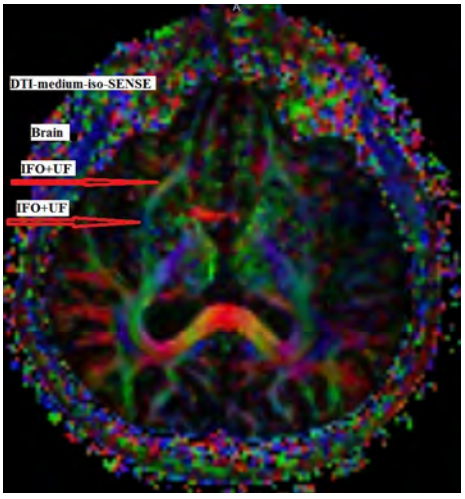
Dilek Arslan, Hüseyin Biçeroğlu

Eksternal kapsül, putamen ve klaustrum arasında yer alan klaustro-kortikal liflerden oluşan ak madde yoludur. Unsinat fasciculusun (UF) ve inferior fronto-oksipital fasciculusun (IFOF) birleşmesinden oluşur. Putamen, eksternal kapsülü internal kapsülden ayırır **(Şekil 1)**. Klaustrum, eksternal kapsülü ekstrem kapsülden ayırır.[1] Ventralde ekstrem kapsül ve eksternal kapsül arasındaki sınır zayıf olarak tanımlanmıştır. Anatomik olarak klaustro-kortikal lifler dorsal klaustrumun çevresinden radyal olarak doğarlar. Bu lifler, frontal lob ve parietal lob (ek motor alanı dahil) ulaşmak için korona radiatadan geçerler. Korona radiatada, lateral ventrikülün frontal boynuzunun gövdesinin ve ventral atriyumun dorsalinde lateral olarak uzanırlar. Klaustro-kortikal liflerin iki yönlü olduğu, yani klaustrum üzerinde hem ayrılan hem de birleşen liflerden oluştuğu belirtilmelidir. Yüksek çözünürlüklü fiber traktografi (HDFT) difüzyon spektrumlu görüntüleme verileri kullanılarak tensör olmayan bir traktografik yöntemdir. Tensör bazlı traktografiye göre en büyük avantajı, geçiş fiber yollarını izleme yeteneğidir.Bu tetkik kullanılarak yapılan çalışmalarda IFOF'un frontalde ventrolateral, ventromedial ve dorsomedial olmak üzere üç bölgeden kaynaklandığı gözlemlenmiştir. IFOF'un hacmi her iki hemisferde eşit dağılımlı değildir. UF fiberleri solda; ventromedial ve ventrolateral frontal bölgelerden ve sağda ventromedial frontal alanlardan doğmuştur. UF hacmi sol hemisferde sağa göre anlamlı ölçüde baskın bulunmuştur. IFOF, paryetal, oksipital, bölgelere bağlanırken UF ağırlıklı olarak temporal bölgelere bağlanmıştır. Hem IFOF hem de UF, ön köklerine göre alt gruplara ayrılmış düzenlemelere sahiptir. Dil işlevlerinde IFOF ve UF'nin çok önemli rolleri vardır.[2]

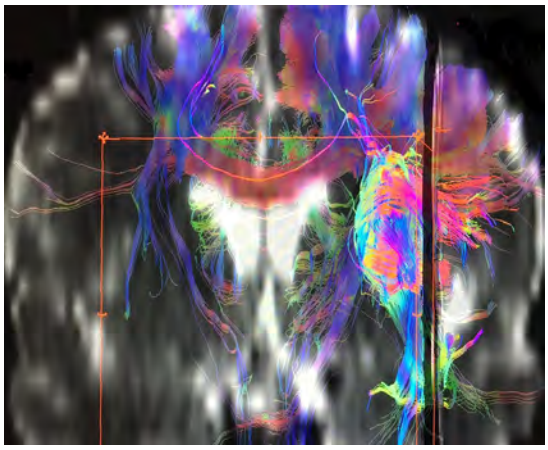


Şekil 1: Fonksiyonel mrg aksial kesitte sağ klaustrum medialinde eksternal kapsül okla gösterilmektedir.

Yapılan anatomik çalışmalarda, UF, IFOF ve klaustrokortikal liflerden oluşan üç lif yolunun, hem ekstrem kapsül hem de eksternal kapsülleri oluşturmaya katkıda bulunduğu görülmüştür. Bu lifler sıralı bir anteroposterior yerleşimde bulunmaktadır. Putamen ve globus pallidus eksternal kapsül ile lateral ve internal kapsül arasında medialde bulunur.[3] UF, kancaya benzer bir şekildedir. İnsulanın hemen arkasında yer alır ve temporopolar alanı orbita-frontal loba bağlar. Bir dorsolateral ve bir ventromedyal parçası vardır. IFOF UF'a dorsalden uzanır. Orta ve inferior oksipitale ulaşmak için üst ve orta temporal girus altında, orta ve alt frontal girus ventral bölümlerinden gelen, uzun liflerden oluşur. UF temporal lobda, IFOF'tan daha etkindir. IFOF ve UF majör fronto-kapsüler ak madde yolaklarıdır. IFOF, beynin ön bölgelerini parieto-oksipital bölgelere bağlar. UF, ventral frontal alanları anterior temporal bölgelere bağlar. Her iki fasikül de daha yüksek dil ve duygu rollerini üstlenirler[2] **(Şekil 2)**.



Şekil 2: Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), renk oryantasyonlu haritalama (2D)



Şekil 3: Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), traktografi (3D) (BOLD sekans)

Ak madde diseksiyonu uygulandığında ekstrem kapsülün çıkarılmasının ardından, ince gri cevher tabakası olan klaustrum ile karşılaşılır. Klaustrumun diseksiyonundan sonra lentiform nukleusu kapsayan eksternal kapsül ortaya çıkar. Diseksiyonda, tüm eksternal liflerin çıkarılması sonrası putamenler gözlemlenebilir.[4]

Lateral kortikal yapılardan afferentler alan eksternal kapsül ve orta hat beyin yapılarından sinapslar içeren stria terminalis bazolateral amigdala (BLA) nöronlarına iki ana anatomik yoldan eksitatör giriş sağlar. BLA, glutamaterjik ana nöronların aktivitesi aracılığıyla, anksiyete ve ödül arama gibi çeşitli davranışları kontrol eder.[5]

Ak maddeyi ilgilendiren hastalıkları incelemek üzere yapılan araştırmalarda eksternal kapsülün yapısıyla ilgili bilgiler de ortaya çıkmaktadır. Cuprizone intoksikasyonu, olgun oligodendrositlerin doğrudan dejenerasyonu ile karakterize multiple skleroz ile ilişkili patolojiyi incelemek için yaygın olarak kabul edilen deneysel bir modeldir. Microglianın cuprizone modelinde; yeniden miyelinasyon süreçleri üzerindeki farmakolojik, terapötik ve profilaktik olarak katkısını araştırmak için mikrogliaanın yok edilmesi sağlanır. CSF1 reseptör kinaz inhibitörü BLZ945 kullanıldığında korteks ve striatumda BLZ945 kaynaklı mikroglia azalması, korpus kallozum ve eksternal kapsülde belirgin olarak gözlemlenir. Astrositler korteks ve striatumda daha da artmışken, bu artış korpus kallosum ve eksternal kapsülde minimal düzeydedir.[6]

Erişkin insan telencephalonunda bulunan subkortikal ak madde, fetal alt plaka nöronlarının soyundan hayatta kaldığı düşünülen özel bir interstisyel nöron popülasyonunu içerir.[7] Fetal ak madde, ara bölge ve korpus kallozum, anterior komissür, internal ve eksternal kapsül ve korona radiata gibi genişlemiş aksonların iyi tanımlanmış derin periventriküler yolları ile temsil edilir. Yenidoğan ve erişkin beyinlerinde olduğu gibi fetal dönemde de eksternal kapsülde çok sayıda nitrinerjik interstisyel nöron mevcuttur. Baskın olarak iki kutuplu ve eksternal kapsülün dorso-ventral çalışan lifleri ile paralel olarak yönlendirilmiş olmasına rağmen, geniş çaplı dendritik ve çeşitli morfolojik tipler sergiler; bipolar, çok kutuplu, stellat, üçgen ve piramidal benzeri gibi. Bu nöronların birçoğu dendritlerini ekstrem kapsül liflerinin seyrine ya da hatta ona dik olarak uzatırlar. Postnatal ve erişkin beynindeki ekstrem kapsül sıkı bir şekilde paketlenmiş paralel akson demetini temsil etse de, birçok interstisyel nöronun "sıkılmış" uzun fusiform şekli olmadığını, ancak çok kutuplu ve değişken olarak korunduğunu belirtmek gerekir.[8]

Eksternal kapsül yapısı ve bütünlüğü nörolojik gelişimde önemli bir belirteçtir. Fraksiyonel anizotrofi (FA); ak madde mikroyapısının bütünlüğüne ve organizasyonuna duyarlı görüntüleme tekniğidir. Hipotiroidi de geç preterm grubunda erken preterm gruba göre fraksiyonel anizotrofide internal ve eksternal kapsül üzerinde daha sağlam ak madde bütünlüğünün olduğu anlaşılmıştır. Gestasyonel yaşın, geçici hipotiroidizmin prematüre bebeklerde nörogelişimsel sonuçları etkilemediği gösterilmiştir.[9] Eroin bağımlılığının tedavisi için metadon kullanılır. Metadona maruz kalan yenidoğanlarda, fraksiyo-

nel anizotropi, merkezdeki semiovale, inferior longitudinal fasikulus ve internal ve eksternal kapsüller içerisinde azalmış olarak bulunmuştur. Ak madde iskeleti boyunca medyan fraksiyonel anizotropi, metadona maruz kalan bebeklerde %12 daha düşük bulunmuştur. Ortalama kafa çevresi de metadona maruz kalan grupta daha düşük bulunmuştur.[10]

Özellikle sağ ve sol eksternal kapsülde, korpus kallozum genuda; ergen DHA oluşum eksikliklerinin yüksek proinflamatuar sinyalizasyondan bağımsız olarak ön-beyin WMI'sını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Ergenlik döneminde sıklıkla ortaya çıkan nöropsikiyatrik bozukluklar, omega-3 (n-3) yağ asidi dokosahekzaenoik asit (DHA), yüksek proinflamatuar sinyalizasyon ve ak madde bütünlüğünde (WMI) bölgesel azalmalar ile ilişkilidir.[11]

Beyin plastisitesi, adaptasyonda ve beyin onarımında önemlidir. Beyin yapısal plastisitesinin yeni önerilen şekli, yetişkin serebral korteksinin yeni oluşturulmamış "olgunlaşmamış" nöronlarından oluşur. Yeni oluşturulan nöronlara benzer şekilde, bu hücreler sitoskeletal protein olan Doublecortin (DCX) eksprese eder, ancak bunlar prenatal olarak üretilir ve daha sonra uzun süre olgunlaşmamış bir halde kalırlar. Olgunlaşmamış nöronlar memelilerde neokortekste de bulunurlar. Koyun beyni üzerinde yapilan araştırmalarda; koyun korteksinde, eksternal kapsül ve etrafındaki gri cevherde (klaustrum ve amygdala) DCX eksprese eden hücreler büyük oranda tespit edilmiştir. Yapısal değişiklikler, sinaptik plastisiteden yetişkin nörojenezine kadar uzanır. Büyük-beyinli, uzun ömürlü memelilerde (örn., İnsanlar) yüksek oranda azalır. Serebral korteks, doğum öncesi belirteçler ile algılanabilen, uzun süre boyunca farklılaşmamış bir halde kalan ve daha sonra prenatal olarak üretilen "olgunlaşmamış" nöronları içerir. Bu sonuçlar nörojenik olmayan, parankimal yapısal plastisitenin, yetişkin memelilerde yetişkin nörojenezine göre daha önemli olabileceğini düşündürmektedir.[12]

Eksternal kapsül kolinerjik ve kortikosteroid lifler içeren bir yol olduğundan, bilişsel işlev bozukluğunun ve postural duruş bozukluğunun bu liflerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Genç bir kadında, etiyolojisi bilinmeyen status epileptikus tedavisinden sonra geçici postural duruş bozukluğu ve kognitif bozukluğunun geliştiğinin ifade edildiği bir olgu sunumunda, ilk MRG'de anormallik görülmemesine rağmen epilepsinin tedavisinden sonra takip MRG'da, sağ klaustrumda ve bilateral eksternal kapsüler alanlarda; T2 MRG görüntülerinde hiper-intens lezyonlar tespit edilmiştir.[13]

Çoğu araştırma, Wernicke Broca bölgesini birbirine bağladığı düşünülen, arkuat fasikülüs, temporo-frontal yol üzerine odaklanmıştır. Oysa bazı difüzyon çalışmaları, frontal ve temporal lobun dil alanlarını UF, eksternal kapsül ya da ekstrem kapsül yoluyla bağlayan bir "ventral yol" olabileceğini düşündürmektedir.[14,15,16,17] İn vivo olarak beyaz cevher lif yollarının araştırılması için invaziv olmayan bir yöntem olan DTI kullanılarak posterior temporal dil bölgesi ve anterior frontal dil bölgesi arasındaki bağlantıları incelenmiştir[18,19] **(Şekil 3)**.

Eksternal kapsul beyin gelişiminde görülen değişikliklerin en çok tesbit edildiği bölgelerden biridir. Kurtosis difüzyon görüntüleme DTİ'nin bir uzantısıdır ve beyin gelişimi sırasında mikroyapısal değişikliklerin daha kapsamlı görüntülenmesini sağlar. Gelişmekte olan insan beyninin yaşa bağlı mikroyapısal değişikliklerini ölçmek için kurtosis difüzyonel görüntüleme kullanılan bir araştırmada; doğumdan 4 yaşa kadar değişen olgularda kurtosis difüzyonlu görüntüleme yapılmış yaşa göre analiz edilmiştir. Fraksiyonel anizotropi ve ortalama kurtosis değerlerinin, tüm bölgelerde yaşla ilişkili artışlar gösterdiği izlenmiştir. Maksimum fraksiyonel anizotropinin %90'ı 5 ayda elde edilirken, en yüksek ortalama kurtosisin %90'ı 18 ayda eksternal kapsülde ortaya çıkmıştır.[20]

Eksternal kapsül, serebral korteksi ve striatumu kortikostriatal lifleri ile birleştirdiği düşünülen beyaz madde lifleri topluluğudur. Eksternal kapsülde mikroyapısal değişikliklerin, bilişsel işlev bozukluğu[21] duygu düzenlemesi[22] ve ayrıca bağımlılık ve madde kötüye kullanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[23,24] Çalışmalarda, normal deneklerle karşılaştırıldığında, akıllı telefon bağımlı (SPD) bireylerde eksternal kapsülde anlamlı derecede düşük FA olduğu gösterilmiştir ki bu da kortikostriatal devrelere zarar veren[25] bağımlılığın patofizyolojisini düşündüren kanıtlarla uyumludur.[26-27]

MRI çalışmaları, perinatal ak madde hasarına ve multipl sklerozda gözlenen ak madde yollarının yaralanmasına, miyeline aksonal yollarının mikro dejenerasyonunun neden olduğunu göstermiştir. Ak madde mikroyapısındaki değişiklikler; otizm-spektrum bozuklukları, şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu de dahil olmak üzere geniş bir nörolojik bozukluk yelpazesine sahiptir.[28] Eksternal kapsüldeki değişikliklerin duygudurum ve psikiyatriyle yakın ilişkide olduğu bilinmektedir. Davranım bozukluğu olan ve duygusuzluk özelliği taşıyan ergenlerin, daha normal özelliklere sahip olanlardan daha şiddetli ve kalıcı bir antisosyal davranış paterni gösterdikleri bildirilmiştir. DTI verilerinde; bu tip ergenlerin ak maddelerinde, sağlıklı kontrollere kıyasla, mikroyapısal anormalliklerin mevcut olduğu görülmüştür. Bu hastalarda sol eksternal kapsülde olduğu gibi, artmış FA ve düşük difüzivite içeren çeşitli ak madde yolları bulunmuştur.[29] Şizofreni hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada; işitsel sözel sanrıların, dil, işitsel ve hafıza ile ilgili limbik ağları bağlayan yollardaki ak madde anormallikleri ile ilişkili oluğu bulunmuştur. Hasta grubunda, eksternal kapsül, korpus kallozum, superior longitudinal fasikül, IFOF, UF, cingulum, gibi çoklu beyaz cevher yollarında FA ve artmış radyal difüzivite sağlıklı gruba göre azalmış bulunmuştur.[30]

Bilişsel işlev bozukluğu olmayan motor semptomlu Parkinson hastalarında gri cevher ve beyaz madde değişimlerini saptamaya yönelik bir araştırmada; dikkat, yürütme fonksiyonu, çalışma belleği ve görsel-uzamsal ve dil alanları test edilmiştir. Corona radiata, internal kapsül ve parkinson hastalarının sol hemisferindeki eksternal kapsüllerinde artmış aksiyel diffüzivite bulunmuştur. Kognitif bozukluk ve gri cevher atrofisi olmayan parkinson hastaları, ak madde mikroyapısında yaygın değişiklikler göstermiştir.[31]

Semptomatik spinoserebellar ataksi tip 3 (SCA3) grubu hastalarda, hem supratentoryal hem de infratentoryal ağlarda eksternal kapsül bölgesinde ak madde traktus bozukluğu olduğu gösterilmiştir. SCA3 en sık görülen otozomal dominant spinoserebellar ataksi tipidir. Yapılan bir çalışmada asemptomatik ve SCA3 semptomatik hastalarda ak madde fiberindeki ilerleyici değişimler araştırılmıştır. Ak maddede mikroyapısal değişiklikler, SCA3'ün asemptomatik aşamalarında bile mevcuttur. Hastalığın semptomatik aşamaya ilerlediği bireylerde, tüm beyin boyunca ak madde liflerinin bütünlüğü etkilenir. Ayrıca, ak madde yollarındaki anormallikler, hareket bozukluğu ve bilişsel işlev bozukluğu da dahil olmak üzere SCA3 hastalık şiddeti ile yakından ilişkilidir.[32]

Obezitede artmış vücut kitle indeksi ile bütün beyin FA'sının azaldığı görülmüştür. Bu etki en çok eksternal kapsül, korpus kallosum, posterior talamik radyasyon, internal ve inferior fronto-oksipital fasciculusta belirgindir. Obezitede ak madde de atrofi izlenmekle beraber, gri madde değişiklikleri de görülmektedir. Artmış vücut kitle endeksi ile ilişkili global olarak beyaz cevher bütünlüğü azalır.[33] Tip 2 diyabetli ve obez ergenler sağ hippocampus, sol putamen ve kaudat, bilateral amigdala ve sol talamusta gri madde hacmini sağlıklı kilo kontrollerine göre azaltmışlardır. Tip 2 diyabet, korpus kallozum, forniks, sol inferior fronto-oksipital fasikül, sol unsinat, sol internal ve eksternal kapsülde fraksiyonel anizotropide önemli bölgesel değişikliklerle de ilişkiliydi.[34]

Akıllı telefon bağımlılığı (SPD) giderek psikolojik bir problem olarak kabul edilmektedir, ancak SPD'nin altta yatan nöral nedenler hala net değildir. Bu çalışmada, SPD'li genç erişkinlerde beyaz madde bütünlüğünü ölçmek için DTI üzerindeki değişiklikler incelenmiştir. SPD'de anormal beyaz cevher bütünlüğü olan bölgeleri lokalize etmek için, tüm beyin üzerindeki FA ve ortalama difüzivite (MD) voksel analizi (TBSS9 ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, SPD'nin, superior longitudinal fasikül (SLF), superior korona radiata, internal kapsül, eksternal kapsül, sagital stratum, fornix, stria terminalis ve orta beyin yapılarında kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük beyaz madde bütünlüğü olduğunu göstermiştir.[35] SPD ve internet bağımlılığı arasında, bağımlılık yapan içerik ve somut uygulamaların spesifik kaynaklarında[36] farklılıklar bulunduğundan, ilişkili beyin değişiklikleri değişebilir. Örneğin, daha önce internet bağımlılığında bulunan corpus callosumdaki anormal değişiklikler SPD'de mevcut değildi. Ek olarak, bağımlılığın şiddeti de doku anormalliğinin farklılığına katkıda bulunabilir.[37]

Günümüzde travmatik beyin hasarının (TBH), eksternal kapsül üzerindeki etkisi hakkında, yapılan bazı çalışmalar ipucu vermektedir. TBH' nin orta uzun süreli nörodejeneratif süreçleri, özellikle kronik travmatik ensefalopatiyi başlatabileceği inancı daha fazla artmaktadır. Bununla birlikte, başlangıçtaki biyomekanik zedelenmeyi nörodejeneratif bir sürece dönüştüren mekanizmalara ilişkin bilgiler yetersizdir. Farelerde kontrollü kortikal etki ile tek bir ciddi TBH'dan itibaren bir yıllık hayatta kalma süresi boyunca fonksiyonel, tüm beyin görüntüleme ve nöropatolojik sonuçları gösteren bir çalışmada; TBH fareleri kalıcı sensorimotor ve kognitif eksiklikler göstermiştir. DTI'lerde FA oranı korpus kallosumda (-%30) ve eksternal kapsülde (-%21) oranında azalma göstermiş. Paralel çalışmalarda bir yıl sonra korpus kallosumda (%-17) ve eksternal kapsülde (-%13) oranında fraksiyone anizoterapi değerinde azalma görülmüş. Beyaz cevher kaybının histopatolojik olarak da (cl-CC:%-68; cl- EC: %-30) devam eden microgliosis ve astrogliozis ile ilişkili olduğu görülmüştür.[38]

İnsanlar, sosyal onay almak için kendilerini olumlu bir şekilde sunma eğilimindedir. Sosyal arzulanabilirlik olarak adlandırılan bu davranışsal özelliğin araştırıldığı çalışmalarda, sürekli sosyal istismarı yüksek olan bireylerin striatumunda dopamin reseptör bağlanmasının azaldığı görülmüştür. İlginç bir şekilde, yüksek dopamin sinyallemesi, sosyal istenebilirlikten bağımsız olarak, düşük beyaz madde bütünlüğü ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, kalıtsal sosyal arzu edilebilirlik ile prefrontal korteksten lifleri striatuma taşıyan eksternal kapsülün beyaz madde mikroyapısı arasında, pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur.[39]

Bazolateral amigdala (BLA), duyusal uyaranların birlikteliği ve nöral sinir devresindeki önemli bir röle için anahtar bir bölgedir. Gerçekten de, BLA prefrontal korteks ve talamik çekirdekler dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinden önemli glutamaterjik girişler alır. BLA'da glutamaterjik iletimin modülasyonu stres ve kaygı ile ilgili davranışları düzenler. Serotonin (5-HT), hem pre, hem de postsinaptik 5-HT reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla strese bağlı davranışların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. BLA'ya iki bağımsız giriş yolu vardır: eksternal kapsül; kortikal girdiyi, internal kapsül; talamik girdiyi sağlar.[40] Depresyonda eksternal kapsulün rolü halen araştırma konusudur. BLA, stresli olayları ve duyuşsal bozuklukları tedavi etmede önemli bir rol oynar. Daha önce sıçanların, kronik zorla yüzmeye (FS) maruz kalmasının depresif benzeri bir davranış oluşturduğunu ve bu süreçte BLA nöronlarının hassaslaşmasının söz konusu olduğu bulunmuştur. Ayrıca, sıçanların kronik FS'ye maruz kalmasının, eksternal kapsül-BLA sinapsında uzun süreli potansiyel güçlendirmeyi (LTP) arttırdığı ve BLA nöronal uyarılabilirliğini artırabildiğini ve bütün bu değişikliklerin CRFR1 antagonisti NBI tarafından inhibe edildiği bulunmuştur. Seçici bir CRFR1 antagonisti olan NBI, sıçanlarda CFSS ile indüklenen depresif benzeri davranışları önleyebilir.[41]

Hepatik myelopati (HM) hastaları, miyopatisi olmayan siroz hastaları ile karşılaştırıldığında eksternal kapsül, korpus kallozum, korona radiata ve superior longitudinal fasikülusta daha düşük FA değerleri göstermiştir. HM hastaları, myelopatisi olmayan siroz hastalarına göre daha belirgin beyaz madde lifleri değişiminden muzdariptir.[42]

Sol eksternal kapsülde ortalama FA ve sigara içenlerde paket-yıl arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Sigara içimi, merkezi sinir sistemi hastalıklarının önemli bir risk faktörüdür. Erken ergenlik döneminde sigara içen kişilerde; sol eksternal kapsül, sol superior longitudinal fasikülus, sol korono radiata, sol inferior fronto-oksipital fasikülus ve sagital striatum, radial difüzivite izlenir.[43]

Mitokondriyal kompleks I eksikliği için bir memeli model olan Ndufs4 -/-'nin farelerde DTI ile değerlendirildiği bir çalışmada; Ndufs4 -/- eksternal kapsül ve serebral pedinkülde FA'nın azaldığı gözlenmiş.Bu bulgu daha önce mitokondriyal bozukluğu olan hastalarda açıklanan ak madde difüzyonu değişiklikleri ile uyumludur. Üç farklı klinik çalışmada FA'da geniş çaplı azalmalar (eksternal kapsül ve serebral pedinküller dahil) bulunmuştur; Kompleks I veya kompleks I/III eksikliğine sahip olduğu belirlenen pediatrik hastalarda, m.3243A> G mutasyonu olan hastalarda ve OPA1 otozomal dominant optik atrofi ve Leber kalıtımsal optik nöropatisi olan hastalarda. Serebral kortekste ve eksternal kapsülde sadece FA değil, aynı zamanda bu beyin bölgelerinde lipit peroksidasyonunda da önemli bir artış

tespit edilmiştir. KH176 tedavisi, eksternal kapsülde mikroyapısal tutarlılığı koruyabilmekte ve her iki beyin bölgesinde lipit peroksidasyonunu düzeltebilmektedir.[44]

Önceki çalışmalarda, aşırı yaşam stresine maruz kalan, ancak travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) tanı ölçütlerini karşılamayan insanlarda beyin mikroyapısı bütünlüğünün azaldığı gösterilmiştir. Bu travmaya maruz kalan TSSB olmayan kişilerde (TENP) beynin travmatik stresden nasıl kurtulduğu belirsizdir. Deprem bölgesinden ciddi düzeyde etkilenen yirmi iki TENP hastasını, depremden yirmi beş gün sonra ve iki yıllık bir takipte izlenmiştir. sol eksternal kapsülde, eksternal kapsülün sol posterior kolunda, sol superior ve posterior corona radiatada ve belirgin derecede artmış fraksiyonel anizotropi (FA) saptanmıştır. TENP bireyleri travmadan sonraki takiplerinde iyileşme göstermişler ve buna kortikosteroid ağları içeren fiber yollardaki beyin mikroyapısı bütünlüğünün artması eşlik etmiştir.[45]

Azaltılmış vokal ses yüksekliği veya hipofoni, subkortikal vasküler kognitif bozukluğun (SVCI)'nin yaygın motor semptomlarından biridir. SVCI hastalarında yapılan DTI çalışmaları, vokal ses bozukluğunun; eksternal kapsül, kortikobulbar yol, korona radiata, internal kapsül sistemlerinin bozulmasından kaynaklanabileceği fikrini desteklemektedir. Erken tespit ve müdahale SVCI hastalık seyrini değiştirebilir. SVCI'li hastalar korteks ve subkortikal gri cevher arasındaki bağlantıları bozan beyaz madde iskemisine sahiptir ve bu nedenle motor bozuklukları ve davranışsal bilişsel işlev bozukluğu gibi çeşitli semptomlar gösterirler.[46] İnme sonrası sağ el afazili hastalarda sol hemisferik lezyonların spesifik dil işlevleri ile seçici olarak ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada da; ekstrem ve eksternal kapsül bölgesinin bütünlüğünün, inme öyküsü görevi için seçici olarak önemli olduğu; bu, ventral akışın bellek kodlu ve duygusal olarak aşılanmış bilginin ifadesinde merkezi bir rol oynadığı hipotezini desteklenmektedir.[47]

KAYNAKLAR

1. Waxman S.G Cerebral Hemispheres, telencephalon.In: Clinical Neuroanatomy 26 th ed. ; 2010 page 145 ISBN: 978-0-07-160400
2. Panesar SS, Yeh FC, Deibert CP, Fernandes-Cabral D, Rowthu V, Celtikci P, Celtikci E, Hula WD, Pathak S, Fernández-Miranda JC.A diffusion spectrum imaging-based tractographic study into the anatomical subdivision and cortical connectivity of the ventral external capsule: uncinate and inferior fronto-occipital fascicles.Neuroradiology. 2017 Oct;59(10):971-987.
3. Ribas EC1,2, Yağmurlu K1, de Oliveira E3,4, Ribas GC5,2, Rhoton A Jr1. Microsurgical anatomy of the central core of the brain.J Neurosurg. 2017 Dec 22:1-18.
4. Costa MD, Braga VL, Yagmurlu K, Centeno RS, Cavalheiro S, Chaddad F. A Technical Guide for Fiber Tract Dissection of the Internal Capsule. Turk Neurosurg. 2018 Jan 24.
5. Morales M1, McGinnis MM2, Robinson SL2, Chappell AM2, McCool BA2.Chronic Intermittent Ethanol Exposure Modulation of Glutamatergic Neurotransmission in Rat Lateral/Basolateral Amygdala is Duration-, Input-, and Sex-Dependent. Neuroscience. 2018 Feb 10;371:277-287.
6. Beckmann N., Giorgetti E., Neuhaus A., Zurbruegg S., Accart N.,Smith P, et all. Brain region-specific enhancement of remyelination and prevention of demyelination by the CSF1Rkinase inhibitor BLZ945Acta Neuropathol Commun. 2018; 6: 9. Published online 2018 Feb 15.
7. Kostovic I, Rakic P. Cytology and the time of origin of interstitial neurons in the white matter in infant and adult human and monkey telencephalon. J Neurocytol. 1980;9:219–242.
8. Judas M., Sedmak G., Pletikos M., and Milosević JN. Populations of subplate and interstitial neurons in fetal and adult human telencephalon J Anat. 2010 Oct; 217(4): 381–399.
9. Hung PL, Lui CC, Lee CC, Chien YH, Chen FS, Chen CC, Yu HR, Chung MY, Huang LT. Gestational age, not transient hyperthyrotropinemia impacts brain white matter diffusion tensor imaging in premature infantsExp Ther Med. 2018 Jan;15(1):1013-1020.
10. Monnelly VJ, Anblagan D, Quigley A, Cabez MB, Cooper ES, Mactier H, Semple SI, Bastin ME, Boardman JP. Prenatal methadone exposure is associated with altered neonatal brain development Neuroimage Clin. 2017 Dec 24;18:9-14.
11. McNamara RK1, Schurdak JD, Asch RH, Peters BD, Lindquist DM. Deficits in Docosahexaenoic Acid Accrual during Adolescence Reduce Rat Forebrain White Matter Microstructural Integrity: An in vivo Diffusion Tensor Imaging Study. Dev Neurosci. 2018;40(1):84-92.
12. Piumatti M1, Palazzo O1, La Rosa C1,2, Crociara P1, Parolisi R1, Luzzati F1,3, Lévy F4, Bonfanti L5,2. Non-Newly Generated, "Immature" Neurons in the Sheep Brain Are Not Restricted to Cerebral Cortex.J Neurosci. 2018 Jan 24;38(4):826-842.
13. Hwang KJ, Park KC, Yoon SS, Ahn TB. Unusual lesion in the bilateral external capsule following status epilepticus: a case report. J Epilepsy Res. 2014 Dec 31;4(2):88-90. eCollection 2014 Dec.
14. Croxson PL1, Johansen-Berg H, Behrens TE, Robson MD, Pinsk MA, Gross CG, Richter W, Richter MC, Kastner S, Rushworth MF. Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography. J Neurosci. 2005 Sep 28;25(39):8854-66.

15. Anwander A, Tittgemeyer M, von Cramon DY, Friederici AD, Knösche TR. Connectivity-Based Parcellation of Broca's Area.Cereb Cortex. 2007 Apr;17(4):816-25
16. Rilling JK1, Glasser MF, Preuss TM, Ma X, Zhao T, Hu X, Behrens TE. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. Nat Neurosci. 2008 Apr;11(4):426-8. doi: 10.1038/nn2072. Epub 2008 Mar 23.
17. Frey S., Campbell J.S.W., Pike G.P., Petrides M. Dissociating the Human Language Pathways with High Angular Resolution Diffusion Fiber Tractography.Journal of Neuroscience 5 November 2008, 28 (45) 11435-11444;
18. Friederici AD1. The neural basis of language development and its impairment. Neuron. 2006 Dec 21;52(6):941-52.
19. Catani M1, Jones DK, ffytche DH Perisylvian language networks of the human brain. Ann Neurol. 2005 Jan;57(1):8-16..
20. Paydar A, Fieremans E, Nwankwo JI, Lazar M, Sheth HD, Adisetiyo V, Helpern JA, Jensen JH, Milla SS. Diffusional kurtosis imaging of the developing brain. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Apr;35(4):808-14.
21. Hwang KJ, Park KC, Yoon SS, Ahn TB. Unusual lesion in the bilateral external capsule following status epilepticus: a case report. J Epilepsy Res. 2014 Dec 31;4(2):88-90. eCollection 2014 Dec.
22. Korgaonkar M. S., Grieve S. M., Koslow S. H., Gabrieli J. D., Gordon E., Williams L. M. Loss of white matter integrity in major depressive disorder: evidence using tract-based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging. (2011). Hum. Brain Mapp. 32, 2161–2171.
23. Upadhyay J., Maleki N., Potter J., Elman I., Rudrauf D., Knudsen J., et al. . (2010). Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. Brain 133, 2098–2114.
24. Lin F., Zhou Y., Du Y., Qin L., Zhao Z., Xu J., et al. . (2012). Abnormal white matter integrity in adolescents with internet addiction disorder: a tract-based spatial statistics study. PLoS One7:e30253.10.1371/journal.pone.0030253
25. Yuanming Hu,1,† Xiaojing Long,2,† Hanqing Lyu,1 Yangyang Zhou,3 and Jianxiang Chen1,* Alterations in White Matter Integrity in Young Adults with Smartphone DependenceFront Hum Neurosci. 2017; 11: 532.
26. Aston-Jones G. (2015). Introduction to the special issue: "Role of corticostriatal circuits in addiction". Brain Res. 1628:1. 10.1016/j.brainres.2015.10.046
27. Haber S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. Dialogues Clin.Neurosci. 18, 7–21.
28. Tilborg E, van Kammen CM, de Theije CGM, van Meer MPA, Dijkhuizen RM, Nijboer CH. A quantitative method for microstructural analysis of myelinated axons in the injured rodent brain.Sci Rep. 2017 Nov 28;7(1):16492.
29. Puzzo I, Seunarine K, Sully K, Darekar A, Clark C, Sonuga-Barke EJS, Fairchild G. Altered White-Matter Microstructure in Conduct Disorder Is Specifically Associated with Elevated Callous-Unemotional Traits. J Abnorm Child Psychol. 2017 Dec 22.
30. Zhang X, Gao J, Zhu F, Wang W, Fan Y, Ma Q, Ma X, Yang J. Reduced white matter connectivity associated with auditory verbal hallucinations in first-episode and chronic schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. Psychiatry Res. 2018 Mar 30;273:63-70.
31. Rektor I, Svátková A, Vojtíšek L, Zikmundová I, Vaníček J, Király A, Szabó N. White matter alterations in Parkinson's disease with normal cognition precede grey matter atrophyPLoS One. 2018 Jan 5;13(1):e0187939.
32. Wu X, Liao X1, Zhan Y2, Cheng C2, Shen W1, Huang M1, Zhou Z1, Wang Z2, Qiu Z2, Xing W3, Liao W3, Tang B1,4,5,6,7,8,9, Shen L1,4,5,6. Microstructural Alterations in Asymptomatic and Symptomatic Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 3: A Tract-Based Spatial Statistics StudyFront Neurol. 2017 Dec 22;8:714.
33. Repple J1, Opel N1, Meinert S1, Redlich R1, Hahn T1, Winter NR1, Kaehler C1 et all. Elevated body-mass index is associated with reduced white matter integrity in two large independent cohorts. Psychoneuroendocrinology. 2018 Mar 14;91:179-185.
34. Nouwen A1, Chambers A1, Chechlacz M1, Higgs S1, Blissett J1, Barrett TG2, Allen HA1Microstructural abnormalities in white and gray matter in obese adolescents with and without type 2 diabetes..Neuroimage Clin. 2017 Jul 5;16:43-51.
35. Hu Y1, Long X2, Lyu H1, Zhou Y3, Chen J1. Alterations in White Matter Integrity in Young Adults with Smartphone Dependence.Front Hum Neurosci. 2017 Nov 2;11:532. doi: 10.3389/fnhum.2017.00532. eCollection 2017.
36. Ha J., Chin B., Park D., Ryu S., Yu J. (2008). Characteristics of excessive cellular phone use in Korean adolescents. Cyberpsychol. Behav. 11, 783–784.
37. Yuanming Hu,1,† Xiaojing Long,2,† Hanqing Lyu,1 Yangyang Zhou,3 and Jianxiang Chen1,* Alterations in White Matter Integrity in Young Adults with Smartphone DependenceFront Hum Neurosci. 2017; 11: 532.
38. Pischiutta F1, Micotti E1, Hay JR2, Marongiu I1, Sammali E3, Tolomeo D1, Vegliante G1, Stocchetti N4, Forloni G1, De Simoni MG1, Stewart W2, Zanier ER5. Single severe traumatic brain injury produces progressive pathology with ongoing contralateral white matter damage one year after injury.Exp Neurol. 2018 Feb;300:167-178
39. Andrejević M1,2, Meshi D3,4, van den Bos W5, Heekeren HR6,7.Individual differences in social desirability are associated with white-matter microstructure of the external capsule. Cogn Affect Behav Neurosci. 2017 Dec;17(6):1255-1264.
40. Guo JD1, O'Flaherty BM2, Rainnie DG2. Serotonin gating of cortical and thalamic glutamate inputs onto principal neurons of the basolateral amygdala.Neuropharmacology. 2017 Nov;126:224-232.
41. Chen L1, Li S2, Cai J3, Wei TJ4, Liu LY5, Zhao HY6, Liu BH7, Jing HB8, Jin ZR9, Liu M10, Wan Y11, Xing GG12.Activation of CRF/CRFR1 signaling in the basolateral nucleus of the amygdala contributes to chronic forced swim-induced depressive-like behaviors in rats. Behav Brain Res. 2018 Feb 15;338:134-142.
42. Wang LX1, Guo L, Guo F, Ren SY, Fei NB, Liu K, Liu L, Yu TL, He CY, Xi YB, Tian P, Cui LB, Yin ZX, Wang ZY, Qin W, Han GH, Yin H.Brain white matter fiber tracts involved in post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt hepatic myelopathy. Neuroreport. 2017 Dec 6;28(17):1164-1169.
43. Wang S1, Zuo L1, Jiang T1, Peng P1, Chu S2, Xiao D3,4.Abnormal white matter microstructure among early adulthood smokers: a tract-based spatial statistics study. Neurol Res. 2017 Dec;39(12):1094-1102.
44. Haas R.,Das D, Garanto A, Renkema H.G., Greupink R., Petra Broek P.,2 Pertijs J. Therapeutic effects of the mitochondrial ROS-redox modulator KH176 in a mammalian model of Leigh Disease Sci Rep. 2017; 7: 11733
45. Meng L1, Chen Y2, Xu X3, Chen T2, Lui S2, Huang X2, Sweeney JA4, Li K5, Gong Q6. The neurobiology of brain recovery from traumatic stress: A longitudinal DTI study.J Affect Disord. 2018 Jan 1;225:577-584
46. Yoon JH, Ahn Y, Kim SH, Chin J, Park S, Na DL Neuroanatomical Correlates of Hypophonia in Subcortical Vascular Cognitive Impairment.Eur Neurol. 2017;78(1-2):93-104.
47. Efthymiopoulou E1, Kasselimis DS2, Ghika A1, Kyrozis A1, Peppas C3, Evdokimidis I1, Petrides M4, Potagas C1. The effect of cortical and subcortical lesions on spontaneous expression of memory-encoded and emotionally infused information: Evidence for a role of the ventral stream.Neuropsychologia. 2017 Jul 1;101:115-120.

58

Anterior Komissür

Ş. Serhat Baydın, Ayça Şahin

Anterior komissür (AK), telencephalona ait bir paleopallial komissürdür.[1] İki hemisferin neokortikal bölgelerini bağlayan lifler, komissüral sistemlerden geçer. Bu sistemlerden biri olan anterior komissür, komissüral plateten gelişir. Evrimde corpus callosumdan önce anterior komissür gelişmiştir. 200 milyon lif içeren corpus callosumun aksine, AK yaklaşık 3.5 milyon lif demeti içerir. Kallosal bağlantıları olmayan keseli grubundaki hayvanlarda, interhemisferik bağlantıların büyümüş bir anterior komissür yoluyla gerçekleştirildiği görülmüştür. İnsanda embriyonel gelişim sırası şu şekildedir: AK, gebeliğin ortalama 9. haftasında gelişmeye başlar, ardından corpus callosum 11-13. haftada gelişmeye başlar. Gelişim anteriordan posteriora doğrudur, dolayısıyla en son olarak callosal liflerden splenium gelişir. Hepsinin myelinizasyonu ergenlikte tamamlanır.

AK transvers oryantasyonlu, büyük bir kısmı boyunca kompakt seyreden bir yapıdır. Üçüncü ventrikülün supraoptic recessinin ve fornixlerin columnalarının hemen ventralinde yer alır. Şekli bir bisiklet gidonuna benzer.[2] Küçük bir ön bacağı ve daha geniş seyreden bir arka bacağı vardır. Lateral uzanımı ince bir kılıf içinde Gratiolet kanalından geçer. Boyu ortalama 46 mm (41-45 mm), çapı ise 4 mm (3-5 mm)'dir. Bir kısım lifleri ventralde unsinat fasikül ile birleşir, dorsalde ise meyer lopuna kadar uzanıp sagittal stratuma katılır.[1] Anterior bacağı, olfaktor bulbuslar ve inferior posterior orbital gyrusları iki taraftan birbirine bağlar. Anterior perforan substancea uzanır, bu esnada lifleri, nucleus accumbens septinin gri maddesi içine gömülüdür.[3] Arka bacağı ise, lentiform nükleusun inferior kısımlarının lateralinden arkaya doğru seyreder; orta temporal gyrus ve inferior temporal gyrusun ön kısımlarını birbirine bağlar.[4] Aynı zamanda, amigdala, temporal pol, parahipokampal ve füziform gyruslara da lifleri uzanır. Posterior bacağı, bir tarafın amigdala ve temporal neokorteksini kontrlateral hemisferdeki homolog yapılar ile bağlar.[3] Oksipital loba olan uzanımı ve burdan interhemisferik bağlantısı sistematik bir şekilde gösterilmemiştir. Anterior bacağı ve gövdesi, anterior komünikan arterin subcallosal perforanlarından, 2/3 laterali ise anterior choroidal arterden beslenir.[1]

AK, her iki temporal lob arasında vizüel, olfaktor, işitsel ve tadsal bilginin transferinde rol alır. Duygulanımın davranışsal ve otonomik komponentleri arasında bir potansiyel bağlantı yolu olabileceği

ileri sürülmüştür.[5] Erkeklerde, hacmi kadınlardan daha küçük bulunmuştur.[6] Kırklı yaşlara gelindiğinde ise, kadınlarda bir fark görülmezken, erkeklerde yirmili yaşlara göre hacminde azalma görülmüştür.[7] Bunun dışında homoseksüel erkeklerde ise AC hacmi artmış bulunmuştur.[8]

Highley, postmortem beyinlerde yaptığı çalışmada, şizofreni hastalarında AK lif dansitesinde azalma saptamıştır.[6] Bunun yanında, yapılan bir traktografi çalışması bunu doğrular nitelikte olup AK liflerinin bağlantısının şizofrenide azaldığını göstermiştir.[9]

Stereotaktik ve fonksiyonel cerrahide, anterior komisur-posterior komissür hattı, nöroanatomikal yapıların lokalizasyonunda gerekli bir landmarktır. Koronal ve sagittal kesitli MR'da net bir şekilde AK seçilebilmektedir.

Gelişme çağındaki çocuklarda, kafa travması sonrası AK volümünde azalma görülmüştür.[10] Onaltı aylık bir çocukta HHV-6 ensefalitinin AC tutulumunu gösteren bir olgu sunumu yayınlanmıştır. Bu, virüsün direkt invazyonuna ya da inferior temporal lobtaki hasara bağlı geçici aksonal ödeme bağlanmıştır. Üç günlük metilprednizolon tedavisinden sonra MR'da görülen sitotoksik ödem bulguları tamamen düzelmiştir.[11] Ratlarda yapılan bir laboratuar çalışmasında, nostrile enjekte edilen HSV-1 virüsünün AC yoluyla her iki olfaktor kortekse yayılımı ve ensefalit geliştiği gösterilmiştir.[12]

Kallosal agenezi ile doğan kişilerde, kallozotomi sonrası görülen split-brain sendromu yaşanmaz. lassonde et al Bu durum, corpus callosum yerine başka bir komissüral yapının durumu kompansasyonunu akla getirir. Kallosal agenezili hastalarda, AK'ün anormal bir gelişim gösterip primer görme alanlarını birbirine bağladığı düşünülürse, bu durum binokülaritenin korunmasını, normal stereopsinin ve motor fonksiyonun korunmasını açıklayabilir. Kallozal agenezili bireylerde AK çapı artmış bulunmuştur.[13] Kallozotomiden sonra devam eden nöbetlerde sebep diskonneksiyon yapılmayan AK lifleri olabilir, bu durumda akıllara AK liflerini de tahrip etmek gerekliliği gelmektedir.[14]

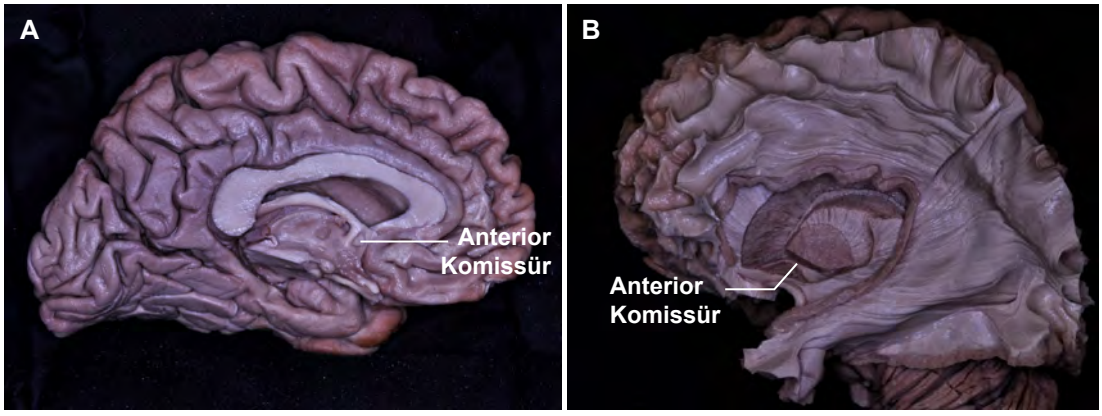
Kallosal agenezi olmaksızın AK yokluğu ile görülen bir sendrom da tanımlanmış; bu sendromda, tek taraflı panhemisferik malformasyon ile ilişkili subependimal heterotopi, subkortikal heterotopi ve temporal malformasyon ve polimikrogyri gibi giral anomaliler saptanmış ve bu durumda, refraktör nöbetler en sık semptom olarak belirtilmiştir.[15] PAX6 mutasyonunda, AK hipoplastik olabilir veya görülmez. Pax6cKO mutasyonunda da AK lifleri azalmıştır.[16]

Preterm doğanlarda, dil fonksiyonunun korunmasında özellikle temporal interhemisferik bağlantıların önemi görülmüştür. Her iki temporal hemisferde, dilin semantik fonksiyonu gösterildiğinden,bu bölgeleri bağlayan AK lifleri ön plana çıkmaktadır. Pretermlerdeki dil bozukluğu, hem corpus callosum hem de AK liflerinde azalma olan bireylerde görülmüştür.[17]

Gliomatozis cerebride karşı hemisfere yayılım ve multifokal tümör tutulumunda, yayılımın AK ve korpus kallosum yoluyla olabileceğini belirten yayınlar vardır.[18]

2014 yılında yapılan bir çalışmada, vizyon, hareket ve dikkatin birbiri ile olan bağlantısında AK bir rolü olabileceğini ileri sürülmüştür.[19]

Filogenetik olarak en eski komissüral lif grubu olan AK mikrofiber anatomisi ortaya koyulmakla beraber, fonksiyonları tam olarak netleştirilememiştir. Bu konuda yapılacak olan fiber diseksiyon, genetik analiz, DTI ve fonksiyonel MR çalışmaları yol gösterici olacaktır.



Şekil 1: A. Sol hemisfer. Medial yüzeyde anterior komissürün yerleşimi. B. Sol hemisfer, lateralden mediale ak madde lif diseksiyonu sonrasında anterior komissürün yerleşimi.

KAYNAKLAR

1. Peltier J. Microsurgical anatomy of the anterior commissure: correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking and clinical relevance. Neurosurgery 69.2011;241-247
2. Rhoton AL Jr. The cerebrum. Neurosurgery. 2002;51(4 suppl):S1-S51
3. Klingler J, Gloor P. The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. J Comp Neurol. 1960;115:333-369
4. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas. 4th rev. ed. Berlin, NY: Springer-Verlag; 1988:596
5. Otake K, Nakamura Y. Forebrain neurons with collateral projections to both interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure and the nucleus of the solitary tract in the rat. Neuroscience. 2003;119(3):623-628.
6. Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Roberts HC, Walker MA, Crow TJ. The size end fiber composition of the anterior commissure with respect to gender and schizophrenia. Biol Psychiatry. 1999;45(9):1120-1127.
7. Choi MH et al. Effects of gender and age on anterior commissure volume. Neurosci Lett. 2011 Aug 15;500(2):92-4. doi: 10.1016/j.neulet.2011.06.010. Epub 2011 Jun 15
8. Allen LS, Gorski RA. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(15):7199-7202
9. Choi H et al. Diffusion Tensor Imaging of Anterior Commissural Fibers in Patients with Schizophrenia. Schizophr Res. 2011 August ; 130(0): 78-85
10. Wilde EA, Bigler ED, Haider JM, et al. Vulnerability of the anterior commissure in moderate to severe pediatric traumatic brain injury. J Child Neurol. 2006;21(9):769-776.
11. Fujii K et al. Anterior Commissure Involvement in Humanherpes Virus 6 Encephalitis. Child Neurol Open. 2014 Aug 26
12. Jennische et al. The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. J. Neurovirol. 2015: DOI 10.1007/s13365-014-0312-0
13. Van Meer N et al. Interhemispheric Connections between the Primary Visual Cortical Areas via the Anterior Commissure in Human Callosal Agenesis. Front Syst Neurosci. 2016 Dec 26;10:101
14. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients. J Neurosurg. 2009; 110(2):332-342.
15. Northam et al. Interhemispheric temporal lobe connectivity predicts language impairment in adolescents born preterm. Brain. 2012 Dec; 135(12): 3781–3798
16. Sisodiya, SM.; Free, SL. Williamson, KA. Mitchell, TN. Willis, C. Stevens, JM. Kendall, BE. Shorvon, SD. Hanson, IM. Moore, AT. & Van Heyningen, V. (2001). PAX6 haploin sufficiency causes cerebral malformation and olfactory dysfunction in humans. Nature genetics, Vol. 28, No. 3, (July 2001), pp. 214-16, ISSN 1061-4036
17. Mitchell TN et al. Anterior commissure absence without callosal agenesis: a new brain malformation. Neurology. 2002 Apr 23;58(8):1297-9
18. Desclée et al. Gliomatosis cerebri, imaging findings of 12 cases. Journal of Neuroradiology (2010) 37, 148-158
19. Winter, T., and Frantz, E. (2014). Implication of the anterior commissure in the allocation of attention and action. Front. Psychol. 5:432

59

Posterior Komissür

Figen Gökmen, Aslı Beril Karakaş

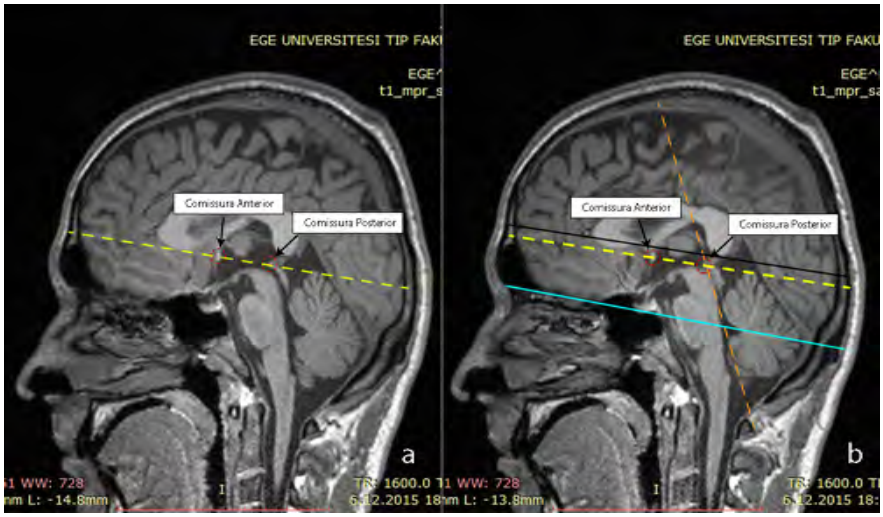
Beynin iki hemisferi arasındaki komissural lifler, corpus callosum, comissura anterior, commissura hippocampi ve commissura posteriordur.[1,2,3] Commissura posteriorun topografisi: Üçüncü ventrikülün arka duvarından recessus suprapinealisin üstünde ve aquaductus cerebrinin altında yer alır. Commissura posterior, cisterna quadrigeminanın arka duvarını şekillendirir.[1,2,3] Comissura posterior, area pretectalis liflerini bağlar.[4,5] Fonksiyonel olarak göz hareketleri ile ilgili impulsların yoludur. Cerebellum ile bağlantısı ile postür, vücut hareketleri, göz hareketleri koordinasyonunu sağlar. Deneysel çalışmalar periaquaduktal nöronların bağlantılarını göstermiş, fonksiyonel anatomik lif analizi yapıldığında pupilla refleksi ile ilgili olduğu görüldü.[6,7,8] Commissura posterior, pupiller ışık refleksinin komissural bağlantısı pretektal çekirdekler arasındaki fibrillerden oluşur.[9] Commissura posterior ile farklı çekirdeklerin bağlantıları vardır.[6-9] En iyi bilinen Darkscewitzch çekirdeği, nuclei interstitialis ve Cajal interstitial çekirdekleridir. Darkschewitzch çekirdeği, aquaductus cerebrinin üst ucundaki substantia grisea centralisdedir.[11] İkincisi, fasciculus oculomotoriusun üst ucundadır. Lifler nucleus pretectalisleri birbirine bağlarken bazı lifler ise talamusun arka tarafından, colliculus superiordan gelir. Fasciculus longitudinalis medialisde ilerler. Thalamus, nucleus pretectalis, lamina tectiden colliculus superior ve nuclei habenularise giden liflerin commissura posterior ile bağlantısı ortaya çıkarılmıştır. Bu fibrillerin thalamus, pretektus, colliculus superior, nucleus habenularisden çekirdeklerinin liflerinin comissura posterioru çaprazladığı bilinmektedir.[10-12]

Commissura posterior, sağ ve sol regio pretectalis ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Commissura posterior, görme yolları ile tractus opticusun sinir lifleri aynı taraf retinaya ait olanlar temporal bölgeden gelenler ile komşudur.[13] Commissura posterior, colliculus superior ile bilateral pupil ışık refleksi bağlantılarını içerir.[4] Tractus frontotemporooccipitopontin, commissura posterior ile birbirine bağlanır. Radio opticanın az bir kısmı nucleus geniculate lateralis içine girerek diencephalona geçerler. Bu lifler pupiller ışık refleksi olarak tanımlanır.[9]

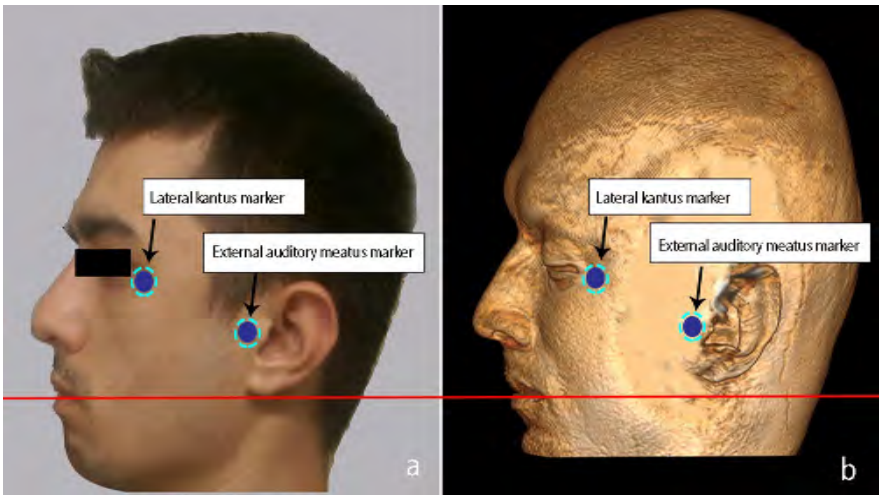
Commissura posteriorun diğer bir fonksiyonu da vestibüler yol ile ilişkisidir. Vestibuler yol ile vestibüler mesencephalik, lateral vestibüler, tegmental yapılar, commissura posteriorda çapraz yaparlar

daha sonra nucleus interstitialis de çapraz yaparlar. Efferent bağlantı tractus commissuromedullaris, tractus interstitio-spinalis, fasciculus longitudinalis medialisin en ön bölümünü oluştururlar. Bu bağlantı, commissura posteriorun bazı hayvanlarda beyincik rolünü nasıl üstlendiğini açıklar. Nuclei commissuresden geçen lifler kendi taraf globus pallidum ve area rubralis ile bağlantı kurar. Commissura posteriordaki bireysel varyasyonlar insular bölgenin traktografik anatomik çalışmalarla ortaya konulmuştur.[14-17]

Beynin neokortikal yüzey alanı, nasion ve inion arası uzaklık, preaurikular mesafe ve baş çevre ölçümleri kişiye özel nöroanatomik belirleyici noktalarıdır **(Şekil 1)**.[3,18,19] Beyin içindeki yapılara ulaşmada, commissura anterior ve commissura posterior, her ikisi de önemli kılavuz noktalardandır **(Şekil 3)**. Yüksek rezolusyonlu MRI ile sentral interkommissural düzlemde, commissura posterior ve comissura anterior arasindaki interkommissural mesafe stereotaktik cerrahide beynin derin yapılarının ön ve arka oryantasyon noktalarıdır.[15,16,17] İnterkommissural düzlemdeki, intraserebral oryantasyon noktalarının standardasyonu stereotaksik cerrahi girişimin güvenirliliğini artırır. Commissura anterior ve commissura posterior, stereotaksik cerrahi için önemli kılavuz noktalardandır. Bu noktalar farklı şekil, boyut ve beyin hacminde kişiye özel girişim açısından değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Midsagittal kesitte, commissura posteriorun keskin olmayan yuvarlak yapısıyla dikkat çeker. Genellikle C şeklindeki yapı, recessus pinealis ve recessus mesocoelica arasında seçilir. Sentral interkommissural açı ve tanjansiyal interkommissural düzlem değerleri kadın ve erkekler için 8.7 ± 5.1 mm (11 ± 4.8) ve 17.4 ± 5.2 mm (19.8 ± 4.8) olarak bildirilmiştir. Commissura anterior ve commissura posterior arası mesafe ortalama erkeklerde yaklaşık 2.54 cm, kadınlarda 2.42 cm boyutlarındadır.[15,19,20] Tanjentiyal interkommissural düzlem beyin cerrahları ve sinir bilimciler için Talairach ve Tournoux ve Schaltenbrand atlaslarında beyin içi ve beyin dışı düzlemler birbirine uyumludur.[17,21-23] Kafatası kılavuz noktaları için tanımlanan orbitomeatal ve kantomeatal düzlemler önemli oryantasyon noktalarındandır.[3,22]



Şekil 1: Korpus Kallozumun ekstraserebral kılavuz düzlemler. a. cantomeatal line kılavuz noktaları, b. 3D volüm rendering görselde kılavuz noktalar.



Şekil 2: T1 koronal görselde intraserebral kılavuz düzlemler. sarı: sentral interkommissural line, mavi: horizontal line, siyah: tangential interkomissural line.

KAYNAKLAR

1. Davies KG, Daniluk S. Importance of Individual Variation of Anterior Commissure-Posterior Commissure-Derived Subthalamic Nucleus Coordinates in Deep Brain Stimulation Targeting. Stereotact Funct Neurosurg 2008;86(4):266-7.
2. Grondona JM, Hoyo-Becerra C, Visser R, Fernández-Llebrez P, López-Ávalos MD. The Subcommissural Organ and the Development of the Posterior Commissure. Int Rev Cell Mol Biol 2012;296:63-137.
3. Raybaud C. The Corpus Callosum, the Other Great Forebrain Commissures, and the Septum Pellucidum: Anatomy, Development, and Malformation. Neuroradiology 2010; 52(6):447-7.
4. Abe O, Masutani Y, Aoki S, Yamasue H, Yamada H, Kasai K, Mori H, Hayashi N, Masumoto T, Ohtomo K. Topography of the Human Corpus Callosum Using Diffusion Tensor Tractography. J Comput Assist Tomogr 2004;28(4):533-9.
5. Fernández-Miranda JC, Rhoton AL Jr, Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EP. Three-dimensional Microsurgical and Tractographic Anatomy of the White Matter of the Human Brain. Neurosurgery 2008;62(6 Suppl 3):989-1026.
6. Caspers S, Axer M, Caspers J, Jockwitz C, Jütten K, Reckfort J, Grässel D, Amunts K, Zilles K. Target Sites for Transcallosal Fibers in Human Visual Cortex - A Combined Diffusion and Polarized Light Imaging Study. Cortex 2015;72:40-53.
7. Peltier J, Travers N, Destrieux C, Velut S. Optic Radiations: a Microsurgical Anatomical Study. J Neurosurg 2006;105(2):294-300.
8. Rathore RK, Gupta RK, Agarwal S, Trivedi R, Tripathi RP, Awasthi R. Principal Eigenvector Field Segmentation for Reproducible Diffusion Tensor Tractography of White Matter Structures. Magn Reson Imaging 2011;29(8):1088-100.
9. Tae WS, Yakunina N, Kim TS, Kim SS, Nam EC. Activation of Auditory White Matter Tracts as Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging. Neuroradiology 2014;56(7):597-605.
10. Wu W, Rigolo L, ODonnell LJ, Norton I, Shriver S, Golby AJ: Visual Pathway Study Using in Vivo Diffusion Tensor Imaging Tractography to Complement Classic Anatomy. Neurosurgery 2012;70(1 Suppl Operative):145-156.
11. Wiesel TN, Hubel DH. Brain and Visual Perception. Oxford University Press; 2004. p. 24-57.
12. Wang F, Sun T, Li X, Xia H, Li Z: Microsurgical and Tractographic Anatomical Study of Insular and Transsylvian Transinsular Approach. Neurol Sci 2011;32(5):865-874.
13. Chen CC, Huang F, Shao HX, Jin JH, Li ZP, Zhang CS. Sectional Anatomy of the Optic Pathways on the Coronal plane. J Chin Med Assoc 2009;72(10):515-20.
14. Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, Altshuler LL, Thompson PM. White Matter Microstructural Abnormalities in Bipolar Disorder: A Whole Brain Diffusion Tensor Imaging Study. Neuroimage Clin 2013;2:558-68.
15. Kim MK, Kim B, Kiu Choi T, Lee SH. White Matter Correlates of Anxiety Sensitivity in Panic Disorder. J Affect Disord 2017;207:148-156.
16. Kurachi M, Yamaguchi N, Inasaka T, Torii H. Recovery From Alexia Without Agraphia: Report of an Autopsy. Cortex 1979;15(2):297-312.
17. Lin L, Xue Y, Duan Q, Sun B, Lin H, Chen X, Luo L, Wei X, Zhang Z. Microstructural White Matter Abnormalities and Cognitive Dysfunction in Subcortical Ischemic Vascular Disease: An Atlas-based Diffusion Tensor Analysis Study. J Mol Neurosci. 2015;56(2):363-70.
18. Selecki BR, Lethlean AK. Cerebral Midline Tumours Involving the Corpus Callosum (tumours of the tapetum). Med J Aust 1970;2(23):1069-71.
19. Sindou M, Guenot M. Surgical Anatomy of the Temporal Lobe for Epilepsy Surgery. Adv Tech Stand Neurosurg 2003;28:315-43.
20. Shorvon Simon D. Handbook of Epilepsy Treatment. London: Wiley-Blackwell; 2010. p. 125-45.
21. Duffau H. Neural Basis of Cognition to Surgical Applications In: Brain Mapping. Vienna, Austria, Springer Verlag GMBH; 2011. p. 65-82.

22. Kim H, Piao Z, Liu P, Bingaman W, Diehl B. Secondary White Matter Degeneration of the Corpus Callosum in Patients with Intractable Temporal Lobe Epilepsy: a Diffusion Tensor Imaging Study. Epilepsy Res 2008;81(2-3):136-42.
23. Liu M, Concha L, Lebel C, Beaulieu C, Gross DW. Mesial Temporal Sclerosis is Linked with More Widespread White Matter Changes in Temporal Lobe Epilepsy. Neuroimage Clin 2012;1(1):99-105.

60

Forniks

Oğuz Baran, Tahsin Saygı

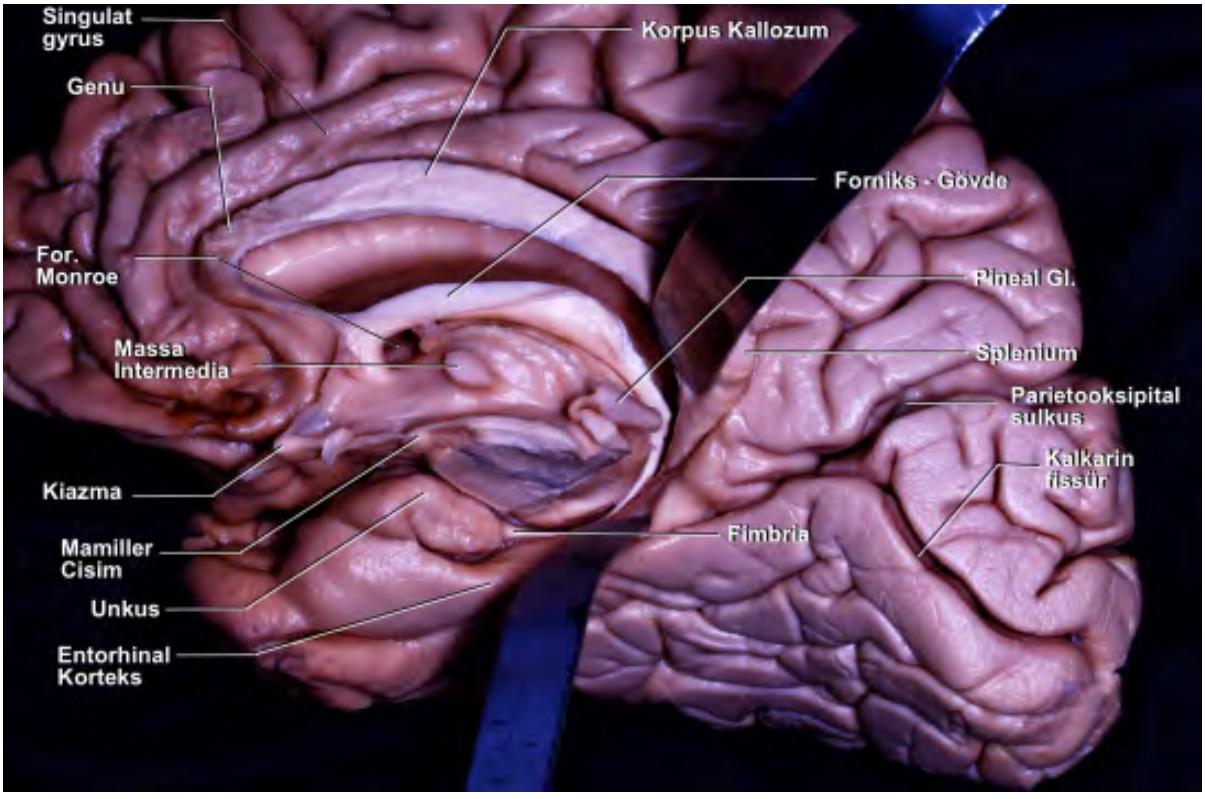
İlk defa Julius Caesar Arantius tarafından 1587 yılında tanımlanan hipokampusun[1] ana afferent yolağı olan ve 1937 yılında Papez tarafından tanımlanan limbik sistemin bir parçası olan forniks[2], hipokampal formasyonun ana efferent yoludur. Temporal horn tabanında hipokampusun ventriküler yüzeyinden başlayan forniks geriye doğru uzanıp talamusu C şeklinde sardıktan sonra öne doğru uzanır ve mamiller cisimlerle birleşir. İçerisinde kommissural ve projeksiyon lifleri bulunduran forniksin dört ana kısmı vardır; bu kısımları hipokampustan mamiller cisimlere doğru fimbria, krus, gövde ve kolumna şeklinde sıralayabiliriz.[3] Bunlardan fimbria, unkal apekse bağlı durumdadır ve bu bağlantı parahipokampal girusun öne doğru gelişimi sonucu oluşur.[4] Hipokampusun gövdesinin medial sınırını oluşturan fimbria[5] rostral seviyelerde ince ve düz bir yapıya sahipken kaudale doğru ilerledikçe liflerin de katılımı ile kalınlaşır. Fimbrianın unkal apeksten arkaya doğru olan seyrinde komşuluklarına bakılacak olursa dentat girustan fimbriodentat sulkus ile ayrıldığını ve lateral genikulat cismin lateral kenarı boyunca uzandığını görmek mümkündür. Genikulat cisim, optikradyasyon ve auditory radyasyondan ise koroidal fissür vasıtası ile ayrılır. Posteriorda fimbria, krus fornikse karışır.[3] Hipokampusun kaudal kısmını terkettikten sonra korpus kallozumun ventral yüzü ile yapışık hale gelir ve rostrale doğru lateral ventrikül içinde seyretmeye başlar. Hipokampusun kaudal sınırı ile korpus kallozuma yağıştığı kısım arasındaki forniks kısmına krus forniks adı verilir.[6] Krus forniks, antrumun medial kısmında olup pulvinarın posterior yüzeyini sarar.[3] Her iki taraf krus forniks fasiolar girus ile beraber spleniuma doğru kavis çizerek ilerler. Fasiolar girus spleniumun üst kısmının kenarında induseum griseum olarak devam ederken krus forniks korpus kallozumun gövdesinin alt yüzünde öne doğru ilerler.[7] Spleniumun altında, her iki krus forniksin medial kenarlarını hipokampal komissür birleştirir. Atrium ile lateral ventrikül gövdesinin bileşkesinde, her iki krura birleşerek forniksin gövdesini meydana getirirler. Forniks gövdesi; lateral ventrikül medial duvarının alt yarısında, talamusun üzerinde ve septum pellisidumun da altında yer alır.[3] Gövde kısmı talamusun anterior sınırı civarında tekrar iki ayrı sütuna ayrılır. İkiye ayrılan bu yapılar kolumna forniks olarak isimlendirilirler. Kolumna kısmı Foramen Monro'nun ön sınırından aşağı inerek, mamiller cisimlere ulaşmak üzere 3. ventrikül duvarlarına karışır. Bu seyri sırasında anterior komissürün arkasından geçer[3] dolayısı ile forniksin

kolumna kısmı postkommissürel forniks olarak da isimlendirilir.[5] Forniks kısımlarının serebral korteks üzerindeki izdüşümünden bahsedecek olursak; fimbrianın superior temporal girusun alt yarısının derininde ve forniks gövdesi ile krusunun da pre ve postsantral gyrusun alt yarısının derininde olduğunu söyleyebiliriz. İnsular seviyede ise tüm bu yapılar insulanın posterior kısmının derininde yer alırlar. Ventriküler düzeyde bu yapıların lokalizasyonu ise şu şekilde özetlenebilir: fimbria temporal horn tabanının medial kısmında, krus forniks atriumda anterior duvarın medial kısmında ve forniks gövdesi lateral ventrikül gövdesinin medial duvarının alt yarısında bulunur. Forniksin talamusla olan komşuluk ilişkilerinden bahsetmek gerekirse; talamus ile forniksin birbirlerinden koroidal fissür adı verilen ve Foramen Monro'dan temporal horna kadar uzanan C şeklinde bir ark olan yarık ile ayrıldıkları görülür. İçerisinde koroid pleksusu bulunduran koroidal fissürün dış sınırını forniksin iç sınırı oluşturur. Koroid pleksus; forniks ve talamusa taenia adı verilen bir ependimal örtüyle bağlanmıştır.[3]

Hipokampusla ilgili üç majör lif demetlerinden biri Cajal'ın anguler lif demeti; diğeri fimbria-forniks yolağı ve bir diğeri de bu kitabın hipokampal kommissür bölümünde anlatılan ventral ve dorsal hipokampal kommissür lifleridir. Cajal'ın anguler lif demeti entorinal korteksten hipokampusa afferent lifler getirirken fimbria-forniks yolağı ise hipokampusun bazal forebrain, hipotalamus ve beyin sapı ile bağlantısını sağlar.[6] Bir başka deyimle fimria-forniks lif sistemi; subkortikal afferent ve efferent bağlantılar için ana bir yol sağlamaktadır.[8,9] Hipokampusun ventriküler yüzeyi; myelinli liflerden oluşan alveus adı verilen ince bir tabaka ile sarılıdır. Bu lifler, hipokampusun üzerinde beyaz bir tabaka oluştururlar ve hipokampusun üzerindeki neokorteks aspire edildiğinde daha net olarak görülebilirler. Kompleks bir lif sistemi olan alveusun bazı lifleri hipokampusun piramidal hücreleri ile subikulumdan kaynaklanırlar ve subkortikal sonlanım alanlarına yönlenirler.[10] Subikulumdan gelen lifler, hipokampustan daha derine inerler.[11,12] Hipokampus ve subikulumdan başlayan lifler, alveus vasıtası ile fimbriaya geçerler.[13] Bu geçişin detayından bahsetmek gerekirse; hipokampal formasyonun temporal seviyelerinde subkortikal yönelimi olan output liflerin alveusun içerisinde medialden laterale oblik olarak uzandığı ve bunların hipokampal yüzeyin üzerinde birleşerek fimbriayı oluşturduğu görülür. Fimbriadaki liflerin yoğunluğuna bakacak olursak; sıçanlarda yapılan bir çalışmada hipokampusun lateral ve rostral yüzleri boyunca yer alan fimbrianın düzleştirilmiş bir görünüşe sahip olduğunu ve yaklaşık 900.000 akson içerirdiğinden bahsedildiğini görürüz. Bu lifler rastgele dağılmamış olup topografik bir düzende organize olmuştur.[14] Fimbriada medialde bulunan aksonlar (hipokampusa yakın olanlar) daha septal seviyelerden ortaya çıkma eğilimi gösterirlerken lateral olarak konumlandırılmış olanlar ise daha temporal düzeylerden kaynaklanmaktadırlar. Forniksin, forebraine desendan seyirle uzanan kısmına ise kolumna forniks adı verilir. Kolumna forniks, anterior komissür çevresinde ikiye ayrılır. Rostrale uzanan kısım prekomissürel forniks olarak adlandırılır ve bu lifler septal nükleus ile nükleus akkumbensi inerve eder. Kaudale yönlenen kısım ise postkomissural forniks olarak adlandırılıp diensefalona doğru uzanır.[11,12] Ağırlıklı olarak mamiller cisimlerde sonlanan postkomissural forniks lifleri[15] diensefalona doğru ilerledikçe iki küçük demete ayrılır. Bunlardan birincisi; bir dizi anterior hipotalamik bölgeyi inerve eden medial kortikohipotalamik trakt iken ikincisi ise anterior talamik nukleusa lif taşıyan subikulotalamik trakttır.[11,12] Fimbria ve forniks ayrıca, hipokampal formasyona giden lifleri de taşımaktadır. Septal nukleustan, lokus seruleustan, raphe nukleusundan birçok subkortikal input, hipokampal formasyona fimbria-forniks yolakı vasıtasıyla girmektedir.[6]

Hipokampal formasyonun ana efferent yolu olan forniksin öğrenme ve hafıza ile ilgili fonksiyonlarının olduğu klinik ve anatomik çalışmalar ile gösterilmiştir.[16-20] Amnezinin fonksiyonel temelinde forniksin hafıza fonksiyonu merkezi bir öneme sahiptir.[16] Hipokampus hasarı[21,22] ile mamiller cisim hasarı[23,24] sonrası amnezi geliştiği literatürde yer alan klasik bir bilgidir. Forniks bu yapıların ikisi ile kuvvetli bağlantıya sahiptir.[11] Yapılan bir çalışmada forniksin herhangi bir seviyesinin hasarının da amnezi ile sonuçlandığı hipotezi ortaya atılmıştır.[25] Maymunlarda yapılan çalışmalarda fornikse yapılan kesi sonrası hafıza kusurları olduğu görülmüştür.[26,27] İnsanlarda forniks hasarı sonrası hafıza kusurlarının olması ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Tümöral lezyona[28], penetran beyin yaralanmasına[29], vasküler hasarlara[30] ya da diğer dejeneratif hastalıklara[31] bağlı gelişen amneziden forniks hasarı sorumlu tutulmuştur fakat bu lezyonların izole forniks hasarından ziyade geniş bir alanda hasar oluşturması nedeni

ile gelişen amnezinin ne kadarının forniks hasarına bağlı olduğu bilinmemektedir.[16] Yapılan otopsi sonucu forniksin tümöral infiltrasyonla bilateral olarak hasar gördüğü fakat hastanın ölmeden önce yapılan muayenesinde amnezi olmadığını; dolayısı ile forniks lezyonunun amneziye yol açmadığını belirten[32] bir çalışmayı ele aldığımızda hastanın kliniğinin değerlendirilmesinden sonra ölümüne kadar geçen zamanda hızlı bir tümöral büyüme olabileceğini düşünürsek ve bu nedenle forniks lezyonunun amneziye sebep olmadığı görüşünün de doğruluğu şüphelidir. Üçüncü ventriküldeki kolloid kist cerrahisi esnasında oluşan forniks hasarının hafıza sorunu oluşturduğunu belirten çok sayıda literatür bilgisi mevcuttur.[33-37] Forniksin fonksiyonu ile yapılmış çalışmalardan bazıları da onun lezyonu sonrası oluşan davranışsal değişiklikler üzerinedir. Forniks ve septal bölge lezyonu sonrası duygusallıkta artma olduğu ratlarda[38-40] ve kedilerde[41] gösterilmiştir. Septal bölge lezyonu sonrası hiperestetik, alışılmışın dışında alert ve ürkeklik şeklinde davranışsal değişikliklerin olduğunu belirten çalışma[42] olmasına rağmen bu bölgenin lezyonu sonrası herhangi bir davranışsal değişiklik olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.[43,44] Bir diğer çalışmada ise septal bölge sonrası davranışsal bir değişiklik olmadığı ya da hafifçe sükunette artma görüldüğü belirtilmiştir. Ratlarda yapılan bu çalışmanın sonucunda gerek forniksin kısımlarına ayrı ayrı yapılmış destrüksiyonun; gerekse tüm fornikse yapılan destrüksiyonun davranışsal bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir.[45]



KAYNAKLAR

1. Bir SC, Ambekar S, Kukreja S, Nanda A. Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530-1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery. J. Neurosurg. 2015 Apr;122(4):971-5. doi: 10.3171/2014.11.JNS132402. Epub 2015 Jan 9.
2. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. J. Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995 Winter;7(1):103-12.
3. Albert Rhoton. Cranial Anatomy and Surgical Approaches. Chapter 1. Lipincott Williams & Wilkins. Illionis. 2003.
4. Giacomini CH. Fascia dentata du grand hippocampe dans le cerveau de l'homme. Arch. Ital. Biol. 1884;5:1 -16,205-219, 396-417
5. Duvernoy, HM. The Human Hippocampus. Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI. Third Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005.
6. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. The Hippocampus Book. Chapter 3. Oxford University Press. 2007.
7. Gray, H. Gray's Anatomy. 29. Edition. Lea&Febiger. 1976.
8. Daitz HM, Powell TPS (1954) Studies of the connexions of the fornix system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 17:75-82.
9. Powell TPS, Guillery RW, Cowan WM (1957) A quantitative study of the fornix-mamillo-thalamic system. J Anat 91:419-437.
10. Meibach RC, Siegel A (1975) The origin of fornix fibers which Project to the mammillary bodies in the rat: a horseradish peroxidase study. Brain Res 88:508-512.
11. Swanson LW, Cowan, WM (1975) Hippocampo-hypothalamic connections: origin in subicular cortex, not Ammon's horn. Science 189:303-304.
12. Canteras N, Swanson L (1992) Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: a PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. J Comp Neurol 324:180-194.
13. Barry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous System. In: Williams PL, editor. Gray's Anatomy. (38th Edition). London: Churchill Livingstone, 1995: 1121-5.
14. Wyss JM, Swanson LW, Cowan WM (1980) The organization of the fimbria, dorsal fornix and ventral hippocampal commissure in the rat. Anat Embryol (Berl) 158:303-316.
15. Lövblad KO, Schaller K, Vargas MI. The fornix and limbic system. Semin Ultrasound CT MR. 2014 Oct;35(5):459-73. doi: 10.1053/j.sult.2014.06.005. Epub 2014 Jun
16. Gaffan D, Gaffan EA. 1991. Amnesia in man following transection of the fornix. A review. Brain 114:2611-2618.
17. D'Esposito M, Verfaellie M, Alexander MP, Katz DI. 1995. Amnesia following traumatic bilateral fornix transection. Neurology 45:1546-1550.
18. Olton DS. 1977. The function of septo-hippocampal connections in spatially organized behaviour. Ciba Found Symp 58:327-349.
19. Aggleton JP, McMackin D, Carpenter K, Hornak J, Kapur N, Halpin S, Wiles CM, Kamel H, Brennan P, Carton S, Gaffan D. 2000. Differential cognitive effects of colloid cysts in the third ventricle that spare or compromise the fornix. Brain 123:800-815.
20. Vann SD, Denby C, Love S, Montaldi D, Renowden S, Coakham HB. 2008. Memory loss resulting from fornix and septal damage: Impaired supra-span recall but preserved recognition over a 24-hour delay. Neuropsychology 22:658-668.
21. Cummings JL, Tomiyasu U, Read S, Benson DF. Amnesia with hippocampal lesions after cardiopulmonary arrest. Neurology. 1984 May;34(5):679-81.
22. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. J Neurosci. 1986 Oct;6(10):2950-67.
23. Mair WG, Warrington EK, Weiskrantz L. Memory disorder in Korsakoff's psychosis: a neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. Brain. 1979 Dec;102(4):749-83.
24. Dusoir H, Kapur N, Byrnes DP, McKinstry S, Hoare RD. The role of diencephalic pathology in human memory disorder. Evidence from a penetrating paranasal brain injury. Brain. 1990 Dec;113 (Pt 6):1695-706.
25. Delay J, Brion S. Le syndrome de Korsakoff. Masson, 1969.
26. Gaffan D. The role of the hippocampus-fornix-mammillary system in episodic memory. In: Neuropsychology of Memory. Second edition. Edited by L. R. Squire and N. Butters. New York: Guilford. 1991.
27. Gaffan D. Spatial organization of episodic memory. Hippocampus. 1991 Jul;1(3):262-4.
28. Rudge P, Warrington EK. Selective impairment of memory and visual perception in splenial tumours. Brain. 1991 Feb;114 (Pt 1B):349-60.
29. Grafman J, Salazar AM, Weingartner H, Vance SC, Ludlow C. Isolated impairment of memory following a penetrating lesion of the fornix cerebri. Arch Neurol. 1985 Dec;42(12):1162-8.
30. Brion S, Pragier G, Guérin R, Teitgen. Korsakoff's syndrome due to bilateral malacua of the fornix. The problem of amnesia syndromes due to unilateral vascular lesions. Rev Neurol (Paris). 1969 Apr;120(4):255-62.
31. Grünthal E. Über einen Fall von Korsakow-Syndrom bei Atrophie des Fornix-Systems. Psychiat Neurol 1964;148:3-12
32. Woolsey RM, Nelson JS. Asymptomatic destruction of the fornix in man. Arch Neurol. 1975 Aug;32(8):566-8.
33. Cameron AS, Archibald YM. Verbal memory deficit after left fomix removal: a case report. International Journal of Neuroscience. 1981; 12:201.
34. Lejeune JP, Le Gars D, Haddad E. Tumors of the third ventricle: review of 262 cases. Neurochirurgie. 2000 Jun;46(3):211-38.
35. Nitta M, Symon L. Colloid cysts of the third ventricle. A review of 36 cases. Acta Neurochir (Wien). 1985;76(3-4):99-104.
36. Gaffan EA, Gaffan D, Hodges JR. Amnesia following damage to the left fornix and to other sites. A comparative study. Brain. 1991 Jun;114 (Pt 3):1297-313.
37. Jeeves MA, Simpson DA, Geffen G. Functional consequences of the transcallosal removal of intraventricular tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1979 Feb;42(2):134-42.
38. Brady JV, Nauta WJ. Subcortical mechanisms in emotional behavior: affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. J Comp Physiol Psychol. 1953 Oct;46(5):339-46.
39. Brady JV, Nauta WJ. Subcortical mechanisms in emotional behavior: the duration of affective changes following septal and habenular lesions in the albino rat. J Comp Physiol Psychol. 1955 Oct;48(5):412-20.
40. Harrison JM, Tracy WH. Aversive behavior following lesions of the septal region of the forebrain in the rat. Am J Psychol. 1956 Sep;69(3):443-7.
41. Spiegel EA, Miller HR, Oppenheimer MJ. Forebrain and rage reactions. J. Neurophysiol. 1940;3:538-548.
42. Green JD, Arduini AA. Hippocampal electrical activity in arousal. J Neurophysiol. 1954 Nov;17(6):533-57.
43. Wheatley MD. Hypothalamus and affective behavior in cats. Arch. Neurol. Psychiat. 1944;52: 298-316.
44. Bard P. Feelings and emotions. Ed. by M. L. Reymert. McGraw-Hill Book Company, New York. 1950;Chapter VIII:211-237.
45. Harrison JM, Lyon M. The role of the septal nuclei and components of the fornix in the behavior of the rat. J Comp Neurol. 1957 Aug;108(1):121-37.

61

Hipokampal Komissür

Oğuz Baran, Tahsin Saygı

Memeli beyinindeki üç farklı komissural sistemden[1] biri olan hipokampal komissür ventral ve dorsal olmak üzere ikiye ayrılır.[2,3] Primatlarda az gelişmiş olan hipokampal komissürdeki bu durum esas olarak ventral kısmı etkilemiş olarak görülse de, dorsal kısmın da bu durumdan etkilendiği şüphesi mevcuttur ve maymunlarda ventral komissürel liflerin kaynağı, hipokampusun unkus içindeki rostral kısmının küçük bir segmenti ile sınırlı kalmıştır.[4] Primatlarda hipokampal komissürünün ventral kısmındaki bu az gelişmişlik durumunun insanlara da genellenmesi, insanlardaki ventral kısmın körelmiş ve fonksiyonsuz olduğu yorumunun yapılmasına neden olmuştur.[5] İnsanlarda muhtemelen bulunan az gelişmiş ya da küçük yapıda olan ventral hipokampal komissür maymunlar ve primat dışı memelilerdeki ile birebir olarak aynı lokalizasyonda bulunur.[6] İktal aktivitenin bir temporal lobdan diğerine eş fazlı olmadan yayılması, nöbet yayılımının hipokampal komissür üzerinden olduğu yorumunun yapılmasına sebep olmuş[7]; yapılan uyanık potansiyel çalışmaları ise ventral kısmın nonfonksiyonel olduğu görüşünün temel dayanağı olmuştur.[5] Hipokampal komissürün ventral parçasının subfornikal organ düzeyinde olduğunu iddia eden literatür bilgisi olmakla birlikte[8] böyle bir yapının olmadığını belirten bilgi de literatürde mevcuttur.[6] Bir diğer çalışmada interventriküler foramenin ön tarafında; forniks liflerinin aşağıya yöneldiği bölgede ve forniksin de ön tarafında görülen ince liflerin hipokampal ventral komissür lifleri olduğu belirtilmiştir.[9] Farklı bir çalışmada ise bahsedilen bu liflerin hipokampal dekussasyoya ait olabileceği ileri sürülmüş; ventral hipokampal komissürün var olup olmaması ya da rudimenter bir artık olması şüphesi bir yana; bu yapının iktal aktivitenin karşı tarafa yayılmasından sorumlu olduğu belirtilmiştir.[10] Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ventral komissürün dorsal kısma göre daha rostralde olduğu ve esas olarak kornu ammonis 3 (CA3) ile dentat girusun hiler bölgesinden başlayan lifleri taşıdığından bahsedilmiştir.[11] Maymunlarda ise hipokampal komissürel liflerin dorsal ve ventral olarak ikiye ayrılmadığı fakat dorsal kısım liflerine göre daha rostralde çapraz yapan liflerin ventral hipokampal komissürel liflerin analoğu olduğu belirtilmiştir.[12] Ratlarda yapılmış farklı bir çalışmada hemisferler arası geçiş yapan liflerin dentat alana, presubikuluma, entorhinal alanın ventral kısmına, parasubikuluma ve hipokampusun büyük bölümüne giden kısmının ventral hipokampal komissür tarafından iletildiği belirtilmiştir; hatta bu çalışmada yapılan lezyonların

sonuçlarına göre dorsal komissürde presubikuluma ait lif olmadığı ve dolayısı ile presubikular liflerin alveus ya da ventral komissür tarafından karşı hemisfere iletilme ihtimalinden bahsedilmiştir.[3] Ventral hipokampal komissür ile ilgili bir diğer bilgi ise onun liflerinin karşı tarafa geçene kadar forniks-fimbria ile birlikte seyrettiği ve karşı tarafa geçtikten sonra da aynı yol içinde ilerleyerek karşı taraf hipokampusa ulaştığıdır; bu şekilde ratlar gibi primat dışı memelilerde bu bağlantı sayesinde çok sayıda lif taşınmış ve karşılıklı olarak hipokampuslar arasında kuvvetli bir komissürel bağlantı sağlanmış olur.[13] Genel olarak ventral kısım liflerinin primatlarda ve primat dışı memelilerdeki seyri ile liflerin karşı tarafa geçtiği kısım aynıdır.[6] Ventral hipokampal komissürün bir diğer adı ise psalterium ventrale'dir.[2]

Hipokampal komissürün dorsal kısmından bahsedecek olursak bu lifler presubikulum, entorhinal korteks ve primatlarda ayrıca parahipokampal girustan kaynaklanırken hipokampus proper'dan başlangıç yapmazlar.[6] Dorsal kısmın lifleri Cajal'ın anguler bundle'ına girdikten sonra alveus ve fimbria ile birlikte seyrederek spleniumun inferior yüzeyine gelirler ve buradan karşıya geçerler; karşı taraf hipokampusta da aynı traseyi takip ederler.[14] Dorsal hipokampal komissürün subsplenial kısmı psalterium dorsale olarak da isimlendirilir.[2] Lifler karşı tarafa geçtikten sonra spleniumun ventral yüzeyinde seyrederler fakat kaudal sınıra kadar uzanmazlar ve bu bölgeden hipokampal bölgeye uzanırken forseps majörün inferior kısmındaki temporale uzanan kallozal liflere çok yakın olarak bir seyir izlerler[4,12]; bazen de forseps majordan ince bir yarıkla ayrılırlar[6] ve bu yarığın orta hatta spleniumun alt kısmına doğru uzanması eski anatomistlerce Verga'nın ventrikülü olarak isimlendirilmiştir.[15] Hipokampusun kuyruk kısmında forseps majörün inferior kısmı, dorsal hipokampal komissür ile hipokampal formasyon arasında iken daha lateralde ve ventralde forseps majör bu pozisyonunu terk eder ve böylece dorsal komissür alveusla birleşmiş olur; bu trajeksiyon maymunlarda liflerin radyoaktif olarak işaretlendiği çalışmalarda gösterilmiştir.[12] Maymunlarda yapılan bir diğer radyootografik çalışmada, splenial bölgeye koronal planda kesi yapılarak dorsal komissür lifleri gösterilmiştir[4] ve dorsal liflerin insandaki lokalizasyonu maymunlardaki ile uyumlu bulunmuştur fakat dorsal hipokampal komissür ventral kısım gibi körelmiş değildir ve hatta orta hatta sagittal kesitte spleniumun 4'te biri kadar bir kalınlığa sahiptir; dolayısı ile fonksiyonsuz olduğunu söylemek çok zordur.[6] Morfolojik olarak bakıldığında yukarıda bahsedilen çalışmada bu liflerin küçük çaplı ve soluk boyanma özelliğine sahip olduğu belirtilmiş olup[4] farklı bir çalışmada da splenial kallozal liflerden ince bir glial membran ile ayrıldığından bahsedilmiştir.[16] İnsanlarda da dorsal komissür lifleri morfolojik olarak maymunlardakilerle benzer özelliğe sahiptirler.[6] Splenimun kaudalde bülböz olarak genişleyen kısmının dorsal hipokampal komissürün kaudal kenarının etrafını sardığı seviyede dorsal komissür lifleri ince bir tabaka şeklinde rostrale doğru uzanıp gözden kaybolurlar ve forniks lifleri de bu civarda korpus kallozumun alt yüzeyinden ayrılırlar. Orta hat düzeyinde spleniumun altında yer alan dorsal lifler temporal loba uzanmak için laterale ve inferiora doğru bir seyir izlerler; ilk olarak ise laterale uzanırlar ve forniksin de alt yüzeyine yapışık haldedirler[6]; hatta dorsal komissür liflerinin forniksten kaynaklandığı bilgisi de literatürde mevcuttur.[2] Koronal kesitlerde forniks liflerine göre myelin boyamada açık olarak boyanan ve transvers olarak seyreden dorsal lifler bu özellikleri ile forniks liflerinden kolayca ayırt edilebilirler.[6] Forniksle olan bu ilişkileri de maymunlarda radyoaktif işaretleme yöntemi ile gösterilmiştir.[4] Esas olarak karşı taraf entorhinal kortekste sonlanan dorsal komissür lifleri bu sayede primat dışı memelilerde entorhinal korteks ve karşı taraf hipokampus arasında ek bir bağlantı sağlamış olurlar.[17] Bahsedilen bu ilave bağlantı maymunlarda daha küçük boyuttadır.[12] Maymunlardaki bir diğer farklılık, parahipokampal girusa ait korteksin karşı taraf parahipokampal girus korteksi ile dorsal komissür lifleri üzerinden komissürel bir bağlantı sağlanmasıdır.[18]

Dorsal hipokampal komissür liflerinin non-fonksiyonel olma ihtimalinin düşük olması ile birlikte[6] insanlarda yapılan uyanık potansiyel çalışmalarında iktal aktivitenin bu lifler üzerinden karşı hemisfere yayılmadığı belirtilmiştir.[5,19,20] Fakat bununla birlikte bu çalışmalardan birinde presubikuluma verilen çifte şok stimülasyondan sonra karşı entorhinal kortekste alınan uyarı[5] dorsal komissür liflerinin anatomisinin de göz önüne alınması ile iktal aktiviteyi yayıp yaymadığı konusunda tekrarlayıcı stimülasyonlara ihtiyaç olduğu yorumunun yapılmasına neden olmuştur.[6] Temporal lob epilepsili hastalarda derin elektrotlar vasıtası ile iktal dönemde EEG kayıtlarının yapıldığı bu çalışmanın so-

nucunda iktal aktivitenin yayılma paternine göre nöbetler 4 gruba ayrılmış olup tip 1, tip 2 ve tip 3 nöbetlerin büyük olasılıkla dorsal hipokampal komissür üzerinden karşı hemisfere yayıldığı; tip 4a nöbetin de karşı hemisfere dorsal hipokampal komissür üzerinden yayılma ihtimalinin olduğu fakat tip 4b-g nöbet tiplerinin karşı hemisfere dorsal hipokampal komissür üzerinden yayılma ihtimalinin düşük olduğu belirtilmiştir.[6] Hipokampal komissürel sistemin iktal aktivitenin yayılımından sorumlu tutulduğunun belirtildiği farklı çalışmalarda ise yine derin elektrotlar vasıtası ile EEG kayıtları alınmış fakat bu çalışmalarda ventral hipokampal komissür iktal aktivitenin yayılmasından sorumlu tutulmuştur.[10,21] Anterograd amnezi dışında kognitif bozukluğa sebep olmayan pür amnestik nöbetli hastalarda yapılan EEG ölçümü ve radyolojik görüntüleme sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada iktal aktivitenin yayılmasından yine dorsal hipokampal komissür sorumlu tutulmuştur.[22] Literatürde pür amnestik nöbet tipinde iktal aktivitenin yayılmasından dorsal hipokampal komissürün sorumlu tutulduğu farklı çalışmalar da mevcuttur.[4,12]

Dorsal hipokampal komissürün fonksiyonu henüz açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte bu konu ile ilgili 'aynı taraf kortekste işlenmiş bilginin bir kısmının karşı taraf hipokampusa geçmesini sağladığı' bilgisi de mevcuttur. Bu konuda yapılmış bir diğer yorum ise bu liflerin temporal lob bağımlı hafızalardan baskın olan nesnel özel hafızanın (Material spesific memory) bilateral mezial temporal yapılar arasında paylaşılmasını sağlamasıdır.[23] Dorsal hipokampal komissür liflerinin hasarında ise literatürde bildirilmiş bir nöropsikolojik defisit yoktur.[6]

KAYNAKLAR

1. Kappers CUA, Huber GC, Crosby EC. The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates, Including Man. Journal of Nervous & Mental Disease. 1936, Nov;84(5):604-605.
2. Koelliker A. Von. Handbuch der gewebelehre des menschen. Vol. 2, Nervensystem des Menschen und der Thiere. Sixth edition. Engelmann, Leipzig, 1896.
3. Blackstad TW. Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. J Comp Neurol. 1956 Oct;105(3):417-537.
4. Demeter S, Rosene DL, Van Hoesen GW. Interhemispheric pathways of the hippocampal formation, presubiculum and entorhinal and posterior parahippocampal cortices in the rhesus monkey: the structure and organization of the hippocampal commissures. J. Comp. Neurol. 1985 Mar 1;233(1):30-47.
5. Wilson CL, Isokawa-Akesson M, Babb TL, Engel J, Cahan LD, Crandall PH. A comparative view of local and interhemispheric limbic pathways in humans: an evoked potential analysis. Fundamental mechanisms of human brain function. Raven Press, New York, 1987.
6. Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway. Brain. 1993 Oct;116 (Pt 5):1249-73.
7. Bertashius KM. Propagation of human complex-partial seizures: a correlation analysis. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1991 May;78(5):333-40.
8. Andy OJ, Stephan H. The septum in the human brain. J. Comp. Neurol. 1968 Jul;133(3):383-410.
9. Demeter S, Rosene DL, Van Hoesen GW. The extent and organization of the primate hippocampal commissure. Neurology. 1983;33:102.
10. Spencer SS, Williamson PD, Spencer DD, Mattson RH. Human hippocampal seizure spread studied by depth and subdural recording: the hippocampal commissure. Epilepsia. 1987 Sep-Oct;28(5):479-89.
11. Wyss JM, Swanson LW, Cowan WM. The organization of the fimbria, dorsal fornix and ventral hippocampal commissure in the rat. Anat. Embryol. 1980 Feb;158:303-316.
12. Amaral DG, Insausti R, Cowan WM. The commissural connections of the monkey hippocampal formation. J Comp Neurol. 1984 Apr 10;224(3):307-36.
13. Laurberg S. Commissural and intrinsic connections of the rat hippocampus. J. Comp. Neurol. 1979 Apr 15;184(4):685-708.
14. Christesen HB, Sørensen KE. The topographical and laminar organization of a commissural-associational entorhino-entorhinal projection in the guinea pig. Brain Res. 1989 Dec 25;505(1):75-82.
15. Verga A. Dell'apparato ventricolare del setto lucido e della volta a tre pilastri. Giornale dell'Istituto Lombardo. 8;89-104. 1856.
16. Lamantia AS, Rakic P. Cytological and quantitative characteristics of four cerebral commissures in the rhesus monkey. J. Comp. Neurol. 1990 Jan 22;291(4):520-37.
17. 17-Steward O, Scoville SA. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. J. Comp. Neurol. 1976 Oct 1;169(3):347-70.
18. Pandya DN, Rosene DL. Some observations on trajectories and topography of commissural fibers. Epilepsy and the corpus callosum. Springer US. 1985;21-39.

19. Wilson CL, Isokawa M, Babb TL, Crandall PH. Functional connections in the human temporal lobe. I. Analysis of limbic system pathways using neuronal responses evoked by electrical stimulation. Exp. Brain. Res. 1990;82(2):279-92.
20. Wilson CL, Isokawa M, Babb TL, Crandall PH, Levesque MF, Engel J. Functional connections in the human temporal lobe. II. Evidence for a loss of functional linkage between contralateral limbic structures. Exp. Brain. Res. 1991;85(1):174-87.
21. Spencer SS, Marks D, Katz A, Kim J, Spencer DD. Anatomic correlates of interhippocampal seizure propagation time. Epilepsia. 1992 Sep-Oct;33(5):862-73.
22. Palmini AL, Gloor P, Jones-Gotman M. Pure amnestic seizures in temporal lobe epilepsy. Definition, clinical symptomatology and functional anatomical considerations. Brain. 1992 Jun;115 (Pt 3):749-69.
23. Milner B. Complementary functional specializations of the human cerebral hemispheres. In: Nerve cells, transmitters and behaviour (1980): 601-625.

62

Mamiller Komissür

Oğuz Baran, Tahsin Saygı

Mamiller komissürün anlatılacağı bu bölümde öncelikle mamiller cisimler hakkında bilgi verilecektir. Hipotalamik nükleusların artığından gelişen mamiller cisimler[1] embriyolojik olarak 9 ile 11. haftalar arasında ayırt edilebilir hale gelirler.[2] Diensefalonun tabanını oluşturan hipotalamusun bir parçası olan mamiller cisimler hipotalamusun kaudal segmentini oluştururlar.[3] Literatürde mamiller cisimler beynin testisleri ya da beynin memeleri olarak da anılırlar.[4] Diensefalon ile mezensefalon arasındaki sınır dorsalde posterior komissür iken ventralde mamiller cisimlerin hemen kaudalidir.[5] Anterior, middle ve posterior şeklinde üç kısımdan oluşan hipotalamusun posterior kısmının bir komponenti olan mamiller cisimler[6] foramen monronun altında ve 3. ventrikülün tabanında bulunurlar.[7] Nöroşirurjikal olarak bakılacak olursa üçüncü ventrikülostomi yapılan bölge, 3. ventrikül tabanının ön kısmının infundibular resess ile mamiller cisimler arasındaki ince kısmıdır.[7] Mamiller cisimler posterior komunikan arterin dalı olan premamiller arter tarafından kanlanırlar.[7]

Hipokampustan yoğun olarak afferent alan mamiller cisimler[8], medial ve lateral olmak üzere iki adet nükleustan oluşurlar.[9] Büyük olan medial nükleus küçük hücreli; küçük olan lateral nükleus ise büyük hücreli bir yapıya sahiptir.[5] Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise ventral nükleus adında üçüncü bir nükleer yapıdan daha bahsedilmiştir.[10] Hayvanlarda yapılan bir diğer çalışmada medial ve lateral nükleusların seksüel dimorfik düzenin sağlanması için hem östrojen hem de androjen reseptörleri taşıdığından bahsedilmiştir.[11] Mamiller afferentlerin esas kaynağı subiküler komplekstir[12]; bu konuya daha detaylı bakacak olursak medial mamiller nükleus afferentlerini subikulumdan; lateral mamiller nükleusun ise afferentlerini subikulum ile presubikulumdan alır.[5] Hipokampustam mamiller cisimlere uzanan bu liflerin tamamı forniks ile taşınır.[13] Mamiller cisimlerin efferentleri ise mamillotalamik trakt aracığı ile talamusta sonlanırlar.[14] Mamillotalamik trakt içindeki liflerden lateral mamiller nükleus kaynaklı olanlar bilateral anterodorsal talamik nükleusta sonlanırlar fakat medial mamiller nükleus kaynaklı lifler unilateral olarak anteroventral ve anteromedial talamik nükleuslarda sonlanırlar.[15] Mamillotalamik traktın sonlandığı talamik nükleus kaynaklı lifler ise singulat girusta sonlanırlar.[16] Retrosplenial korteks, singulat girusun esas çıktısını oluşturur ve anterior talamik nükleuslar retrosplenial

korteks ile karşılıklı olarak bağlantılı haldedirler.[17] Bu bağlantı lifleri singulum ile taşınır.[18] Korteksten başlayan, hipokampal formasyonda gelişen, hipokampal formasyondan mamiller cisimlere; mamiller cisimlerden talamik nükleuslara ve oradan da singulat girusa taşınan bilgi Papez'in ileri sürdüğü şekilde duygunun mekanizmasını oluşturur ve bu yolak da literatürde Papez halkası olarak bilinir.[16] Diensefalik bölgenin duygu ile ilişkili olduğunu[19] bilen Papez bu bölgenin hipokampusla olan bağlantısını göz önüne almış ve esas olarak hipokampusu enfekte eden rabies virüs ile oluşturduğu hipokampal enfeksiyon sonrası oluşan duygusal değişiklikleri gözlemleyerek bu sonuca ulaşmıştır. Papez'in mamiller cisimler ve hipokampusu duygu ile ilişkilendirmesine rağmen bu yapılar fonksiyonel olarak hafıza ile ilişkilendirilmişlerdir. Amnezi ile seyreden Korsakof Sendromundaki mamiller atrofi[20,21], ilk defa maymunlarda gösterilen medial temporal lob lezyonları sonrası gelişen hafıza problemleri[22], inme sonrası gelişen amnezili hastaya yapılan postmortem çalışmada görülen hipokampal patoloji[23] gibi bilgilere istinaden Papez halkası literatürde hafızanın halkası olarak kabul edilir.[24-27] Mamiller cisimlerin tek bağlantı sağladığı yapı hipokampus değildir; mamiller pedünkül ve mamillotegmental trakt vasıtası ile tegmental nükleuslarla bağlantı kurdukları gibi prefrontal korteksten de önemli derecede afferent lifler alırlar; bunlardan mamillotegmental bağlantıya daha detaylı bakacak olursak medial mamiller nükleusun ventral tegmental nükleusla; lateral mamiller nükleusun da dorsal tegmental nükleus ile bağlantı kurduğunu söyleyebiliriz.[28] Ratlarda yapılmış bir çalışmada ise mamillotegmental traktın dorsal tegmental nükleus ile Bechterew'in tegmental pontin retiküler nükleusunda sonlandığı belirtilmiştir.[29] Ratlarda yapılan bir diğer çalışmada ventral tegmental nükleus lezyonunda tıpkı mamiller cisim, hipokampus ve mamillotalamik trakt lezyonunda olduğu gibi mekânsal hafıza ile ilgili sorunlar olduğu görülmüştür.[30] Mamiller cisimlerin efferent yolaklarını oluşturan mamillotalamik ve mamillotegmental traktlar mamillller cisimden ayrılmadan önce kısa bir mesafede birlikte seyrederler ve bu iki traktın bir arada bulunduğu bu daha büyük lif demetine fasikülüs mamillaris prinseps adı verilir.[31] Mamiller cisimlere afferent lif getiren mamiller pedünkül ise superior santral ve dorsal termental nükleus ile ventral tegmental alandan başlayıp liflerinin çoğu mamiller cisimlerde sonlanır; bazı lifleri ise medial forebrain bundle'a katılarak lateral preoptiko-hipotalamik bölge ile septuma uzanır.[32] Mamiller cisimlerle bağlantı yapan bir diğer yapı ise anterograd tracer tekniği ile yapılan hayvan çalışmasında gösterilmiştir; bu çalışmada median rafe nükleusunun mamiller cisimler ile bağlantılı oldukları tespit edilmiştir.[33]

Bu bölümün asıl konusu olan mamiller komissüre dönecek olursak literatürde mamiller komissür diye bir yapının olup olmadığı tartışmalıdır. Bununla birlikte mamiller cisimler arasında bağlantı sağlayan supramamiller komissür[34]; Forel'in komissürü, posterior hipotalamik komissür, posterior subtalamik deküssasyo[35] ya da posterior hipotalamik deküssasyo[36] isimleri ile de anılır. Optik traktlar ve mamiller cisimlerin arkasında bulunan supramamiller komissür mamiller cisimlere ait liflerin deküssasyo yapmasını sağlar.[37] Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda supramamiller komissürün subtalamik nükleusların medial kısımları arasında bağlantı sağladığı[38-46] birçok çalışmada belirtilmiş olmasına rağmen bu liflerin subtalamik nükleusu bypass edip çapraz yapan subtalamotegmental lifler gibi seyir ettiği bilgisi de mevcuttur.[47] Yukarıda bahsedilen çalışmalardan maymunlarda yapılmış olan çalışmada supramamiller komissür liflerinin subtalamik nükleus ve red nükleusta sonlandığı belirtilmiştir.[46] Ratlarda yapılmış bir çalışmada bu liflerin zona insertadan geçerek karşı taraf subtalamik nükleusta sonlandığı belirtilmiştir.[48] Maymunlarda yapılmış bir diğer çalışmada subtalamik nükleusun medial kısmına yapılan lezyon sonucunda supramamiller komissürün çok az hasar gördüğü ya da hiç hasar görmediği görülmüş ve bu çalışmada bu liflerin çoğunun tegmental nükleuslardan kaynaklandığı belirtilmiştir.[49] Tavşanlarda yapılan bir çalışmada ise supramamiller komissürün subtalamusun medial kısmı ve lateral mamiller nükleuslar arasında bağlantı yaptığından bahsedilmiştir.[50] Üç kısımdan oluşan supramamiller komissürün anterior orta kısmı intersubtalamik bağlantıyı sağlarken posterior ventral kısmı forniksin deküssasyosundan ibarettir ve posterior dorsal kısmı da rubrokomissürel bağlantı oluşturur.[48]

KAYNAKLAR

1. Kahle, W. Zur Entwicklung des menschlichen Zwischenhirnes. Studien über die Matrixphasen und die örtlichen. Reifungsunterschiede im embryonalen menschlichen Gehirn. II. Mitteilung. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1956;175, 259-318.
2. Paxinos G, Mai JK. The Human Nervous System. 3rd. Edition. Elsevier, 2012.
3. Kahle W, Frotscher M. Color Atlas of Human Anatomy, Vol. 3. Nervous System and Sensory Organs. Thieme, 2003.
4. Jones EG. Mamillary or mammillary? What's in an "m"? J Hist Neurosci. 2011 Apr;20(2):152-9. doi: 10.1080/0964704X.2010.533089.
5. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The Human Central Nervous System. 4th Edition. Springer. Berlin Heidelberg. 2008.
6. Martin JH. Neuroanatomy: Text and Atlas. 3rd edition. McGraw-Hill. 2003.
7. Rhoton, AL. Cranial Anatomy and Surgical Approaches. Lipincott Williams&Wilkins, Illinois, 2003.
8. Gudden B.A.v. Beitrag zur Kenntniss des Corpus mammillare und der sogenannten Schenkel des Fornix. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1881; 11:428-452.
9. Vann SD, Aggleton JP. The mammillary bodies: two memory systems in one? Nat Rev Neurosci. 2004 Jan;5(1):35-44.
10. Tsai C. The descending tracts of the thalamus and the midbrain of the opossum. Jeur. Comp. Neur., vol. 39, 1925.
11. Kashon ML, Arbogast JA, Sisk CL. Distribution and hormonal regulation of androgen receptor immunoreactivity in the forebrain of the male European ferret. J. Comp. Neurol. 1996 Dec 23;376(4):567-86.
12. Swanson LW, Cowan WM. Hippocampo-hypothalamic connections: origin in subicular cortex, not ammon's horn. Science. 1975 Jul 25;189(4199):303-4.
13. Saunders RC, Mishkin M, Aggleton JP. Projections from the entorhinal cortex, perirhinal cortex, presubiculum, and parasubiculum to the medial thalamus in macaque monkeys: identifying different pathways using disconnection techniques. Exp Brain Res. 2005 Nov;167(1):1-16. Epub 2005 Oct 29.
14. Cruce JA. An autoradiographic study of the projections of the mammillothalamic tract in the rat. Brain Res. 1975, Feb 28;85(2):211-9.
15. Seki M, Zyo K. Anterior thalamic afferents from the mamillary body and the limbic cortex in the rat. J. Comp. Neurol. 1984 Oct 20;229(2):242-56.
16. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. Arch. Neurol. Psychiatry. 1937; 38:725-743.
17. Shibata H. Direct projections from the anterior thalamic nuclei to the retrohippocampal region in the rat. J. Comp. Neurol. 1993 Nov 15;337(3):431-45.
18. Domesick VB. The fasciculus cinguli in the rat. Brain Res. 1970 May 20;20(1):19-32.
19. Cannon WB. Again the James-Lange and the thalamic theories of emotion. Psychol. Rev. 1931; 38:281-295.
20. Gudden H. Klinische und anatomische Beitrage zur Kenntnis der multiplen Alkohol-neuritis nebst Bernerkungen uber die Regenerationsvorgange im peripheren Nervensystem. Arch. Psychiatr. 1896; 28:643-741.
21. Gamper E. Zur Frage der Polioencephalitis der chronischen Alkoholiker. Anatomische Befunde beim chronischem Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. Deutsche Z. Nervenheilkd. 1928; 102:122-129.
22. Brown S, Schäfer EA. An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. 1888; 179:303-327.
23. Bechterew W. Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Teile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. Neurol. Zentralbl. 1900; 19:990-991.
24. Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. Behav. Brain Sci. 1999; 22:425-444. discussion 444-489.
25. Barbizet J. Defect of memorizing of hippocampal-mammillary origin: a review. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1963; 26:127-135.
26. Benedek L, Juba A. Uber das anomische substrat des Korsakowschen Syndromes. Schweizerisches Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1941; 46:174-184
27. Delay J, Brion S. Le Syndrome de Korsakoff. Masson; Paris: 1969.
28. Allen GV, Hopkins DA. Mamillary body in the rat: topography and synaptology of projections from the subicular complex, prefrontal cortex, and midbrain tegmentum. J. Comp. Neurol. 1989; 286:311-336.
29. Cruce JAF. An autoradiographic study of the descending connections of the mammillary nuclei of the rat. J. Comp. Neurol. 1977, 176:631-644.
30. Vann SD. Gudden's ventral tegmental nucleus is vital for memory: re-evaluating diencephalic inputs for amnesia. Brain. 2009 Sep;132(Pt 9):2372-84.
31. Ricardo JA. Hypothalamic pathways involved in metabolic regulatory functions, as identified by tracktracing methods. Adv. Metab. Disord. 1983;10:1-30.
32. Morest DK. Connexions of the dorsal tegmental nucleus in rat and rabbit. J. Anat. 1961 Apr;95:229-46.
33. Vertes RP, Fortin WJ, Crane AM. Projections of the median raphe nucleus in the rat. J. Comp. Neurol. 1999 May 17;407(4):555-82.
34. Berry RJA. Practical Anatomy by Richard J.A. Berry. 2nd. Edition. Melbourne: Robertson&Mullens. 1922: cilt 1, s. 120.
35. Carpenter MB, Strominger NL. Efferent fibers of the subthalamic nucleus in the monkey. A comparison of the efferent projections of the subthalamic nucleus, substantia nigra and globus pallidus. Am. J. Anat. 1967 Jul;121(1):41-72.
36. Naidich TP, Duvernoy HM, Delman BN, Sorensen AG, Kollias SS, Haacke EM. Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum. High-Field MRI: Surface Anatomy, Internal Structure, Vascularization and 3D Sectional Anatomy. Springer-Verlag/Wien. 2009.
37. Lee C, Young B, Sanders MF. The role of the supramammillary commissure in MR localization of the subthalamic nucleus. Stereotact. Funct. Neurosurg. 2006;84(5-6):193-204.
38. Dejerine J. Anatomie des centres nerveux. J. Rueff, Pans.1901; 2: 397404.
39. Jakob C. Das Menschenhirn. Eine Studie iiber den Aufbau und die Bedeutung seiner grauen Kerne und Rinde. J. F. Lehmann, Munich. Part I. 1911.
40. Jakob A. Die extrapyramidalen Erk-rankungen. Monographien aus dem Gesam- tgebiete der Neurologie und Psychiatrie, Berlin. 1923.
41. Foix C, Nicolesco J. Les noyaux gris centraux et la région mésenéphalo-sous- optique. Corps de Luys. Masson et Cie, Paris. 1925.
42. Kodama, S. Über die sogenannten Basalganglien. Schweizer Arch. f. Neur., u. Psychiat. 1926;18: 179-241, 19: 152-177.
43. Kodama S. Über die sogenannten Basalganglien. II. Pathologischanatomische Unter such-ungen mit Bezug auf die sogenannten Bassalganglien und ihre Adnexe. Schweizer Arch. f. Neur., u. Psychiat. 1928;23: 179-265.
44. Santha, K. Von. Zur Klinik und Anatomie des Hemiballismus. Arch. f. Psychiat. 1928;84: 664-678.
45. Rioch D. McK. Studies on the diencephalon of carnivora. II. Certain nuclear configurations and fiber connections of the subthalamus and midbrain of the dog and cat. J. Comp. Neur. 1929;49: 121-154.

46. Glees P, Wall PD. Fiber connections of the subthalamic region and the centro-median nucleus of the thalamus. Brain. 1946 Sep;69(3):195-208.
47. Papez JW, Bennett AE, Cash PT. Hemichorea (Hemiballismus); association with a pallidal lesion involving afferent and efferent connections of the subthalamic nucleus; curare therapy. Arch. Neur. Psychiat. 1942;47: 667- 676.
48. Gurdjian ES. The diencephalon of the albino rat. Studies on the brain of the rat. J. Comp. Neur. 1927; 43: 1-114.
49. Whittier JR, Mettler FA. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. I. Anatomy and fiber connections of the subthalamic nucleus of Luys. J. Comp. Neur. 1949;90: 281-318.
50. Edinger L, Wallenberg A. Untersuchungen über den Fornix und das Corpus mamillare. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1901-02; 35: 1-21.

63

Habenular Komissür

Emrah Çeltikçi, Ayhan Cömert

Giriş ve anatomi

Duygulanım, davranış, motivasyon, uzun süreli hafıza ve koku ile ilgili olan limbik sistemin komponentlerinden biri olan habenular komissür, posterior komissürün hemen üstünden her iki diensefalondaki habenular çekirdekleri birbirine bağlayan komissüral ak madde yoludur. Habenular komissürün fonksiyonu tam olarak bilinmese de habenular çekirdekler anksiyete, ağrı, ödül, stres ve uyku ile ilgili fonksiyonlara sahiptirler.[8] Pineal bez, posterior komissür, habenular trigon ve habenular komissür birlikte epitalamusu oluşturur.[6] Habenular komissür pineal bezin anterosuperiondan bezi kat ederek çok kısa bir seyir izler ve her iki habenular çekirdeği birbirine bağlarken başka dallar vermez. Histolojik çalışmalar göstermiştir ki komissurel fiberler çoğunlukla habenular çekirdeklerin medial yüzlerinden köken almaktadırlar.[1]

Fonksiyon

Habenular komissürün fonksiyonu ile ilgili elimizde yeterli kanıt ve veri yoktur. Habenular çekirdeklerin hasarında metabolizma ve endokrin bozukluklar izlense de komissürün hasarı ile ilgili herhangi bir klinik bulgu bilinmemektedir. Dejenerasyon ve fonksiyon çalışmaları yapılabilmesinde kısıtlayıcı olan faktör habenular komissürün pineal bez antero-superiorunda bezin içine girmesi ve hasar oluşturma esnasında bezin de hasarının kaçınılmaz olmasıdır.

Habenular komissürün fonksiyonlarının ön görülmesinde dejenerasyon çalışmaları yapılamadığından köken aldığı medial habenulanın fonksiyonları düşünülmüştür.[2-5,7] Medial habenula ödül ve bağımlılık ile ilgili bir çekirdek olduğundan habenular komissürün hasarının etkilerinin de bu şekilde olabileceği düşünülebilir. Ancak elimizde yeterli kanıta dayalı veri henüz bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Andres KH, von Düring M, Veh RW: Subnuclear organization of the rat habenular complexes. J. Comp. Neurol. 407: 130-150, 1999.
2. Bailey CDC, De Biasi M, Fletcher PJ, Lambe EK: The nicotinic acetylcholine receptor alpha5 subunit plays a key role in attention circuitry and accuracy. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 30: 9241-9252, 2010.
3. Fowler CD, Lu Q, Johnson PM, Marks MJ, Kenny PJ: Habenular α5 nicotinic receptor subunit signalling controls nicotine intake. Nature 471: 597-601, 2011.
4. Frahm S, Slimak MA, Ferrarese L, Santos-Torres J, Antolin-Fontes B, Auer S, Filkin S, Pons S, Fontaine J-F, Tsetlin V, Maskos U, Ibañez-Tallon I: Aversion to nicotine is regulated by the balanced activity of β4 and α5 nicotinic receptor subunits in the medial habenula. Neuron 70: 522-535, 2011.
5. Salas R, Cook KD, Bassetto L, De Biasi M: The alpha3 and beta4 nicotinic acetylcholine receptor subunits are necessary for nicotine-induced seizures and hypolocomotion in mice. Neuropharmacology 47: 401-407, 2004.
6. Standring S: Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 40th ed. Churchill-Livingstone, 2008
7. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, Schwarz J, Deshpande P, Labarca C, Whiteaker P, Marks MJ, Collins AC, Lester HA: Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. Science 306: 1029-1032, 2004.
8. Velasquez KM, Molfese DL, Salas R: The role of the habenula in drug addiction. Front. Hum. Neurosci. 8: 174, 2014.

64

Talamik Komissür

Abdulkerim Gökoğlu, Ayhan Cömert

Embriyoloji-anatomi

"İntertalamik Konneksus", "Adhezyo intertalamika" olarak da adlandırılan Massa İntermedia üçüncü ventrikülün orta hattını çaprazlayarak her iki talamus arasında bağlantı sağlayan anatomik yapılardır.

Talamusun medial yüzeyinde yer alırlar foramen Monro ve anterior komisürrün posteriorunda; posterior komissür ve habenular komissürlerin önünde yer alırlar. Massa intermedia üçüncü ventrikülün üst yarısına doğru yönelir ve talamusların birbirine bakan her iki yüzeyini birleştirirler. Forniksin kolonları üçüncü ventrikülün yan duvarında foramen Monro'nun altında birer çıkıntı oluştururlar ve aşağı doğru ilerleyerek üçüncü ventrikülün tabanında kaybolurlar.[1-8] Morfolojisi, ilişkileri, lokasyonu ve büyüklükleri hakkında çok iyi tanımlanmış bilgiler olsa da massa intermedianın santral sinir sistemi için rolü çok net değildir.[9]

Beyinin embriyonik gelişimi anteroposterior (kraniokaudal) ve dorsoventral (mediolateral) eksenlerde olur. Beyinin embriyonik gelişimin moleküler düzenlenmesinde önemli HOX genleri arka beyinde anteroposterior eksende gelişimi ve rhombomere özelliklerini belirlemektedir.[10] Anteroposterior eksende homeodomain gelişim paterni ile ilgili ön beyin ve orta beyinde diğer transkripisyon faktörleri ise LIM1 ve OTX2 olarak adlandırılmıştır. Bu genler erken gastrulasyon döneminde üretilir ve epiblastın tüm kranial kısmının özelleşmesinde katkıda bulunurlar. Diğer iki organizasyon merkezi, anterior nöral sırt ve rhombensefalik istmusun salgıladığı, fibroblast büyüme faktörü 8 (FGF8) salgılayan, ön beyin ve orta beyin alanları için için indükleyici sinyal olarak hizmet eder.

Bu büyüme faktörüne yanıt olarak, ön beyin kranial ucu, telensefalonun gelişimini düzenleyen FOXG1'i eksprese ederken; istmus ise orta beyin çatısındaki kabarıklıklara ve serebelluma özgün yapısını sağlayan genleri eskprese eder. Prekorda plak l ve notokorddan salgılanan SHH ön beyin ve orta beyin kısımlarının ventralizasyonunu sağlar. Nöral olmayan ektodermden salgılanan kemik morfogenetik protein 4 ve morfogenetik protein 7 dorsalize edici genlerin ekspresyonunu indüklerler.[10]

Genellikle gestasyonun normal olarak ondördüncü haftasında füzyon yaparlar.[11,12] Talamik orta çekirdekçikleriyle; çekirdek birleşmeleri ve massa intermedia gelişimsel süreçleri arasında yakın bir ilişki vardır,[13] talamik çekirdekçikleri birleştiren komissürel fiber sistemleri içerirler.[14]

Görüntüleme çalışmaları esnasında bireylerin yaklaşık %75'inde görülebilirler ve foramen Monro'nun yaklaşık 2,5 ile 6 mm (ortalama 3,9) arkasında bulunurlar. Cinsiyet faktörünün değerlendirildiği anatomik çalışmalarda bayan cinsiyette boyutlarının daha büyük olabildikleri gösterilmiştir.[9,14]

Cerrahi yaklaşımlar:

Massa intermedia lokasyonu ve büyüklüğündeki çeşitlilikler üçüncü ventrikül ve pineal bölgeye yönelik mikroşirürjikal ve endoskopik cerrahi yaklaşımlar açısından büyük önem taşımaktadır.[14] Nöroşirürji kadar massa intermedianın morfolojisi, boyutları ve pozisyonu nöroanatomi ve nöroradyoloji açısından da önemlidir.[14,15] Yapılacak cerrahi girişimin seçimi; cerrahi planlama açısından çok önemli olan bu parametreler özellikle endoskopik üçüncü ventrikül girişimleri açısından ayrı bir önem taşır.[16]

Üçüncü ventrikül tümörlerinin sınıflamasında anatomik landmark olarak da kullanılmaktadır, özellikle pineal bölge tümörlerinde massa intermedia boyut ve yerleşiminin tümörle ilişkilerini göz önünde bulundurularak endoskopik girşimler için burr hole en iyi lokasyonu ve sayları tanımlanmıştır.[16-18]

Morgenstern ve arkadaşları ciddi ventrikülomegalili, massa intermedianın küçük olduğu ve tümörün massa intermedianın anteriorunda yer aldığı durumlarda üçüncü ventrikül ve pineal bölge girişimlerinde tek burr holle endoskopik girişimin daha uygun olduğunu önermişlerdir.[17]

Cavallo ve arkadaşları üçüncü ventriküle yönelik genişletilmiş endospik endonasal yaklaşımlarda yine massa intermediayı referans anatomik landmark olarak tanımlamışlardır.[19]

Roth ve arkadaşları üçüncü ventrikül posteriorun yerleşimli tümörlerin kombine rijit veya fleksible endoskopik girişimler içinde massa intermediayı referans landmark olarak tanımlamışlardır.[20]

Serebral korteksi aşağı katetederek yapılan diseksiyonlarda kallozotomi sonrasında ventriküller superiordan açılır ve forniksler laterale rekrakte edildiğinde üçüncü ventrikül anterior komissür ve foramen monro posteriorunda üçüncü ventrikül anterior duvarını orta hattan görülecek şekilde ortaya konulur. Epitalamik komissür olarak ta adlandırılan posterior komissür serebral akuaduktusun hemen üzerinde üçüncü ventrikülün posterior kısmında yer alan pineal bezin hemen anteriorun, üçüncü ventrikülü çaprazlıyor şeklindeki görüntüsüyle ortaya konulur.[15] Komissürel yapılar değerlendirildiğinde duplike veya diğer adıyla "sekonder massa intermedia"nın üçüncü ventrikülün ortasında her iki talamusu biribirine bağladığı bildirilmiştir.[15] "Sekonder massa intermedia"dan ayırdedilmesi gereken diğer komissüral lifler vardır. Bunlar habenular, anterior ve posterior komissürlerdir.[18]

Anterior komissürler talamusun anteroposterior sınırında yer alır; forniksi post ve pre-komissüral kısımlarına ayırır. Anterior komissür temporal ve oksipital lobları birbirine bağlar ve bazal ön beyini biribirine bağlarken talamusla hiçbir bağlantısı yoktur.[19]

Posterior komissür ise posterior üçüncü ventrikülde pineal glandın hemen önünde inferior pineal laminada yerleşir; superior kollikülus ve fronto temporo-oksipitopontin bölgeyi biribirine bağlarken talamusla bağlantısı yoktur.[21,23]

Habenula komissür diğerlerinde daha ince yapıdadır dorsomedial talamus komşuluğunda posterior komissürün hemen superiorunda; pineal glandın anteriorunda her iki habenulaları birbirine bağlar.[24]

Massa intermedianın anatomik farklılıkları ve birlikte görüldüğü durumlar:

Massa intermedia boyutlarında artma Chiari tip II malformasyonu, L1 syndrome with X-linked hidrosefali ve 6q terminal delesyon sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bir santimetreden büyük kalınlıklara ulaşabildiği gösterilmiştir.[25]

Massa intermedia yokluğu manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında normal popülasyonda % 2,3-22,3 aralığında bildirilmiştir. Trezsniak ve arkadaşları bu büyük farklılığın çalışmalarda uygulanan metodoloji farklılıklarından kaynaklandığını bildirmişlerdir.[26-28]

Massa intermedia yokluğu erken gestasyon döneminde çevre beyin dokusunun (özellikle talamus) epilepsi için diğer gelişimsel risk faktörleri ilişkili olabilir; ayrıca massa intermedia yokluğu konjenital veya yaşa bağımlı olabilir.[29] Genişlemiş üçüncü ventrikülü, massa intermedia yokluğunu da içeren orta hat serebral anomalilleri ve şizofreni arasında bağlantılar olduğu literatürde bildirilmiştir.[11,30,31] Bu durum orta hat nöral yolakların bozulmasıyla da açıklanabilir.[30,31] Massa intermedianın yokluğu cinsiyet faktörü açısından değerlendirildiğinde daha sıklıkla erkeklerde gözlenir.[14] Yaşlılarda beyin atrofisi ve psikiyatrik hastalıklarda yokluğunun ilişkili olduğu bildirilmiştir.[15] Yokluğunda hipofizer duplikasyon sendromu ve şizofreni ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir.[14,25]

Chiari sendromlu olgularda massa intermedianın daha büyük olduğu da bildirilmiştir.[32] Hidrosefalili olgularda nedeniyle massa intermedia yırtılması da yine literatürde bildirlmiştir.[33] Massa intermedia duplikasyonunun saptandığı olgular nadir görülen durumlardandır; fasial dismorfik bulgularla karakterize Toddler sendromu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[25] Malobabic ve arkadaşları 50 insan beyninin değerlendirildiği otopsi çalışmalarında sadece bir hastada duplikasyon bildirmiştir.[34] Tubbs ve arkadaşları Dandy-Walker varyantı sendromik bir olguyu manyetik rezonans görüntüleme sonuçları ile değerlendirdiklerinde duplike massa intermedianın varlığını bildirmişlerdir.[35]

Medial temporal lob epilepsilerinde sonuç olarak massa intermedianin daha kısa olması istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ve özellikle hipokampus nörolojik gelişimsel anomalileriyle korele olduğu bildirilmiştir.[12,28] Massa intermedianın yok olan hastalarda nöropsikolojik testlerde de daha kötü performans sonuçları bildirilmiştir.[28] Nörolojik gelişimsel anomalilerle ilişkili olabilen massa intermedia anomalilerinin medial temporal lob epilepsisi ilişkisinin klinik olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.

Genişlemiş cavum septum pellisidum gibi nörolojik gelişimsel anomalilerle eş zamanlı anomalilerin varlığı massa intermedia anomalilerinden ziyade diğer anomalilerle birlikte olması diğer epilepsi subtipleriyle görülme sıklığının açıklanmasına katkıda bulunabilir.[28]

Akuadukt stenozu olan hidrosefali olgularıda massa intermedianın daha küçük olduğunu foramen monro posterior dudağının arkasında üçüncü ventrikülü orta noktada çaprazladığı bildirilmiştir.[36]

Davie ve arkadaşları pnömogramlarla yaptıkları çalışmada kortikal trofilil simetrik ventriküler dilatasyonları hastalarda massa intermedia lateral görüntülemelerde ortalama alan hesaplamalarında anlamlı azalma ve açıda azalma bildirmişlerdir.[36]

Şen ve arkadaşları anteroposterior ve vertikal çaplarının bayanlarda daha büyük olduğunu transverse çaplarının ise erkeklerde daha büyük olduğunu, artan yaşla birlikte transverse uzunluğun arttığını ve anteroposterior ve vertikal uzunlukların azaldığını bildirmişlerdir fakat liateratürde bu parametelerin yaş, cinsiyetten bağımsız olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur, daha fazla çalışmaların yapılması gerektiği de bildirilmiştir.[14,37] Difüzyon tensor görüntülemelerde massa intermedia stria medullaris fiberleri gösterilmiştir ve limbik fonksiyonlarla ilişkilerinin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmaların gerekliliği de vurgulanmıştır.[33]

KAYNAKLAR

1. Apuzzo MLJ, Giannotta SL: Transcallosal interforniceal approach. In Apuzzo MLJ (ed), Surgery of the Third Ventricle. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987:354-379
2. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL Jr, Lenkey C, Mitchell RJ: Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. J Neurosurg 54:151 169, 1981
3. Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the supraclinoid portion of the internal carotid artery. J Neurosurg 55:560 574, 1981
4. Hirsch JF, Zouaoui A, Renier D, Pierre Kahn A: A new surgical approach to the third ventricle with interruption of the striothalamic vein. Acta Neurochir (Wien) 47:135 147, 1979
5. Lavyne MH, Patterson RH Jr: Subchoroidal trans-velum interpositum approach to mid-third ventricular tumors. Neurosurgery 12:86-94, 1983
6. Narabayashi H, Nagao T, Saito Y, Yoshida M, Nagahara M: Stereotactic amygdalotomy for behavior disorders. Arch Neurol 9:1-16, 1983
7. Ono M, Rhoton AL, Peace D, Rodriguez RJ: Microsurgical anatomy of the deep venous system of the brain. Neurosurgery 15:621-657, 1984
8. Aşkın Şeke r1, Fatih Bayrak lı1, Yaşar Bayri1, Albert L. Rhoton Jr2 Üçüncü Ventrikülün Anatomisi Turk Noroşir Derg 2014, Cilt: 24, Ek Sayı: 2, 9-25
9. Allen LS, Gorski RA. Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. J Comp Neurol 1991;312:97 104.
10. Sadler TW Lanman's Medical embriology 12 th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 18:287-320, 2012
11. Snyder PJ, Bogerts B, Wu H, Bilder RM, Deoras KS, Lieberman JA. Absence of the adhesio interthalamica as a marker of early developmental neuropathology in schizophrenia: An MRI and postmortem histologic study. J Neuroimaging 1998;8:159 63.
12. Trzesniak C, Linares IM, Coimbra ÉR, Júnior AV, Velasco TR, Santos AC, Hallak JE, Sakamoto AC, Busatto GF, Crippa JA. Adhesio interthalamica and cavum septum pellucidum in mesial temporal lobe epilepsy Brain Imaging Behav. 2016 Sep;10(3):849-56. doi: 10.1007/s11682-015-9461-x.
13. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The Human Central Nervous System. New York: Springer Verlag; 2005
14. Sen F, Ulubay H, Ozeksı P, Sargon MF, Tascioglu AB Morphometric measruements of the thalamus and interthalamic adhesion by MR imaging. Neuroanatomy 2005;4:10-12
15. Baydin S, Gungor A, Baran O, Tanriover N, Rhoton AL. The double massa intermedia. Surg Neurol Int. 2016 Mar 29;7:30. doi: 10.4103/2152-7806.179383. eCollection 2016
16. Robinson S, Cohen AR. The role of neuroendoscopy in the treatment of pineal region tumors. Surg Neurol 1997;48:360 5.
17. Morgenstern PF, Osbun N, Schwartz TH, Greenfield JP, Tsiouris AJ, Souweidane MM. Pineal region tumors: An optimal approach for simultaneous
18. Souweidane MM, Sandberg DI, Bilsky MH, Gutin PH. Endoscopic biopsy for tumors of the third ventricle. Pediatr Neurosurg 2000;33:132 7.
19. Cavallo LM, Di Somma A, de Notaris M, Prats Galino A, Aydin S, Catapano G, et al. Extended endoscopic endonasal approach to the third ventricle: Multimodal anatomical study with surgical implications. World Neurosurg 2015;84:267 78.
20. Roth J, Constantini S. Combined rigid and flexible endoscopy for tumors in the posterior third ventricle. J Neurosurg 2015;122:1341 6.
21. Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: Anatomy, development, and malformation. Neuroradiology 2010;52:447 77.
22. Peltier J, Verclytte S, Delmaire C, Pruvo JP, Havet E, Le Gars D. Microsurgical anatomy of the anterior commissure: Correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking and clinical relevance. Neurosurgery 2011;69:ons241 6.
23. Ozdemir NG. The anatomy of the posterior commissure. Turk Neurosurg 2015;25:837 43.
24. Kim JW, Naidich TP, Ely BA, Yacoub E, De Martino F, Fowkes ME, et al. Human habenula segmentation using myelin content. Neuroimage 2016;130:145 56
25. Whitehead MT1. Thalamic Massa Intermedia Duplication in a Dysmorphic 14 month-old Toddler. J Radiol Case Rep. 2015 Jun 30;9(6):1-5
26. Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S. Y., Nakamura, K., Tanino, R., Kawasaki, Y., et al. (2008). Prevalence and length of the adhesio interthalamica in schizophrenia spectrum disorders. Psychiatry Research: Neuroimaging, 164(1), 90-94.
27. Nopoulos, P. C., Rideout, D., Crespo-Facorro, B., & Andreasen, N. C. (2001). Sex differences in the absence of massa intermedia in patients with schizophrenia versus healthy controls. Schizophrenia Research, 48(2-3), 177-185.
28. Trzesniak, C., Kempton, M. J., Busatto, G. F., Oliveira, I. R., Galvão-de Almeida, A., Kambeitz, J., et al. (2011a). Adhesio interthalamica alterations in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 35(4), 877-886.
29. Procopio, M., Marriott, P. K., & Williams, P. (1997). Season of birth: aetiological implications for epilepsy. Seizure, 6(2), 99-105.
30. Ceyhan M, Adapinar B, Aksaray G, Ozdemir F, Colak E. Absence and size of massa intermedia in patients with schizophrenia and bipolar disorder. Acta Neuropsychiatr 2008;20:193 8.
31. de Souza Crippa JA, Zuardi AW, Busatto GF, Sanches RF, Santos AC, Araújo D, et al. Cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica in schizophrenia: An MRI study. Eur Psychiatry 2006;21:291 9.
32. Winn RH. Youmans Neurological Surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2011.
33. Kochanski RB1, Dawe R2, Kocak M3, Sani S4. Identification of Stria Medullaris Fibers in the Massa Intermedia Using Diffusion Tensor Imaging. World Neurosurg. 2018 Feb 1. pii: S1878-8750(18)30109-8. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.066. [Epub ahead of print]
34. Malobabic S, Puskas L, Blagotic M. Size and position of the human adhaesio interthalamica. Gegenbaurs Morphol Jahrb 1987;133:175 80
35. Tubbs RS, Smyth MD, Oakes WJ, Blount JP. Duplication of the massa intermedia in a child. Pediatr Neurosurg 2004;40:42 3.
36. Davie JC, Baldwin M Radiographic-Anatomical Study of the Massa Intermedia J Neurosurg 26:5:483-487, 1967
37. Mohammadi MR, Hosseini SH, Golalipour MJ. Morphometric measurements of the thalamus and interthalamic adhesion by MRI in the South-East of the Caspian Sea border. Neurosciences (Riyadh). 2008 Jul;13(3):272-5

65

Broca'nın Diagonal Bandının Nukleusu

Ali Karadağ

Bazal önbeyin

Bazal önbeyin, magnosellular bazal çekirdek, medial septum, Broca'nın diagonal bandının ventral kolu ve Broca'nın diagonal bandının horizonal çekirdeği tarafından oluşturulan yapı olarak tanımlanmıştır. Bu serebral alanların, kolinerjik nöronlar içerdiği ve median rapheden 5HT aracılı innervasyona sahip oldukları literatürde pekçok araştırma ile gösterilmiştir.[1,2] Medial septum ve Broca'nın diagonal bandının ventral kolu, hipokampus ve medial kortekse uzanım gösterir. Magnosellular bazal çekirdek öncelikle amigdala, dorsolateral frontal korteks ve parietal kortekse projekte olur. Broca'nın diagonal bandının horizontal kolu lateral kortekse, olfaktör bulba, medial prefrontal kortekse, orbital frontal kortekste ve vizüel kortekse kolinerjik uyarı gönderir.[3] Literatürdeki başka bir çalışmaya göre, aynı beyin bölgelerindeki çift etiketleme deneyleri, 5HT terminalleri tarafından yapılan, simetrik ve asimetrik sinaptik temasları göstermiş; reseptörlerini ifade ettiği ve hipokampüsü innerve ettiği bilinen, 5 HT2 A parvalbümin içeren GABAerjik nöronları tarif etmiştir. Bu bilgi çemberi, muhtemelen hatırlama işlevleri için önemli olduğu düşünülen hipokampal elektroensefalografi üzerindeki median raphenin bilinen eşitsizleştirici etkileriyle ilgilidir.[4]

Lateral septumun dorsal bölümünde, daha önce dopamin terminalleri için tarif edildiği gibi sepet benzeri, perisellüler dizilimler gözlemlenmiştir. Buna karşılık, Broca diagonal bandının gelişmekte olan yatay parçasında, bifazik temporal paterni izleyen 5HT varikozitelerin sinaptik insidansı: doğumdan sonra kademeli olarak arttı, ikinci doğum haftasının sonunda 43 persantile ve ertesi hafta belirgin bir şekilde gerileyip ve yüzde 46 değerine yükselerek yetişkin değerine ulaşmıştır. Doğum sonrası tüm yaşlarda çoğunlukla dendritik şaftlı simetrik ve asimetrik temaslar saptanmıştır.[5]

Bildiğimiz kadarıyla, 5HT çekirdeği korteks projeksiyonu yapan kolinerjik nöronların fonksiyonunu modüle edebileceği belirtilmiş, nukleus bazalisin 5HT innervasyonunu karakterize etmeye çalışan ultrastrüktürel çalışmalarla ortaya konmuştur.[6]

Broca'nın diagonal bandı

Pars septalis rhinencephali rhinencephalonun ikinci bölümüdür. Bu bölgeye dahil olan oluşumlar; Hayvanlarda daha gelişmiş bir varyasyon gösteren genu corporis callosinin altında yer alan area subcallosa ile gelişmişlik olarak yine hayvanlarda daha belirgin olan gyrus paraterminalis ve ventraldeki parça olan gyrus diagonalis (Broca'nın diagonal bandı) ile son olarak corpus callosumdan fornixe uzanarak ventriculus lateralisleri birbirinden ayıran septum pellucidum'dur.[7] Broca'nın diagonal bandı medial septal-diagonal bandı ve hipokampal fonksiyonun önemli bir modülatörüdür. Bu yapı, kolinerjik, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlardan gelen projeksiyonlarla hipokampüsü etkiler. Broca'nın diagonal bandı nöronlarının lezyonları veya inaktivasyonu hipokampusa bağımlı öğrenme ve hafıza şekillerini etkiler. Hipokampal aktiviteyi modüle etmenin yanı sıra, Broca'nın diagonal bandı, GABAerjik nöronları diğer Broca'nın diagonal band nöronlarını da etkiler. Hem seçici hem de GABAerjik Broca'nın diagonal band nöronları GABAerjik afferentlere sahiptir ve GABAerjik terminallerinden girdi alır. Septohipokokampal yol, kolinerjik, GABAerjik ve glutamaterjik projeksiyonlar içerir ve öğrenme, bellek ve hipokampal teta ritminde belirgin bir role sahiptir. Broca'nın medial septum diagonal bandındaki, GABAerjik ve kolinerjik nöronlar, uzaysal hafızayla ilişkilendirilmiş ancak bu iki nöronal popülasyon arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır [8].

Medial septal-diagonal band kompleksinin afferenleri

Hipokampusa ve entorhinal kortekse doğru projeksiyonlar, medial septal nükleustan ve diagonal bandın çekirdeğinden kaynaklanır. Bu projeksiyonları oluşturan fiberlar üç farklı rotayı izlemektedir. Çoğunluğu fornix-fimbria sisteminden geçerken, daha küçük bölümler singuluma girer veya medial önbeyin demeti ve daha sonra amigdaloid kompleks 24 aracılığıyla ventral bir yörüngede yol alırlar. Hipokampus projeksiyonu esas olarak dentat girus ve Ammon hornuna bitişik bölgede son bulur. Medial septal nükleus ve diagonal bandın çekirdeği çok sayıda kolinerjik element içerir ve hipokampal oluşumda bulunan sayısız kolinerjik liflerin, bu nöronlardan kaynaklandığını göstermiştir, Bununla birlikte, septumun ve diagonal band kompleksinin hipokampal ve parahipokampal kortekslere olan uzanımı, kısmen kolinerjiktir ve aralarında GABA ve substans P'de olmak üzere birkaç başka nörotransmitter içeren septal nöronlar da bu projeksiyona katkıda bulunur.

Broca'nın diagonal bandının sistemik hastalıklarla olan ilişkisi

Literatürde verilen pekçok bilgiye dayanarak, supraoptik nöronlara GABA aracılı uyarıların Broca'nın diagonal bandından geçerek, akut hipertansiyonun sinyal periyotlarını harekete geçirmesini ve vazopressin nöronlarının uyarılmasını engelleyen bir baroreseptör refleksinin bir parçası olduğu hipotezini desteklemektedir.[9] Benzer veriler, nörotensin gibi maddelerin ventral tegmental bölgede Broca diagonal bandındaki dopamin salınımını arttırarak hipotermi ürettiğini de iddia etmektedir.[10]

Broca diagonal bandının psikiyatrideki yeri

Vasküler demans hastalarında metabolik değişikliklerin supraoptik, infundibular, tuberomamillar, medial mamillar çekirdek, Broca diagonal bandı ve Meynert'in bazal çekirdeğinde herhangi bir değişiklik oluşup oluşmayacağı çeşitli yayınlarda incelenmiştir.[11] Alzheimer hastalığında Broca diagonal bandının vertikal parçasında artmış nöronal metabolik aktivite ve östrojen reseptörlerinin cinsiyete ve yaş ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalığın sonucunda ortaya çıkan demansta medial septum, Broca'nın diagonal bandı, Meynert'in nükleus bazalisi, bazal ön beyin kolinerjik sistemindeki nöron kaybı neokorteksi ve hipokampusu etkilenir. Mikroskobik incelemede ise yaygın sinir hücresi kaybı vardır. Anterior talamik ve septal çekirdekler, diagonal Broca bandı, amigdala ve monoaminerjik beyinsapı alanları da kayba uğrar. Serebral kortekste, hücre kaybı temel olarak büyük piramidal nöronları etkiler.[12] Bir başka hastalık olan ve çocukluk döneminde görülen en önemli sosyal sorunlardan biri olan otizmdir. Öğrenme ile ilgili bu sistemde yer alan Broca'nın septal diagonal bandında çok sayıda büyük nöron, otizmli çocukların beynini otizmli erişkinlerden ayırt eder.[13]

Broca'nın diagonal bandının enformasyonu, biyolojik, anatomik, kimyasal bağlamları ve hayvan deneyleri

Sıçanlarda medial septum ve Broca'nın diagonal bandı üzerinde gerçekleştirilen bir elektron mikroskop çalışması, 5HT immünreaktif akson varikoziteleri ile kolloidal altın partikülleri ile konjuge edilmiş buğday tohumu aglütinasyon peroksidazın hipokampusundan aksonal retrograd etkili nöronların somadendritleri arasında simetrik sinaptik temasları göstermiştir.[14]

Dinopoulos ve ark. postnatal gelişimlerine vurgu yaparken, sıçan lateral ve medial septumunda ve Broca diagonal bandındaki 5HT innervasyonunun ultrastrüktürel özelliklerini incelemek için 5HT immünositokimyasını kullanmıştır. Tekli ince kesitlerde 5HT varikozitelerini gözlemlemiş, ancak doğumdan erişkin yaşlara kadar çeşitli doğum sonrası yaşlardaki tüm varikozitelere sinaptik insidans ekstrapolasyonuna dikkat çekmiştir. Lateral septumda, yaşa bakılmaksızın, neredeyse tüm 5HT akson varikozitelerinin çoğunlukla somata ve proksimal dendritler ile simetrik sinapslar oluşturduğunu gösterdiler.[5]

Entorhinal korteks, medial septal-diagonal bant kompleksinden kısmen kolinerjik projeksiyon alır.[15] Koku alma tüberkülü ve substantia innominatanın bitişik kısımları ve diagonal bandın çekirdeği, Calleja adaları olarak bilinen küçük nöronların parçacıklarını içerir. Bu adalar, terminal ve vomeronazal sinir liflerini teslim alır. Sıçanlarda, Calleja adası, östrojen ve LHRH üreten hücreler için reseptörler içerir ve bu nedenle reprodüktif fonksiyonlara dahil olması beklenir.[16]

Serebral doku üzerine basit fibroblast büyüme faktörü uygulanan başka bir çalışmada, bu faktörün hem genç hem de yaşlı farelerde, aksonlarının transeksiyonundan sonra Broca'nın medial septumunda ve diagonal bandındaki kolinerjik nöronların ölümünü azalttığı saptanmıştır.[17] Galanin ve lüteinleştirici hormon salgılama hormon nöronlarının belirgin şekilde farklı bir morfolojiye sahip olmalarına rağmen, Broca'nın çapraz bandında, medial preoptik bölgede, lamina terminalisin organun vaskulozumu yakınındaki bölgede galanin immünreaktif perikarya alt grubunun, LHRH nöronlarına benzer morfolojik özellikleri vardır.[18] Ayrıca östrojen replasmanı sonrası Broca diagonal bandının dikey kolunda mRNA düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.[19] Görsel ayrım ilişkili Broca'nın diagonal bandının septum ve dikey kolunun çekirdeğinin eksitotoksik etkileri: singulat korteksteki performans ve kolin asetiltransferaz aktivitesi arasındaki ilişki şeklinde tanımlanmıştır.[20] Bu bölümler eşleştirilip ve analiz için dört rostrokaudal gruba ayrılmıştır: Broca'nın diagonal bandının dikey kolu, lamina terminalisin rostral preoptik alan/organ vaskülozumu, medial preoptik bölge ve suprakiazmatik/anterior hipotalamik bölge.[21]

Medial preoptik bölge ve Broca'nın diagonal bandında, LHRH ilişkili nöronların alt grubunda, erkek sıçanlara kıyasla, galanin 4-5 kat daha yüksek bir oranda eksprese edilir ve östradiolün (E2) LHRH nöronları içerisinde galanin geninin tanımlanmasında önemli bir rol oynadığını düşündürür.[22] Ratlarda tansiyon değişiklikleri sırasında Broca çapraz bandı üzerindeki norepinefrinin hücre dışı konsantrasyonlarını ölçmek için, pekçok yayın ve araştırmada da kullanılan in vivo mikrodializ yöntemi kullanılır.[23] Ventromedial hipotalamik alan, medial ve lateral preoptik alan, Broca diagonal bandının çekirdeği, ventral tegmental alan ve bazı kortikal alanlarda cinsiyete göre değişen anlamlı farklılıklar bulundu.[24] Her iki formdaki glutamik asit dekarboksilaz (GAD65 ve GAD67) için GABAerjik nöronal aktivite ve mRNA seviyeleri, öğleden sonraki proestrus sırasında Broca'nın diagonal bandı üzerinden azaltılır.[25] Broca diagonal bandının arteryal basınç (AP) ve kalp atış hızı (HR) üzerindeki L-glutamat stimülasyonunun etkisini araştırmak için, paraliziye uğramış ve havalandırılan farelerde alfakloralosinestezi kullanılarak çeşitli deneyler yapılmıştır.[26]

Üretan-anestezi yapılmış sıçanların hipokampal formasyonundan kaydedilen teta saha aktivitesinin uzun dizilerinin öncelikle Broca diagonal bandının medial septum/dikey uzantısından kaynaklanan kolinerjik afferentlere bağımlı olduğu düşünülmektedir. Teta dalgaları, hipokampüs aktivitesi ile yakından ilişkili, normal erişkinlerde uykunun çeşitli safhalarında görülen ve yüksek genlikli dalgalardır. Hipokampal teta oluşumları, Broca'nın medial septum/diagonal bandından kaynaklanan

ekstrinsik uyarılardan gelir veya hiperpolarizasyon-aktive edilmiş ve siklik nükleotid-kapılı seçici olmayan katyon kanalları yoluyla yatay hücre-internöron ara bağlantılarıyla ortaya çıkabilir.[27] Ayrıca singulat korteks ve septum gibi diğer bazı beyin bölgelerinden de görülebilmektedir. Yavaş teta (4-7 Hz) ve hızlı teta (7-9 Hz) olmak üzere iki bileşenli dalgalardır, Bu farklı etkili iki dalga oluşumunda farklı nöronal yolakların etkili olduğunu bilinmektedir. Hipokampüs ve singulat kortekste daha fazla gözlenen yavaş teta aktivitesinin medial septum ve Broca diagonal bandında bulunan kolinerjik liflerle yönetildiği düşünülmektedir.[28,29] Olfakt bulb lizatları ve ona ait bazal önbeyin alanının afferenti, Broca diagonal bandının yatay uzantısı, 24 saat sonra elde edilen, IL-1 beta, IL10 ve sinir büyüme faktörü (NGF) ekspresyonu için analiz edildi.[30] Broca'nın diagonal bandını anterior hipotalamusa kadar kapsayan koronal kesitler, koyun GnRH'sini tamamlayan 35S etiketli bir oligonükleotit probu kullanılarak hücresel in situ hibridizasyon yöntemiyle işlenmiştir.[31] GnRH nöronları, Broca diagonal band seviyesinden mamiller cisimlere kadar olan 60 mikronluk koronal kesitlerde lokalize edilmiştir.[32] Tüberomamiller çekirdeğin histamin içeren nöronları, hipokampusa projekte olan ve hipokampal teta ritmini ve ilişkili öğrenme ve hafıza işlevlerini sürdüren medial septum/diagonal bandın kolinerjik ve GABAerjik nukleuslarını yoğun bir şekilde innerve eder.[33]

Allopregnanolonun de novo biyosentezinin engellenmesi, etanolün, Broca ve hipokampal piramidal nöronlarının medial septum/diagonal bandında etanol ile indüklenen spontan aktivitenin baskılanması çeklindeki etkilerini değiştirir.[34] Medial septumun nöronları ve Broca diagonal bandı üzerindeki noradrenalinin fizyolojik ve farmakolojik etkileri, in vitro sıçan beyin kesit preparatları kullanılarak ekstraselüler, intraselüler ve tam hücre yama kayıtları incelendi.[35] Broca ve lateral ve medial septumun diagonal bandına P implantasyonu, serum FSH'sını arttırmada ve azaltmada etkili iken, bu alanlara E2 implantasyonu etkisizdi. Bu gözlemler, Broca diagonal bandının yatay uzantısında V1 ve V2 reseptörleri vasıtasıyla vazopressin diferansiyel modülasyonunu göstermektedir.[36,37]

Broca'nın (DBB) bazal önbeyin çekirdeğinin diagonal bandından ayrışmış sıçan nöronlarına galanin uygulanması, hücrelerin çoğunda voltaj aktive akımlarında bir düşüşe neden olmuştur.[38] LHRH ve galanin immün reaktivitesi, medial bazal hipotalamusta, medial preoptik bölgede ve Broca diagonal bandında saptandı.

Özellikle, Broca diagonal bandı (dikey ve yatay kollar), CRHR1 immünreaktivitesi ve kolin asetiltransferaz immünreaktivitesinin yüksek oranda kolokalizasyonunu göstermiştir.[39] Broca'nın diagonal bandında ChAT ve AChE'ye özgü rostrokaudal gradyanlar keşfedilmiştir.[40]

Tedavide Broca'nın diagonal bandının yeri

Yapılan çalışmalara göre, Broca'nın diagonal bandına 10 dakika boyunca elektriksel stimülasyon uygulanması, supraoptik çekirdeğin GABA çıkışında iki kat artış sağlamıştır.

Ayrıca bu alan sıçanların yatay kolunda, ayrışmış nöronlar üzerindeki vasopresinin aksiyonları tüm hücre yama tekniği kullanılarak incelenmiştir.[9,37] Brocanın medial septum/diagonal bandının parvalbüminin nöronlarının median raphe serotonerjik inervasyonu: Broca'nın hipokampal EEG desenkronizasyonunda olası tutulumu söz konusudur. Nörotensin benzeri immünreaktif liflerin, sıçanların Broca diagonal bandının anterior koku çekirdeği, dolaylı immünofloresans yöntemi kullanılarak deneysel olarak aydınlatılmıştır.[4,41]

KAYNAKLAR

1. E. Azmitia, P. Gannon, The ultrastructural localization of serotonin immunoreactivity in myelinated and unmyelinated axons within the medial forebrain bundle of rat and monkey, J Neurosci 3(10) (1983) 2083-90.
2. R.Y. Moore, A.E. Halaris, Hippocampal innervation by serotonin neurons of the midbrain raphe in the rat, J Comp Neurol 164(2) (1975) 171-83.
3. D.L. Johnson, R.P. Kesner, The effects of lesions of the entorhinal cortex and the horizontal nucleus of the diagonal band of broca upon performance of a spatial location recognition task, Behav Brain Res 61(1) (1994) 1-8.
4. C. Leranth, R.P. Vertes, Median raphe serotonergic innervation of medial septum/diagonal band of broca (MSDB) parvalbumin-containing neurons: possible involvement of the MSDB in the desynchronization of the hippocampal EEG, J Comp Neurol 410(4) (1999) 586-98.
5. A. Dinopoulos, I. Dori, J.G. Parnavelas, The serotonin innervation of the basal forebrain shows a transient phase during development, Brain Res Dev Brain Res 99(1) (1997) 38-52.
6. J.F. Smiley, M. Subramanian, M.M. Mesulam, Monoaminergic-cholinergic interactions in the primate basal forebrain, Neuroscience 93(3) (1999) 817-29.
7. N. Dursun, Veteriner Anatomi, Medisan Kitapevi, Ankara, (2000).
8. J.J. Roland, A.L. Stewart, K.L. Janke, M.R. Gielow, J.A. Kostek, L.M. Savage, R.J. Servatius, K.C. Pang, Medial septum-diagonal band of Broca (MSDB) GABAergic regulation of hippocampal acetylcholine efflux is dependent on cognitive demands, J Neurosci 34(2) (2014) 506-14.
9. D.L. Voisin, C. Chapman, D.A. Poulain, A.E. Herbison, Extracellular GABA concentrations in rat supraoptic nucleus during lactation and following haemodynamic changes: an in vivo microdialysis study, Neuroscience 63(2) (1994) 547-58.
10. P.W. Kalivas, C.B. Nemeroff, J.S. Miller, A.J. Prange, Jr., Microinjection of neurotensin into the ventral tegmental area produces hypothermia: evaluation of dopaminergic mediation, Brain Res 326(2) (1985) 219-27.
11. T.A. Ishunina, W. Kamphorst, D.F. Swaab, Metabolic alterations in the hypothalamus and basal forebrain in vascular dementia, J Neuropathol Exp Neurol 63(12) (2004) 1243-54.
12. T.A. Ishunina, D.F. Swaab, Increased neuronal metabolic activity and estrogen receptors in the vertical limb of the diagonal band of Broca in Alzheimer's disease: relation to sex and aging, Exp Neurol 183(1) (2003) 159-72.
13. O. Saitoh, C.M. Karns, E. Courchesne, Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism, Brain 124(Pt 7) (2001) 1317-24.
14. T.A. Milner, E. Veznedaroglu, Serotonin-containing terminals synapse on septohippocampal neurons in the rat, J Neurosci Res 36(3) (1993) 260-71.
15. R. Nieuwenhuys, Voogd, J. , van huijzen, C., The Human Central Nervous System, 4th ed., Springer, Ankara, 2007.
16. R.M. Bowker, K.N. Westlund, M.C. Sullivan, J.D. Coulter, A combined retrograde transport and immunocytochemical staining method for demonstrating the origins of serotonergic projections, J Histochem Cytochem 30(8) (1982) 805-10.
17. K.J. Anderson, D. Dam, S. Lee, C.W. Cotman, Basic fibroblast growth factor prevents death of lesioned cholinergic neurons in vivo, Nature 332(6162) (1988) 360-1.
18. I. Merchenthaler, F.J. Lopez, A. Negro-Vilar, Colocalization of galanin and luteinizing hormone-releasing hormone in a subset of preoptic hypothalamic neurons: anatomical and functional correlates, Proc Natl Acad Sci U S A 87(16) (1990) 6326-30.
19. P.J. McMillan, C.A. Singer, D.M. Dorsa, The effects of ovariectomy and estrogen replacement on trkA and choline acetyltransferase mRNA expression in the basal forebrain of the adult female Sprague-Dawley rat, J Neurosci 16(5) (1996) 1860-5.
20. H.M. Marston, H.L. West, L.S. Wilkinson, B.J. Everitt, T.W. Robbins, Effects of excitotoxic lesions of the septum and vertical limb nucleus of the diagonal band of Broca on conditional visual discrimination: relationship between performance and choline acetyltransferase activity in the cingulate cortex, J Neurosci 14(4) (1994) 2009-19.
21. T. Porkka-Heiskanen, J.H. Urban, F.W. Turek, J.E. Levine, Gene expression in a subpopulation of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons prior to the preovulatory gonadotropin surge, J Neurosci 14(9) (1994) 5548-58.
22. G. Ceresini, A. Merchenthaler, A. Negro-Vilar, I. Merchenthaler, Aging impairs galanin expression in luteinizing hormone-releasing hormone neurons: effect of ovariectomy and/or estradiol treatment, Endocrinology 134(1) (1994) 324-30.
23. S.L. Bealer, Acute hypertension increases norepinephrine release in the diagonal band of Broca, Brain Res 745(1-2) (1997) 313-6.
24. M. Frankfurt, R.A. Siegel, I. Sim, W. Wuttke, Cholecystokinin and substance P concentrations in discrete areas of the rat brain: sex differences, Brain Res 358(1-2) (1985) 53-8.
25. D.R. Grattan, M.S. Rocca, K.I. Strauss, C.A. Sagrillo, M. Selmanoff, M.M. McCarthy, GABAergic neuronal activity and mRNA levels for both forms of glutamic acid decarboxylase (GAD65 and GAD67) are reduced in the diagonal band of Broca during the afternoon of proestrus, Brain Res 733(1) (1996) 46-55.
26. G.J. Kirouac, J. Ciriello, Cardiovascular responses to glutamate stimulation of diagonal band of Broca, Am J Physiol 273(2 Pt 2) (1997) H540-5.
27. R. Goutagny, F. Manseau, J. Jackson, M. Danik, S. Williams, In vitro activation of the medial septum-diagonal band complex generates atropine-sensitive and atropine-resistant hippocampal theta rhythm: an investigation using a complete septohippocampal preparation, Hippocampus 18(6) (2008) 531-5.
28. J.W. Smythe, L.V. Colom, B.H. Bland, The extrinsic modulation of hippocampal theta depends on the coactivation of cholinergic and GABA-ergic medial septal inputs, Neurosci Biobehav Rev 16(3) (1992) 289-308.
29. D. Zumsteg, H.G. Wieser, Presurgical evaluation: current role of invasive EEG, Epilepsia 41 Suppl 3 (2000) S55-60.
30. V.L. Nordell, M.M. Scarborough, A.K. Buchanan, F. Sohrabji, Differential effects of estrogen in the injured forebrain of young adult and reproductive senescent animals, Neurobiol Aging 24(5) (2003) 733-43.
31. T.G. Harris, J.E. Robinson, N.P. Evans, D.C. Skinner, A.E. Herbison, Gonadotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression changes before the onset of the estradiol-induced luteinizing hormone surge in the ewe, Endocrinology 139(1) (1998) 57-64.
32. H. I'Anson, S.K. Terry, M.N. Lehman, D.L. Foster, Regional differences in the distribution of gonadotropin-releasing hormone cells between rapidly growing and growth-restricted prepubertal female sheep, Endocrinology 138(1) (1997) 230-6.
33. C. Xu, K.A. Michelsen, M. Wu, E. Morozova, P. Panula, M. Alreja, Histamine innervation and activation of septohippocampal GABAergic neurones: involvement of local ACh release, J Physiol 561(Pt 3) (2004) 657-70.
34. J.M. Silvers, S. Tokunaga, R.B. Berry, A.M. White, D.B. Matthews, Impairments in spatial learning and memory: ethanol, allopregnanolone, and the hippocampus, Brain Res Brain Res Rev 43(3) (2003) 275-84.
35. M. Alreja, W. Liu, Noradrenaline induces IPSCs in rat medial septal/diagonal band neurons: involvement of septohippocampal GABAergic neurons, J Physiol 494 (Pt 1) (1996) 201-15.
36. M. Kawakami, J. Arita, E. Yoshioka, S. Visessuvan, T. Akema, Data on the sites of the stimulatory feedback action of gonadal steroids indispensable for follicle-stimulating hormone release in the rat, Endocrinology 103(3) (1978) 752-9.

37. J.C. Easaw, B.S. Jassar, J.H. Jhamandas, Vasopressin receptor subtypes differentially modulate calcium-activated potassium currents in the horizontal limb of the diagonal band of Broca, Neuroscience 81(1) (1997) 57-67.

38. J.H. Jhamandas, K.H. Harris, D. MacTavish, B.S. Jassar, Novel excitatory actions of galanin on rat cholinergic basal forebrain neurons: implications for its role in Alzheimer's disease, J Neurophysiol 87(2) (2002) 696-704.

39. M. Sauvage, T. Steckler, Detection of corticotropin-releasing hormone receptor 1 immunoreactivity in cholinergic, dopaminergic and noradrenergic neurons of the murine basal forebrain and brainstem nuclei--potential implication for arousal and attention, Neuroscience 104(3) (2001) 643-52.

40. M.N. Gordon, C.E. Finch, Topochemical localization of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase in mouse brain, Brain Res 308(2) (1984) 364-8.

41. S. Inagaki, K. Shinoda, Y. Kubota, S. Shiosaka, T. Matsuzaki, M. Tohyama, Evidence for the existence of a neurotensin-containing pathway from the endopiriform nucleus and the adjacent prepiriform cortex to the anterior olfactory nucleus and nucleus of diagonal band (Broca) of the rat, Neuroscience 8(3) (1983) 487-93.

66

Ansa Pedinkülaris

İlhan Aydın

Giriş

İlk kez 1822 yılında Karl Friedrich Burdach tarafından tanımlanan amigdala, her iki tarafta mezial temporal lobda hipokampusun anteriorunda yerleşmiş çekirdeklerden oluşan ve limbik sistem içinde yer alan badem şeklinde subkortikal bir yapıdır. Kolliker (1986) ve Völsch (1906-1910) amigdalanın heterojen çekirdeklerden oluşan kompleks bir yapı olduğunu tarif ettiler. Duygusal tepkilerin oluşmasında ve bunlarla ilişkili hafızanın oluşmasında primer role sahip limbik sistemin parçasıdır. Amigdalanın bazal ganglionlar ve neokortikal alanlarla bağlantıları vardır ancak genel olarak bağlantıları limbik sistem ile ilişkilidir. Öncelikle korku duyusu başta olmak üzere, duygusal olaylara verilen tepkilerin oluşması için; hipotalamus ile birlikte sempatik sinir sistemi aktivasyonu, talamus ile birlikte refleks cevaplar, fasial ve trigeminal sinir çekirdekleri ile birlikte yüzde korku ifadesi, beyinsapındaki bazı çekirdeklerle bağlantısı sayesinde dopamin, adrenalin ve nöradrenalin salgılanması sağlanır.[1,2]

Amigdala afferent liflerini olfaktor sistem, neokorteks ve beyinsapından alır. Efferent lifler iki büyük yolak vasıtasıyla beyindeki birçok yapıyla bağlantı kurarlar. Bu iki yolaktan daha uzun olanı dorsal rota izleyen stria terminalistir (dorsal amigdalofugal yolak). Daha kısa olan ve ventral rota izleyen ansa pedinkülaristir (ventral amigdalofugal yolak). Bu iki büyük efferent yolak dışında neokortikal yapılarla direk bağlantı kuran lifler ve her iki amigdala arasında bağlantı sağlayan anterior komissür içinde giden liflerde vardır. Amigdala bu bağlantı yollarından daha ötesine (diğer limbik yapılar ve beynin diğer bölümlerine) septal bölge aracalığıyla bağlanırken, prefrontal kortekse dorsomedial talamik çekirdek aracılığıyla bağlıdır.[1, 2, 3, 4, 5]

Stria terminalis amigdaladan çıkan ana efferent yolaktır ve bu liflerin büyük kısmı amigdalanın kortikomedial grup çekirdeklerinden köken alır. Lateral ventriküllerin C şeklindeki yapısını takip ederek (1) septal bölge, (2) anterior, preoptik, ventromedial hipotalamik çekirdekler ve lateral hipotalamik alan, (3) stria terminalisin bed nukleusuna ulaşır. Lateral ventriküllerin gövdesinde talamus ve kaudat nukleus arasında seyreder. Bazı az sayıda lifleri kaudale döner ve stria medullaris talami ve habenulaya ulaşır. Stria terminalisin bir kısım lifleride anterior komissür aracılığıyla karşı amigdalaya gider.[3,4,5,6]

Ansa pedinkülaris ve bağlantıları

Amigdalanın iki büyük efferent yolağından biri olan ansa pedinkülaris ventral yönde ve daha kısa bir yol seyreder. Birçok kaynakta ventral amigdalofugal yolak olarakda geçer. Ansa pedinkülaris amigdalanın basolateral çekirdek grubu ve santral çekirdekten köken alan önemli bir efferent yolaktır. Stria terminalis yalnızca subkortikal yapılarla bağlantı kurarken, ansa pedinkülaris hem subkortikal hemde kortikal yapılarla bağlantı sağlar. Ansa pedinkülaris seyri sırasında temporal stem içerisinden geçerken, stria terminalis bu alandan geçmez. Ansa pedinkülaris lifleri stria terminalise göre daha fazla miyelinli akson içerirler.[4,7,8,9,10,11]

Basolateral çekirdek grubundan köken alan ansa pedinkülaris lifleri kortikal ve subkortikal alanlara projekte olurlar. Bu alanlar; (1) prefrontal, inferior temporal, insular, singulat ve oksipital korteks, (2) ventral striatum (nukleus akkumbens ve olfaktor tuberkulden oluşur), (3) dorsomedial talamik çekirdek, (4) preoptik hipotalamik çekirdek ve lateral hipotalamik alan, (5) septal bölge, (6) substantia innominata (Meynert'in basal çekirdeği), (7) hipokampal formasyondur. Bu yapılarla birlikte kolinerjik sistemin aktivasyonunu ve hafızanın depolanmasını sağlar.[5,11,12,13]

Santral çekirdekten köken alan ansa pedinkülaris lifleri geniş bir projeksiyona sahiptir. Bu lifler öncelikle mediale doğru ilerler sonra kaudale döner ve yukarı yönelerek mezensefalonun tegmentumuna ve lateral hipotalamik alana ulaşır. Bu lif demetinin en kaudaldeki lifleri amigdalotegmental lifler olarak adlandırılır ve servikal korda kadar gider. Ayrıca bu lifler visseral fonksiyonlarla ilgili beyinsapındaki çekirdeklere dağılırlar. Bunlar; (1) vagusun dorsal motor çekirdeği, (2) raphe çekirdekleri, (3) lokus koeruleus, (4) parabrakial çekirdek, (5) paraakuaduktal gri maddedir.[2,5,12,13]

Ansa pedinkülaris gidişatı sırasında diagonal bant, inferior talamik pedinkül ve medial forebrain banda olarak üçe ayrılır. Ansa pedinkülaris çengel şeklinde kıvrım yapan bir lif demetidir (ansa=kıvrım). Amigdaladan çıkan ansa padinkülaris lifleri mediale doğru ilerlerken temporal stemden geçer. Seyri sırasında anterior komissürün postero-inferiorunda onunla birlikte paralel ilerler, lentiform çekirdeğin inferiorundan, unsinat fasikülün kıvrım yaptığı yerin posteriorundan geçer. Ansa pedinkülaris en medialde ikiye ayrılarak aşağı ve yukarı ilerler. Aşağı inen lifler nukleus akkumbens yoluyla ilerler, subgenual anterior singulat kortekse doğru kraniale devam eder ve septal bölgede sonlanır. Yukarı çıkan bazı lifler anterior ve inferiora devam ederek anterior hipotalamik çekirdeğe doğru yönelir.[1,5,6,9,10]

Ansa pedinkülaris amigdaladan diensefalonun rostral bölümüne doğru genişleyerek devam eder. Amigdalanın dorsomedial kısmından çıkan ansa pedinkülaris lifleri mediale doğru ilerler. Substantia innominatanın sublentiküler alanına ve anterior perforate substansa doğru biraz rostrale yönelir. Bazı lifler mediofrontal korteksin rostraline geçer. Diğer lifler lateral preoptik-hipotalamik zona içinde dağılır. İnferior talamik pedinküle giden lifler dorsomedial talamik çekirdekte sonlanır.[1,4,5,6,12,13]

Patofizyoloji

19. yy başlarında amigdalanın tanımlanmasıyla birlikte bu yapı üzerindeki çalışmalar hız kazandı. 1930'larda araştırmacılar temporal lobları hasarlanan insanlarda korku duygusu, cinsel davranışlar ve beslenme davranışlarında değişiklikler oluştuğunu tespit ettiler. İlerleyen yıllarda yapılan birçok çalışmayla amigdala hasarında duygusal tepkilerde değişiklikler olduğu görüldü. Amigdala insanlar ve hayvanlarda başta korku duygusu olmak üzere çeşitli duygusal durumlarda olayları çözümler, bunlara verilmesi gereken tepkileri kordine eder ve hafızaya alınmasını sağlar. Ayrıca kadın ve erkeklerde amigdalanın, duygusal durumlara farklı tepkiler verdiği araştırmalar sonucu gösterilmiştir.[2,11,13]

Amigdala ansa pedinkülaris aracılığıyla başta septal bölge, hipotalamus ve talamus olmak üzere birçok subkortikal ve kortikal yapı ile bağlantı kurar. Ansa pedinkülaris yoluyla hipotalamusa giden lifler hormonal cevaplara sebep olur. Hayvanlarda gerçekleştirilen hipotalamus ve amigdala hasarında görülen benzer cevapların temelinde büyük ihtimalle bu iki yapı arasındaki bağlantı vardır. Beyinsapı ile olan bağlantıları otonomik sinir sisteminin verdiği cevapların ana kaynağıdır.[2,5,9,13,14]

Yapılan hayvan deneylerinde amigdalanın sitümülasyonu ile öfke cevabı ve çeşitli istem dışı davranışlar oluşmuştur. Bunun aksine amigdalası bilateral çıkartılan hayvanlarda uysallaşma gözlemlenmiştir. Benzer cevaplar ayrıca hipotalamus lezyonlarında ve sitümülasyonlarında da görülmüştür. Maymunlarda yapılan bilateral anterior temporal lobektomi (amigdalayıda içeren) Kluver-Bucy Sendromu olarak bilinen bazı davranışsal etkiler oluşturmuştur. Bu maymunlar cerrahi sonrasında, herşeyi ağızlarına götürmeye ve uygunsuz seksüel davranışlar sergilemeye başlamışlardır.[1,5,13,14]

Amigdalanın elektrik deşarjları için düşük eşiğe sahip olduğu bilinmektedir ve bu nedenle nöbet gelişimi için önemli bir odaktır. İnsanlarda anterior ve mezial temporal lob kaynaklı epilepsiler genellikle kompleks parsiyel tipte nöbetler oluşturur.[13,14]

Hafızanın düzenlenmesinde amigdalanın rolü hala araştırılmaktadır. Bilateral anterior temporal lobektomi (amigdalayı içeren) yapılan insanlarda (epilepsi cerrahisi için), hafıza bozukluğu gelişmiştir. Ansa pedinkülarisin hipokampus ve dorsomedial talamik çekirdek ile olan bağlantıları nedeniyle amigdalanın hafızanın düzenlenmesinde rol alması mümkündür. Amigdala birşeyi hatırlamak için bazı duygusal bağlantıları devreye sokar. Örneğin bir insanı gördüğümüzde onu direk kim olduğunu hipokampus sayesinde hatırlarız fakat o insandan nefret edip etmediğimizi amigdala sayesinde hatırlarız. Amigdalanın basolateral grup çekirdekleri uyarana ait anılarla ilişki kurar. Amigdala bu sayede bir olay sırasında oluşan tepki ne kadar fazlaysa onun daha kalıcı hafızada kalmasını sağlar.[14,15]

Klinik

Amigdala duygusal hafızanın oluşturulması, emosyonel öğrenme, sosyal etkileşim, farkındalık ve korku, agresif ve seksüel davranışların gerçekleşmesinde primer role sahiptir. Yapılan fonksiyonel ve non-fonksiyonel çalışmalarda, birçok beyin patolojisinde amigdalanın etkisi olduğu gösterilmiştir. Mesial temporal lob epilepsisi, Alzheimer hastalığı, demans, parkinson hastalığı, anksiyete, posttravmatik stres bozukluğu, bipolar bozukluk, şizofreni, otizm, borderline kişilik bozukluğu, depresyon, Tourette sendromu, obsesif kompulsif bozukluk, alkol ve uyuşturucu bağımlılığı ile ilişkisi bu çalışmalarda gösterilmiştir.[1,14,15,16]

Bir takım psikiyatrik hastalıklarda amigdala boyutlarında artma veya azalma, aktivitesinde artma veya azalmalar saptanmıştır. Otizm hastası genç erkeklerde amigdalanın normalden küçük olduğu, şizofreni hastalarında ise sağ amigdalanın sol amigdalaya oranla büyük olduğu saptanmıştır. Borderline kişilik bozukluğu, panik atak, depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların ortak fizyopatolojik özelliğinde; artmış amigdala etkinliği olduğu gözlenmiştir.[1,15,16]

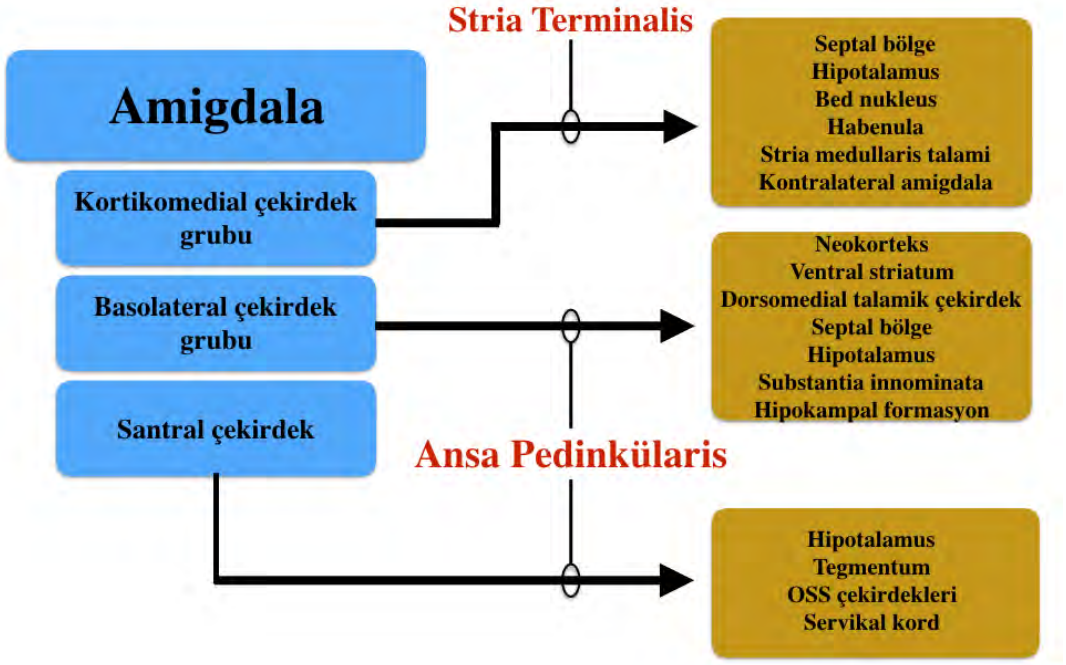
Temporal lob epilepsisi: Temporal lob (özellikle hipokampus ve amigdala) diğer kortikal alanlardan daha düşük epileptik nöbet eşiğine sahiptir. Buradan kaynaklı nöbetler psikomotor (kompleks parsiyel) nöbet olarak adlandırılır. Temporal lob epilepsilerinde bazı anormal duyular (özellikle koku duyusu), tekrarlayan istemsiz hareketler (yalanma, çiğneme), bilinç bozukluları, hafıza kaybı, halüsinasyonlar, hatırlama ve tanıma güçlükleri oluşur.[5,14,15,16]

Kluver-Bucy Sendromu: Bilateral temporal lob lezyonu olan hastalarda limbik sistem aktivitelerinde meydana gelen bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Bu sendromun ana karakteristik bulguları içerisinde hiperoralite (tüm nesneleri ağıza koyma, yalanma, çiğneme hareketleri), hiperseksüalite (bazı vakalarda seksüel inhibisyonda tarif edilmiştir), ruhsal körlük, kişilik değişiklikleri yer alır.[1,14,16]

Urbach-Wiethe Hastalığı: Diğer adıyla lipoid proteinozis; mukozalarda ve deride hiyalin depo materyali birikimi ve bilateral meziyal temporal lob kalsifikasyonları ile karakterize otozomal resesif geçişli, oldukça nadir görülen sistemik bir hastalıktır. Erich Urbach ve Camillo Wiethe tarafından 1929 yılında rapor edilmiştir. Kliniğinde ciltte kolay yaralanma, geç yara iyileşmesi ve bunlara eşlik eden psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar vardır. Current Biology dergisinde 2010 yılında yayınlanan bir vaka bu sendromu nadir görülmesine rağmen popüler hale getirmiştir. ABD'de yaşayan orta yaşlı bir kadında her iki amigdala hasarına bağlı hastada bilinen tüm etkenlere karşı korku duyusu yok olmuştur.[5,14]

Sonuç

Günümüze kadar yapılan çalısmalarda ansa pedinkülarisin anotomisi, fonksiyonları ve ilgili patolojik olaylar açıklanmaya çalışılmıştır. Ansa pedinkülarisin özellikle psikiyatrik hastalıklarla ilişkisinin ortaya konulması, gelişme sürecinde olan psikoşirurji alanında çığır açmakta ve yeni tedavilere olanak sağlamaktadır.



Şekil 1: Amigdaloid çekirdekler ve efferent yolakların bağlantıları şematik olarak gösterilmiştir. OSS çekirdekler: Otonom sinir sistemine ait beyinsapı çekirdekleri.

KAYNAKLAR

1. Kamali A., Sair H.I., Blitz A.M., Riascos R.F., Mirbagheri S., Keser Z., Hasan K.M., "Revealing the ventral amygdalofugal pathway of the human limbic system using high spatial resolution diffusion tensor tractography." Brain Struct Funct (2016) 221: 3561-3569.
2. Kiernan J.A., "Amygdala." Barr's The Human Nervous System-anatomical viewpoint, ninth edition, Wolter Kluwer 2009, 290-311.
3. Kruger O., Shiozawa T., Kreifelts B., Scheffler K., Ethofer T., "Three distinct fiber pathways of the bed nucleus of stria terminalis to the amygdala and prefrontal cortex." Science Direct (2015).
4. Hendelman W.J., "Amygdala", Atlas of Functional Neuroanatomy, second edition, Taylor & Francis NY 2005, 96-106.
5. Nieuwenhuys R., Voogd J., Huijzen V.C., "Amygdala", The Human Central Nervous System, fourth edition, Springer-Verlag Berlin 2007, 457-494.
6. Canteras N.S., Simerly R.B., Swanson L.W., "Connections of the posterior nucleus of the amygdala." The Journal of Comparative Neurology 324: (1992) 143-172.
7. Peltier J., Verclytte S., Delmaire C., Pruvo J.P., Goderfroy O., Le Gars D., " Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking." J Neurosurg 112: (2010) 1033-1038.
8. Peuskens D., Van Loon J., Calenbergh F. V., van den Bergh R., Goffin J., Plets C., "Anatomy of the anterior temporal lobe and the frontotemporal region demonstrated by fiber dissection." Neurosurgery 55: (2004) 1174-1184.
9. Choi Y.C, Han R.S, Yee G., Lee C.H., "A understanding of the tempora stem." J Korean Neurosurg 47: (2010) 365-369.
10. Yağmurlu K., "İnsan beyni ak madde yolları mikrocerrahi anatomisinin fonksiyonları ile birlikte değerlendirilmesi." Tıpta Uzmanlık Tezi 2012, 41-42.
11. Nolte J., "Amygdala", The Human Brain-an introduction to its functional anatomy, second edition, The C.V. Mosby Company 1988, 217-253.
12. Choi Y.C, Han R.S, Yee G., Lee C.H., " Central core of the cerebrum." J Neurosurg 114: (2011) 463-469.
13. Afifi A.K., Bergman R.A. "The amygdala", Functional Neuroanatomy, second edition, Lange medical books, 120-165.
14. Haber. S.N., Adler A., Bergman H., "The amygdala", in Mai J.K., Paxinos G. (ed): The Human Nervous System, third edition, Elsevier 2012, 978-1039.
15. Strominger N.L., "Limbic system" , Noback's Human Nervous System, seventh edition, Structure and Function, Springer Science New York 2012, 211-227
16. Waxman S.G., "Amygdala", Clinical Neuroanatomy, twenty-sixth edition, Mc Graw Hill Medical 2010, 343-347.

67

Ansa Lentikülaris

İlhan Aydın

Giriş

Ansa lentikülaris ilk kez detaylı bir şekilde Constantin von Monakow tarafından 20. yy başında tarif edilmiştir. Von Monakow bazal ganglionlar, subtalamik nukleus, serebral pedinkül ve talamus arasındaki bağlantı yollarını üç kısıma ayırmıştır. Yaygın olarak lentiküler fasikül veya field H2 of Forel olarak isimlendirilen dorsal kısım, sıklıkla subtalamik fasikül olarak tariflenen middle kısım, ansa lentikülaris olarak adlandırılan ventral kısım olarak tariflemiştir. Von Monakow ansa lentikülarisin striatum (kaudat nukleus ve putamen) ve globus pallidusdan çıkan ortak lif demeti olduğuna inanmıştır. Ancak bu anlayış Ranson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla çürütülmüştür. Ranson ve arkadaşlarının maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucu ansa lentikularisin (von Monakow'un ventral kısmı) ve lentiküler fasikül (von Monakow'un dorsal kısmı) sadece globus pallidusun internal segmentinden (GPi) çıktıkları, ayrıca subtalamik fasikülün (von Monakow'un middle kısmı) globus pallidusun eksternal segmentinden (GPe) çıktığı gösterilmiştir. Günümüze kadar yapılan birçok çalışma sayesinde ansa lentikülarisin fonksiyonel anatomisi ayrıntılı olarak ortaya konulmuştur.[1,2]

Ekstrapiramidal motor sistem ve ansa lentikülaris

Motor hareketlerin düzenlenmesinde görevli üç önemli sistem piramidal sistem, ekstrapiramidal sistem ve serebellar sistemdir. Tüm bu sistemlerin katılımıyla düzenlenen motor hareket gerçekleştirilmek üzere son ortak yol olan 2. motor nöron ile kaslara ulaşır. Ekstrapiramidal sistem içinde yer alan bazal çekirdekleri oluşturan yapılar kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, substansia nigra ve subtalamik nukleustur. Premotor ve suplamanter alan yapılacak motor hareket ile ilgili planlama, sıralama ve duyusal entegrasyonu sağlar. Bu bölgelerden alınan bilgi bazal çekirdeklerde işlenerek motor hareketin hız ve büyüklüğün ayarlanması, öğrenilmiş motor programların (yürüme, araba kullanma, bisiklete binme) otomatik olarak yapılması, ardışık hareketlerin uygulanması, kas tonusun ayarlanması sağlanır. Limbik sistemle yaptığı bağlantılarla ruhsal durumu ve düşünceleri ifade eden mimik, el, kol, baş ve gövde hareketlerinde görev alır. Yani kısaca bazal ganglionlar motor hareketleri başlatmaz, kortikal merkezlerde başlatılan ve idare edilen tüm hareketlere katılarak amaca uygun yapılmasını

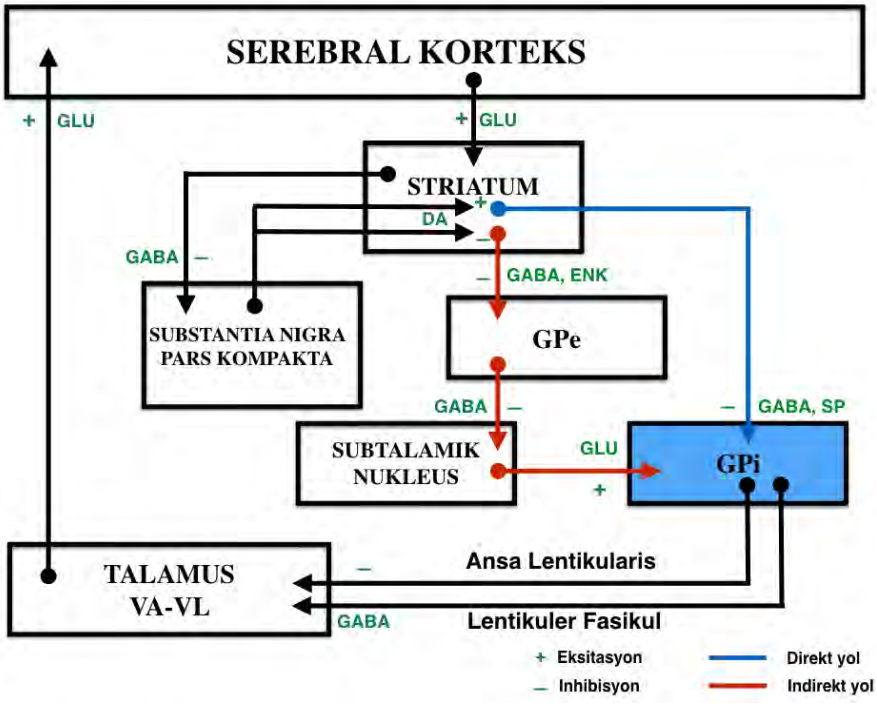
gerçekleştirir. Bazal çekirdeklerde işlenen bilgi ansa lentikülaris ve lentiküler fasikül lifleriyle talamusun motor çekirdeklerine ve oradan kortekse iletilir.[3,4,5,6,7]

Globus pallidus ve direkt-indirekt yol

İlk olarak beyin korteksinde üretilen motor hareketle ilgili bilgiler kaudat nukleus ve putamene (striatum = bazal çekirdeklerin primer afferent yeri) gelir. Bazal ganglionlara gelen afferent uyarıların tamamına yakını histolojik olarak benzer yapıdaki bu iki çekirdekte sonlanır. Striatuma afferentler temel olarak serebral korteks, talamus ve substansia nigradan gelir. Serebral korteksten gelen afferent lifler (kortikostriatal lifler), frontal lobdaki primer motor alan (Brodmann 4), premotor alan ve suplamanter alan (Brodmann 6), prefrontal korteks, parietal lobdaki somatosensoriyal korteks (Brodmann 3,1,2) ve limbik alanlardan gelir. Bu kortikostriatal lifler kapsula eksterna ve kapsula interna içerisinden geçerek striatuma ulaşırlar. Kaudat nukleus ve putamene korteksten gelen uyarılar eksitatördür. Bu eksitatör etkiyi sağlayan nörotransmitter glutamattır. Striatumdan çıkan efferent lifler globus pallidus ve substansia nigraya gider. Bu efferent lifler GABAerjik nöronlar içerirler ve inhibitör etki yaparlar **(Şekil 1)**.[7,8,9]

Globus pallidus (GP) ekstrapiramidal motor sistemin önemli bir parçasıdır. Ayrıca paleostriatum veya dorsal pallidum olarakta bilinir. Putamen ve globus pallidus birlikte lentiform nukleus olarakta adlandırılır. GP medial medullar lamina tarafından internal (GPi) ve eksternal (GPe) olarak iki bölüme ayırılır. Birçok farklı kaynakta GPi medial, GPe lateral kısım olarak da yer almaktadır. Ayrıca substansia nigranın pars retikulatası ile GPi arasındaki yapısal ve fonksiyonel benzerlik bazen bu ikisini aynı yapının parçası olduklarını düşündürtmüştür. Bu iki yapı internal kapsül tarafından ayırılır.[7,10]

GPe striatumdan aldığı inhibitör uyarıyı GABAerjik nöronlarla (subtalamik fasikül) subtalamik nukleusa taşır ve aynı şekilde inhibitör etki yapar. Subtalamik nukleusa iletilen inhibitör uyarılar buradan GPi glutamat içeren nöronlarla (subtalamik fasikül) taşınarak, GPi' ye eksitatör etki yapar. Bu yola indirekt yol denir. GPi'nin doğruca striatumdan aldığı GABAerjik nöronlar GPi üzerinde inhibitör etki yapar. Bu yola da direkt yol denir. Bu her iki yoldan alınan bilgiler pallidotalamik yol ile talamusun motor çekirdeklerine gönderilir **(Şekil 1)**.[7,11,12]

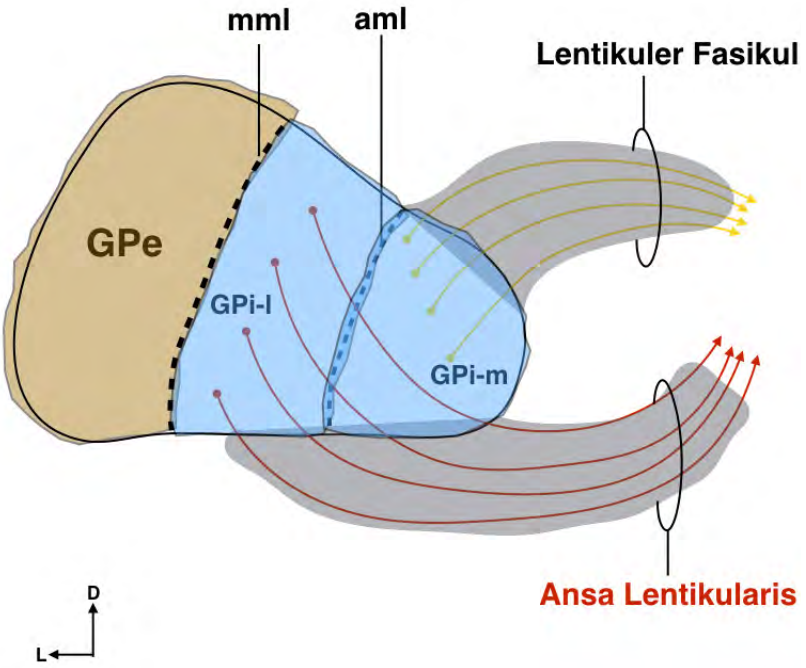


Şekil 1: Ekstrapiramidal sistemi meydana getiren yapıların birbirleriyle olan bağlantıları ve nörotransmitterleri gösteren şematik görünüm. GPe: globus pallidus eksternus, GPi: globus pallidus internus, GLU: glutamat, DA: dopamin, SP: substans P, ENK: enkefalin, VA: ventral anterior çekirdek, VL: ventral lateral çekirdek.

Striatumdan GPi'ye direkt yol ile gelen uyarılar, inhibitör özelllikli pallidotalamik yolu inhibe eder. Direkt yoldan pallidotalamik yolun inhibe olması talamusun motor çekirdekleri üzerindeki inhibitör etkiyi ortadan kaldırdığından kortekse giden talamik projeksiyonların eksite olmasını sağlar. İndirekt yoldan eksite olan GPi pallidotalamik yolun inhibitör etkisini artırarak talamokortikal yoldaki aktivasyonu azaltır. Sonuç olarak direk yol kortikal aktivasyonu artırırken, indirekt yol kortikal aktivasyonu azaltır.[7,9,10,12]

Globus pallidus internus ve ansa lentikularis

GPi lateralde medial medullar lamina ile GPe'dan, medialde internal kapsül ile subtalamik nükleus ve substansia nigradan ayrılır. İnsan ve insan olmayan primatlarda yapılan çalışmalarda GPi aksesuar medullar lamina lifleri tarafından lateral (GPi-l) ve medial (GPi-m) olarak iki kısıma ayırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda ansa lentikülarisi oluşturan nöronların gövdelerinin büyük çoğunluğunun GPi-l de yerleştiği, lentiküler fasikülü oluşturan nöronların gövdelerinin çok büyük bölümünün GPi-m de yerleştiği gösterilmiştir. GPi striatumdan direkt ve indirekt olarak afferent lifler alır. Sonrasında pallidotalamik yol ile talamusun motor çekirdeklerine inhibitör uyarı gönderir **(Şekil 2)**.[1,13,14,15]

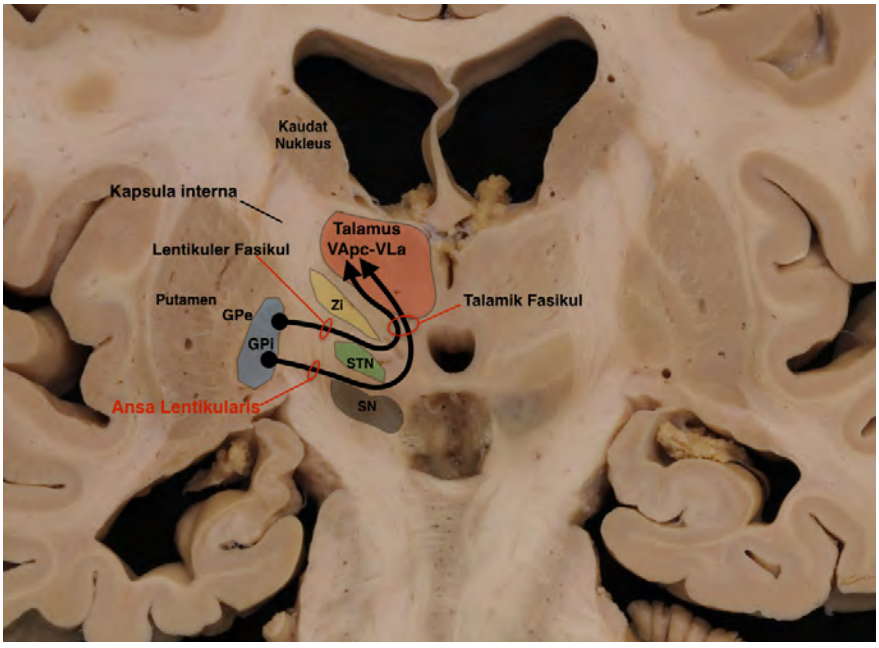


Şekil 2: Globus pallidus mml (medial medullar lamina) lifleri tarafından globus pallidus eksternus (GPe) ve globus pallidus internus (GPi) olarak ayırılır. GPi aml (aksesuar medullar lamina) lifleri tarafından GPi-l (lateral) ve GPi-m (medialis) olarak ayırılır. Ansa lentikularis ve lentiküler fasikülün nöron gövdelerinin GPi üzerinde yerleşimleri gösterilmiştir.

Pallidotalamik ve talamokortikal yolaklar

Pallidotalamik yolak ansa lentikülaris, lentiküler fasikül (field H2 of Forel) ve talamik fasikül (field H1 of Forel) liflerinin tümünü içeren ve talamusun VA ve VL çekirdeklerine inhibitör etki gösteren efferent bir yoldur. GPi'den ayrılan efferent lifler talamusa doğru iki ayrı yol izler. Bu efferent liflerden bir kısmı demet halinde lentiküler fasikülü (field H2 of Forel) oluşturur ve internal kapsül içerisinden geçerek mediale yönelir. Ardından zona inserta ve subtalamik nukleus arasından geçer, zona insertanın medial köşesinde dorsolateral yönde U dönüşü yapar. Ansa lentikülarisi oluşturan diğer efferent lif demeti internal kapsülün posterior bacağının medial sınırının üzerinden kıvrım yaparak geçer. Bu iki lif demeti subtalamustaki prerubral alanda (field H of Forel) birleştikten sonra lateral yönde talamik fasikül (field H1 of Forel) olarak devam eder. Talamik fasikül subtalamusun bir komponentidir. Talamik fasikülü oluşturan lif demetleri aynı taraftan gelen ansa lentikülaris ve lentiküler fasikül demetleriyle, karşı taraftan gelen serebellotalamik (dentatorubrotalamik) lif demetidir. Talamik fasikül lifleri primer

olarak talamusun VA ve VL çekirdeklerinde sonlanır. Bazı lifleri intertalamik nukleusa kadar gider. Ansa lentikülaris ve lentiküler fasikülden ayrılan bazı lifler retiküler formasyona katılmak üzere habenula, substansia nigra ve mezensefalonun tegmentum kısmında sonlanırlar **(Şekil 3)**.[7,13,16,17]

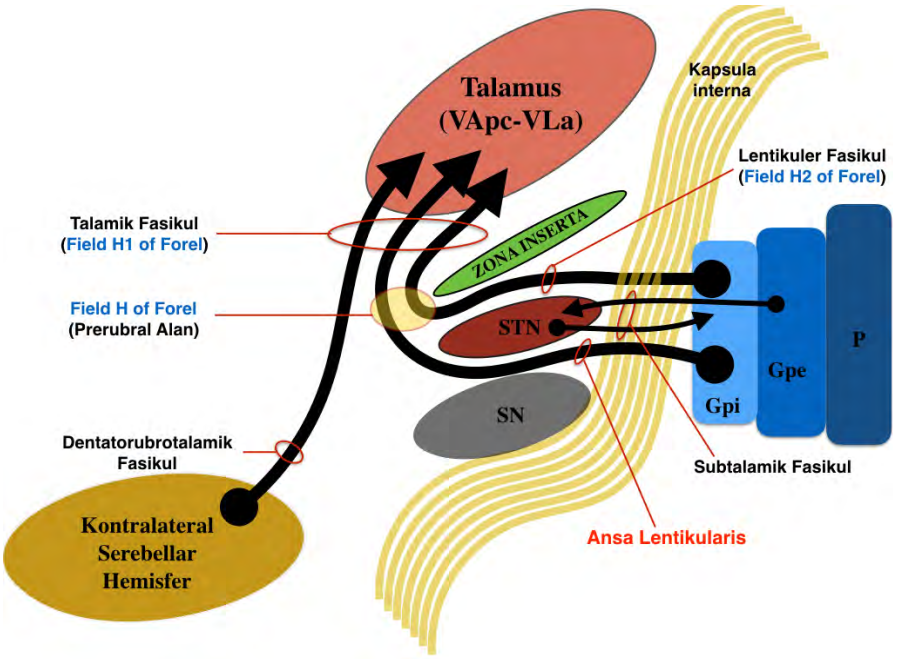


Şekil 3: Beyin spesmeni koronal kesitinde bazal ganglionlar ve talamus arasındaki bağlantı gösterilmiştir. GPe: globus pallidus eksternus, GPi: globus pallidus internus, Zi: zona inserta, STN: subtalamik nukleus, SN: substansia nigra, VApc: ventral anterior çekirdeğin parvocellular kısmı, VLa: ventral lateral çekirdeğin anterior kısmı

VA çekirdek parvocellular (VApc) ve magnocellular (VAmc) olmak üzere iki bölüme ayırılır. VApc afferent liflerini globus pallidusun internal segmentinden (GPi) alırken, VAmc afferent liflerini substansia nigranın pars retikülatasından alır. VA çekirdekten ayrılan efferent lifler premotor korteks (Brodmann 6), prefrontal alan ve frontal göz alanına (Brodmann 8) eksitatör uyarılar taşır. Bu çekirdeğin iç yan tarafı baş-boyun-göz, dış yan tarafı ise gövde-ekstremitelerin istemli hareketlerinin kontrolü ile ilgilidir. VL çekirdek anterior (VLa), posterior (VLp) ve medial (VLm) olmak üzere üç kısımdan oluşur. GPi'den gelen afferent inhibitör lifler (pallidotalamik yolak) VL çekirdeğin anterior kısmında (VLa) sonlanır. VL çekirdeğin anterior kısmından (VLa) çıkan efferent lifler eksitatör uyarıyı frontal korteksteki primer motor alan (Brodmann 4), premotor ve suplamanter alana (Brodmann 6) ulaştırır. VL çekirdeğin VA çekirdekten farkı serebellum ve nukleus ruberden afferent lifler alır. Kas tonusunun korunması ve istemli motor hareketlerin kontrolünde görev alır. VA ve VL çekirdekler ikisi birlikte motor talamus olarak adlandırılır.[7,13,17]

Ansa lentikülaris ve subtalamik alan

Subtalamus talamus ile tegmentum mezensefali arasında yer alan zona inserta, subtalamik nukleus, subtalamik fasikül, fields of Forel (Forel alanları) ve ansa lentikülarisi içeren bölgedir. Ekstrapiramidal sistemde ara istasyon olarak görev alır. Fields of Forel (Forel alanları) diensefalon olarak bilinen beyinin derin yerleşiminde ki bölgede yer alırlar. Subtalamik alandaki ak madde içerisinde üç farklı alandan oluşur. Bu alanlar ayrıca H fields olarakda adlandırılırlar. Subtalamik alanda ansa lentikülaris, lentiküler fasikül ve serebellotalamik yolaktan meydana gelen ayrıca talamik fasikül olarakta bilinen alan field H1 of Forel olarak isimlendirilir. Zona inserta H1 alanını H2 alanından ayırır. Field H of Forel (bazı kaynaklarda H3 veya prerubral alan olarakda geçmektedir) red nukleusun rostralinde, zona insertanın medial köşesi etrafında H1 ve H2 alanlarının birleşim yerindeki ak madde ve gri maddenin birbirine karıştığı geniş bir alandır. Bu alanda pallidotalamik ve rubrotalamik lifler yer alır. Ansa lentikülaris ve lentiküler fasikül prerubral alanda (field H of Forel) birleşerek talamik fasikül olarak devam eder **(Şekil 4)**.[7,8,17]



Şekil 4: Pallidotalamik yolağı oluşturan ansa lentikülaris, lentiküler fasikül ve talamik fasikülün diğer çevre yapılarla ilişkisi ve Forel alanları gösterilmiştir. P: putamen, GPe: globus pallidus eksternus, GPi: globus pallidus internus, STN: subtalamik nukleus, SN: substansia nigra, VApc: ventral anterior çekirdeğin parvocellular kısmı, VLa: ventral lateral çekirdeğin anterior kısmı

Ansa lentikülaris ve hareket bozuklukları

Ekstrapiramidal sistem normal fizyolojik işleyişini sürdürüyorsa istemli hareketler normal olarak ve amaca uygun gerçekleşecektir. Ekstrapiramidal sistemin herhangi bir yerinde gelişecek anormal uyarılar kortikal aktivasyonda artma veya azalma şeklinde karşımıza çıkacaktır. Kortikal aktivasyondaki patolojik artış istemli hareketlerde anormal şekilde ve uygunsuz artışa sebep olur. Bunun tam tersi durumda kortikal aktivasyonda patolojik azalma istemli hareketlerde yavaşlamaya sebep olur. Hareket bozuklukları klinik olarak baskın olan istemsiz anormal hareketin niteliğine göre hipokinetik (hareketlerde yavaşlama) ve hiperkinetik (hareketlerde orantısız artış) olmak üzere iki ana grupta incelenir.[12,18,19]

Ansa lentikülaris liflerinin büyük kısmı GPi-l'den çıkar ve pallidotalamik yola katılarak talamus motor çekirdekleri (VApc ve VLa) üzerinde inhibitör etki yapar. Bu net etki talamokortikal aktivasyonu azaltarak istemli motor hareketlerin amacına uygun şekilde ve hızda yapılmasına sebep olur. Ansa lentikülarisi oluşturan liflerde oluşacak hasar veya inhibisyon pallidotalamik yolaktaki inhibitör etkiyi azaltır. Talamusun motor çekirdekleri üzerindeki inhibitör etkinin kalkması kortikal aktivasyonu artırır ve dolayısıyla istemli motor hareketlerde anormal ve uygunsuz artış olur. Bu tablo klinikte karşımıza hiperkinetik hareket bozuklukları (diskineziler) olarak çıkar. Hiperkinetik hareket bozuklukları içerisinde; kore, distoni, ballismus, tremor, atetoz ve myoklonus gibi belirtiler yer alır. GPi'un derin beyin stimülasyonu (DBS) ile uyarılması ansa lentikülarisi stimüle eder ve pallidotalamik yolağın inhibitör etkisini artırır. Bu net artış talamus motor çekirdekleri üzerindeki inhibisyonu artırır. Dolayısıyla kortikal aktivasyondaki azalma istemli motor hareketlerde yavaşlamaya sebep olur. Bu etkisi nedeniyle, distoni gibi hiperkinetik hareket bozukluklarında istemsiz hareketleri kontrol altına almak için GPi'a DBS yerleştirilmesi etkin bir tedavi yöntemidir. Parkinson hastalığındaki distonik semptomları iyileştirdiği de çalışmalarda gösterilmiş ancak yine de günümüzde subtalamik nukleus ilk tercih edilen hedeftir. Son dönemlerdeki çalışmalar uyarılan bölgeye komşu yapıların da DBS ile aktive olduğu ve klinik etkilere katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Subtalamik nukleusun DBS ile uyarılması pallidotalamik, serebellotalamik, nigrostriatal ve pallidonigral yollarıda aktive edebilir ve klinik düzelmeye katkıda bulunabilir.[17,18,19,21]

KAYNAKLAR

1. Parent M., Parent A. "The pallidofugal motor fiber system in primates." Parkinsonizm and Disorders 10 (2004) 203-211.
2. Baron M. S., Noonan J. B., Mewes K. "Restricted ablative lesions in motor portions of GPi in primates produce extensive loss of motor-related neurons and degeneration of the lenticular fasciculus." Experimental Neurology 202 (2006) 67-75.
3. Lanciego J.L., Luquin N., Obeso J.A. "Functional neuroanatomy of the basal ganglia." Cold Spring Harbor Laboratory Press (2012) 2:a009621
4. Kiernan J.A., "Corpus striatum." Barr's The Human Nervous System-anatomical viewpoint, ninth edition, Wolter Kluwer 2009, 199-211.
5. Afifi A.K., Bergman R.A. "The basal ganglia", Functional Neuroanatomy, second edition, Lange medical books, 180-195.
6. Strominger N.L., "Basal ganglia and extrapyramidal system", Noback's Human Nervous System, seventh edition, Structure and Function, Springer Science New York 2012, 411-427
7. Nieuwenhuys R., Voogd J., Huijzen V.C., "Telencephalon: Basal ganglia", The Human Central Nervous System, fourth edition, Springer-Verlag Berlin 2007, 427-474.
8. Nolte J., "Basal ganglia", The Human Brain-an introduction to its functional anatomy, second edition, The C.V. Mosby Company 1988, 297-313.
9. Haber. S.N., Adler A., Bergman H., "The basal ganglia", in Mai J.K., Paxinos G. (ed): The Human Nervous System, third edition, Elsevier 2012, 678-739.
10. Hendelman W.J., "Basal ganglia", Atlas of Functional Neuroanatomy, second edition, Taylor & Francis NY 2005, 66-86.
11. Jiao Y., Medina L., Veenman L., Toledo C., Puelles L., Reiner A., "Identification of the anterior nucleus of the ansa lenticularis in birds as the homolog of the mammalian subthalamic nucleus." The Journal of Neuroscience 15 (2000) 6998-7010.
12. Waxman S.G., "Basal ganglia", Clinical Neuroanatomy, twenty-sixth edition, Mc Graw Hill Medical 2010, 143-147.
13. Baron M. S., Sidibe M., Delong M. R., Smith Y. "Course of motor and associative pallidothalamic projections in monkey." The Journal of Comparative Neurology (2001) 429: 490-501.
14. Nambu Atashi, "Globus pallidus internal segment.", in Tepper, Abercrombie, Bolam (ed): Progress in Brain Research, vol.160, Elsevier B.V., (2007) 135-150.
15. Haber S. "Perspective on basal ganglia connections as described by Nauta and Mehler in 1966: Where we were and how this paper effected where we are now." Brain Research 1645 (2016) 4-7.
16. Gallay M. N., Jeanmonod D., Liu J., Morel A. "Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery." Brain Struct Funct (2008) 212: 443-463.
17. Hazreti L., Parent A. "Contralateral pallidothalamic and pallidotegmental projections in primates: an anterograde and retrograde labeling study." Brain Research 567 (1991) 212-223.
18. Nakano N., Masaharu M., Nakanishi K., Saigoh K., Mitsui Y., Kato A. "Succesful combination of pallidal and thalamic stimulation for intractable involuntary movements in patients with neuroacanthocytosis." World Neurosurgery (2015) 84.
19. Oropilla J.Q.L., Diesta C.E., Itthimathin P., Suchowersky O., Zelma H.T. "Both thalamic and pallidal deep brain stimulation for myoclonic dystonia." J Neurosurg 112 (2010) 1267-1270.
20. Rezai Ali R. et al. "Surgery for movement disorders." Neurosurgery (2008) 809-839.
21. Bolluk K.B., Peker S., "Derin beyin stimulasyonu (DBS): Tarihcesi, etki mekanizmalari, kullanim alanlari." Turk Norosirurji Dergisi (2014) Cilt: 24, Sayi:3, 250-256.

68

Klaustral Lifler

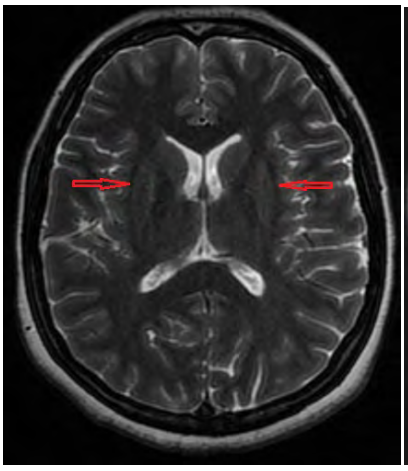
Dilek Arslan, Hüseyin Biçeroğlu

Gri maddenin ince bir katmanı olan klaustrum, insüler korteksin altında bulunur. Klaustrum, putamenin lateralinden ak maddenin ince bir katmanı olan external kapsül ile ayrılır.[1] İnsular korteksten yine ak maddenin ince bir katmanı olan ekstrem kapsül ile ayrılır. Anatomisi, korteksin neredeyse tüm bölgelerinden girdi alması ve korteksin neredeyse tüm bölgelerine geri yansıtmasıyla oldukça dikkat çekicidir.[2] İnsanlarda ince ve oldukça küçüktür, hacmi serebral korteksin yüzde biri kadardır.[3]

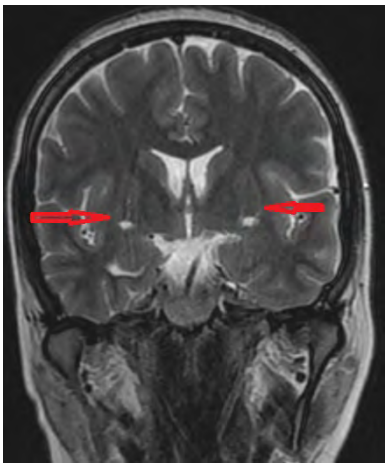
Bilincin hemen hemen tüm nöron teorilerinin ortak özelliği; bilinçli algıların, görüntülerin ve düşüncelerin devam eden akışında, kendilerini ifade edebilmesi için yaygın olarak dağılmış piramidal nöron grupları arasındaki sürekli etkileşime ihtiyaç duymasıdır.[4]

Farklı terminolojiler kullanmasına rağmen, 'farklı kortikal ve talamik bölgede bulunan nöronlarda bilgiyi hızla bütünleştirmek ve bağlamak gerekliliği' konusunda sinirbilimcilerin temel fikirleri şaşırtıcı bir şekilde birbirine benzer.[5] Klaustrumun anatomik yapısı ve işlevi hakkında sınırlı bilgimiz olsa da, klaustrumun bilinçli algı, biliş ve eylemin altında yatan en çeşitli bilgi türlerini bütünleştirmek için ideal bir konumda olduğu ortadadır.[6]

Klaustrum insektivordan insana kadar şimdiye kadar incelenen tüm memeli türlerinde bulunur; ancak kesin şekli ve bazı bağlantıları türden türe değişir.[7,8,9] Klaustrum kelimesi 'uzak gizli' anlamına gelir ve aslında klaustrum, neokorteksin iç yüzeyi arasında gizlenmiş, başın her iki yanında bir sayfa olan ince, düzensiz gri bir madde tabakasıdır. İnsulanın genel bölgesinin altında ve putamenin dış yüzeyinin üzerinde, her iki yanında bir lif yolu (extrem ve external kapsüller) bulunan bir levhaya benzer ve kavisli bir yapısı vardır. Kalınlığı bir veya birkaç milimetreye kadar değişir. Klaustrum insular korteksin ve putamenin konveksitesinden şekil alır. Klaustrumun alt sınırı yine putamen ve insular korteksin alt sınırıyla aynı seviyededir. Ancak üst sınırı putamen ve insulanın üst sınırından daha alt seviyededir **(Şekil 1, Şekil 2)**. Kapakinin üç boyutlu anatomik çalışmasına göre klaustrum sağ tarafta ortalama; longutidunal 35.5 mm, 1.09 mm lateral, 16 mm vertikal uzunluğundadır. Solda ise ortalama; longutidunal 32.9 mm, 0.83 mm lateral, 19 mm vertikal uzunluğundadır. Sağda yüzey alanı ortalama 1551 mm^2, hacmi 828 mm^3'tür, solda ise yüzey alanı ortalama 1439 mm^2, hacmi 705 mm^3 olarak bulunmuştur.[10]



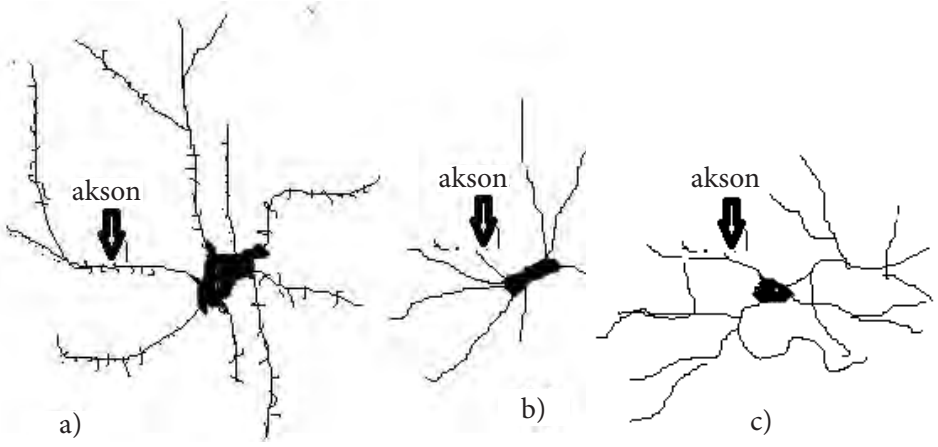
Şekil 1: T2 Aksial kranial MRG



Şekil 1: T2 Koronal kranial MRG

Klaustrum serebral kortekste her yerde bulunmaz. Tam şekli türe göre değişir. Herhangi bir kortikal alanın en yakın klaustrum alanına bağlanması genel bir eğilimdir.[10] İlk olarak Ramon ve Cajal tarafından tanımlanmıştır.[3]

Klaustrumda birkaç çeşit nöronal hücre bulunur. Genel olarak en yaygın olanı tip I olarak adlandırılan hücre tipinin, dendritleri dikenlerle kaplıdır. Bu tip I hücrelerin aksonları, lokal kollateraller verdikten sonra, sıklıkla klaustrumdan medial veya lateral olarak ayrılırlar **(Şekil 3a)**. Bunlar klaustrumun ana hücreleridir, korteksten girdi alabilirler ve geri bildirim yapabilirler.[12] Şekilleri piramidal, fusiform ve küresel olarak değişiklik gösterir. Bu hücrelerin dendritleri belirli bir yönlenime sahip değildir. Diğer klaustral nöronlarda dikenler yoktur ve bu yüzden büyük ölçüde pürüzsüz dendritlerdir **(Şekil 3b)**. Büyük ve küçük cisimli iki nöron daha vardır. Bu hücrelerin aksonu klaustrumdan ayrılmadığı için ikisine de internöron denir **(Şekil 3c)**. Parvalbumin ve calbindin gibi kalsiyum bağlayan proteinlere karşı immunreaktivite özellikleri vardır.[13]



Şekil 3:

Pearson ve arkadaşlarının maymunlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; dört farklı neokortikal bölgeye, memelilerde blunmayan bir glukoprotein olan yabanturpu peroksidazı (HRP) enjekte edildiğinde extrasellüler granüller klaustrumda toplanmıştır. Klaustrumun somatosensorial korteks ile ve precentral gyrusla klaustral bölgeler arasındaki alanla ve prefrontal lobla bağlantılı olduğu bulunmuştur. [14]

Klaustrum genellikle serebral korteksin aynı tarafta ve pek çok noktasına olan projeksiyon alanları olduğu gibi karşı tarafa da projeksiyon gönderir ve alır. Olson ve ark.'nın kediler üzerinde yaptığı bir çalışmada görme ile ilgili korteksten klaustruma haritalama yapılmıştır.[15] Bu nöronlar transmitter ola-

rak genellikle glutamate kullanırlar.[16] Amaral ve ark.'larının maymunlar üzerinde yaptığı çalışmalarda klaustrumun frontal lob (motor korteks, prefrontal korteks ve singulat korteks), oksipital lobdaki vizüel kortikal bölge, temporal korteks, parietookspital ve posterior parietal korteks, frontoparietal operculum, somatosensor alanlar, prepriform olfaktor korteks ve entorhinal korteks, amigdala, hipokampus ve nukleus kaudatus ile bağlantılı olduğu ifade edilmiştir.[17]

Klaustrumun fizyolojik rolüne dair bilgiler tıpkı diğer herhangi bir yapıdakine benzer lezyon deneylerinden, klinik gözlemlerden, fonksiyonel görüntülemeden anlaşılabilir. Puelles ve ark, genotiplendirme, diferansiial topografik desenlendirme ile ifade edilen genleri, yapılar ve türler arasındaki evrimsel ilişkileri ve beyni tasvir etmek için kullanmışlardır.[18] Genetik tekniklerin akılcı kullanımı sayesinde, eğer bir veya daha fazla gen özel olarak seçilecekse moleküler biyoloji yardımıyla, klaustrum nöronları takip edilebilir.[19]

Klaustrumun vaskülarizasyonu, orta serebralin daha derin ve daha yüzeysel kısmı tarafından sağlanabilir. Herhangi bir işlev kaybı; her iki klaustrumun da kaybını gerektirir.[11] Klaustrum için yapılan az sayıda mikroelektrot çalışmalarının çoğu klaustral alıcı ve alan ile ilgilidir ve hemen hemen hepsi uyanık olmayan hayvanlarda uygulanmıştır. Klaustrumun dorsalinde çift yönlü bağlantılar mevcuttur.[8] Maymunların ön ayaklarındaki itme, çekme döndürme hareketlerinin büyük oranının, dorsal klaustrum nöronları ile selektif olmayan bir bağlantısı olduğu bulunmuştur. Küçük hücrelerin bir kısmı daha seçici, yalnızca üç hareketten birine yanıt veren eylemler şeklinde gerçekleşmiştir.[20] Kedilerde klaustrumun motor bölümünü stimüle ederken frontal okulomator nöronların ipsilateral etkisi 5-15 ms, kontralateral etkisi 20-50 ms olarak ölçülmüştür. Bu gecikmeler klaustrumun kortikal aktivitenin zamanlamasında önemli rolü olduğunu göstermektedir.[21]

Klaustral lifler arasında görülen dendro-dendritik kimyasal sinapslar aynı zamanda olfaktor bulb daki intraglomeruler bağlantılarda da bulunmuştur.[22] Klaustrumda bulunan aspiny internöronları arasındaki gap junctionlar konnexin ailesine ait proteinlerden oluşur ve çok yönlü elektrik sinapslarda da bulunur. Bu tip elektriksel sinapslar, talamik retiküler nukleusta ve kortekste bulunan inhibitör intörnöronlar arasında da bulunur.[23] Klaustral internöronların ritmik ateşlenişi kortikal nöronların senkronize çalışmasında kritik bir rol oynayabilir.

Klaustrum bilginin geçişine izin veren özel mekanizmalar içerir, böylece bilgi; algısal, bilişsel ve motor gibi farklı modaliteleri senkronize etmede etkin rol oynar. Bu intra-klaustral bilgi karıştırma varsayımı onu talamustan çok farklı hale getirir. Klaustrumun subkortikal yapıda yaygın olarak bulunan ve pekçok kortikal bölgeyle karşılıklı ilişkileridirekt olarak herhangi bir mekanizmaya sahip değildir, çeşitli kurucu çekirdeğini birbirine bağlar.

Geno mimari, diferansiial topografik desenlendirme olarak ifade edilen; genlerin, beyni tasvir etmek ve bunun yanında yapılar ve türler arasındaki evrimsel ilişkileri anlayabilmek için kullanılmasıdır.[24] İlk kullanılan klaustral moleküler marker olan Gng2'ye ek olarak fare klaustrumunda kullanılan geniş bir gen setinin arasında bulunan Cux2, Lxn ve Ntg2'lerin de hem fare hem maymun klaustrumunda ifade edildiği bulunmuştur.[25] Ayrıca Gn2 ve Ntng2 insan klaustrumunda bulunmuştur.[26] Yine Oprk1 (kappa opioid reseptör) hem fare hem insan klaustrumunda bulunur. Drug ve ark.'ları daha önce genotipleme yoluyla klaustrumu; ventral klaustrum ve dorsal klaustrum olarak ayırmış olsa da, Wang ve ark.'ları dorsal klaustrumun klaustrumun bir parçası değil ama ventral klaustrum olarak tanımlanan klaustrumun gerçek klaustrum olduğunu ve tek bir bölümden oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu subkortikal bölüm topografik olarak tanımlanmıştır ve karşılıklı olarak hemen hemen tüm korteks bölgeleriyle bağlantılıdır.[27,18] Farklı türlerde karşılıklı klaustro-kortikal bağlantılar; çift yönlü tracerlar (örneğin, WGA-HRP veya BDA) ile gösterilmiştir.[28] Kortikal alanların çoğu kontralateral klaustruma göre ipsilateral klaustruma daha güçlü projeksiyonlar gönderir. Ancak iki alan (cingulat ve ikincil motor bölgeler) istisnadır. Bu iki alan kontralateral klaustruma daha güçlü projeksiyonlar gönderir. Bunun sebebi henüz bilinmemektedir. Korteks ile olan bilateral bağlantıları sayesinde klaustrum; hemisferik, fonksiyonel, kortikal bağlantıları korumak veya koordine etme yeteneğine sahiptir.

Kortekse girişlerin laminar dağılımı, beyindeki bilgi akışını sağlıyor olabilir. Anterograt izleme kedilerde klaustral projeksiyon genellikle 4. ve 6. visüel korteks alanında sonlanır.[29] Bu laminar dağılım; alt alandan üst hiyerarşik alana 'geribesleme bağlantısı' olarak adlandırılır.[30] Klaustrumun güçlü ve karşılıklı bilateral, orta hat kortikal alanlarla da bağlantısı vardır. Bunlar prelimbic, infralimbic, orbital, anterior cingulate, retrosplenial alanlar, ipsilateral perirhinal ve entorhinal alanlardır. Orta hat ve temporal kortikal alanlar ve retrohippokampal alanlar emosyonel, kognitive süreçlerle öne çıkarlar.

Fonksiyonel beyin görüntülemenin günümüzde ulaşılabilirliği insanlarda, normal klaustrumun araştırılabilmesine katkıda bulunmuştur. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme inceleme sırasında erkeklerin seksüel uyarılmasını araştıran çalışmalar putamen, insula ve klaustrumda güçlü hemodinamik tepkiler bildirmiştir.[31] Morys ve arkadaşlarının Alzheimer hastaları üzerinde manyetik rezonans kullanarak yaptıkları çalışma; yine klaustrumun hafıza ile ilgili fonksiyonuolduğunu düşündürmektedir.[32] Chachic'in tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada klasik koşullu öğrenmede klaustrumun rolü olduğu ortaya çıkmıştır.[33] Bennet'in yaptığı bir çalışmada, ergenlik ve erişkinlik arasındaki belirli bir çevresel geçiş döneminde beyin morfometrisinde değişikliği araştırılmıştır. 18 yaşında ve altı ay sonra çekilen manyetik rezonans görüntüleme taramalarında sağ inferior anterior cingulate gyrus, sağ kaudat kafa, sağ posterior insula ve bilateral klaustrum boyunca belirgin yoğunluk artışı gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, yaşla ilgili beyin yapısındaki değişikliklerin 18 yaşından sonra da devam ettiğini ve yeni çevresel zorluklarla ilgili dinamik değişiklikleri gösterebileceğini göstermektedir.[34]

Sonuç olarak hakkında yapılan pekçok çalışmaya rağmen klaustrum; anatomik, foksiyonel, fizyolojik açıdan hala gizemini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Waxman S.G Cerebral Hemispheres, telencephalon.In: Clinical Neuroanatomy 2010;26 th ed.; page 145 ISBN: 978-0-07-160400
2. Crick FC1, Koch C. What is the function of the claustrum? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005, Jun 29;360(1458):1271-9.
3. Kowianski P, Dziewiatkowski J, Kowianska J, Morys J. Comparative anatomy of the claustrum in selected species: a morphometric analysis. Brain Behav. Evol. 1999;53:44-54)
4. Tononi G, Edelman G.M. Consciousness and complexity. Science. 1998;282:1846-1851. [PubMed]
5. Bachmann, T. Microgenetic approach to the conscious mind. Amsterdam: Johns Benjamins. 2000
6. Waxman S.G Cerebral Hemispheres, telencephalon.In: Clinical Neuroanatomy 2010; 26 th ed.; page 145 ISBN: 978-0-07-160400
7. Sherk, H. The claustrum and the cerebral cortex. In Cerebral cortex. (ed. E. G. Jones & A. Peters), New York: Plenum Press.vol. 5, 1986;pp. 467-499.
8. Tanne-Gariepy, J., Boussaoud, D. & Rouiller, E. M. Projections of the claustrum to the primary motor,premotor, and prefrontal cortices in the macaque monkey.J. Comp. Neurol. 2002;454, 140-157.
9. Edelstein, L. R. & Denaro, F. J. 2004 The claustrum: a historical review of its anatomy, physiology, cytochemistry and functional significance. Cell. Mol. Biol. 50, 675-702.
10. Kapakin S. The Claustrum : three-dimensional reconstruction,photorealistic imaging, and stereotactic approach.2011 Folia Morphol. Vo.No.4 pp 228-234
11. Crick F.C, Koch C. What is the function of the claustrum?Phil.Trans.R.Soc.B (2005) 360,1271-1279 doi: 10.1098/rstb.2005.1661
12. Braak, H. & Braak, E. Neuronal types in the claustrum of man. Anat. Embryol. 1982; 163, 447-460.
13. Parvizi, J. & Damasio, A. R. Differential distribution of calbindin D28k and parvalbumin among functionally distinct sets of structures in the macaque brainstem.J. Comp. Neurol. 2003; 462, 153-167.
14. Pearson, R. C., Brodal, P., Gatter, K. C. & Powell, T. P.The organization of the connections between the cortex and the claustrum in the monkey. Brain Res. 1982, 234,
15. Olson, C. R. & Graybiel, A. M. 1980 Sensory maps in the claustrum of the cat. Nature 1980; 288, 479-481.435-441.
16. Baughman, R. W. & Gilbert, C. D. Aspartate and glutamate as possible neurotransmitters in the visual cortex. J. Neurosci. 1981; 1, 427-439.
17. Amaral, D. G. & Insausti, R. Retrograde transport of D-[3H] aspartate injected into the monkey amygdaloid complex. Exp. Brain Res. 1992; 88, 375-388.

18. Wang Q, Ng L,Harris J,Feng D,Li Y,Royall J,Oh S.W. 'Organization of the connections between claustrum and cortex in the mouse'. J. Comp. Neurol. 2017; 525:1317-1346,
19. Yamamoto, M., Wada, N., Kitabatake, Y., Watanabe, D.Anzai, M., Yokoyama, M., Reversible suppression of glutamatergic neurotransmission of cerebellar granule cells in vivo by genetically manipulated expression of tetanus neurotoxin light chain. J. Neurosci. 2003; 23, 6759-6767.
20. Shima, K., Hoshi, E. & Tanj, J. Neuronal activity in the claustrum of the monkey during performance of multiple movements. J. Neurophysiol. 1996; 76, 2115-2119.
21. Cortimiglia, R., Crescimanno,G., Salerno, M.T. & Amato,G. The role of the claustrum in the bilateral control of frontal oculomotor neurons in the cat. Exp. Brain Res. 84, 1991;471-477.
22. Shepherd, G. M. & Greer, C. A. Olfactory bulb. In The synaptic organization of the brain (ed. G. M. Shepherd), New York: Oxford University Press. 1998; pp. 159-204.
23. Gibson, J. R., Beierlein, M. & Connors, B. W. Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. Nature 1999; 402, 75-79.
24. Puelles L, Ferran JL. Concept of neural genoarchitecture and its genomic fundament. Front Neuroanat 2012; 6:47.
25. Watakabe A, Ohsawa S, Ichinohe N, Rockland KS, Yamamori T. Characterization of claustral neurons by comparative gene expression profiling and dye-injection analyses. Front Syst Neurosci 2014;8:98.
26. Pirone A, Cozzi B, Edelstein L, Peruffo A, Lenzi C, Quilici F,Antonini R, Castagna M. Topography of Gng2- and NetrinG2-expression suggests an insular origin of the human claustrum. PLoS One 2012;7:e44745.
27. Druga R. The structure and connection of the claustrum. In: Smythies JR, Edelstein LR, Ramachandran VS, editors. The claustrum: structural, functional, and clinical neuroscience. San Diego: Academic Press. 2014; p 29-84.
28. Patzke N, Innocenti GM, Manger PR. The claustrum of the ferret: afferent and efferent connections to lower and higher order visual cortical areas. Front Syst Neurosci 2014, 64.8:31.
29. LeVay S.. Synaptic organization of claustral and geniculate afferents to the visual cortex of the cat. J Neurosci 6. 1986; 3564-3575.
30. Felleman DJ, Van Essen DC.. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1991; 1:1-47.
31. Holstege, G., Georgiadis, J. R., Paans, A. M., Meiners, L. C.,van der Graaf, F. H. & Reinders, A. A. Brain activation during human male ejaculation. J. Neurosci. 8, 2003 9185-9193.
32. Morys J, Bobinski M, Wegiel J, Wisniewski HM, Narkiewicz O Alzheimer's disease severely affects areas of the claustrum connected with the entorhinal cortex. Journal fur Hirnforschung, 1996; 37: 173-180.
33. Chachich ME, Powell DA The role of claustrum in Pavlovian heart rate conditioning in the rabbit (Oryctolagus cuniculus): anatomical, electrophysiological, and lesion studies. Behav Neurosc, 2004; 118: 514-525.
34. Bennett CM, Baird AA Anatomical changes in the emerging adult brain: a voxel-based morphometry study. Human Brain Mappi, 2006; 27: 766-777.

69

Mamillotegmental Yolak

Naci Balak

Mamillotegmental yolak limbik lobun başlıca bağlantı liflerinden biridir.[53] Mamillotegmental yolak; makroskopik diseksiyon ve histolojik akson inceleme metodlarına dayanarak tanımlanırsa, hipotalamusun bir bölümü olan mamiller cismin ana mamiller yolağının dorsal (distal) ucu ile mezensefalonun tegmentumunda dorsal (posterior) ve ventral (anterior) tegmental nukleusları ve tegmental pontin retiküler nukleusu kapsayan daha kaudal gri madde bölgeleri arasında küçük bir efferent santral sinir sistemi akmadde lif yolağıdır.[39] Ventral ve dorsal tegmental nukleuslar kaudal mezensefalonun periakuaduktal gri maddesinde yerleşiktirler.[15] Dorsal tegmental nukleus iki troklear nukleusun arasında yer alır.[7] Ventral tegmental nukleus ponsun superior santral nukleusunun bir devamı olarak düşünülür.[7] Mamillotegmantal yolak beyinsapına doğru subtalamik nukleus üzerinde kavis yapar.[30]

Mamillotegmental yolak ilk kez bir Alman nöroanatomist ve psikiyatrist olan Johann Bernhard Aloys von Gudden (1824-1886) tarafından tanımlanmıştır, Bu nedenle Gudden'in mamillotegmental demeti olarak onun adıyla da anılmaktadır.[12,29,48] Bernhard von Gudden 1884'de dorsal ve ventral tegmental nukleusları tanımlamıştır.[47] Mamillotegmental yolağın diğer dillerdeki eş anlamlıları arasında sayılabilecekler şunlardır: mammillotegmental fasciculus, fasciculus tegmento-mamillaris, mammillo-tegmental bundle of Gudden, Gudden-Haubenbündel, tegmental bundle.[35,39] İnsanda bu akmadde yolağının fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak viseral fonksiyonların regülasyonu ve mekansal bilginin işlenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[23] Mamillotegmantal yolak dolaylı olarak beyinsapındaki otonomik nukleusları etkilerler.[15] Bu yolak, fasikulus retrofleksus ve dorsal longitudinal fasikulusla beraber muhtemelen viseral (otonomik) cevapları başlatmada önemli rol alır.[27] Mamillotegmental yolak limbik sistemin dört ana çemberinden (amigdala çemberi, orta hat çemberi, olfaktor çemberi, Papez çemberi) orta hat çemberi içinde yer alır.[38] Bu çember limbik sistemi hipotalamus ve otonomik sinir sistemiyle birleştirir.[38]

Mamiller cisim beynin bazal yüzeyinde belirgin ve karakteristik bir çıkıntı teşkil eder.[32] İki alt bölüme parsellenir. Daha büyük olan parsel küçük hücreli medial nukleus, küçük olan parselse büyük hücreli lateral nukleustur. Medial mamiller nukleus subikulum tarafından innerve edilir. Lateral ma-

miller nukleus, subikulum ve presubikulum tarafından innerve edilir. Mamiller cisimden rostrodorsale yönelmiş büyük bir efferent sistem çıkar. Mamiller nöronların aksonları bu ana mamiller fasikülde yukarı gider. Mamiller nukleusların efferentlerini bulunduran ana mamiller fasikül büyük sıkı bir lif demetidir ve kısa bir mesafe dorsale doğru gittikten sonra iki bileşene ayrılır. Bunlar büyük asendan mamillotalamik yolak ve daha küçük desendan mamillotegmental yolaklardır.

Mamillotegmental yolak mezensefalonun tegmentumuna doğru kaudele yönelir ve Gudden'in dorsal tegmental nukleusu ile Bechterew'in nukleus retikularis tegmenti pontis'inde sonlanır.[32] Mamiller cisimle Gudden nukleusları topografik olarak ilişkilidir. Mamiller cisme Gudden'in tegmental nukleuslarından mamiller pedinkül yoluyla ve mamiller cisimden Gudden'in tegmental nukleuslarına mamillotegmental yolak yoluyla bağlantı vardır.[51] Dorsal tegmental nukleus başlıca lateral mamiller nukleusla, ventral tegmental nukleus ise medial mamiller nukleusla bağlantılıdır.[16,17,34,51] Mamiller cisimle Gudden'in tegmental nukleusları arasındaki bağlantı ve yapısı türler arasında dikkati çeken derecede benzerlik gösterir.[44]

Ayrı bir bölümde anlatılmakla beraber kısaca söz etmek gerekirse; ana mamiller fasikülün diğer dalı olan mamillotalamik yolak liflerini anterior talamik nukleusun üç komponentinin hepsine dağıtır. Oradan sonra singulat girusa masif projeksiyonlar verir. Başlıca ratlarda yapılmış olan çalışmalar göstermiştir ki bu projeksiyonun sonlanma yeri retrosplenial korteksi içerir ve subikular kompleks ile entorinal kortekse kadar posteriora uzanır.[32]

Mamiller cisim; mamiller pedinkül adıyla bilinen küçük sıkı bir sinir demeti yoluyla aşağıya doğru giden fornikal afferentler dışında paramedian mezensefalon kuşağından yukarıya doğru giden afferentler alır. Başlıca Gudden'in dorsal tegmental nukleusundan orijin alan bu demet öne geçer ve sonra mezensefalonun ön yüzeyi boyunca yukarı çıkar ve mamiller cisme gider. Mamiller cisimde liflerinin çoğu sonlanır. Liflerinin bir kısmı medial önbeyin demetine katılır ve lateral preoptikotalamik bölgeye yayılır. Allen ve Hopkins ratta mamiller cisimdeki hücreler üzerinde çeşitli afferent sistemlerin sonlanma yerini ve tarzını incelediler.[1] Bu çalışmada subikuler afferentlerin (prefrontal korteksten inen afferentlerin de) mamiller nöronların distal kısımları üzerine uyarıcı sinapslar teşkil ettiğine, buna karşın tegmental afferentlerin inhibitör sinapslar teşkil ettiğine dair ultrastrüktürel düzeyde kanıtlar sundular. Mamillotalamik yolak anterior talamik nukleuslarda sonlanır.[32] Bu inen yolak ve karşılığında çıkan mamiller pedinkül 'limbik sistem mezensefalon çemberi'nin bir kısmını teşkil edebilir. Anterior talamik nukleusa geçen mamillotalamik yolak Papez çemberinin bir bölümünü teşkil eder.[6,32,33]

Birçok hayvan çalışmalarında mamillotegmental yolağın anatomi ve fonksiyonu bildirildi. Bu yolağın mamiller cisimden orijin alıp ventral ve dorsal tegmental nukleuslarda ve tegmental pontin retiküler nukleuslarda sonlandığı rat, kedi, domuz ve tavşan beyninde gösterildi.[4,8,19,23,31,36,45] Hayvan çalışmalarında mamillotegmental yolağın viseral fonksiyonları düzenlediği bildirilmiştir.[23,32] Bazı çalışmalarda ratlarda bu yolağın yaralanmasının mekansal bilginin işlenmesinde sorunlar gösterdiğini bildirilmiştir.[13,23,45] Bu yolağın epileptik aktivitenin yayılmasında pay alabileceği ileri sürülmüştür.[1,24] Kwon ve ark. difüzyon tensor traktografiyi (DTT) kullanarak insan beyninde mamillotegmental yolağı incelediler.[23] Mamillotegmental yolağın mamiller cisimle mezensefalonun tegmentumunu birleştiren bir kemer olduğunu buldular. Bununla beraber mezensefalondaki tegmental sonlanma nukleuslarını ayırt edemediler. Ratlarda mamillotegmental yolağın diğer projeksiyon liflerinden daha önce geliştiği bilinmektedir.[4] Mamillotegmental yolak sadece mamiller cisim liflerinden teşekkül eder.[2] Mamiller pedinkülse sadece mezensefalonun tegmental nukleuslarının lifleriyle oluşur.[1,4,18] Mamillotegmental yolak santral sinir sisteminde en erken gelişen yolaklardan biridir.[25] Mamillotegmental yolak aksonları ratlarda embriyonal yaşamın 10.5-19. günleri arasında belirmeye başlar.[4,25,26,37,42] Sıçanda mamillotegmental yolak tek bir lif demeti olarak embriyonal 12. günde fark edilebilir.[42] Mamiller pedinkül ve mamillotegmental yolağın teşekkülü ratlarda postnatal 10. günde tamamlanır.[4] Mamillotegmental yolak aksonları embriyonal 17-18. günde kollateraller üreterek mamillotalamik yolağın oluşumuna katkıda bulunur.[25] Mamillotegmental yolak sıçanlarda embriyonal prosensefalonun nöromerlerinden biri olan prosomer-4'deki mamiller cisimden ventral mes'e (mezensefalona) uzanır.[26] Bu yolda medial longitu-

dinal fasikulusla paralel gider. Mamillotegmental yolak medial longitudinal fasikulusla devamlılık gösterir ve prosomer-4'den rombonsefalona ventral logitudinal bir yol teşkil eder.[26] Hipotalamusun ilk farklılaşan projenitor hücreleri, postoptik komissür yolak nukleusu ile mamillotegmental yolak nukleusunu oluşturan nöronları meydana getirir.[26,49] Mamillotegmental yolağın mamiller cisim ve mezensefalonun tegmental nukleusları arasındaki arasındaki karşılıklı bağlantıların bir feedback döngüsü olarak fonksiyon gösterdiği ileri sürülmüştür.[4,14]

Ramón y Cajal 19. yüzyılın sonlarına doğru golgi preparatlarında mamiller cisim ve onun projeksiyonları olan mamillotalamik ve mamillotegmental yolakları göstermiştir.[3,52] Gelişim mekanizmaları üzerine genetik çalışmalar göstermiştir ki; *Foxb1* geninin talamik ventriküler hücrelerin özel bir alt kümesinde doğru ifadesi talamus içine mamillotalamik aksonların girişini mümkün kılar.[5] Diğer mamiller aksonal dallar olan mamillotektal ve mamillotegmental dalların navigasyonuysa *Foxb1* kontrolundan bağımsızdır. Ana mamiller yolağın tektum ve tegmentuma giden aksonlarının genetik navigasyonunu ve dallanmasını düzenlemede *Foxb1* pozitif hücrelerle ile *Pax6* pozitif hücreler işbirliği yapar.[40] Hem *Foxb1* hem de *Pax6* mutant sıçanlar sağlam mamillotegmental yolakla, ama mamillotalamik yolaktan yoksun olarak doğarlar.[25] Sıçanlarda sinir sisteminin gelişimi esnasında posterior komissür, serebellar pedinkül ve mamillotegmental yolakta plasental alkalin fosfataz pozitif bulunmuştur.[28] Embriyonik sıçan beyninde en erken beliren longitudinal yolaklar olan mamillotegmental yolak ve medial longitudinal fasikulusta *Myf5* transkripsiyon faktör yeni bir aksonal belirteç olarak bildirimiştir.[10]

Hipokampusun hafızadaki rolü iyi kanıtlanmıştır. Hipokampusla bağlantılı subkortikal yapıların önemi Korsakoff ve Wernicke'nin öncü çalışmalarıyla gösterilmiştir.[22,50] Mamiller cisimler fonksiyonel olarak hipokampusla yakın ilişkilidir. Bu fonksiyonlara örnek olarak hafıza ve mekânsal navigasyon verilebilir.[21] Ancak bu ilişkinin spesifik detayları bilinmemektedir. Anatomik olarak mamiller cisimler hipokampal formasyonu limbik ön beyne (prosensefalon) Papez çemberiyle, limbik orta beyne de (mezensefalona) mamillotegmental yolak yoluyla kanallarla besler.[2,20,31] Mamillotegmental yolak aynı zamanda mamiller cisimle Gudden'in tegmental neukleusu arasında güçlü bir bağlantıyı da temsil eder.[21] Gudden'in tegmental nukleusunun fizyolojisi hakkında pek az şey bilinmektedir. Anatomik verilere göre bu nöronlar mamiller cisme GABAerjik projeksiyonlar göndermektedir.[1,18,51] Dorsal ve ventral tegmental nukleuslardan mamiller cisme asendan projeksiyonlar GABAerjiktir.[51] Buna karşın mamillotegmental projeksiyon eksitatördür. Bu karşılıklı eksitatör-inhibitör devreler beynin diğer kısımları üzerinde ritmik osilasyonlar üretirler.[21] Gudden nukleuslarının hipotalamusla direkt bağlantısı yoktur. Bununla beraber mamiller cisimlerle sıkı bağlantılıdırlar. Mamiller cisimlerin kantitatif ultrasrüktürel çalışmalarında medial mamiller cisimdeki tüm terminallerin %77.7'sinin Gudden'in ventral tegmental nukleusundan orijin almakta olduğu gösterilmiştir.[18] Bu, mamiller nöronlarda güçlü bir inhibitör network tesis eder. Mamiller cisim ile Gudden'in ventral tegmental nukleusu arasındaki eksitatör-inhibitör osilasyonların hipokampusta eşzamanlı oluşumu subikulum, entorinal korteks ve medial septumdan mamiller cisme gelen desendan inputlarla etkilenir.[21] Anatomik veriler tegmental afferentlerin hipokampal formasyondan anterior talamusa bilgi akımını ayarlamada önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Ventral tegmental nukleus; subikulum-medial mamiller cisim-anteroventral talamus çemberinin kontrolünde rol oynayabilir. Gudden'in dorsal tegmental nukleusu da bu çemberle anatomik olarak yakın lişkilidir.[21] Ventral tegmental nukleusun hasarının mamiller cisim ya da hipokampusun hasarından sonra ortaya çıkan davranış bozukluklarına benzer etkilere neden olduğu düşünülmektedir.[51] Bu etki GABA reseptör kompleksleri yoluyla etkisini gösteren benzodiyazepin türü ilaçların etkisine benzer, anksiyolitiktir.[51] Mamiller cisimden orijin alan aksonlar Gudden tegmental nukleuslarında eksitatör projeksiyon yaparlar ve bu mamillotegmental yolak liflerinin çoğu anterior talamik nukleusa projekte olan aksonların kollateralleridir.[19,51] Bu anatomik verilerin olası bir açıklaması; mamiller cisimle tegmental nukleuslar arasındaki karşılıklı bağlantı sisteminin hipokampal formasyondan bilginin mamiller cisim yoluyla anterior talamusa transferini kontrol eden inhibitör bir feedback devresi olarak fonksiyon görmesidir.[51]

Medial temporal lob (hipokampus) ve medial diensefalonun (mamiller cisimler) yüzyıldan fazla zaman öncesinden beri, özellikle James W. Papez'in 1937'de hipokampusun duygulanımın anatomik alt tabakasını oluşturan bir nöral devrenin bileşeni olduğunu ortaya atmasıyla[33], hafızada rol aldıkları bilinmekle beraber bu fonksiyonu nasıl gerçekleştirdikleri konusu belirsiz kalmıştır. Mamiller cisim hafızada rol aldığı bilinen ilk nöral yapılardan biri olmasına karşın, uzun zaman bilgiyi anterior talamik nukleusa ve oradan da singulat kortekse nakleden başlıca hipokampal bir ileti yolu olarak fonksiyon gördüğü düşünülmüştür. Bu görüş mamiller cisimlere hafızada bağımsız bir rol vermediği gibi, mamiller cisimlere hipokampal olmayan diğer girdilerin önemini ihmal etmiştir. Son ilerlemeler tabloyu değiştirmiştir. Mamiller cismlerin fonksiyonunu sürdürmede hipokampal oluşumun değil, Gudden'in tegmental nukleuslarının projeksiyonlarının kritik yapı olduğu açığa çıkarılmıştır.[46] Geleneksel modellerin tersine, bağımsız asendan mamiller cisim projeksiyonları hipokampal fonksiyonların bazı yönlerinde anahtardır. Hipokampal-mamiller cisim projeksiyonları saf olarak fornikaldir. Buna karşın anterior talamik nukleuslara olan projeksiyonlar fornikal olmayan bir kısma da sahiptir.[46]

Mamiller cisimler hafızaya hipokampal oluşumdan bağımsız olarak da bir katkı sağlıyorsa bu ne şekilde olmaktadır? Mamiller cisimler mamiller pedinkül ve mamillotegmental yolak aracılığıyla Gudden'in tegmental nukleuslarıyla karşılıklı yoğun bağlantılara ve prefrontal korteksten girdilere sahiptirler.[1] Gudden'in ventral tegmental nukleuslarının selektif lezyonları aynen mamiller cisim, mamillotalamik yolak ve hipokampal hasarda olduğu gibi mekansal (uzamsal) hafızada eksikliğe neden olur.[43,44] Hafızadaki bu eksiklikler desendan postkomissüral forniks lezyonlarından sonra görülenlerden daha belirgindir. Bu bulgular Gudden'in ventral tegmental nukleuslarının, hipokampal inputların yokluğunda mamiller cisim fonksiyonunu desteklediğini göstermektedir. Bu limbik mezensefalondan gelen veri girişi mamiller cisimlerin belleğe katkısında can alıcıdır. Gudden'in ventral tegmental nukleusu medial mamiller cisim fonksiyonuyla, dorsal tegmental nukleus ise lateral mamiller cisim fonksiyonu ile ilişkilidir.[9] Hipokampus ve anterior talamik nukleus fonksiyonel olarak birbiri ile bağlantılıdır. Aynı şekilde hipokampusun asendan medial diensefalon girdilerine de bağımlı olması olasıdır. Diğer bir deyişle, Gudden'in ventral tegmental nukleusu mamiller cisimle olan bağlantılarıyla (mamiller pedinkül ve mamillotegmental yolak) theta aktivitesini düzenleyerek hipokampusun fonksiyonunu etkileyebilir.[21] Bunun dışında, Gudden'in dorsal tegmental nukleusu ve lateral mamiller cisim arasındaki etkileşimler head-direction sinyallerinin üretilmesi ve yayılması yoluyla hipokampal aktiviteyi ayarlayabilir.[9] Head-direction nöronları mekânsal navigasyonda çok önemlidir.[41] Navigasyon ilk önce organizmanın konum ve baş doğrultusunun bilgisinden ibaret olan bir ortamdaki uzaysal oryantasyonunun doğru algılanmasını gerektirir.[41] Baş yönlenmesinin bir fonksiyonu olarak, memelilerin bazı limbik sistem alanlarındaki hücreler allosentrik olarak ateşleme yapar. Bu, hayvanın bulunduğu yer ve davranışından bağımsızdır. Bu hücreler head direction (HD) hücreleri olarak adlandırılır. Bu hücrelerin hayvanın çevresine göre algılanan baş doğrultusunu kodladığına inanılmaktadır.[41] Bu sinyallerin başlıca orijin yeri dorsal tegmental nukleustur.[41] Böylece mamiller cisim yoluyla en azından iki paralel ama farklı yol hipokampustaki ve diğer medial diensefalik yapılardaki bellek işlevini etkileyebilir.[11,46] Gudden'in dorsal ve ventral nukleusları çok farklı anatomik bağlantılara ve elektrofizyolojik özelliklere sahiptirler.[44] Tüm bu bulgular mamillotegmental yolağın bellekteki fonksiyonuna kanıttır.

KAYNAKLAR

1. Allen GV, Hopkins DA: Mamillary body in the rat: topography and synaptology of projections from the subicular complex, prefrontal cortex, and midbrain tegmentum. Journal of Comparative Neurology 286:311-336, 1989
2. Allen GV, Hopkins DA: Topography and synaptology of mamillary body projections to the mesencephalon and pons in the rat. Journal of comparative neurology 301:214-231, 1990
3. Alpeeva E, Makarenko I: Perinatal development of the mammillothalamic tract and innervation of the anterior thalamic nuclei. Brain research 1248:1-13, 2009
4. Alpeeva EV, Makarenko IG: [Perinatal development of mammillotegmental connections in rats]. Ontogenez 38:86-93, 2007
5. Alvarez-Bolado G, Zhou X, Voss AK, Thomas T, Gruss P: Winged helix transcription factor Foxb1 is essential for access of mammillothalamic axons to the thalamus. Development 127:1029-1038, 2000
6. Andersen P: The Hippocampus Book: Oxford University Press, USA, 2007
7. Arslan OE: Neuroanatomical Basis of Clinical Neurology, Second Edition: CRC Press, 2014
8. Ban T, Zyo K: Experimental studies on the mamillary peduncle and mammillotegmental tracts in the rabbit. Med J Osaka Univ 13:241-270, 1963
9. Bassett JP, Tullman ML, Taube JS: Lesions of the tegmentomammillary circuit in the head direction system disrupt the head direction signal in the anterior thalamus. J Neurosci 27:7564-7577, 2007
10. Daubas P, Tajbakhsh S, Hadchouel J, Primig M, Buckingham M: Myf5 is a novel early axonal marker in the mouse brain and is subjected to post-transcriptional regulation in neurons. Development 127:319-331, 2000
11. Dillingham CM, Frizzati A, Nelson AJ, Vann SD: How do mammillary body inputs contribute to anterior thalamic function? Neurosci Biobehav Rev 54:108-119, 2015
12. Donkelaar HJ: Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders: Springer Berlin Heidelberg, 2011
13. Field TD, Rosenstock J, King EC, Greene E: Behavioral role of the mammillary efferent system. Brain research bulletin 3:451-456, 1978
14. Gonzalo-Ruiz A, Romero JC, Sanz JM, Morte L: Localization of amino acids, neuropeptides and cholinergic neurotransmitter markers in identified projections from the mesencephalic tegmentum to the mammillary nuclei of the rat. J Chem Neuroanat 16:117-133, 1999
15. Haines DE, Ard MD: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 4.Ed: Elsevier/Saunders, 2013
16. Hayakawa T, Zyo K: Afferent connections of Gudden's tegmental nuclei in the rabbit. Journal of Comparative Neurology 235:169-181, 1985
17. Hayakawa T, Zyo K: Comparative anatomical study of the tegmentomammillary projections in some mammals: a horseradish peroxidase study. Brain research 300:335-349, 1984
18. Hayakawa T, Zyo K: Quantitative and ultrastructural study of ascending projections to the medial mammillary nucleus in the rat. Anat Embryol (Berl) 184:611-622, 1991
19. Hayakawa T, Zyo K: Retrograde double-labeling study of the mammillothalamic and the mammillotegmental projections in the rat. J Comp Neurol 284:1-11, 1989
20. Hayakawa T, Zyo K: Ultrastructure of the mammillotegmental projections to the ventral tegmental nucleus of Gudden in the rat. J Comp Neurol 293:466-475, 1990
21. Kocsis B, Prisco GV, Vertes RP: Theta synchronization in the limbic system: the role of Gudden's tegmental nuclei. European Journal of Neuroscience 13:381-388, 2001
22. Korsakoff S: Disturbance of psychic function in alcoholic paralysis and its relation to the disturbance of the psychic sphere in multiple neuritis of non-alcoholic origin. Vestnik Psichiatrii 4, 1887
23. Kwon HG, Hong JH, Jang SH: Mammillotegmental tract in the human brain: diffusion tensor tractography study. Neuroradiology 53:623-626, 2011
24. Kwon HG, Hong JH, Jang SH: Mammillothalamic tract in human brain: diffusion tensor tractography study. Neurosci Lett 481:51-53, 2010
25. Marion JF, Yang C, Caqueret A, Boucher F, Michaud JL: Sim1 and Sim2 are required for the correct targeting of mammillary body axons. Development 132:5527-5537, 2005
26. Mastick GS, Easter SS, Jr.: Initial organization of neurons and tracts in the embryonic mouse fore- and midbrain. Dev Biol 173:79-94, 1996
27. Mendoza J, Foundas A: Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral Approach: Springer New York, 2007
28. Miller SF, Summerhurst K, Runker AE, Kerjan G, Friedel RH, Chedotal A, et al: Expression of Plxdc2/TEM7R in the developing nervous system of the mouse. Gene Expr Patterns 7:635-644, 2007
29. Müller JL: Johann Bernhard Aloys von Gudden (1824-1886): not only the King of Bavaria's psychiatrist. International journal of psychiatry in clinical practice 5:135-139, 2001
30. Naidich TP, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos JG: Imaging of the Brain: Expert Radiology Series: Elsevier Health Sciences, 2012
31. Nauta WJ: Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. Brain 81:319-340, 1958
32. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C: The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas: Steinkopff, 2007
33. Papez JW: A proposed mechanism of emotion. Archives of Neurology & Psychiatry 38:725-743, 1937
34. Petrovický P: Gudden's tegmental nuclei and their connections to the hypothalamus and the reticular formation. I. An experimental study using retrograde labelling with HRP or iron-dextran in the rat. Journal fur Hirnforschung 26:531-537, 1984
35. Reuter P: Springer Wörterbuch Medizin: Springer, 2005
36. Shen CL: Efferent projections from the mammillary complex of the guinea pig: an autoradiographic study. Brain Res Bull 11:43-59, 1983
37. Skidmore JM, Waite MR, Alvarez-Bolado G, Puelles L, Martin DM: A novel TaulacZ allele reveals a requirement for Pitx2 in formation of the mammillothalamic tract. Genesis 50:67-73, 2012
38. Steward O: Functional Neuroscience: Springer New York, 2012
39. Swanson L: Neuroanatomical Terminology: A Lexicon of Classical Origins and Historical Foundations: Oxford University Press, 2014
40. Szabo NE, Zhao T, Cankaya M, Stoykova A, Zhou X, Alvarez-Bolado G: Interaction between axons and specific populations of surrounding cells is indispensable for collateral formation in the mammillary system. PLoS One 6:e20315, 2011
41. Taube JS: The head direction signal: origins and sensory-motor integration. Annu Rev Neurosci 30:181-207, 2007
42. Valverde F, Garcia C, Lopez-Mascaraque L, De Carlos JA: Development of the mammillothalamic tract in normal and Pax-6 mutant mice. J Comp Neurol 419:485-504, 2000
43. Vann SD: Dismantling the Papez circuit for memory in rats. Elife 2:e00736, 2013
44. Vann SD: Gudden's ventral tegmental nucleus is vital for memory: re-evaluating diencephalic inputs for amnesia. Brain:awp175, 2009

45. Vann SD, Aggleton JP: The mammillary bodies: two memory systems in one? Nat Rev Neurosci 5:35-44, 2004
46. Vann SD, Nelson AJ: The mammillary bodies and memory: more than a hippocampal relay. Prog Brain Res 219:163-185, 2015
47. Von Gudden B: Uber das corpus mammillare und die sogenannten schenkel des fornix. Vers Deutsch Natforsch 57:126, 1884
48. von Gudden BA: Experimentaluntersuchungen über das peripherische und centrale Nervensystem, 1870
49. Ware M, Hamdi-Roze H, Dupe V: Notch signaling and proneural genes work together to control the neural building blocks for the initial scaffold in the hypothalamus. Front Neuroanat 8:140, 2014
50. Wernicke C: Lehrbuch der gehirnkrankheiten für aerzte und studirende: Fischer, 1881, Vol 2
51. Wirtshafter D, Stratford TR: Evidence for GABAergic projections from the tegmental nuclei of Gudden to the mammillary body in the rat. Brain research 630:188-194, 1993
52. y Cajal SR: Apuntes para el estudio del bulbo raquídeo, cerebelo y origen de los nervios encefálicos. Anales Soc. Española Historia Natural:5-118, 1895
53. Yasargil MG: Microneurosurgery of CNS Tumors. Vol 4A. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1994, Vol 4A

70

Mamillotalamik Yolak

Naci Balak

Mamillotalamik yolak mamiller cismin medial ve lateral nukleuslarındaki hücrelerden doğup talamusun anterior nukleusuna uzanan nöral bir lif demetidir.[7,15,18,19,22,23,27,43,45] Diensefalik bir yapıdır.[10,39] Bu demet Fransız doktor François Pourfour du Petit (1664-1741) ve İtalyan anatomist Giovanni Domenico Santorini (1681-1737) tarafından keşfedilmiş gibi gözükmektedir.[20,47,57] Thomas Willis (1621-1675)'de bu yolağı diseke etmiş olabilir ancak yanlış yorumlamıştır.[20,37,47,57] Bununla beraber mamillotalamik yolak ilk kez 18. Yüzyılın sonlarına doğru bir Fransız anatomist doktor olan Félix Vicq d'Azyr (1748-1794) tarafından detaylı olarak gösterilmiş ve tanımlanmıştır.[47,55,57,62] Vicq d'Azyr 1786'da yayınladığı anatomi ve fizyoloji konusundaki bilimsel eserinde mamillotalamik yolağı değişik planlardaki anatomik beyin kesitleriyle iyi bir şekilde sergilemiştir.[34,52,62] Vicq d'Azyr mamillotalamik yolağı 'mamiller çıkıntıdan optik talamustaki ön tüberküle doğru bir eğim teşkil ederek yükselen beyaz şerit' olarak tanımlamıştır.[47,57,62] Mamillotalamik yolak bu nedenle Vicq d'Azyr demeti olarak da bilinir. Ramón y Cajal 19. yüzyılın sonlarına doğru golgi preparatlarında mamiller cisim ve onun projeksiyonları olan mamillotalamik ve mamillotegmental yolakları göstermiştir.[4,65]

Mamillotalamik yolağın diğer dillerdeki eş anlamlıları arasında sayılabilecekler şunlardır: mammillothalamic tract, mammillothalamic fasciculus, tractus mammillothalamicus, fasciculus mammillothalamicus (Latince), fasciculus thalamo-mammillaris, fasciculus of Vicq d'Azyr, tract of Vicq d'Ayzr.[25,55] Daha eski eş anlamlıları arasında ise şunlar sayılabilir: root of fornix, root of anterior pillar of fornix, descending root of fornix, internal posterior cord of mammillary bodies, descending root of mammillary body, radix descendens corporum candicantum, ascending branch of crus fornicis, Vicq d'Azyr fasicle, ascending root of trigone.[55]

Mamillotalamik yolak filogenetik olarak eski bir nöral yapıdır.[10] Bu erken gelişen diensefalik bir yapı olan mamillotalamik yolak, habenulo-interpedinküler yolakla beraber ventral mezensefalon ile epitalamik limbik sistemler arasında primitif kolinerjik bağlantı yollarıdır.[10] İnsan fetuslarında 11-12 haftalıkken mamillotalamik yolak 3-5 mm kadardır.[10] Gelişim mekanizmaları üzerine genetik çalışmalar göstermiştir ki; *Foxb1* geninin talamik ventriküler hücrelerin özel bir alt kümesinde doğru ifadesi

talamus içine mamillotalamik aksonların girişini mümkün kılar.[5] Diğer mamiller aksonal dallar olan mamillotektal ve mamillotegmental dalların navigasyonuysa *Foxb1* kontrolundan bağımsızdır. Mamillotalamik yolak talamusun paramedian vasküler sulanma alanında yer alır.[32] Mamillotalamik yolağın kanlanması posterior komünikan arterden (PCoA) çıkan anterior talamoperforan arterlerin en büyüğü olan premamiller arter (Tuberomamiller arter, PMA, Percheron arteri) tarafından sağlanır.[28,49,51,68] Bu arterin kaybı hafıza bozukluğuna neden olur.[51]

Beynin akmadde yollarının mikroşirürjikal anatomisinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması birçok nöroşirürjikal lezyonun tedavisinde önemlidir.[59,67,69] Sir Charles Bell'in bir öğrencisi olan İngiliz anatomist Herbert Mayo 1827'de diseke edilmiş beyinlerin o zamana kadar olan en iyi görüntülerinin içerildiği bir kitap yayınladı.[38,59] Bu kitapta mamillotalamik yolağı da gösterdi. Bazel Üniversitesi'nde 1934'de Eugen Ludwig'in öğrencisi Klingler beyin dokusunu dondurma tekniği üzerine dayalı olup akmadde yollarını hassas bir şekilde ortaya çıkaran yeni bir diseksiyon yöntemi geliştirdi.[1,29,35,53,59] Gazi Yaşargil bu tekniği 1950'de öğrendi ve rutin mikronöroşirürjikal yöntemlerinin tümünde uygulamaya başladı.[59,67,70] Uğur Türe 1990'larda akmadde bağlantı liflerinin bu diseksiyon tekniğini yeniden canlandırdı.[58,59] Bu ve diğer lif diseksiyon teknikleriyle hipotalamus ve talamus diseke edildiğinde forniks boynu, optik yolak, mamiller cisim ve mamillotalamik yolak açığa çıkarılır.[7,70] Mamiller cisim serebral hemisferin medial yüzeyinde fark edilir. Daha sonra üçüncü ventrikülün lateral duvarında mamillotalamik yolak yukarıya, talamik nukleusların anterior grubuna kadar diseke edilir. Medial hipotalamik nukleusların çıkarılmasıyla mamiller cisimler doğrultusunda forniksin postkomissural kısmı açığa çıkar.[11,12] Forniksin bu kısmı liflerinin çoğunu taşır ve mamillotalamik yolak yoluyla hipokampal oluşumun subikulum parçasını talamusun anterior nukleusuna bağlar. Mamillotalamik yolak çıkarılırsa Forel alanları, zona incerta ve subtalamik nukleusu kapsayan subtalamus açığa çıkar.[2] Mamillotalamik yolak medial talamus içinden geçer.[13] Mamillotalamik yolağın topografik bir tanımlaması yapılırsa; ventral olarak bir hipotalamik segmenti, dorsal olarak da bir talamik segmenti vardır. Sağ ve sol anterior talamik nukleuslarda sonlanır, Talamik mamillotalamik yolağın orta komissürde median planı çaprazlayan bir komissüral kısmı vardır. Hipotalamusun mediolateral kısmında periventriküler, orta (medial, intermediate) ve yan (lateral) bölgeler bulunmaktadır.[54] Orta ve yan bölgeler arasında paramedian bir dilim vardır. Bu dilimde mamillotalamik yolak, forniks boynunun miyelinli lifleri ve fasikülüs retrofeksus bulunur. Bu ayrımlar yapaydır, içlerinden geçen fonksiyonel yapılar vardır. İnsanda yedi tesla magnetik rezonans görüntüleme çalışmaları mamillotalamik yolağın anterior komissür-posterior komissür planında yaş ilerledikçe anterior komissüre göre daha posteriora şift yaptığını göstermiştir.[64]

Mamiller cisim beynin bazal yüzeyinde belirgin ve karakteristik bir çıkıntı teşkil eder.[45] İki alt bölüme parsellenir. Daha büyük olan parsel küçük hücreli medial nukleus, küçük olan parselse büyük hücreli lateral nukleustur. Medial mamiller nukleus subikulum tarafından innerve edilir. Lateral mamiller nukleus subikulum ve presubikulum tarafından innerve edilir. Mamiller cisimden rostrodorsale yönelmiş büyük bir efferent sistem çıkar. Mamiller nöronların aksonları ana mamiller fasikülde yukarı gider. Mamiller nukleusların efferentlerini bulunduran ana mamiller fasikül büyük sıkı bir lif demetidir ve kısa bir mesafe dorsale geçer ve sonra iki bileşene ayrılır. Bunlar büyük asendan mamillotalamik yolak ve daha küçük desendan mamillotegmental yolaklardır. Mamillotalamik yolak liflerini anterior talamik nukleusun üç komponentinin hepsine dağıtır. Oradan sonra singulat girusa masif projeksiyonlar verir. Başlıca ratlarda yapılmış olan çalışmalar göstermiştir ki bu projeksiyonun sonlanma yeri retrosplenial korteksi içerir ve subikular kompleks ile entorinal kortekse kadar posteriora uzanır.[45] Mamiller cisim; mamiller pedinkül adıyla bilinen küçük sıkı bir sinir demeti yoluyla aşağıya doğru giden fornikal afferentler dışında paramedian mezensefalon kuşağından yukarıya doğru giden afferentler alır. Başlıca Gudden'in dorsal tegmental nukleusundan orijin alan bu demet öne geçer ve sonra mezensefalonun ön yüzeyi boyunca yukarı çıkar ve mamiller cisme gider. Mamiller cisimde liflerinin çoğu sonlanır. Liflerinin bir kısmı medial önbeyin demetine katılır ve lateral preoptikotalamik bölgeye yayılır. Allen ve Hopkins ratta mamiller cisimdeki hücreler üzerinde çeşitli afferent sistemlerin sonlanma yerini ve tarzını incelediler.[3] Bu çalışmada subikuler afferentlerin (prefrontal korteksten inen afferentlerin de) mamiller nöronların distal kısımları üzerine uyarıcı sinapslar teşkil ettiğine, buna

karşın tegmental afferentlerin inhibitör sinapslar teşkil ettiğine dair ultrastrüktürel düzeyde kanıtlar sundular. Mamillotalamik yolak anterior talamik nukleususlarda sonlanır.[45] Bu inen yolak ve karşılığında çıkan mamiller pedinkül 'limbik sistem mezensefalon çemberi'nin bir kısmını teşkil edebilir. Anterior talamik nukleusa geçen mamillotalamik yolak Papez çemberinin bir bölümünü teşkil eder.[6,45,46] Mamillotegmental yolak mezensefalonun tegmentumuna doğru kaudele yönelir ve Gudden'in dorsal tegmental nukleusta ile Bechterew'in nukleus retikularis tegmenti pontis'inde sonlanır.[45]

Talamusun anterior nükleer grubu anteromedial, anterodorsal ve anteroventral nukleuslardan teşekkül eder.[45] Anterior nükleer grup mamillotalamik yolağı alır. Lateral mamiller nukleus bilateral olarak anterodorsal nukleusa projekte olur. Medial mamiller nukleus anteromedial ve anteroventral nukleuslara projekte olur. Mamiller cisimden lateral dorsal nukleusa projeksiyon yoktur. Talamik anterior ve lateral dorsal nukleuslar singulat girus, retrosplenial bölge ve pre/para-subikulumla karşılıklı olarak bağlantılıdır. Anterior alt-nukleusların her biri limbik kortekste spesifik bir alana ilişkilendirilmiş olsalar da projeksiyonları oldukça difüz ve örtüşür gibi gözükmektedir.

Limbik nukleuslar anterior nükleer kompleks ve lateral dorsal nukleusu kapsar. Bu yapılar subikular kompleksten doğan hipokampal liflerin hedefleri olarak bağlantılıdırlar. Subikulumdan orijin alan postkomissüral forniks hipotalamusun en posterior kısmında yer alan mamiller cisme çıkıntı yapar.[45] Mamiller cisme diğer afferentler lateral septal nukleus, medial preoptik nukleus ve bazı hipotalamik nukleuslardan gelir. Son zamanlarda, başlıca orbital alan 10, 11 ve 47'den orijin alan doğrudan bir frontomamiller yol tanımlanmıştır. Vogt ve ark. bildirmiştir ki; macaque maymunlarında talamosingulat sistem başlıca retrosplenial kortekse projekte olur.[63] Dolaylı hipokampomamillotalamik projeksiyon postkomissüral forniksten çıkan ve doğrudan anterior talamik nukleusa geçen bir dalın lifleriyle takviye edilir.

James W. Papez 1937'de hipokampusun duygulanımın anatomik alt tabakasını oluşturan bir nöral devrenin bileşeni olduğunu ortaya attı.[46] Postkomissüral forniks, mamiller cisim, mamillotalamik yolak, anterior talamik nukleus ve talamosingulat projeksiyon Papez çemberinin kısımlarını oluştururlar. Papez'e göre hipotalamus duygusal davranışın otonomik ve viseral yönlerinin anımsanması için gerekliydi ve duygulanımın duygusal davranış ve duygulanımın kavramsal değer kazanımı olan iki bileşeni vardı. Duygulanımın bazı yönlerini açıklamaya kalkışarak, Papez kortikal ve subkortikal yapıları birbirine bağlayan bir çemberi öne sürdü. Adını taşıyan bu ünlü çemberde Papez, hipokampusu hissi bilgilerin bir toplayıcısı olarak görmekteydi. Sonrasında duygusal bir durum gelişip, bu durum mamiller cisimlere transfer ediliyordu. Mamiller cisimler; bu duygusal duruma uygun davranış cevabına aracılık etmeye ilave olarak anterior talamik nukleuslar aracılığıyla anterior singulat kortekse de bilgiyi iletir ve burada duygunun bilinçli değer kazanımına ulaşılır.[6,9,46] Papez bu çemberin duygulanımların yapısal temelinin esasını teşkil ettiğine inanıyordu.[45] Bununla beraber bu görüş için sağlam biyolojik temel yoktur. Papez çemberindeki çoğu yapı bellekte bir rol oynar.[66]

Papez çemberinin fonksiyonel rolüne ilişkin bilgiler hala parça parçadır ve kısmen tartışmalıdır. Fornikse nazarla, bazı yazarlar bildirdi ki; bu demetin bilateral hasarı insanlarda hafıza bozukluğuna yol açar. Ancak, hafıza bozukluğu bulunmayan bilateral forniks lezyonlu hastalar da tarif edilmiştir. Maymunlarda, forniks kesisi sadece geçici hafıza kaybı oluşturmaktadır. Korsakoff sendromunda tutarlı bir şekilde hasar gördükleri için mamiller cisimler de hafıza bozukluğuyla ilişkilendirilmişlerdir. Korsakoff sendromu forniks yoluyla sinaptik olarak hipokampusa bağlı mamillotalamik yolağın alkolik dejenerasyonuna bağlı konfabulasyonun olduğu ağır bir amnezidir. Korsakoff sendromunda selektif anterograd ve retrograd amnezi, konfabulasyonlar ve ağır öğrenme bozuklukları bulunur. Bu sendrom, thiamin eksikliğinin yol açtığı ve alkolle uyarılıp başlatılan Wernicke ensefalopatisinin bir sekeli gibi gözükmektedir. Bununla beraber Wernicke ensefalopatisinde tek hasar yeri mamiller cisimler değildir. Hafıza bozukluğundan sorumlu kritik bir hasar yerinin talamusun mediodorsal nukleusunu (anterior değil!) kapsadığı, mamiller lezyonlarınsa sadece ikincil rol oynadığı bildirilmiştir.[45] Buna karşın Danet ve ark. sol talamik infarktlı insanlarda hem mamillotalamik yolak hem de mediodorsal nukleus lezyonlarının bellek bozukluğuna neden olduğunu ama mamillotalamik yolağın lezyonlarının

daha ağır bir bellek bozukluğuna neden olduğunu bulmuşlardır.[13] Maymunlarda mamiller lezyonların tıpkı forniks kesileri gibi sadece geçici hafıza bozukluğu oluşturduğu bulunmuştur. Başlıca ratlarda yapılan deneyler, mekansal oryantasyonda ve mekânsal çalışan hafıza işlerinde mamiller cisimlerin spesifik bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Maymunlarda, çalışan bellek işleri anterior talamik nukleuslarda glikoz metabolizmasını yükseltmektedir. Vasküler talamik lezyonlu hastalarda hasarın mamillotalamik yolağa uzanması bellek bozukluğunun ciddiyetinin en iyi göstergesidir. Ratlarda yapılan çalışmalar mamillotalamik yolağın bellekte spesifik rol aldığını göstermiştir.[44] Mamillotalamik yolağın hasarı hem ratlarda hem de insanda bellek bozukluklarına neden olur.[13,19,36,48,50,56,61]

Kortekse ana hipokampal çıktı fimbria, forniksin cismi, bacakları ve sütunlarını (postkomissüral forniks olarak bilinir, anterior komissürun arkasındadır) takip eder. Sinir uyarıları daha sonra ya doğrudan ya da mamiller cisimler ve oradan mamillotalamik yolak aracılığıyla anterior talamik nukleusa ulaşır. Diğer talamik nukleuslara, örneğin intralaminar nukleuslara ve hipotalamusa da ulaşılabilir. Güncel kanıtlar talamusun medial dorsal nukleusundan ziyade mamiller cisimler, mamillotalamik yolak ve anterior talamusu içeren çemberin yeni anıların oluşmasında özellikle çok önemli olduğunu düşündürmektedir.[71] Talamik lezyonları, özellikle inmeleri takiben hafıza kaybının ortaya çıkması ilk kez birkaç dekat önce tanımlandı. Ancak altta yatan mekanizmalar belirsizdir. Bozukluk doğrudan spesifik nukleusların hasarıyla mı ilişkili (öyleyse hangileriyle) yoksa dolaylı olarak hipokampusu mamiller cisimdeki bir sinapsla talamusa bağlayan mamillotalamik yolağın hasarıyla mı ilişkili olduğunun ortaya konması çok önemlidir.[13] Anterior nukleus hipokampus ve mamillotalamik yolakla bağlantılı olduğu için hafıza bozukluğunun açıklandığı zannedilmektedir. Mediodorsal nukleus subhipokampal yapılarla yoğun bağlantılarından dolayı hafıza bozukluğunu açıklamada bir diğer adaydır. Mamillotalamik yolak medial talamus içinden geçer. Bu nedenle anterior-medial talamik inmeler mamillotalamik yolakta da hasar yapabilir ve bellek bozulmasına neden olabilir. Sol talamik infarktlı hastaların sağlıklı karşılaştırmalı bir kontrol grubuna kıyasla ağır verbal hafıza bozukluğu çektikleri bulunmuştur.[13] Şaşırtıcı bir şekilde, bu hastaların hiçbirinde anterior nukleusta önemli bir lezyon yoktu. Hastaların alt bir grubu mediodorsal nukleusun izole lezyonlarını ve bir bellek kaybı sergiliyordu (başlıca hatırlamada bozulma). Bu durum, tek başına mediodorsal nukleus lezyonlarının hafıza kaybına neden olabileceğini akla getiriyor. Mamillotalamik yolak hasarı olan hastalar bu yolağın sağlam olduğu hastalara nazarla daha ağır hafıza bozukluğu sergiliyordu.

Korsakoff sendromlu alkolik hastaların patolojik çalışmaları değişmez bir şekilde mamiller cisimlerin gliotik lezyonlarını göstermektedir. Birçok yazar hafıza bozukluğunu bu lezyonlara bağladı. Ancak mamiller cisimlerin lezyonları sıklıkla amnestik sendromların yokluğunda bulunmaktaydı. Mamillotalamik yolakların bilateral izole lezyonları Korsakoff sendromuyla birlikteydi. Mamillotalamik yolakların bilateral lezyonlarının bir amnestik sendroma neden olmak için yeterli olduğu ileri sürülmüştür. Mamiller kompleks karşılıklı olarak hipokampusu innerve eder ve mamillotalamik yolaklar aracılığıyla anterior talamusla bağlantı kurar. Anterior talamustan lifler singulat korteks yoluyla hipokampal oluşuma geçerler. Yeni anıların elde edilmesi ve depolanmasında hipokampal-limbik sistemin rolü iyi kanıtlanmıştır. Bazı hipotalamik lif sistemleri büyük limbik sistem çemberinin bölümünü oluşturur. Bunlar hipotalamo-hipofizial yolaklar, medial önbeyin demeti, Schütz'ün dorsal longitudinal fasikulusu, mamillotalamik yolak, ana mamiller fasikül ve mamiller pedinküldür.[45] Mamillotalamik yolak ve hipokampal geçiş yolları hafızada rol oynar.[17] Hayvan çalışmalarından iddia edilmektedir ki, ağır amnezi oluşturmak için kombine lezyonların olması gereken iki limbik çember vardır: Hipokampal (medial limbik) ve amigdaloid (bazolateral limbik) çemberler. Anterior ve dorsomedial talamus ile medial temporal loblar bu iki çemberin birbirine yaklaştığı anatomik bölgelerdir (düğüm noktaları) ve bu nedenle farklı yapısal lezyonların etkilerine özellikle hassastırlar.[41,71] Bu yüzden talamusun anterior nukleusuna uzanan her iki mamillotalamik yolağın lezyonları düğüm noktalarını etkileyebilir ve ağır bir amnestik sendroma yol açabilir.[71] Birçok kanıt öğrenmenin bozulması için temporal, diensefalik ya da her iki limbik sistemin segmentlerinin bilateral lezyonlarının gerekli olduğunu işaret etmektedir.[8,40,71]

Talamik kanamalı hastalarda bellek bozukluğunun akla yatkın patolojik mekanizmaları arasında mamillotalamik yolak hasarı da ileri sürülmüştür.[31] Subaraknoid kanamada hafıza bozuklukları görülür ve subaraknoid kanamada mamillotalamik yolağın muhtemelen mekanik ya da kimyasal nedenlerle hasar gördüğü gösterilmiştir.[26] Bu nedenle subaraknoid kanamada görülen kognitif bozukluk mamillotalamik yolak hasarı ile ilişkili olabilir. Hipotalamus ve ventral tegmental alan uzun süreli hafızada rol alır ve dopamin kullanırlar. Mamillotalamik yolakla bağlantılı olan talamusun anterior nukleusuna derin beyin stimulasyonu yapılan ratlarda ventral tegmental alanda dopaminerjik hücrelerin indüklendiği saptanmıştır.[14] İlerlemiş ve tedaviye dirençli demans olgularında da derin beyin stimulasyonu ilgi çekmiştir. Bu amaçla ratlarda bellek ve anksiyete ile ilgili fonksiyonlarda Papez çemberinin çeşitli kısımlarında derin beyin stimulasyonunun etkileri incelenmiştir.[24]

İnatçı epilepsi olgularının palyatif tedavisinde talamik anterior nukleus ve mamillotalamik yolak derin beyin stimulasyonunda bir hedeftir.[21,30,33,42,60] Krishna ve ark. insanlarda retrospektif bir çalışmada, bu amaçla en etkili hedef yerin anteroventral nukleusta mamillotalamik yolağın yakın komşuluğundaki bir noktanın olduğunu bulmuşlardır.[30] Duprez ve ark. kronik inatçı epilepsili 3 hastanın tedavisini amaçladığı bir klinik çalışma başlattılar.[16] Mamillotalamik yolağın mümkün olan en uzun proksimal segmenti içinden mamiller cisimler içine stereotaktik olarak bilateral stimulasyon elektrodları yerleştirdiler. Bu üç hastanın hiçbirinde ne cerrahi implantasyondan hemen sonra ne de yakın nörofizyolojik monitorizasyon altında gerçekleştirilen global ya da elektif stimulasyonlar esnasında herhangi bir hafıza kaybı olmadı. İlave olarak kapsamlı kognitif testler defalarca yinelenerek yapıldı. Bunların hiçbiri implantasyon sonrası erken ya da geç mental azalmayı ortaya koyamadı. Anterior nukleusun mamiller cisimle mamillotalamik yolak yoluyla olan uzantısı ile bağlantısının kesilmesi hipokampustan anterior nukleusa olan doğrudan fornikal yolu bozmadığı sonucuna varıldı. Bu alternatif fornikal yol neden bazen bilateral bile olsalar mamiller cisim ya da mamillotalamik lezyonların anterior nukleus lezyonları kadar yıkıcı olmamasını izah edebilir.

KAYNAKLAR

1. Agrawal A, Kapfhammer JP, Kress A, Wichers H, Deep A, Feindel W, et al: Josef Klingler's models of white matter tracts: influences on neuroanatomy, neurosurgery, and neuroimaging. Neurosurgery 69:238-254, 2011
2. Alarcon C, de Notaris M, Palma K, Soria G, Weiss A, Kassam A, et al: Anatomic Study of the Central Core of the Cerebrum Correlating 7-T Magnetic Resonance Imaging and Fiber Dissection With the Aid of a Neuronavigation System. Neurosurgery 10:294-304, 2014
3. Allen GV, Hopkins DA: Mamillary body in the rat: topography and synaptology of projections from the subicular complex, prefrontal cortex, and midbrain tegmentum. Journal of Comparative Neurology 286:311-336, 1989
4. Alpeeva E, Makarenko I: Perinatal development of the mammillothalamic tract and innervation of the anterior thalamic nuclei. Brain research 1248:1-13, 2009
5. Alvarez-Bolado G, Zhou X, Voss AK, Thomas T, Gruss P: Winged helix transcription factor Foxb1 is essential for access of mammillothalamic axons to the thalamus. Development 127:1029-1038, 2000
6. Andersen P: The Hippocampus Book: Oxford University Press, USA, 2007
7. Baydin S, Gungor A, Tanriover N, Baran O, Middlebrooks EH, Rhoton AL: Fiber Tracts of the Medial and Inferior Surfaces of the Cerebrum. World neurosurgery, 2016
8. Berger JR: Memory and the mammillothalamic tract. AJNR Am J Neuroradiol 25:906-907, 2004
9. Catani M, de Schotten MT: Atlas of Human Brain Connections: OUP Oxford, 2012
10. Cho KH, Mori S, Jang HS, Kim JH, Abe H, Rodriguez-Vazquez JF, et al: The habenulo-interpeduncular and mammillothalamic tracts: early developed fiber tracts in the human fetal diencephalon. Childs Nerv Syst 30:1477-1484, 2014
11. Choi C-Y, Han S-R, Yee G-T, Lee C-H: Central core of the cerebrum: Laboratory investigation. Journal of neurosurgery 114:463-469, 2011
12. Chowdhury FH, Goel AH, Shah A, Jhawar S, Haque MR, Mohammod QD, et al: White Fiber Dissection of Brain: Safety of Different Commonly Used Transcortical Microsurgical Approaches to Ventricles in Relation to Damage of the Internal Capsule and Other White Fiber Tract: A Cadaveric Study. Neurosurgery Quarterly 24:9-17, 2014
13. Danet L, Barbeau EJ, Eustache P, Planton M, Raposo N, Sibon I, et al: Thalamic amnesia after infarct: The role of the mammillothalamic tract and mediodorsal nucleus. Neurology 85:2107-2115, 2015
14. Dela Cruz JA, Hescham S, Adriaanse B, Campos FL, Steinbusch HW, Rutten BP, et al: Increased number of TH-immunoreactive cells in the ventral tegmental area after deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus. Brain Struct Funct 220:3061-3066, 2015
15. Dillingham CM, Frizzati A, Nelson AJ, Vann SD: How do mammillary body inputs contribute to anterior thalamic function? Neurosci Biobehav Rev 54:108-119, 2015

16. Duprez TP, Serieh BA, Raftopoulos C: Absence of memory dysfunction after bilateral mammillary body and mammillothalamic tract electrode implantation: preliminary experience in three patients. AJNR Am J Neuroradiol 26:195-197; author reply 197-198, 2005
17. Duvernoy HM: The Human Hippocampus: Springer, 1988
18. Fernández-Miranda JC, Rhoton Jr AL, Álvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EP: three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. Neurosurgery 62:SHC989-SHC1028, 2008
19. Frizzati A, Milczarek MM, Sengpiel F, Thomas KL, Dillingham CM, Vann SD: Comparable reduction in Zif268 levels and cytochrome oxidase activity in the retrosplenial cortex following mammillothalamic tract lesions. Neuroscience 330:39-49, 2016
20. Gallloud P, Carota A, Bogousslavsky J, Fasel J: Histoire de l'anatomie du thalamus de l'antiquité à la fin du XIXe siècle. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie 154:49-58, 2003
21. Gibson WS, Ross EK, Han SR, Van Gompel JJ, Min HK, Lee KH: Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation: Functional Activation Patterns in a Large Animal Model. Brain Stimul 9:770-773, 2016
22. Haines DE: Neuroanatomy: An atlas of structures, sections, and systems: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, Vol 153
23. Hendelman W: Atlas of Functional Neuroanatomy, Second Edition: CRC Press, 2005
24. Hescham S, Jahanshahi A, Meriaux C, Lim LW, Blokland A, Temel Y: Behavioral effects of deep brain stimulation of different areas of the Papez circuit on memory- and anxiety-related functions. Behav Brain Res 292:353-360, 2015
25. Hirsch MC: Dictionary of Human Neuroanatomy: Springer Berlin Heidelberg, 2012
26. Jang SH, Choi BY, Kim SH, Chang CH, Jung YJ, Kwon HG: Injury of the mammillothalamic tract in patients with subarachnoid haemorrhage: a retrospective diffusion tensor imaging study. BMJ Open 4:e005613, 2014
27. Kandel E, Schwartz J: Principles of Neural Science, Fifth Edition: McGraw-Hill Education, 2013
28. Kim SH, Yeo DK, Shim JJ, Yoon SM, Chang JC, Bae HG: Morphometric Study of the Anterior Thalamoperforating Arteries. J Korean Neurosurg Soc 57:350-358, 2015
29. Klingler J: Erleichterung der makrokopischen Präparation des Gehirns durch den Gefrierprozess: Orell Füssli, 1935
30. Krishna V, King NK, Sammartino F, Strauss I, Andrade DM, Wennberg RA, et al: Anterior Nucleus Deep Brain Stimulation for Refractory Epilepsy: Insights Into Patterns of Seizure Control and Efficacious Target. Neurosurgery 78:802-811, 2016
31. Kwon HG, Lee HD, Jang SH: Injury of the mammillothalamic tract in patients with thalamic hemorrhage. Front Hum Neurosci 8:259, 2014
32. Lazzaro NA, Wright B, Castillo M, Fischbein N, Glastonbury C, Hildenbrand P, et al: Artery of percheron infarction: imaging patterns and clinical spectrum. American Journal of Neuroradiology 31:1283-1289, 2010
33. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR: Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery: Springer, 2009
34. Lüders HO, TAMRAZ J, Comair Y: Atlas of Regional Anatomy of the Brain Using MRI: With Functional Correlations: Springer Berlin Heidelberg, 2006
35. Ludwig E, Klingler J: Atlas cerebri humani: Der innere Bau des Gehirns dargestellt auf Grund makroskopischer Präparate: Little, Brown, 1956
36. Mair RG, Miller RL, Wormwood BA, Francoeur MJ, Onos KD, Gibson BM: The neurobiology of thalamic amnesia: Contributions of medial thalamus and prefrontal cortex to delayed conditional discrimination. Neurosci Biobehav Rev 54:161-174, 2015
37. Mandressi R: The past, education and science. Félix Vicq d'Azyr and the history of medicine in the18th century. Med Secoli 20:183-212, 2008
38. Mayo H: A series of engravings intended to illustrate the structure of the brain and spinal chord in man: Burgess and Hill, Great Windmill Street., 1827
39. Mendoza J, Foundas A: Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral Approach: Springer New York, 2007
40. Mesulam MM: Principles of Behavioral and Cognitive Neurology: Oxford University Press, 2000
41. Mishkin M: Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. Nature 273:297-298, 1978
42. Mottonen T, Katisko J, Haapasalo J, Tahtinen T, Kiekara T, Kahara V, et al: Defining the anterior nucleus of the thalamus (ANT) as a deep brain stimulation target in refractory epilepsy: Delineation using 3 T MRI and intraoperative microelectrode recording. Neuroimage Clin 7:823-829, 2015
43. Naidich TP, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos JG: Imaging of the Brain: Expert Radiology Series: Elsevier Health Sciences, 2012
44. Nelson AJ, Vann SD: The importance of mammillary body efferents for recency memory: towards a better understanding of diencephalic amnesia. Brain Struct Funct, 2016
45. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C: The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas: Steinkopff, 2007
46. Papez JW: A proposed mechanism of emotion. Archives of Neurology & Psychiatry 38:725-743, 1937
47. Parent A: Felix Vicq d'Azyr: anatomy, medicine and revolution. Can J Neurol Sci 34:30-37, 2007
48. Park KC, Yoon SS, Chang DI, Chung KC, Ahn TB, Ku BD, et al: Amnesic syndrome in a mammillothalamic tract infarction. J Korean Med Sci 22:1094-1097, 2007
49. Percheron G: The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology. Z Neurol 205:1-13, 1973
50. Pergola G, Danet L, Barbeau EJ, Eustache P, Planton M, Raposo N, et al: Thalamic amnesia after infarct: The role of the mammillothalamic tract and mediodorsal nucleus. Neurology 86:1928, 2016
51. Rhoton AL: Rhoton cranial anatomy and surgical approaches: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2003
52. Schmahmann JD, Pandya D: Fiber pathways of the brain: OUP USA, 2009
53. Silva SM, Andrade JP: Neuroanatomy: The added value of the Klingler method. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger 208:187-193, 2016
54. Standring S: Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice: Elsevier Health Sciences UK, 2015
55. Swanson L: Neuroanatomical Terminology: A Lexicon of Classical Origins and Historical Foundations: Oxford University Press, 2014
56. Thomas GJ, Gash DM: Mammillothalamic tracts and representational memory. Behav Neurosci 99:621-630, 1985
57. Tubbs RS, Loukas M, Shoja MM, Mortazavi MM, Cohen-Gadol AA: Felix Vicq d'Azyr (1746-1794): early founder of neuroanatomy and royal French physician. Childs Nerv Syst 27:1031-1034, 2011
58. Türe U, Kaya AH: Principles for managing cavernous malformations in eloquent locations. Cavernous Malformations of the Nervous System 5:161, 2011
59. Ture U, Yasargil MG, Friedman AH, Al-Mefty O: Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. Neurosurgery 47:417-426; discussion 426-417, 2000
60. Van Gompel JJ, Klassen BT, Worrell GA, Lee KH, Shin C, Zhao CZ, et al: Anterior nuclear deep brain stimulation guided by concordant hippocampal recording. Neurosurg Focus 38:E9, 2015

61. Vann SD, Aggleton JP: Evidence of a spatial encoding deficit in rats with lesions of the mammillary bodies or mammillothalamic tract. J Neurosci 23:3506-3514, 2003

62. Vicq d'Azyr F: Traité d'Anatomie et de Physiologie avec des Planches Coloriées Représentant au Naturel les Divers Organes de l'Homme et des Animaux, vol II, plates X. XI, XXII and XXVI (Paris, François Didot l'aıné, 1786), 1786

63. Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL: Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. J Comp Neurol 262:256-270, 1987

64. Wang XY, Zhao L, Yu T, Qiao L, Ni DY, Zhang GJ, et al: Assessment of Age-Related Morphometric Changes of Subcortical Structures in Healthy People Using Ultra-High Field 7 Tesla Magnetic Resonance Imaging. Front Aging Neurosci 8:224, 2016

65. y Cajal SR: Apuntes para el estudio del bulbo raquídeo, cerebelo y origen de los nervios encefálicos. Anales Soc. Española Historia Natural:5-118, 1895

66. Yang DS, Kwon HG, Jang SH: Injury of the Thalamocingulate Tract in the Papez Circuit in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. Am J Phys Med Rehabil 95:e34-38, 2016

67. Yasargil MG: Microneurosurgery of CNS Tumors. Vol 4A. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1994, Vol 4A

68. Yasargil MG: Microneurosurgery, Volume II: Clinical Considerations, Surgery of the Intracranial Aneurysms and Results: Thieme, 1984

69. Yaşargil MG, Abernathey CD: Microneurosurgery: Thieme, 1996

70. Yasargil MG, Türe U, Yasargil DC: Surgical anatomy of supratentorial midline lesions. Neurosurgical focus 18:1-9, 2005

71. Yoneoka Y, Takeda N, Inoue A, Ibuchi Y, Kumagai T, Sugai T, et al: Acute Korsakoff syndrome following mammillothalamic tract infarction. AJNR Am J Neuroradiol 25:964-968, 2004

71

Fasikülus Retrofleksus

Tahsin Saygı, Oğuz Baran

Meynert'in retrofleks bundle'ı olarak bilinen ve Theodor Meynert tarafından 1872 yılında keşfedilen fasikülus retrofleksus[1] stria medullaris ile afferentlerini alan habenular nukleuslardan başlayıp interpedünküler fossadaki interpedünküler nükleusta sonlanır ve habenular nükleusların ana efferent yolağını oluşturur.[2] Anatomik olarak epitalamusun[3]; fizyolojik olarak ise dorsal diensefalik ileti sisteminin parçasıdır.2,[4] Etrafı miyelinize liflerle çevrili miyelinsiz aksonlardan oluşan fasikülus retrofleksus talamusun kaudalinden ve red nükleusun medialinden geçerek interpedünküler nükleusa ulaşır.[2] Red nükleusu rostralde penetre ederek ondan dorsomedial bir parça ayırmış olur.[2] Embriyolojik olarak ise ikinci ayın bitimine yakın farkedilebilir durumdadır.[5,6]

Olfaktohabenular, striohabenular ve talamohabenular şeklinde üç ana lif grubundan oluşan ve habenulanın ana afferent yolağını oluşturan stria medullarisin[7] bileşenlerine daha detaylı bakacak olursak içerisinde yedi farklı bölgeden gelen liflerin bulunduğundan bahsedilebilir. Bu lifler hipokampus kaynaklı medial kortikohabenular trakt; priform lob ve lateral olfaktör stria kaynaklı lateral kortikohabenular trakt; periventriküler, preoptik ve hipotalamik kaynaklı lateral ve medial olfaktohabenular traktlar; lateral septal nükleus kaynaklı septohabenular trakt; anterior kommissür, bed nükleus ve stria terminalisten gelen lifler; amigdalohabenular trakt; ve tektumdan gelen lifler şeklindedir.[8] Bu konuda yapılmış farklı bir çalışmada habenular afferentler hipokampohabenular, olfaktohabenular, septohabenular, amigdalohabenular, talamohabenular, hipotalamohabenular ve tektohabenular traktlar şeklinde sıralanmıştır.[9] Kedilerde yapılan bir çalışmada ise habenulaya afferent lifleri getiren stria medullarisin anterior talamik nükleus, hipotalamus, preoptik alan, septum, stria terminalis ve forniks ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir.[10] Stria medullaris tenia talami ile birlikte seyreder.[2]

İnsanlarda habenular sistem liflerinin çoğunluğunu parolfaktör lifler oluşturur; hayvanlarda da ana kısmı parolfaktör lobtan gelen lifler oluşturur fakat insanlarda parolfaktör lobun az gelişmiş olması buradan gelen liflerin kaynağının parolfaktör nükleus ile hipotalamusa kayması şeklinde yorumlanır.[7] İnsanlarda olfaktör korteksin de hayvanlara göre daha az gelişmiş olması habenular sistemin kortikal afferentlerininin sayısında azalmaya yol açar fakat memelilerde bunun telafisini yapan forniksten stria

medullarise katılan lifler bulunur.[11,12,13] İnsanlarda da bulunan bu lifler medial kortikohabenular ya da hipokampohabenular trakt olarak bilinir. Septohabenular traktın medialinde bulunan bu lif demeti anterior kommissür civarında forniksin kolumna kısmından başlar; dorsale ve kaudale yönelerek stria medullarisin medial kısmını oluşturur. Kommissürel liflerce mediale itilen bu lifler hipokampustan medial habenular nükleusa uzanır.[7] Forniksten gelen liflerin seyrinin insanlardakine benzetildiği farklı bir çalışmada ise kortikohabenular liflerin anterior kommissürün arka kısmında; stria terminalis, stria medullaris ve forniks liflerinin birbirine karıştığı bölgede stria medullarise katıldığı belirtilmiştir.[14] Priform lob ve lateral olfaktör stria nükleusundan başlayan ve hayvanlarda iyi tanımlanmış lateral kortikohabenular traktın insanlarda gösterilmesi son derece zordur, fakat bu lifin insanlarda lateral olfaktör stria nükleusundan başladığı düşünülmektedir.[7]

İnsanlarda hayvanlara göre daha az gelişmiş olan olfaktör sistem kaynaklı stria medullarisin olfaktohabenular lifleri olfaktör tüberkül (parolfaktör lob) ve etrafındaki anterior perforated substance hücrelerinden (medial ve lateral parolfaktör nükleuslar) köken alır. Medial ve lateral olarak iki kısma ayrılan olfaktohabenular traktın medial kısmı parolfaktör lob ve medial parolfaktör nükleustan; lateral kısmı ise lateral parolfaktör nükleustan başlar.[7] Medial olfaktohabenular liflerin septohabenular trakt ile ilişkisi net değildir; bu lifin septohabenular traktın devamı olduğu ya da bu life yapışık ayrı bir lif demeti olduğu tartışmalıdır.[8,11,12,15,16,17] Olfaktohabenular traktın santral habenular nükleusta sonlanması onun aynı nükleusta sonlanan hipokampohabenular ve diğer kortikohabenular liflerle yakın ilişkiye geçmesine sebep olur; olfaktör liflerin stria medullarise giriş noktası göz önüne alınacak olursa bu liflerin medial ve dorsomedial nükleusta da sonlanma ihtimali söz konusu olur.[7] Bu bilgilerin yanında horseradish peroksidaz (HRP) retrograd transport tekniği ile yapılan bir çalışmada habenulanın olfaktör afferentinin olmadığı belirtilmiştir.[18]

Olfaktohabenular liflerin medialinde bulunan septohabenular lifler septum pellusidumun ön kısmından başlayıp anterior kommissürü önden ve arkadan çevreler, dorsokaudal olarak ilerleyip stria medullarise katılırlar. Forniks ile yakın ilişkide olan septohabenular liflerin kaynağı tartışmalı olup medial parolfaktör nükleustan (diagonal band nükleusu)[7], septumun lateralinden[8] ya da septumun mediali ile anterior kommissürün bed nükleusundan[12] başlar. Bu liflerin başlangıç kısmı forniksin kolumna kısmının inen parçasında yer alırlar[18] daha sonra stria medullarise katılarak onun en medial kısmında seyrederler.[19] Yapılan anterograd dejenerasyon çalışmalarında septo-habenular liflerin medial habenular nükleusta sonlandıkları belirtilmiştir.[20,21] HRP retrograd transport tekniği ile yapılan çalışmalara göre suprakommissürel septal alandaki nöronların neredeyse tamamının medial habenular nükleusa projekte oldukları[18] hatta septal nükleus akkumbens ve diagonal bant nükleusunun da stria medullaris yolu ile habenulaya projekte oldukları belirtilmiştir.[7,18,22,23] Bir diğer çalışmaya göre septal nöronların bir kısmı da habenulayı atlayıp tegmentumda sonlanırlar.[24,25]

Amigdaladan, bed nükleustan ve belki de bazı kortikal bölgelerden başlayan stria terminalis liflerinin asendan kısmı stria medullarise çok yakın seyretmesine rağmen bu bölgede stria medullarise lif geçişi çok azdır; stria terminalis liflerinin çoğu dorsal talamusta liflerin seyri boyunca mediale ve dorsale dönerek stria medullarise katılırlar.[7] Farklı bir çalışmada ise stria terminalis liflerinin stria medullarise katıldığı yer anterior kommissürün hemen arkası olarak belirtilmiştir.[26] Stria terminalisten gelen lifler habenulanın dorsolateral nükleusunda sonlanırlar ve archistriatum ile habenula arasındaki bağlantıyı sağlamış olurlar fakat stria terminalisin bileşenlerinden olan paleostriatal lifler ise habenulanın lateral nükleusunda sonlanırlar.[7] Farklı bir çalışmada bed nükleustan gelen liflerin hem medial hem de lateral habenular nükleuslarda sonlandıkları belirtilmiştir.[27]

Dorsal talamusun en arka kısmından başlayan ve habenulanın internal nükleusunda sonlanan talamohabenular (habenulodiensefalik) lifler[28] dorsal talamusun anterior nükleusundan başlar ve stria medullarisin ventromedial kısmında uzanır; daha kaudalde, pulvinar civarında bu bağlantının yerini alan pallidohabenular lifler sanki pulvinardan başlıyormuş gibi görünür, fakat pulvinardan da habenulaya ayrıca uzanan lifler vardır.[7]

Amigdaladan habenulanın medial nükleusuna uzanan lifler olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen[7,20,29] yapılan bir çalışmada bu liflerin talamusun dorsomedial nükleusunda sonlandığı belirtilmiştir.[30] Bunlardan başka literatürde amigdala ile habenula arasında bağlantı olmadığını belirten farklı çalışmalara da rastlamak mümkündür.[18,31]

Globus pallidus ile putamen arasındaki bölgeden başlayıp stria terminalis liflerinin altından geçen pallidal lifler talamusun orta kısmının yakınında stratum zonaleyi oluştururlar; bu lifler stria medullarisin lateralinde seyrederler ve stria terminalis lifleri ile birlikte olfaktohabenular liflerin etrafını dorsal ve lateralden çevreler. Pallidal lifler habenulanın lateralde bulunan büyük hücreli nükleuslarında sonlanırlar.[7] Literatürde pallidal liflerin varlığını ve bunların lateral habenular nükleusta sonlandığını belirten hayvan çalışmaları da vardır.[18,32,33,34]

Stria medullarisin yukarıda bahsedilen bileşenlerinin talamusun orta kısmı civarında yerleşiminden bahsedecek olursak amigdalohabenular ve pallidohabenular lifler dorsolateral ve lateralde; olfaktohabenular lifler mediodorsal, ventral ve merkezde; talamohanebular lifler ise ventralde yer alır.[7]

Habenulodiensefalik bağlantının bir başka ayağını oluşturan hipotalamus lifleri olfaktohabenular liflerle yakından ilişkilidir ve pekçok yazar tarafından bu ikisi bir sayılır fakat hipotalamik lifler başlangıcı preoptik alanla sınırlı olfaktohabenular liflerden farklıdır; kaynağı kesin olarak belli olmamakla birlikte bu lifler tuber sinereumun ön tarafında preoptik ve postoptik olarak ya da tüber sinereumun mediali ile lateralinden başlarlar. Lateral ve medial iki lif grubu olarak başlayan hipotalamik lifler subtalamusun subependimal bölgesinde birleşirler; stria medullarise ventromedialden katılıp bu pozisyonlarını lifin seyri boyunca korurlar ve yine ventromedial olarak küçük hücreli habenular nükleusta sonlanırlar.[7]

Habenular kommissür liflerden bahsetmek gerekirse bu lifler dorsalde bulunan kalın ve ventralde bulunan ince lifler olmak üzere ikiye ayrılırken bu liflerin tamamının stria medullaristen mi kaynaklandığı yoksa bir kısmının habenular hücrelere mi ait olduğu konusu net olarak belli değildir.[35] Fakat yapılan bir çalışmada dorsaldeki kalın liflerin stria medullaris kaynaklı olduğu belirtilmiştir.[36] Ventraldeki ince liflerin bir kısmının başlangıç ya da bitiş noktası habenulanın ventromedial nükleusudur; bir kısmı nükleus paramedianus dorsalis posteriora (NPDP) uzanırken bir kısmı da fasikülus retrofleksusun medial kısmında seyreder. Ventromedial nükleus ve NPDP'de sonlanan lifler hipotalamik hücrelerle benzer boyanır ve bu onların hipotalamustan kaynaklandığı yorumunun yapılmasına sebep olur. Bu liflerin kontralateral habenulaya uzanan hipotalamik liflerle devamlılığının ya da aynı taraf habenula tarafından kesintiye uğratılmış lifler olup olmadığı bilinmemektedir.[7] Yapılan bir çalışmada habenular kommissürün habenulanın lateral nükleusuna afferent lifler getirdiği belirtilmiştir.[19] Ayrıca habenular kommissürde tektum ile pretektumdan gelen lifler de bulunur ve habenulanın kaudalinde bu lifler pulvinardan gelen liflerle aynı seyri izlerler.[7]

Tüm bu afferent liflerin sonlandığı habenular nükleuslar beş farklı hücre grubundan oluşur. Bunlar; ventromedial küçük hücreli, medial (santral) küçük hücreli, dorsomedial küçük hücreli, dorsolateral küçük/orta hücreli ve lateral büyük hücreli gruplar şeklindedir.[7] Farelerde yapılan bir çalışmaya göre de habenular nöronlar beş hücre grubundan oluşur.[19] Fakat habenular nükleusları medial ve lateral olmak üzere ikiye ayıran çalışmalar da mevcuttur.[8,15] Medial nükleusa gelen afferentlerin çoğu stria medullaris vasıtası ile gelirken bir kısmı da inferior talamik pedünkül ile gelir.[4] Lateral habenulaya ise afferentler stria medullaris, habenular kommissür ve fasikülus retrofleksus vasıtası ile gelirken stria medullarisin lateral kısmındaki lifler esasen lateral habenular nükleusta sonlanırlar ve habenulanın lateral kısmının büyük kısmı inferior talamik pedünkül liflerinden oluşur.[19] Literatürde medial habenular nükleusun afferentlerini medial septal nükleus ile hipokampustan; lateral habenular nükleusun ise afferentlerini diagonal Band of Broca nükleusu, lateral preoptik alan, substansia nigra ve globus pallidusun medial nükleusundan aldığı bilgisi de mevcuttur.[3] Ayrıca yapılan çalışmalarda medial habenular nükleustan lateral habenular nükleusa bağlantı varlığı gösterilememiştir.[15,18,19,37] Fakat farklı bir çalışmada lateral habenular nükleusun kolinerjik nöronlarından medial habenular nükleusa projeksiyon olduğu belirtilmiştir.[38] Habenulanın alt tarafında, fasikülus retrofleksusun da başlangıç kıs-

mının etrafında bulunan habenulupedünküler trakt nükleusu bir hücre kümesinden oluşur. Fasikülus retrofleksusun başlangıç kısmı tarafından medial ve lateral olmak üzere iki gruba bölünen bu hücre kümesinde lateral grup hücreleri medialdekilere göre daha büyüktür; medial grup hücreleri ise daha dağınık halde ve etraf dokudan daha zor ayırtedilebilirler. Bu hücreler dorsomedial habenular nükleusun hücrelerine benzerler fakat boyut olarak ondan daha küçüktürler. Buradaki önemli detay bu hücrelere benzer hücrelerin fasikülus retrofleksusun lifleri arasında da bulunmasıdır.[7] Köpeklerde yapılan bir çalışmada bu hücre kümesine ilave olarak nükleus parafascicularisin de fasikülus retrofleksusun başlangıç kısmı tarafından ikiye bölündüğü belirtilmiş olup bunlar da habenulopedünküler trakt nükleusuna dahil edilmiştir (medial ve lateral habenulopedünküler trakt nükleusu) ancak insanlarda fasikülus retrofleksus liflerinin ne kadarının nükleus parafasikülaristen başlangıç yaptığı bilinmemektedir; sonuç olarak fasikülus retrofleksus medial ve lateral habenulopedünküler trakt nükleusundan başlangıç yapar.[11]

İnsanlarda habenulanın ana efferent yolağı olan fasikülus retrofleksus sadece habenular hücrelerin aksonlarından ibaret değildir: fasikülün en medialinde bulunan ince lifler habenular kommissürün ventral kısmından ve habenulanın ventromedial nükleusundan başlarken ventraldeki kommmissürel liflerin NPDP'de sonlandığı da göz önünde bulundurulacak olursa fasikülün NPDP'den de lifler aldığından bahsedilebilir; lateraldeki kalın lifler ise habenulaya uğramadan direk olarak pulvinardan başlarlar. Medial ve lateraldeki liflerin arasında ise habenuladan başlayan fasikülus retrofleksus lifleri bulunur ve bu lifler habenulanın orta kısmının periferinden geçerler.[7] Tektumdan gelen liflerle habenulopedünküler trakt nükleuslarından gelen lifler birbirlerinden ayırt edilemezler[7] fakat fasikülus retrofleksusun lateralinde tektumdan gelen lifler de bulunur.[28] Retrofleks fasikülün lateral ve medial habenular nükleuslardan başlayan lifleri red nükleusun rostral kısmının medialinden oblik olarak kıvrılır ve red nükleusun ventrali ile inferiorunda geriye doğru tekrar kıvrılarak interpedünküler nükleus ile orta hat retiküler nükleuslara ulaşırlar[3]; orta beynin bazaline ise vertikal bir seyirle uzanır.[2] Medial habenular nükleustan başlayan lifler sadece interpedünküler nükleusta sonlanırlar fakat lateral habenular nükleustan başlayan lifler interpedünküler nükleusa uğramadan[9,39,40] median-dorsal raphe nükleusu[9,39,40,41,42], substansia nigra pars kompakta[39,40,43], ventral tegmental alan[39,40,44], ventral pediakuaduktal gri madde, superior kollikulus, dorsal tegmental nükleus, ventral tegmental nükleus, lokus koreleus[9,39,40], nükleus santralis superior[3] ve retiküler formasyoda sonlanır[3]; bununla birlikte lateral nükleustan başlayan liflerin interpedünküler nükleusta sonlanma ihtimalinden bahseden literatür bilgisi de mevcuttur.[25,37,44] Lateral nükleusun stimülasyonu ile oluşan hipotalamik stimülasyon[44] lateral habenuladan inferior talamik pedünkül[19], fasikülus retrofleksus ve medial forebrain bundle[39,40] aracılığı ile lateral hipotalamik alana uzanan lifler ile açıklanabilir. Talamusun dorsomedial, ventromedial ve anterior nükleusları da lateral habenuladan efferentler alırlar.[9,21,39,40,45] Lateral nükleusta kolinerjik hücre olmasına rağmen[38] interpedünküler nükleusa ulaşan kolinerjik liflerin hemen tamamı septal alan, preoptik alan ve medial nükleustan gelir.[24,25,46,47] Medial nükleustan başlayan liflerin az bir kısmının ventral tegmental alanda[9,37] ve median raphede[39,40] sonlandığını belirten çalışmalar da mevcuttur fakat median raphede sonlanan lifler HRP transport tekniği ile yapılan çalışmada gösterilememiştir.[41] Heterojen yapıdaki fasikülus retrofleksusun orta kısmında farklı ve küçük lif demetleri bulunur ve retrofleks fasikülün lifleri ile iç içe geçerek onunla birlikte seyreder fakat fasikülün içerisinde seyreden liflerin interpedünküler nükleusun tam olarak neresinde sonlandığını ortaya koymak imkansızdır[7]; siklopslu ve arhinik kadavrada yapılan bir çalışmada lateraldeki liflerin lateralde seyrettiği görülmüştür.[48] Retrofleks fasikülün interpedünküler nükleusta sonlandığının ispatlanmıştır.[15] Fakat başka liflerin de interpedünküler nükleusta sonlanıp sonlanmadığı kesin değildir.[7] Mamiller pedünkül lifleri de interpedünküler nükleus hücrelerine çok yakın seyretmelerine rağmen onlarda sonlandığı gösterilememiştir.[49] Habenular efferentlerin talamus, tektumda sonlanması hayvanlarda gösterilmişken insanlarda gösterilememiştir.[7]

Fasikülus retrofleksusun sonlandığı interpedünküler nükleus vertikal planda okülomotor nükleusun kaudal üçte birlik kısmından ponsa kadar uzanırken horizontal planda ventral tegmental deküssasyonun ve daha kaudalde de brachia konjonktiva deküssasyosunun ön tarafında yer alıp rostrodor-

sal olarak da substansia nigranın medial çekirdeğinin (ventral tegmental nükleus) hücreleri tarafından etrafı çevrili durumdadır; lateralinde de okülomotor sinirin kökleri ve yine substansia nigranın medial çekirdeği bulunur.[7]

Fasikülus retrofleksusun başlangıç yaptığı habenular nükleusların septal nükleus, hipotalamus ve raphe nükleustan aldığı efferentleri göz önünde bulundurulacak olursa bu lifin emosyonel dürtüleri oluşturan viseral ve otonomik fonksiyonların modülasyonunda rol aldığı söylenebilir.[50] Habenular sistemin olfaktör tüberkül, piriform korteks ve amigdaladan aldığı afferentler ise bu sistemin olfaktör refleks ve kolerasyon merkezi olduğu hipotezini akla getirir.[4] Olfaktör bulb'ın stimüle edilmesi ile lateral habenular nükleusta uzun latanslı uyanık potansiyellerin kaydedilmesi[31] ve habenular lezyon ya da fasikülus retrofleksusun kesilmesi ile yapılan deneysel hayvan çalışmalarında labirentte öğrenme ve bellekte defisit oluşması[51,52,53] bu hipotezi destekler. İnterpedünküler nükleus lezyonunun vizüel diskriminasyon belleğini bozması ise yapılan bu çalışmalardaki sonuçların olfaktör defisite bağlı olmayabileceğini bildirmektedir.[54,55] Medial habenular nükleusta bilateral elektrolitik lezyonun çiftleşmeyi olumsuz etkilemesi[56] habenular sistemin seksüel aktivite ile ilgili fonksiyonları olabileceğini akla getirse de overektomi yapılmış habenular lezyonlu dişi farelerde seksüel aktivitenin azalmasına rağmen[57,58,59] benzer lezyonun erkek farelerde seksüel aktivitede azalmaya sebep olmaması[57] bu konuda çelişkiye sebep olmaktadır. Habenular kompleksin bir başka fonksiyonu da caydırıcı uyarılar sonrası ortaya çıkan davranışsal kontrol ile ilgilidir. Yapılmış çalışmalarda kaçınma davranışına septal lezyonların etkisi ile stria medullaris, habenular nükleuslar, fasikülus retrofleksus ve interpedünküler nükleus lezyonlarının etkisi benzer bulunmuştur[60,61,62,63,64]; caydırıcı uyarılara yanıt olarak gelişen enstrümental davranışlar ise septumdan medial habenular nükleusa ve oradan da interpedünküler nükleusa uzanan yolakla alakalıdır.[4] Bu konuda bir diğer önemli yapı interpedünküler nükleustan lifler alan dorsal tegmental nükleustur. Dorsal tegmental nükleusun uyarılması tavşanlarda soluk almada hızlanmaya sebep olur[20], stria medullaris ile fasikülus retrofleksus lezyonları ise hızlı soluk almayı ortadan kaldırır; bu sonuçlar habenular sistemin emosyonel uyarılara verilen respiratuvar cevabın dorsal tegmental nükleus üzerinden düzenlendiği yorumunun yapılmasına sebep olur.[4] Yeme davranışı ile ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki; habenular kompleksin yeme ve içme üzerine direk bir etkisi yoktur fakat limbik forebrain üzerinden indirek bir katkısı olabilir.[4] Ayrıca habenulanın nigroneostriatal dopamin sistemi ve nükleus prepositus hypoglossi ile olan bağlantıları onun tat uyaranlarına yeme şeklinde verilen cevapla ilgili olmasını sağlar.[65] Habenular kompleksin fonksiyonlarına yönelik yapılmış bir diğer çalışma konusu ise endokrin fonksiyonlar üzerinedir. Kedilerde yapılmış bir çalışmada habenular lezyonlar mineralokortikoid ve aldosteron sekresyonunda azalmaya sebep olmuştur.[66,67] Bundan başka soğuğa verilen tiroid sekresyonu modülasyonunun da habenular kompleks tarafından yapıldığını belirten çalışmalar literatürde mevcuttur.[68,69] Fareler üzerinde yapılan farklı çalışmalarda ise habenular sistemin tiroid fonksiyonları üzerine hiçbir etkisi olmadığı görüşü savunulmuştur.[70,71] Epitalamusun medial forebrain bundle ile fonksiyonel olarak benzer yönlerinin olması onun beyin stimülasyonunun ödüllendirici etkileri ile de alakalı oynayabileceğini düşündürmüştür.[4] Yapılan lezyon çalışmalarında habenulanın öz uyarımla(self-stimulation) dolaylı olarak alakalı olabileceğinden bahsedilmiştir; bu çalışmalarda farelerdeki septal öz uyarımlar en etkili olarak fasikülus retrofleksusun kesisi ile baskılanabilmiştir.[72,73] Maymunlarda öz uyarımlarla alakalı yapılan farklı bir çalışmada median forebrain bundle dorsalindeki öz uyarım noktalarında lezyon oluşturulmuş ve sonrasında meydana gelen anterograd dejenerasyonun en belirgin olarak lateral habenular nükleus ile bitişiğindeki talamik dorsomedial nükleusta geliştiği bildirilmiştir.[74] Bunların yanında literatürde habenulanın öz uyarımla alakalı olmadığını belirten elektriksel stimülasyon çalışmaları da mevcuttur.[75,76,77]

KAYNAKLAR

1. Paxinos, G., Mai, J. K. The Human Nervous System 2nd Edition. Elsevier, 2004. Chapter 20 s. 598
2. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The human central nervous system. Berlin: Springer Verlag, 2008.
3. Naidich TP, Duvernoy HM, Delman BN, Sorensen AG, Kollias SS, Haacke EM. Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum: high-field MRI, surface anatomy, internal structure, vascularization and 3D sectional anatomy. Wien: Springer-Verlag; 2009.
4. Sutherland, RJ. The dorsal diencephalic conduction system: a review of the anatomy and the functions of the habenular complex. Neurosci Biobehav Rev. 1982 Spring;6(1):1-13.
5. Kostovic, I. Zentralnervensystem. In: Hinrichsen KV (ed) Humane Embryologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 381-448, 1990.
6. Yamadori, T. Die Entwicklung des Thalamuskerns mit ihren ersten Fasersystemen bei menschlichen Embryonen. J. Hirnforsch. 7:393- 413, 1965.
7. Marburg, 0. The structure and fiber connections of the human habenula. J. Comp. Neurol. 1944 Apr; 80: 211-233
8. Kappers, CUA., Huber, GC., Crosby, EC. The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates. Including Man, vol. 2. New York: Hafner, 1936.
9. Akagi K, Powell EW. Differential Projections of Habenular Nuclei. J. Comp. Neurol. 1968 Feb;132(2):263-74.
10. Mitchell, R. Connection of the habenula and of the interpeduncular nucleus of the cat. J. Comp. Neurol. 1963 Dec;121:441-57.
11. Rioch, M. K. Studies on the diencephalon of carnivora, I. and III. J. Comp. Neur., vol. 49, pp. 1-93. and vol. 53, pp. 319-388. 1929-1931.
12. Guardjian, E. S. Olfactory connections in the albino rat, with special reference to the stria medullaris and the anterior commissure. J. Comp. Neur., vol. 38, pp. 127-163. 1925.
13. Ganser, S. Vergleichend-anatomische Studien über das Gehirn des Maulwurfs. Mor- phol. Jahrb., Bd. 7, s. 591-725. 1882.
14. Johnston, J.B. The morphology oft he septum, hippocampus and pallial commissures in reptiles and mammals. J. Comp. Neur. Vol. 23, pp. 371-478. 1913.
15. Cajal, S., Ramon, Y. Histologie du systhme nerveux de l'homme et des vertebres. Maloine, Paris, T. 2, 1911.
16. Koelliker, A. Von. Handbuch der gewebelehre des menschen. 6. ausg., Bd. 2,
17. s. 470-491, Engelmann, Leipzig, 1896.
18. Kryspin, EW. Ve'rgleichend-anatomische studien über die substantia perforata
19. anterior der saugetiere. Bd. 23, s. 148-187. Arb. A. D. Neurol. Inst. Wien. Univ., 1922.
20. Herkenham, M., Nauta, WJH. Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. J. Comp. Neurol. 1977 May 1;173(1):123-46.
21. Iwahori, N. A Golgi study on the habenular nucleus of the cat. J. Comp. Neurol. 1977 Feb 1;72(3):319-44.
22. Cragg, BG. The role of the habenula in the respiratory response to warmth or restraint. Exp. Neurol. 1961 Aug;4:115-33.
23. Nauta, WJH. Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. Brain. 1958 Sep;81(3):319-40.
24. Domesick, VB. Projections of the nucleus of the diagonal band of Broca in the rat. Anat. Rec. 184: 391-392, 1976.
25. Powell, EW., Leman, RB. Connections of the nucleus accumbens. Brain Res. 1976 Apr 9;105(3):389-403.
26. Gottesfeld, Z., Jacobowitz, DM. Cholinergic projection of the diagonal band to the interpeduncular nucleus. Brain Res. 1978 Nov 10;156(2):329-32.
27. McGeer, EG., Scherer-Singer, U., Singh, EA. Confirmatory data on habenular projections. Brain Res. 1979 May 25;168(2):375-6.
28. Johnston, JB. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. J. Comp. Neur,, vol. 35, pp. 337-481. 1913.
29. Swanson, LW. An autoradiographic study of the efferent connections of the preoptic region in the rat. J. Comp. Neurol. 1976 May 15;167(2):227-56.
30. Huber, GC., Crosby, EC. Somatic and visceral connections of the dienceph¬alon. Arch. Neurol and Psychiat., vol. 22, pp. 187-229. 1929.
31. Cowan, WM., Raisman, G., Powell, TPS. The connexions of the amygdala. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1965 Apr; 28(2): 137-151.
32. Krettek, JE., Price, JL. A direct input from the amygdala to the thalamus and the cerebral cortex. Brain Res. 1974 Feb 15;67(1):169-74.
33. Mok, ACS., Mogenson, GJ. Effects of electrical stimuation of the lateral hypothalamus, hippocampus, amygdala and olfactory bulb on unit activity of the lateral habenular nucleus in the rat. Brain Res. 1974 Sep. 77: 417-429.
34. Nauta, WJH. Evidence of a pallidohabenular pathway in the cat. J. Comp. Neurol. 1974 Jul 1;156(1):19-27.
35. Parent, A. Identification of the pallidal and peripallidal cellsprojecting to the habenula in monkey. Neurosci. Lett. 1979 Dec. 15:159-164.
36. Larsen, KD., Sutin, J. Output organization of the feline entopeduncular and subthalamic nuclei. Brain Res. 1978 Nov 17;157(1):21-31.
37. Lotheisen, L. Über die stria med. Thalami optici und ihre verbindungen. Anat. Hefte, Merkel-Bonnet, Bd. 1, Abt. 4, s. 224-259. 1984.
38. Wallenberq, A. Das basale Riechbündel des Kaninchens. Anat. Anz., Bd. 20, s. 175-187 1902.
39. Cuello, AC., Emson, PC., Paxinos, G., Jessen, T. Substance P containing and cholinergic projections from the habenula. Brain Res. 1978 Jun 30;149(2):413-29.
40. Parent, A., Butcher, LL. Organization and morphologies of acetylcholinesterase-containing neurons in the thalamus and hypothalamus of the rat. J. Comp. Neurol. 1976 Nov 15;170(2):205-25.
41. Herkenham, M., Nauta, WJH. Projections of the habenular nuclei. Anat. Rec. 187: 603, 1977.
42. Herkenham, M., Nauta, WJH. Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. J. Comp. Neurol. 1979 Sep 1;187(1):19-47.
43. Pasquier, DA., Anderson, C., Forbes, WB., Morgane, PJ. Horseradish peroxidase tracing of the lateral habenular-midbrain raphe nuclei connections in the rat. Brain Res. Bull. 1976 Sep-Oct;1(5):443-51.
44. Aghajanian, GK., Wang, RY. Habenular and other afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. Brain Res. 1977 Feb 18;122(2):229-42.
45. Bunney, BS., Aghajanian, GK. The precise localization of nigral afferents in the rat as determined by a retrograde tracing technique. Brain. Res. 1976 Dec 3;117(3):423-35.
46. Mok, ACS., Mogenson, GJ. Effects of electrical stimulation of the lateral habenular nucleus and lateral hypothalamus on unit activity in the upper brain stem. Brain Res. 1974 Oct 4;78(3):425-35.
47. Yamadori, T. Efferent fibers of the habenula and stria medullaris thalami in rats. Exp. Neurol. 1969 Dec;25(4):541-58.
48. Kataoka, K., Sorimachi, M., Mizuno, N. Cholinergic and GABAergic fibers in the stria medullaris of the rabbit. Brain Res. Bull. 1977 Nov-Dec;2(6):461-4.

49. Sastry, BR. Effects of substance P, acetycholine and stimulation of the habenula on rat interpeduncular neuronal activity. Brain Res. 1978 Apr 14;144(2):404-10.
50. Marburg, O., Mettler, FA. The nuclei of the cranial nerves in a human case of cyclopia and arrhinia. J. Neuropath. and Exper. Neur., vol. 2, s. 54-83. 1943.
51. Hatschek, R. Zur Kenntnis des Peduneulus corporis mammillaris, Ganglion tegmenti profundum und der dorsoventralen Raphefaserung in der Haube. Arb. a. d. Neurol. Inst. Wien. Univ., Bd. 10, s. 81-103. 1903.
52. Mendoza JE., Foundas, AL. Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral Approach. Springer, 2008.
53. Rausch, LJ., Long, CJ. Habenula nuclei, a crucial link between the olfactory and motor systems. Brain Res. 1971 Jun 4;29(1):146-50.
54. Rausch, LJ., Long, CJ. Habenular lesions and discrimination responding to olfactory and visual stimuli. Physiol Behav. 1974 Sep;13(3):357-64.
55. Schreiner, L., Rioch, DM., Pechtel, C., Masserman, JH. Behavioural changes following thalamic injury in cat. J. Neurophysiol. 1953 May;16(3):234-46.
56. Thompson, R., Duke, RB., Malin, CF. Jr., Hawkins, WF. The interpeduncular nucleus and retention in albino rats. J. Comp. Physiol Psychol. 1961 Jun;54:329-33.
57. Thompson, R., Hawkins, WF. Memory unaffected by mammillary body lesions in the rat. Expl. Neurol. 1961 Feb;3: 189-196.
58. Zouhar, RL., de Groot, J. Effects of limbic brain lesionson aspects of reproduction in female rats. Anat. Rec. 145: 358. 1963.
59. Modianos, DT., Hitt JC., Flexman, J. Habenular lesions produce decrements in feminine, but not masculine, sexual behaviour in rats. Behav. Biol. 1974 Jan;10(1):75-87.
60. Modianos, DT., Hitt, JC., Poplow, HB. Habenular lesions and feminine sexual behaviour of ovariectomized rats: Diminished responsiveness to the synergistic effects of estrogen and progesterone. J. Comp. Physiol. Psychol. 1975 May;89: 231-237.
61. Rosene, DL. Limbic versus olfactory functions of the diencephalon: A comparison of the effects of lesions in the habenula, mediodorsal thalamic nucleus, fasciculus retroflexus and olfactory mucosa. Unpublished Ph.D. thesis, The University of Rochester, Rochester, NY, 1976.
62. Rausch, LJ., Long, CJ. Habenular lesions and avoidance learning deficits in albino rats. Physiol. Psychol. 1974 Sep;2: 352-356.
63. Ross, JF., Grossman, SP. Transections of stria medullaris or stria terminalis in the rat: Effects on aversively controlled behaviour. J. Comp. Physiol. Psychol. 1977 Aug;91(4):907-17.
64. Tigner, JC. Impairment of one-way active avoidance in rats with habenular or dorsomedial thalamic lesions. Psychon. Sci. 1972 Jul;27: 7-8.
65. Van Hoesen, GW., MacDougall, JM., Mitchell, JC. Anatomical specificity of septal projections in active and passive avoidance behaviour in rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 1969 May;68: 80-89.
66. Wilson, JR., Mitchell, JC., Van Hoesen, GW. Epithalamic and ventral tegmental contributions to avoidance behaviour in rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 1972 Mar;78: 442-449.
67. Morest, DK. Connexions of the dorsal tegmental nucleus in rat and rabbit. J. Anat. 1961 Apr;95:229-46.
68. Farrell, G., Taylor, AN. Neuroendocrine aspects of blood volume regulation. A. Rev. Physiol. 1962;24:471-90.
69. Newman, AE., Redgate, ES., Farrell, GL. The effects of diencephalic-mesencephalic lesions on aldosterone and hydrocortisone secretion. Endocrinology. 1958 Dec;63(6):723-36.
70. Mess, B. Changes of thyroidal cold response of heat adapted rats following bilateral lesions of the habenular nuclei. Acta Physiol Acad Sci Hung. 1964;24:299-304.
71. Davis, KB., Stevenson, M., Maciver, A.H., Nielson, HC. The effect of a lesion of the habenula on passive avoidance learning. Psychon. Sci. 1966 Jan;5: 5-6.
72. Knigge, KM. Adrenocortical response to stress in hippocampus and amygdala. Proc Soc Exp Biol Med. 1961 Oct;108:18-21.
73. Yamada, T. The effect of electrical ablation of the nuclei habenulae, pineal body and subcommissural organ on endocrine function, with special reference to thyroid functions. Endocrinology 69: 706-711, 1961.
74. Boyd, ES., Celso, MB. Effect of some brain lesions on septal self-stimulation in the rat. Am. J. Physiol. 1970 Sep;219: 734-741.
75. Boyd, ES., Gardner, LC. Effect of some brain lesions on intracranial self-stimulation in the rat. Am. J. Phvsiol. 1967 Oct;213: 1044-1052.
76. Routtenberg, A., Gardner EL., Huang, YH. Selfstimulation pathways in the monkey, macaca mulatta. Exp/Neural. 1971 Oct;33: 213-224
77. Moss, RL., Paloutzian, RF., Law, OT. Electrical stimulation of forebrain structures and its effect on copulatory as well as stimulus-bound behaviour in ovariectomized hormone-primed rats. Physiol. Behav. 1974 Jun;12: 997-1004.
78. Olds, ME., Olds, J. Approach-avoidance analysis of rat diencephalon. J. Comp. Neurol. 1963 Apr;120:259-95.
79. Wester, K. Reinforcing effects of thalamic stimulation resistant to habituation. Brain Res. 1972 Aug 11;43(1):139-45.

72

Medial Forebrain Demeti

Ali Karadağ

Tarihçesi

Medial forebrain demeti (MFD), ilk kez 1882 yılında Ganser tarafından tanımlanmış olup, özellikle 19. yy ortalarında, birçok araştırmacı tarafından inceleme konusu olmuş ve bu demetin, beyaz cevher ile ilişkili motivasyonel hareketlerle, bağlantılı bir lif olduğu iddia edilmiştir.[1,2] Judson Herrick, 1926 yılında, olfaktör tüberkül ve nukleus akkumbens yapılarını, "olfaktostriatum" olarak isimlendirilmiş; bu iki yapının ek olarak, hipotalamusun anterioru ve beyin sapı arasındaki hassas ve kritik işlevli bölgede, rostral forebrain alanları ile medial forebrain demeti adına hizmet ettiği iddia etmiştir.[3,4] 1958 yılında ise Paul MacLean adında bir araştırmacı, çizdiği bir diyagram ile, medial forebrain demetininin; limbik sistem, midbrain ve hipotalamus arasında bağlantıyı sağlayan ana yapı olduğunu öne sürmüştür.[5,6]

Anatomik yapısı

Ortaya konan bilgiler olmasına rağmen, MFD'nin insanda nerede bulunduğu konusunda henüz kesin bir fikir birliği yoktur.[4] Ancak, MFD'nin hem medial hem de lateral bölümlerinin, anterior subtalamik çekirdeği, üst beyin sapını ve hipotalamusun ön bölümünü birleştiren benzersiz bir lif yolu olduğu iddia edilmektedir.[7] Literatürde, MFD'nin yapısı ile ilgili çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. MacLean' in limbik sistem konseptinin major komponenti, septum, amigdala ve anterior talamusu kapsar.[8] Genel olarak, septal çekirdek, bazal olfaktör ve periamigdaloid bölge ile tegmental alanın dahil olduğu beyin sapı bölgelerinden gelen liflerdir.[8] MFD, kaudal olarak ponsun üst kısmına, retrorubral bölgeye, periaquaduktal gri madde ve ventral tegmental bölgeye bağlanan kompleks bir lif sistemdir.[8] Bu gevşek lif demeti, lateral hipotalamustan bazal forebrain bolümlerini rostral-kaudal yönde geçerken, asendan ve desendan yapıları içine alır ve ventral tegmentum, lateral hipotalamus, ventral striatum, nukleus akumbens ve septal bölgeleri birbirine bağlar.[3,5,9]

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi veya diffuz tensör görüntüleme (traktografi) gibi radyolojik yöntemler, MFD'yi daha net bir şekilde aydınlatmak için sıkça kullanılmıştır.[1] MFD, insanlarda lateral ve medial olmak üzere, iki ana parçadan meydana gelir ve bah-

sedilen bu anatomik beyin bölgesinin iki parçalı bir yapıda olduğu, radyolojik görüntülemelerle net biçimde ortaya konmuştur.[9,10] Ventral tegmental bölgeye yakın kısım olan ana gövdesi, serebellumun derin çekirdeğine bağlanır.[9,10] MFD'nin medial kısmı olan ilk parçası ise, üçüncü ventrikülün lateral duvarında seyreder ve desendan lifleri aracılığıyla, lateral hipotalamustan beyin sapı yerleşimli retiküler formasyona bağlantısından sorumludur.[9,11] Lateral kısmı ise, substantia nigra seviyesinde, lateral ve kaudal yöne doğru ilerler.[9,11]

Fonksiyonu

MFD, beyin sapındaki substantia nigra pars compacta, parabrakial nukleus, nukleus subkoreleus, bazı nöramendenjik grupları ve superficial retiküler alan gibi birkaç merkezi bağlantının işlevlerini yansıtır.[9,11]

Hedef odaklı davranışları güçlendirici potent bölgeler; midbrainnin ventral tegmental alanı ve bu yapıya komşu sahalardır.[12] Ventral tegmental alanda yer alan nöronlar, forebrainnin bazı kısımlarına, dopaminerjik projeksiyonlar gönderir.[12,13] Esas olarak nukleus akumbenste sona eren bu lif sistemi, medial forebrain demeti olarak adlandırılır ve bu lif sistemi, en aktif beyin ödül bölgesi olarak kabul edilen lateral hipotalamustan geçer.[14] Bu nedenle ventral tegmental alan ve medial forebrain demet liflerini kapsayan bu lif yapıları beynin, "ödüllendirme sistemi" olarak adlandırılmıştır.[12,15] Keyif yollarından biri olarak gösterilen nukleus akumbens, ödül merkezi olarak tanınmakta, ventral tegmental bölgeden nukleus akkumbense uzanan yolun aktivasyonun ödül verici olduğuna inanılmaktadır.[9,16] MFD, ödül çemberinin sinirsel alt tabakası olarak düşünülmektedir.[7] MFB'nin önemi, ödüllendirme sisteminin kilit yapısı olduğunu bildiğimizde daha anlamlıdır. Ödül devresi, motive edilmiş davranışların geliştirilmesi için çok önemlidir.[17,18] Duygulanım bozuklukları, uyuşturucu bağımlılığı ve öğrenme kavramı ile ilgili temel bir bağlantı yolu, ödüllendirme bölümü ve mezolimbik-dopamin sisteminin temel kilidi olup, ventral tegmentum ile neuleus akumbens arasında bilgi taşınmasından sorumludur.[3,9] Nukleus akkumbens aktivasyonu, beyin korteksinde bu açıdan değerli sinyallerin varlığını desteklerken, ventral pallidum ve orbitofrontal kortekste meydana gelen nöral aktivite, zevk duygusu ile yakın ilişkilidir.[12] Bağımlılık yapıcı bazı uyuşturucu maddeler, besin ve seks gibi doğal stimülatörlerin yapay yolakların aktivasyonu aracılığı ile hedefe yönelik davranış yokluğunda, zevk ve tatmin duygularını üretmektedir.[14] Bu, bağımlılığın temelini oluşturur ve tekrarlayan ilaç etkisindeki hedef davranıştır.[12]

MFD'nin elektriksel olarak uyarılması sonucu ortaya çıkan etkiler, forebrain ile midbrain arasında dolaşan uzun, miyelinli fiberler aracılığı ile kontrol edilmektedir.[19] Ayrıca düşük eşikli self-stimülasyon alanları, MFD'nin boyu boyunca kümelenir ve ventral tegmentuma ilerler.[19] Birçok çalışma, MFD'nin elektriksel stimülasyonunun zevk hissine sebep olmasını, intrakranial self stimülasyona (İKSS) dayandırmakta ve İKSS'nin son derece keyif verici olduğunu iddia etmektedir.[14,20]

MFD hayvan orjinli çalışmalar son zamanlarda daha ön plandadır.[7] Detaylı incelemelerde, MFD'nin anatomik yapısının kemirgenler ve insanlarda belirgin farklılıklar gösterdiği ortaya konmuştur.[13] Kemirgenlerde daha geniş olup daha düşük ve daha yüksek beyin fonksiyonlarını entegre edebilmek için kompakt heterojen özellik gösterir. Esas olarak hipotalamusun lateral duvarında bulunur ve beynin ventral yönünde çizgi benzeri bir yapıdadır.[13] Ventral tegmental alan, lateral hipotalamus ve nucleus akumbensi birbirine bağlar.[10] İnsanda, MFD'nin yapısı ve beynin filogenetik gelişimi, kemirgenlere göre çok daha komplekstir.[9,10] Bu farklılıklar, insanlarda bulunan bu yapıya yönelik yorum yapmayı zorlaştırmakla birlikte, herkesçe kabul görebilecek bir fikrin çıkısını da engellemektedir.[9,10] MFD, serotonerjik ve noradrenerjik lifleri de içerir ve bu yapının işlevini belirlemede mikrodiyaliz araştırma tekniği kullanılmaktadır.[16] Bu yöntemle kullanılarak, kontrollü olarak amfetamin veya fenfluramin enjeksiyonu yapılan hayvanlarda, nukleus akumbensten dopamin seviyesinin yaklaşık 22 kat, fenfluraminden sonra serotonin seviyesinde 4.5 kat artış görülmüştür.[14,21,22] Bu deneysel çıkarım, MFD'nin yapay yollardan elde edilen elektriksel stimulasyonunun, doğal stimülatörlerin olusturduğunun benzeri bir etkiye neden olduğunu gösterir.[21,22] Ek olarak, MFD'nin, bireysel arayış/zevk sisteminin regulasyonu yoluyla, bireysel üzüntü/keder sistemine bağlı olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.[10] Levadopa (L-DOPA) kaynaklı diskinezinin etkilerini araştıran hayvan çalışmalar, parkinsonizm teda-

visindeki major komplikasyonların, MFD lezyonları ve L-DOPA'ya aşırı duyarlılığı ve diskinezinin mekanizmaları hakkında bilgi vermektedir.[23,24] Terapötik dozlarda L-DOPA tedavisi uygulandığında, 6-hidroksidopamin lezyonlu sıçanların, ön-arka bacak, boyun-gövde bölgesi ve orofasyal kas sistemini içeren anormal istemsiz hareketler gösterdikleri ve pik dozu ile aynı zamansal özelliklere sahip olduğu saptanmıştır.[25] Bu, levodopanın değişken duyarlılığını ve lezyonun konumuna bağlı şiddetteki farkı gösterir.[23] Sıçanların kobay olarak kullanıldığı bir çalışmada, MFD boyunca spesifik beyin bölgelerine implante edilen elektrotlar ile MFD'nin aktivasyonu kaydedilmiş, nikotin ve metamfetamin tedavisi uygulanması sonrası, sıçanların İKSS benzeri etki yaratan bir kola, basma hızlarında artmış hareket aktivitesi saptanmıştır.[13,14] Bu olay, MFD'nin, uyuşturucular ile ortaya çıkan motivasyonel davranışlarla doğrudan bağlantılı olduğunu doğrulamıştır.[13,14] Ek olarak İKSS, MFD'yi lateral hipotalamus seviyesinde hedef alır ve tüm yanıtlardan bir temellendirme yaparak, bir dizi yanıta teşvik eder.[26] Genellikle, değişken, yüksek/düşük amplitüdlü ve frekansta stimuluslara maruziyet sonrası oluşan yanıtlar, uyaranların duyarlılığını tespit etmek için, maruziyetin taban çizgisi ile karşılaştırılır.[26] Yanıtın duyarlılığına dayanarak, ilaç istismarı potansiyel seviyesi ile ilgili anlamlı bir yorum yapılabilir.[26] Bu detay ışığındaki bu araştırma yöntemi, MFD'ye İKSS yoluyla eden ilaçların kötüye kullanımı çalışmalarında kullanılabilir.[26]

Tanı ve tedavi

MFD projeksiyonlarında güvenilir, objektif özelliklerine göre hasar üretmek, tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ve bu tür lezyonların hayvanlar üzerindeki anatomik ve fonksiyonel etkilerini görselleştirmeyi sağlayacaktır.[27]

Singulat korteks, kapsula internanın anterior bölümü, nükleus akkumbens, habenula ve MFD başta olmak uzere birkaç yapı, persistan depresyonun gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır.[10,28-31] Bu nedenle MFD'nin supero-lateral dal, derin beyin stimülasyonu (DBS) yoluyla dirençli depresyon tedavisinde temel hedef yapı olabilir.[7,9] MFD, nöroanatomik ve işlevsel yönden, persistan depresyon mekanizmasında etkili olup, DBS'in hedef aldığı diğer yapılarla yakın bağlantı içindedir.[32] Afferent lif yollarının aktivasyonu ve modülasyonu DBS'de makul bir mekanik etki mekanizması olarak değerlendirilmektedir.[32] Beynin motivasyonel davranışları ve duygudurum regülasyonu kontrol eden alanlarını birbirine bağladığından dolayı, MFD'nin DBS yoluyla stimülasyonu sonrası ortaya çıkan antidepresan yanıt, tedavi etkinliğini arttırabilir.[11,32] Ayrıca, MFD derin beyin stimülasyon tedavisi gören hastalarda ciddi yan etki görülmediği ve bu tedavide remisyon oranının yüksek olduğu raporlanmıştır.[10,32] Karşıt birçok çalışmaya göre, MFD'nin insanlardaki yapısı tam olarak tanımlanamamış olup, ödül/arayış sisteminde kritik bir rol oynamakta olduğu ve parkinson hastalığı için kullanılan DBS'in, bazı psikiyatrik yan etkilerinin temelinde yatan yapı olabileceği iddia edilmiştir.[8]

Depresyon ve nörolojik iyileşmenin korelasyonu tam olarak netleşmemiştir.[32] DBS'deki görüntüleme çalışmaları, depresyonda gözlenen klinik iyileşmeler için önemli bir biyolojik temel oluşturup, DBS'nin işleyişini anlamaya yardımcı olmaktadır.[32]

Primer bipolar bozuklukta mani; fizyolojik sınırlamalar ve bilişsel kısıtlamaların ortadan kalkması, hızlandırılmış ihtiyaçların bireyi bilinçsizce yönlendirmesi ve özgün haz verici aktivitelerin tatmin edemez hale gelmesi ile karakterizedir.[4,33] Hipomanide semptomlar benzer olmakla beraber, daha az şiddetlidir ve DBS'e sekonder hipomani hastalarında genellikle bilinçsiz hareket görülmezken, her ikisinde de bitkinlik gözlenmeden hiperaktivite, hiperseksüalite, aşırı para harcama ve kumara yatkınlık gibi davranışlar görülebilirken; primer bipolar bozuklukla, DBS'e sekonder hipomani arasındaki benzerlik çarpıcıdır.[4,33] Yüksek enerjili genel davranışsal yaklaşım ve fizyolojik ihtiyaçtan bağımsız görünen tüketim yönelimi, psikodavranışsal durumla uyuşan fenomenoloji ile ilişkili MFD hiperaktivitesinin, manik sendromda kilit rol oynadığını düşündürmektedir.[4,33] Minör elektriksel uyarılar bile, DBS uygulanan hastaların modunda ciddi değişiklikler yapabilmektedir.[4] Bu nedenle, nöroşirurjisyenlerin DBS yerleştirme stratejileri, MFD'nin uyarılmasına neden olabilecek DBS elektrodlarının inferior ve medial pozisyonlarından kaçınmaları ile uyumlu olmalıdır.[4] Önemli klinik veriler elde edilinceye kadar, hastalara zarar vermemek için, DBS'in psikiyatrik hastalıklarda (ör. alkol bağımlılığı, opioid

bağımlılığı, şizofreni) uygulanması hala tartışılmalıdır.[32] Çeşitli tedavi seçeneklerinin yanında birkaç detay göz önünde bulundurulmalıdır. Tek taraflı MFD'nin tek hemisferde tanımlandığı hastaların izleminde antidepresan ilaç ihtiyacı gerekebilir. MFD, her iki hemisferde hacmen farklılık gösterebilir veya diğer lezyonlardan etkilenmeden iki farklı insan arasında farklılık gösterebilir. Serebral lezyonu olan hastalar lezyon olmayan hastalardan daha az gelişmiş bir MFD'ye sahip olabilirler. Buve bu gibi durumlarda semptomların otomatik olarak ortaya çıkacağı anlamına gelmez. Bu bilgiler ışığında bilmeliyiz ki, DTI, fazla bilgi veren bir tetkiktir ancak dikkate alınması gereken sınırlamaların bulunduğunu unutmamalıyız.[1]

KAYNAKLAR

1. Hana A, Hana A, Dooms G, Boecher-Schwarz H, Hertel F. Visualization of the medial forebrain bundle using diffusion tensor imaging. Front Neuroanat. 2015;9:139.
2. Nieuwenhuys R, Geeraedts LM, Veening JG. The medial forebrain bundle of the rat. I. General introduction. J Comp Neurol. 1982;206(1):49-81.
3. Heimer L, Van Hoesen G, Trimble M, D. Z. The New Anatomy of the Basal Forebrain and Its Implications for Neuropsychiatric Illness. Anatomy of Neuropsychiatry. Burlington, MA 01803, USA: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2008. p. 24.
4. Coenen VA, Honey CR, Hurwitz T, Rahman AA, McMaster J, Burgel U, et al. Medial forebrain bundle stimulation as a pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. Neurosurgery. 2009;64(6):1106-14; discussion 14-5.
5. Heimer L, Van Hoesen G, Trimble M, D. Z. The New Anatomy of the Basal Forebrain and Its Implications for Neuropsychiatric Illness. Anatomy of Neuropsychiatry. Burlington, MA 01803, USA: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2008. p. 4.
6. Reiner A. The Triune Brain in Evolution. Role in Paleocerebral Functions. Paul D. MacLean. Plenum, New York, 1990. xxiv, 672 pp., illus. $75. Science. 1990;250(4978):303-5.
7. Galvez JF, Keser Z, Mwangi B, Ghouse AA, Fenoy AJ, Schulz PE, et al. The medial forebrain bundle as a deep brain stimulation target for treatment resistant depression: A review of published data. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015;58:59-70.
8. Alarcon C, de Notaris M, Palma K, Soria G, Weiss A, Kassam A, et al. Anatomic study of the central core of the cerebrum correlating 7-T magnetic resonance imaging and fiber dissection with the aid of a neuronavigation system. Neurosurgery. 2014;10 Suppl 2:294-304; discussion
9. Coenen VA, Schlaepfer TE, Goll P, Reinacher PC, Voderholzer U, Tebartz van Elst L, et al. The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. CNS Spectr. 2016:1-8.
10. Coenen VA, Schlaepfer TE, Maedler B, Panksepp J. Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle-implications for the treatment of affective pain and depression in humans. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35(9):1971-81.
11. Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA, Urbach H, Madler B. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(2):223-36.
12. Charles Watson MK, George Paxinos. An Introduction to Functional Neuroanatomy. The Brain. First edition ed. 32 Jamestown Road, London, NW1 7BY, UK

30 Corporate Drive, Suite 400, Burlington, MA 01803, USA 525 B Street, Suite 1800, San Diego, CA 92101-4495, USA: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2010. p. 123-4.

13. Carlezon WA, Jr., Chartoff EH. Intracranial self-stimulation (ICSS) in rodents to study the neurobiology of motivation. Nat Protoc. 2007;2(11):2987-95.
14. Sagara H, Sendo T, Gomita Y. Evaluation of motivational effects induced by intracranial self-stimulation behavior. Acta Med Okayama. 2010;64(5):267-75.
15. Hernandez G, Hamdani S, Rajabi H, Conover K, Stewart J, Arvanitogiannis A, et al. Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. Behav Neurosci. 2006;120(4):888-904.
16. Carlson NR. Physiology of behavior. Eleventh ed. Boston: Pearson; 2013. xx, 748 p. p.
17. Bracht T, Doidge AN, Keedwell PA, Jones DK. Hedonic tone is associated with left supero-lateral medial forebrain bundle microstructure. Psychol Med. 2015;45(4):865-74.
18. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology. 2010;35(1):4-26.
19. Corbett D, Wise RA. Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study. Brain Res. 1980;185(1):1-15.
20. Wise RA. Forebrain substrates of reward and motivation. J Comp Neurol. 2005;493(1):115-21.
21. Nakahara D, Fuchikami K, Ozaki N, Iwasaki T, Nagatsu T. Differential effect of self-stimulation on dopamine release and metabolism in the rat medial frontal cortex, nucleus accumbens and striatum studied by in vivo microdialysis. Brain Res. 1992;574(1-2):164-70.
22. Bregman T, Reznikov R, Diwan M, Raymond R, Butson CR, Nobrega JN, et al. Antidepressant-like Effects of Medial Forebrain Bundle Deep Brain Stimulation in Rats are not Associated With Accumbens Dopamine Release. Brain Stimul. 2015;8(4):708-13.
23. Francardo V, Cenci MA. Investigating the molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia in the mouse. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20 Suppl 1:S20-2.
24. Dekundy A, Lundblad M, Danysz W, Cenci MA. Modulation of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements by clinically tested compounds: further validation of the rat dyskinesia model. Behav Brain Res. 2007;179(1):76-89.

25. Lundblad M, Andersson M, Winkler C, Kirik D, Wierup N, Cenci MA. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. Eur J Neurosci. 2002;15(1):120-32.

26. Negus SS, Miller LL. Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs. Pharmacol Rev. 2014;66(3):869-917.

27. Simmons JM, Ackermann RF, Gallistel CR. Medial forebrain bundle lesions fail to structurally and functionally disconnect the ventral tegmental area from many ipsilateral forebrain nuclei: implications for the neural substrate of brain stimulation reward. J Neurosci. 1998;18(20):8515-33.

28. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2008;64(6):461-7.

29. Malone DA, Jr., Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2009;65(4):267-75.

30. Bewernick BH, Hurlemann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2010;67(2):110-6.

31. Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, von Gall CC, Haberkorn U, Unterberg AW, et al. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. Biol Psychiatry. 2010;67(2):e9-e11.

32. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for major depression. Handb Clin Neurol. 2013;116:235-43.

33. Waraczynski MA. The central extended amygdala network as a proposed circuit underlying reward valuation. Neurosci Biobehav Rev. 2006;30(4):472-96.

73

Stria Medullaris Thalami

Abuzer Güngör, Cansu Ünal

Stria medullaris thalami anatomik oryantasyonu ve fonksiyonu

Stria medullaris thalami olarak adlandırılan sinir lifleri demeti, nucleus habenularise afferent lifleridir ve diencephalonun medial yüzünün üst kenarı boyunca bir çıkıntı oluşturur.[1,2,3,4,5]

Diencephalon dört temel bölüme ayrılır: thalamus, subthalamus, epithalamus, hypothalamus.

1. Thalamus:

Diencephalonun büyük bir bölümünü oluşturan gri madde kitlesidir. Birçok çekirdekten (100'den fazla çekirdek içerir bunların 10-12 tanesi majör çekirdektir) oluşur. Ön ucuna tuberculum anterius thalami denir. Arka uçta pulvinar yer alır. Thalamusun medial yüzü, ventriculus tertiusun lateral duvarının üst kısmını oluşturur.

Tela choroidea ventriculi tertii (üst yüzdeki sulcus choroideusun medialinde kalan bölümdür). Thalamusun üst yüzü ile nuc.caudatus arasında sulcus terminalis yer alır.[5]

Sinir liflerinden oluşan (beyaz cevher) demetine Stria terminalis denir. Koku duyusu dışında tüm duyular, thalamusa uğradıktan sonra cerebral kortekse ulaşırlar. Thalamus bu duyuların hem iletilmesinde hem de integrasyonunda rol alır.[6] Cerebellum ile de bağlantılı olduğundan motor fonksiyonların düzenlenmesinde, limbik sistemle bağlantılı olduğu için emosyonel durum üzerinde etkisi vardır.[6,7]

2. Subthalamus (Thalamus ventralis):

Thalamus dorsalis ile tegmentum mesencephali arasında yer alır. Corpus striatum ile olan bağlantısı sayesinde, kas kontraksiyonunun kontrolünde görev yapar. Zona incerta: Mesencephalondaki formatio reticularisin subthalamustaki devamıdır.

3. Epithalamus: Diencephalonun arka üst bölümünde yer alan küçük bir alt bölüm olup, corpus pineale (3.1), habenula (3.2) ve stria medullaris thalami (3.3) bağlantılarından meydana gelmiştir. Splenium corporis callosi ile tectum mesencephali arasındadır.

3.1. Corpus pineale, diencephalona pineal sap ile bağlı küçük konik bir yapıdır. Arkaya doğru uzandığı için mesencephalonun posteriorundadır. Corpus pineale sapının tabanının üst bölümünde comissura habenulorum, alt bölümünde comissura posterior bulunur.

3.2. Habenula limbik sistemin bir parçasıdır. Habenula, lateral ve medial olmak üzere iki çekirdekten oluşur. Sirkadiyen ritimden sorumlu melatonin üreten epifiz bezi ile ilişkilidir.[8]

Nuclei habenulares; thalamusun posterior yüzünün hemen medialinde yer alan küçük bir nöron grubudur. Afferent liflerini stria medullaris thalami yolu ile temporal lobtaki corpus amygdaloidemdan alır. Diğer lifler fornix yolu ile formatio hippocampalis ten geçer.

Stria medullaris thalaminin bazı lifleri orta çizgiden karşıya geçerek diğer taraftaki nucleus habenularise ulaşır. Bu lifler commissura habenularisi oluştururlar. Trigonum habenulae: Stria medullaris thalamicanın arka ucunda yer alır. Habeluna: Trigonum habeulaedeki kabarıntıdır.

3.3 Stria medullaris:

Stria medullaris, Thalamusun medial yüzeyinde seyreden liflerdir. Area septalis, area preoptica ve area olfactoriayı nuc. Habenularis e bağlarlar.[9,10] Anterior thalamik ve septal nükleusların yanı sıra lateral preoptikhypotalamik alandan da bilgi alır, sonrasında habenula ile iletişim kurar.[9]

Fonksiyonu: stria medullaris talami (SM) lateral habenula için başlıca afferent yoldur.[10] Lateral habenulaya başlıca bilgi sağlayan bölgeler limbik and frontal lob, (özellikle anterior cingulate region, anterior insula ve dorsal orbitofrontal cortextir.[11]

Bu yolun "negatif duygu işleme" devresinin bir parçasını oluşturduğu varsayılmıştır. Bu yolun aşırı aktivitesi öğrenilmiş çaresizliği, depresyonu ve anksiyeteyi güçlendirir.[12]

Stria medullaris thalami, LHb (lateral habenula) yolunun derin beyin stimülasyonuyla (DBS) modülasyonu tedaviye dirençli depresyon için olası bir tedavi olarak önerilmiştir. Konumu nedeniyle, LHb'nin doğrudan hedeflenmesi, her ne kadar uygulanabilir olsa da, hem yapıyı etkili bir şekilde hedeflemek hem de yan etkilerden kaçınmak için titiz bir planlama gerektirir. Bu nedenle, konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemede görünmeyen bir yapı olan SM'nin daha geniş hedeflenmesi (MRI), DBS cerrahisi için daha uygun olabilir.[12,13]

KAYNAKLAR

1. Snell Richard S. Clinical Neuroanatomy (7th Ed.)
2. Berkowitz Aaron L. Lange Clinical Neurology and Neuroanatomy
3. Carpenter MB, Sutin J: Human Neuroanatomy. Baltimore:Williams and Wilkins
4. Güngör A., Baydin S, Middlebrooks EH, Tanriover N, Isler C, Rhoton AL Jr. The white matter tracts of the cerebrum in ventricular surgery and hydrocephalus
5. Berry M, Bannister LH, Standring SM: Nervous system. Williams PL (ed), Gray's Anatomy, New York: Churchill Livingstone,
6 . Türkel Y, Terzi M. Talamus'un Anatomik ve Fonksiyonel Önemi
7. R. Nieuwenhuys,J. Voogd,C. van Huijzen The Human Central Nervous System:A Synopsis and Atlas
8. BeatrizBaño-Otálora, Hugh D. Piggins Contributions of the habenula to circadian timekeeping Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, UK
9. Rea P, Essential Clinical Anatomy of the Nervous System, 2015
10. Katsuhito Akagi and Ervin W. Powell Differential Projections of Habenular Nuclei ,Department of Anatomy, University of Arkansas, School of Medicine, Little Rock, Arkansas
11. Morgane Peter J., Galler Janina R., Mokler David, A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain
12. Kochanski RB, Dawe R, Eddelman DB, Kocak M, Sani S. Identification of the stria medullaris thalami using diffusion tensor imaging.
13. Blander A., Roy A.Wise, Anatomical mapping of brain stimulation reward sites in the anterior hypothalamic area: special attention to the stria medullaris

74

Stria Terminalis

Seçkin Aydın, Necmettin Tanrıöver

Geçmişte, Foville yolağı, Tarin bandı ya da semisirküler bant şeklinde anılan stria terminalis, ilk kez 1895'te Dejerine ile 1896'da Koelliker tarafından eş zamanlı olarak çalışılmıştır.[1,2] 2-3 mm genişliğinde, oldukça narin ve ince bir yapıda olan, zor diseksiyon yapılan yassı 'C' şeklinde bir ak madde demetidir.

Stria terminalis, amigdala ve limbik sistemin önemli yapılarından biridir ve amigdalanın majör efe-rent yolağını oluşturur. Amigdala ile hipotalamus, talamus, anterior komissür, preoptik ve septal böl-geler arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır.[3,4] Aynı zamanda dorsal amigdalofugal yolak da denilmekte-dir.[5] Amigdalanın dorsal bölgesinden (özellikle kortikal ve medial nükleuslarından) çıkan bu lif deme-ti, başlangıçta kaudat nükleusun kuyruğunun medial yüzeyi boyunca, konkav kenarı doğrultusunda seyreder. Hipokampusun unkusu hizzasında, entorinal sulkusun derininden geçer ve hipokampusun gövdesi ve başının birleşim yerinde tenya fimbria ile birleşir. Kaudat nükleus ve talamus arasında stri-otalamik sulkus denilen bölgeden geçer ve bu sulkusun anterior konkavitesinde bir kıvrım oluşturur. Kaudat nükleus başının altında lateral ventrikül frontal hornu tabanına yaklaşır. Bu aşamada stria terminalis anterior komissür yakınlarına ulaşır ve diseksiyonla tespit edilen üç ana yolağa bölünür. Bu yolaklar sıralanacak olursa:

- Suprakomissüral (Prekomissüral) yolak: Anterior komissürün üstünden ve önünden geçer. Nük-leus akumbens ve septal nükleusa ulaşır.[6] Bu yolağın bir kısım lifleri ise olfaktör tüberkül ve anterior perforan maddede sonlanır.[7]

- Komissüral yolak: Anterior komissüre katılır.

- Subkomissüral (Retrokomissüral) yolak: Anterior komissürün arkasından geçer ve üç komponenti vardır. İlk (forniks) komponenti aynı taraflı kolumna forniksle mamiller cisme doğru yönlenir. İkinci (stria medüllaris) komponenti talamusun stria medüllarisini takip ederek habenular nükleusa katı-lır.[1] Üçüncü komponenti oluşturan lifler talamusun rostral kısmına tutunur ve talamik ve hipotalamik nükleuslara ulaşır.[8]

Geçmişte yapılmış hayvan çalışmalarıyla stria terminalisin anatomisi detaylı olarak incelenmiştir. Bu şekilde anterior komissür ile ilişkisine dayalı çeşitli sınıflamalar yapılmış ve anatomik sonlamaları gözden geçirilmiştir.[8,9]

Hamilton LW, 1976 yılında yayınladığı kitabında stria terminalisi farklı olarak dorsal ve ventral yüzünden çıkan lif demetlerine göre incelemiştir.[10] Buna göre:

- Dorsal komponent: Dorsal kısmından çıkan lifler, hipotalamik ve paraolfaktör bölgelerle oldukça yaygın bağlantılar oluşturmaktadır. Amigdalanın medial ve kortikal nükleuslarından ortaya çıkan bu lifler, stria terminalisin dorsaline, anterior komissür bölgesine doğru uzanırlar. Bu bölgede, lif demeti dört bölüme ayrılmaktadır:

1. Retrokomissüral bölüm: Bu bölüm anterior komissürün hemen posteriorundan geçerek ventrale doğru seyreder ve genellikle stria terminalisin yatak nükleusu ile preoptik bölgede sonlanır.
2. Komissüral bölüm: Bu bölüm, anterior komissürün posterior segmentinde çapraz yaparak kontralateralde stria terminalisin yatak nükleusu ile amigdalanın kortikal ve medial nükleuslarında sonlanır. Stria terminalisin çapraz yapan tek komponentidir.
3. Paraolfaktör bölüm: Prekomissüral uzanımı vardır ve lateral septal nükleusun ventral yüzeyi, nükleus akumbens ve olfaktör tüberkülde diffüz şekilde sonlamaktadır. Stria terminalis ile septal bölge arasındaki tek bağlantı olması nedeniyle majör amigdaloseptal bağlantı yolağı kabul edilmektedir.
4. Hipotalamik bölüm: Paraolfaktör bölüm ile sıkı ilişki halindedir. Anterior komissürün anterodorsal yüzeyinin üstünden geçer ancak sonrasında ventrale dönerek medial preoptik bölge ve ventromedial hipotalamik nükleusta sonlanır.

- Ventral komponent: Stria terminalisin ventral yüzeyinde seyreden liflerin, amigdala içinde biraz daha farklı ve daha sınırlı bir yapısı vardır. Bu liflerin ortaya çıktığı hücreler, amigdalanın medial ve bazolateral nükleuslarında yer almaktadır. Bu lifler, stria terminalisi takip ederek postkomissüral bölgeye geçer ve stria terminalisin yatak nükleusu ve preoptik nükleusta sonlanırlar. Preoptik bölgenin ilerisine giden bazı lifler ise hem ventromedial hipotalamik nükleusta hem de ventral ve medial premamiller nükleuslarda sonlanırlar.

Amigdaladan hipotalamusa uzanan bu projeksiyonların dışında, anterior hipotalamus, preoptik bölge ve stria terminalisin yatak nükleusundaki hücrelerden ortaya çıkan resiprokal projeksiyonlar da vardır ve bunlar da amigdalada sonlanırlar. Yani stria terminalis hem amigdalofugal hem de amigdalopedal liflerden oluşmaktadır.

Geçen yüzyıl içinde yapılmış bu çeşitli hayvan çalışmalarında elde edilen detaylı ve çeşitli anatomik veriler, günümüzde görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesiyle birlikte insan beyninde tekrar değerlendirilmiştir. Stria terminalisin insan beyninde difüzyon tensör görüntüleme (DTG) tekniği ile traktografik inceleme yapılan bir çalışmada sadece hipotalamik komponenti tespit edilebilmiştir.[11] Ayrıca yine bu çalışmada stria terminalisin fornikse paralel ve medialinde seyrettiği de gösterilmiştir. Ancak fonksiyonel bağlantıların daha iyi gösterilebildiği ve daha yüksek rezolüsyonlu yeni bir DTG çalışmasında bunun aksine, literatürde daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak stria terminalisin forniksin lateralinde seyrettiği gösterilmiştir.[12] Bu çalışmayla aynı zamanda stria terminalisin, amigdalanın en büyük eferent yolağı olarak, forniks boyunca ve fornikse paralel şekilde ilerleyen bir uzun ak madde yapısı olduğu doğrulanmıştır. Stria terminalisin seyri konusunda yine benzer bulgular elde edilmiştir. Ek olarak superior fronto-oksipital fasikül gövdesinin hemen medialinde seyrederek öne doğru ilerlediği bildirilmiştir.

Stria terminalisin yatak nükleusu

Stria terminalisin yatak nükleusunun adı, terminolojik olarak stria terminalisin uzandığı bölgede yer alan bant şeklindeki gri madde yapısı olması nedeniyle verilmiştir. Özellikle stria terminalisin yatak nükleusunun ara kısmı, stria terminalis ile yakın ilişki içinde bulunmaktadır. Stria terminalisin

yatak nükleusu, düzenli fizyolojik fonksiyonlar ve davranışları sağlayan otonomik, nöroendokrin ve somatik motor sistemlerin koordinasyonunu düzenleyen nöral devrelerin nakil merkezi rolünü oynamaktadır.

Yani homeostatik değişikliklerin koordinasyonundan sorumludur. Korkunun fizyolojisi, besin alımı, sosyal davranışlar, ağrı, hedefe yönelik davranışlar ve bunlarla ilişkili aksiyete, anoreksi ya da bağımlılık gibi patofizyolojik durumlarda rol oynamaktadır. Stria terminalisin yatak nükleusunun fonksiyonel anatomisi daha ayrıntılı olarak Bölüm II-22'de tartışılmıştır.

Stria terminalisin fonksiyonel açıdan incelendiği pek çok hayvan çalışması vardır. Bu çalışmalarda hafızanın düzenlenmesi, cinsel ve sosyal davranışlar ve seksüel kimliğinin belirlenmesiyle bağlantısı; Ayrıca stresle mücadele, ağrı ve afektif savunma gibi reaksiyonlarla ilişkisi gösterilmiştir.[13,14,15,16,17,18,19,20,21] Otonomik, endokrin ve duygusal fonksiyonların düzenlenmeside katkısı olduğuna inanılmaktadır.[22] Sıralanan tüm bu fonksiyonel özelliklerin temelinde amigdala ile olan bağlantısı, yani amigdalanın majör eferent yolağının olması en kuvvetli etkendir. Sadece stria terminalis özelinde yapılmış fonksiyonel incelemeler sınırlıdır. Yine izole stria terminalis hasarlanmasının sonuçları üzerine az sayıda çalışma vardır.

Ventromedial hipotalamus ve posterodorsal amigdalanın beslenme davranışı ve vücut ağırlığının regülasyonunda önemli rolü olduğu bilinmektedir.[23,24,25,26] Bu iki bölge, stria terminalisin dorsal komponenti ile birbirleriyle bağlantı sağlamaktadırlar.[27] Yapılan çalışmalarda, özellikle dişi farelerde bilateral stria terminalis kesisi sonucu hiperfaji ve obezite geliştiği gösterilmiştir.[27,28] Başka bir deyişle izole stria terminalis hasarına bağlı tat alma işleminde bozulma olduğu kabul edilmektedir.[29] Benzeri başka bir çalışmada ise, lezyonun lokalizasyonuna ve kesi yapılan hayvanın cinsiyetine bağlı değişik, tartışmalı sonuçlar elde edilmesine rağmen genel olarak stria terminalisin dorsal komponentinin beslenme davranışında inhibitör bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Ancak bu inhibisyon mekanizması üzerinde kesin bir görüş birliği yoktur.[30]

KAYNAKLAR

1. Déjerine J. Anatomie des Centres Nerveux. vol 1. Paris: Rueff et Cie, 1895.
2. Koelliker A. Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6th ed, vol 2. Nervensystem des Menschen und der Thiere. W. Engelmann, Leipzig, 1896.
3. Afifi AK, Bergman RA. Functional Neuroanatomy: Text and Atlas, 2nd ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 2005:494.
4. Price JL, Amaral DG. An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. J Neurosci 1982;1:1242-1259.
5. Di Marino V, Etienne Y, Niddam M. The Amygdaloid Nuclear Complex. 1st ed. Springer, Cham, 2016.
6. DE Olmos JS, Beltranino CA, Alheid G. Amygdala and Extended Amygdala of the Rat: A Cytoarchitectonical, Fibroarchitectonical, and Chemoarchitectonical Survey. 3nd ed. Academic Press, Amsterdam, 2004:509-603.
7. Paturet G. Traité d'Anatomie Humaine. 1st ed, vol 4. Système Nerveux. Masson, Paris. 1964:721-722.
8. Adey WR, Meyer M. An experimental study of hippocampal afferent pathways from pref-rontal and cingulate areas in the monkey. J Anat. 1952;86(1):58-74.
9. Johnston JB. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. J Comp Neurol. 1923;35:337-481.
10. Hamilton LW. Basic Limbic System Anatomy of the Rat. Plenum Press, New York, 1976.
11. Kwon HG, Byun WM, Ahn SH, Son SM, Jang SH. The anatomical characteristics of the stria terminalis in the human brain: a diffusion tensor tractography study. Neurosci Lett. 2011;500(2):99-102.
12. Kamali A, Yousem DM, Lin DD, Sair HI, Jasti SP, Keser Z, Riascos RF, Hasan KM. Mapping the trajectory of the stria terminalis of the human limbic system using high spatial resolution diffusion tensor tractography. Neurosci Lett. 2015;608:45-50.
13. Aggleton JP. The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction. Wiley-Liss, New York, 1992:615.
14. Fernandez De Molina A, Hunsperger RW. Central representation of affective reactions in forebrain and brain stem: electrical stimulation of amygdala, stria terminalis, and adjacent structures, J Physiol. 1959;145:251-265.
15. Packard MG, Introini-Collison I, McGaugh JL. Stria terminalis lesions attenuate memory enhancement produced by intracaudate nucleus injections of oxotremorine. Neurobiol Learn Mem. 1996;65:278-282.

16. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. Nature. 1995;378:68-70.
17. Brutus M, Shaikh MB, Edinger H, Siegel A. Effects of experimental temporal lobe seizures upon hypothalamically elicited aggressive behavior in the cat. Brain Res. 1986;366(1-2):53-63.
18. Del Abril A, Segovia S, Guillamón A. The bed nucleus of the stria terminalis in the rat: regional sex differences controlled by gonadal steroids early after birth. Brain Res. 1987;429(2):295-300.
19. Cai ZJ. The neural mechanism of declarative memory consolidation and retrieval: a hypot-hesis. Neurosci Biobehav Rev. 1990;14(3):295-304.
20. Wood RI, Swann JM. The bed nucleus of the stria terminalis in the Syrian hamster: subnuclei and connections of the posterior division. Neuroscience. 2005;135:155-179.
21. Ulrich-Lai YM, Xie W, Meij JT, Dolgas CM, Yu L, Herman JP. Limbic and HPA axis function in an animal model of chronic neuropathic pain. Physiol Behav. 2006;88:67-76.
22. Dong HW, Swanson LW. Projections from bed nuclei of the stria terminalis, anteromedial area: cerebral hemisphere integration of neuroendocrine, autonomic and behavorial aspects of energy balance. J Comp Neurol. 2006;494:142-178.
23. Fonberg E. Hyperphagia produced by lateral amygdala lesions in dogs. Acta Neurobiol Exp. (Warsz) 1971;31:19-32.
24. Green JD, Clemente CD, de Groot J. Rhinencephalic lesions and behavior in cats. J Comp Neurol 1957;108:505-545.
25. Koikegami H, Fuse S, Hiroki S, Kazami T, Kageyama Y. On the inhibitory effect upon the growth of infant animals or on the obesity in adult cat induced by bilateral destruction of the amygdaloid nuclear region. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1958;12:207-223.
26. King BM. Ventromedial hypothalamic obesity: a reexamination of the irritative hypothesis. Neurosci Biobehav Rev. 1991;15:341-347.
27. King BM, Rollins BL, Grundmann SJ, Olivier LG. Excessive weight gains in female rats with transections of the stria terminalis. Physiol Behav. 2003;78:563-568.
28. Myhrer T. Effects of stria terminalis sections on locomotor, avoidance, and alternation behavior in rats. Physiol Psychol. 1975;3:245-248.
29. Black RM,Weingarten HP. A comparison of taste reactivity changes induced by ventromedial hypothalamic lesions and stria terminalis transections. Physiol Behav. 1988;44:699-708.
30. Rollins BL, Stines SG, King BM. Role of the stria terminalis in food intake and body weight in rats. Physiol Behav. 2006;89(2):139-145.

75

Forel'in H1 ve H2 Alanları, Zona İnserta ve Subtalamik Fasikül

Baran Bozkurt, Orhun Mete Çevik

Ventral talamus diensefalonun nispeten daha dar bir alanını kaplar ve dorsal talamus ile hipotalamus arasında bulunur.[1] Bu alan çekirdek ve ak madde liflerinden oluşmuş, birkaç milimetre hacimli, küçük, kompakt bir bölgedir. Ana çekirdekleri; retikuler nükleus, zona inserta, pregenikulat nükleus ve subtalamik nükleustur ve anteriordan, posteriora doğru: Forel'in H, H1, H2 alanları, prelemniskal lifler, rubrotalamik lif demetleri bulunur.[2,3]

Kahle[4] ve Richter[5] subtalamik nükleusun ayrı bir subtalamik bölgeyi oluşturduğunu iddia etmektedirler. Ancak, pek çok yazar bu ayrımı yapmaz ve subtalamus ile ventral talamusun eş anlamlı olduğunu kabul eder.

Forel'in H1 ve H2 alanları

İsveçli norobiyolog ve psikiyatrist August Forel (1848-1931) subtalamik bölgenin (kendi tarafından tanımlanmış olan) ilk defa mikroskobik analizini yapmıştır ve bu bölgeye mesensefalik tegmentumun rostral uzantısı olarak bakmıştır.[6] Forel subtalamik bölgenin kaudomedial kısmının keçe seklinde lifler içerdiğini görmüş ve buraya isim olarak H harfini vermiştir. Daha rostral ve laterale ilerledikçe, zona insertanin bu lif kitlesini dorsal ve ventral alanlara ayırdığını görmüş ve bu bölümlere H1 ve H2 ismini vermiştir. H harfi "Haubenfeld" (Haube terimi Almancada tegmentum olarak kullanılmaktadır) yerine geçmektedir. Bu oluşumlar günümüzde genel olarak Forel'in H, H1 ve H2 alanı olarak anılmaktadır. Kontralateral serebellar çekirdeklerden çıkan pek çok lif talamusa giderken H alanının içinden geçmektedir. Anatomik olarak Forel'in H sahası, medial H sahası (prerubral saha olarak da bilinir), dorsolateralde H1 alanı ve ventrolateralde H2 alanı olarak üçe ayrılmıştır. Zona inserta tarafından ayrılan H1 ve H2 alanları rostromedialde H alanı ile birleşir. Kaba ve ağır myelinli, globus pallidusun (GPm) medial bölümünden köken alan lifler, Forel'in her üç alanına da katkıda bulunur. Bu pallidofugal lifler ansa lentikularis ve lentikuler fasikül olmak üzere iki farklı lif sisteminden oluşur. Ansa lentikularis, globus pallidusun medio-basal yüzeyinde medial geçiş yapar ve internal kapsül etrafında kıvrılır. Lentikuler fasikül lifleri ise globus pallidusun dorsomedial yüzünden çıkar ve internal kapsülün posterior uzantısını çaprazlar, sonra da ventromedial yönelimle H2 alanından geçer. Ansa lentikularis ve fasi-

kilus lentikularisin lifleri H alanında birleşir ve dorsolateral olarak, talamik fasikül adı verilen başka bir lif demeti oluşturmak üzere H1 alanının içinden geçer. Bu lif demetininin diğer bileşenleri içinde brakium konjuktivum ve medial lemniskus lifleri de bulunur.[6,7,8]

İsminden de anlaşılabileceği gibi, talamik fasikülün lifleri, ventral çekirdek grubunun çeşitli bölgelerine dağılmak üzere dorsal talamusa geçer. Pallidofugal lifler ventral anterior çekirdek ve özellikle ventral lateral çekirdeğin anterior kısmına, kontramedian çekirdeğe yan dallar vererek projekte olur. Kontralateral serebellar çekirdeklerden köken alan brakium konjuktivum, ventral lateral çekirdeğin posterior kısmında sonlanır, buna karşılık medial lemniskus liflerinin hedefi ise ventral posterolateral çekirdektir. Medial lemniskus liflerinin kökeni kontralateral grasil ve medial kuneat çekirdeklerdir. İnternal kapsülü hem çaprazlayıp, hem de doksan dereceyle internal kapsül liflerinin arasından geçen pallidosubtalamik ve subtalamopallidal lifler, toplu olarak subtalamik fasikül olarak adlandırılır.[9]

Zona Inserta

İlk olarak Forel tarafından tarif edilen Zona inserta, embriyolojik olarak ventral talamustan gelişmiş, dorsal talamusun tabanında uzanan, heterojen bir yapısı olan farklı bir cekirdektir.[10] Zona inserta genellikle beyinsapı retikuler formasyonun rostral uzantısı olarak da kabul edilir.[12,13,14] Kavisli çok ince bir çekirdek olup, substansia nigranin hemen tabanından başlayıp, diensefalonun dorsal bölgesine doğru uzanarak, hipotalamusun posterior nükleusunda sonlanır. Subtalamik nükleusun hemen üstünde, Forel'in H2, H ve H1 alanlarını kullanarak gecen pallidal afferentler ile çevrelenmiştir. Zona inserta; rostral, dorsal, ventral ve kaudal olmak üzere dört bolüme ayrılmıştır.[8] Rostral komponenti, subtalamik nükleusun dorsal ve medial yüzeyi boyunca uzanırken kaudal kısmı subtalamik nükleusun posteriomedialinde kalır.[14]

Zona inserta afferentlerini, medial prefrontal, singulat, somatosensor ve motor kortekslerden, santral amigdaloid çekirdekten, substantia innominatadan, ventromedial hipotalamik çekirdekten ve beyinsapındaki superior kollikulus, periaqueduktal gri madde, kırmızı çekirdeğin parvoseluler kısmı, mezensefalik retikuler formasyon, medial ve lateral parabrakial çekirdekler, duysal trigeminal nükleer kompleks ve dorsal kolon çekirdekleri gibi yapılardan alır.[13,15,16,17,18,19,20]

Zona insertadan gelen efferentler talamusta interlaminar ve asosiyasyon çekirdekleri, birkaç hipotalamik alanda, pretektumda, superior kollikulusta, periaqueduktal gri maddede, romboensefalik retikuler formasyonda, pedinkulo-pontin çekirdekte, raphe magnus çekirdeğinde, inferior oliver komplekste ve medulla spinaliste sonlanır.[19,21,22,23,24]

Zona insertaya ait farklı bölümlerin farklı bağlantıları mevcuttur. Rostral kısmı sayısız dopaminerjik ve somatostatinerjik hücre içerir[11] ve amigdala ve Broca'nın diagonal bandının çekirdeği ve hipotalamik paraventrikuler çekirdek gibi yapıları innerve eder.[25,26,27] Dorsal kısmı, interlaminer talamik çekirdeklere çıktı ve geri beyinsapı çekirdeklerine girdi sağlama yanında, cingulat korteks ve ventromedial hipotalamik çekirdekten sinyal alır.[23,28] Ventral kısım, öncelikle somatosensor korteks, superior kollikulus, trigeminal kompleks ve dorsal kolon çekirdekleri gibi somatosensor merkezlerden afferent alır. Çıkımlar ağırlıklı olarak talamik asosiyasyon çekirdekleri ve superior kollikulusadir.[16,19,29,30]

Zona insertanin görsel, somatosensor ve nosiseptif işleme, uyarılma ve dikkat, gözün kısa ve hızlı hareket başlangıcı ve beslenme, içme ve cinsel davranış gibi çeşitli fonksiyonlar üzerinde etkisi vardır.[19,31,32]

Zona inserta ve Forel'in alanlarının derin beyin stimulasyonunda güncel yeri

Derin beyin stimulasyonunun, esansiyel tremor ve idiyopatik parkinson hastalığı tedavisindeki rolü gittikçe artmaktadır. Parkinson hastalığına bağlı tremorda genel olarak kabul gören derin beyin stimulasyonu alanı ventral intermedius çekirdek olmasına rağmen, Parkinson'un tremor dışındaki semptomlarına da iyi gelen subtalamik çekirdek ve globus pallidus interna, son yıllarda hedef bölge olarak daha çok tercih edilmiştir.[33] Güncel raporlarda ise halen araştırılan ve subtalamik nükleus ile karşılaştırılan kaudal zona insertanın üstünlüğü tartışılmaya başlanmıştır. Bir grup yazar en optimal

bölgenin subtalamik çekirdeğin dorsolateral kısmı olduğunu savunmakta iken,[34-38] bir diğer grup ise en etkili yerin subtalamik çekirdeğin dorsal/dorsomedialinde bulunan pallidofugal lif demeti (Forel H1, H2, talamik fasikül) ve rostral zona inserta olduğunu belirtmişlerdir.[34,38] Başka bir grup ise en etkili bölgenin subtalamik çekirdeğin dorsolateral kısmı ile dorsal/dorsomedial alanının birleşim yeri olduğunu iddia etmiştir.[37,40,41]

Plaha ve arkadaşları araştırmalarında, ilaca dirençli parkinson hastalarında özellikle kontralateral motor performansın gelişmesinde zona insertanın kaudal kısmına uygulanan yüksek frekanslı stimulasyonunun, subtalamik çekirdeğe göre daha başarılı olduğunu göstermiştir.[42] Plaha ve arkadaşları bu çalışmalarıyla parkinson hastalığı ile ilgili, tremorda kullanılabilecek bölgelerin karşılaştırmasına yönelik araştırmaların bir nevi önünü açmışlardır. Ayrıca subtalamik bölgeye yapılan stimulasyonun özellikle konuşma üzerine etkisinin araştırıldığı ve subtalamik nükleus ve kaudal zona insertanın karşılaştırıldığı çalışmalarda, sınırlı sayıda vaka olmasına rağmen zona insertaya yapılan stimulasyonun daha başarılı olduğu rapor edilmiştir.[43,44]

Esansiyel tremor tedavisinde ise güncel öncelikle hedef talamusun ventral intermedius çekirdeği.[45] Pek çok çalışmada bu bölgenin verimliliği gösterilmiş olmasına rağmen, suboptimal etki, tolerans gelişimi, bazı hastalarda zamanla görülen etki kaybı gibi zayıf noktaları da göz ardı edilmemiştir.[46,47] Bu nedenle alternatif bölgeler tartışılmaya başlanmıştır. Pek çok çalışmada subtalamik bölgenin en iyi sonuç vermiş olan alanının, kaudal zona inserta ve prelemniskal uzanımlarını da (Forel'in H alanları) içeren posterior subtalamik alan olduğu iddia edilmiştir.[48-53] Blomstedt ve arkadaşlarının 2011 yılında, sınırlı sayıda vaka üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, esansiyel tremor tedavisi için kaudal zona insertaya yapılan stimulasyonun, subtalamik stimulasyona nazaran daha etkili olduğu gösterilmiş ve alternatif bölge olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir.[54] Sandvik ve arkadaşları ise, 2012'de Blomstedt gibi esansiyel tremor tedavisi için, ventral intermedial çekirdek ile kaudal zona insertayı ve Forel'in H1, H2 alanlarını içeren posterior subtalamik alanın stimulasyonlarini karşılaştırmışlardır. Araştırmalarında benzer sonuçlar elde ederek posterior subtalamik bölgenin stimulasyonunun daha etkili olabileceğini gostermişlerdir.[33]

Subtalamik fasikül (Pallido-subtalamik lif demeti)

Subtalamik fasikül diğer adıyla fasciculus subthalamicus, genel olarak subtalamik nükleus (STN) ve globus pallidus arasındaki iki yönlü pallidosubtalamik liflere verilen isimdir. Bu lifleri ilk von Monakow 1895'te ansa lentikularisin orta kısmı olarak açıklanmıştır.[55] Bu yolakta, subtalamik çekirdekten çıkan ve her iki pallidal segmentte sonlanan, efferent nöron aksonları ile globus pallidusun eksternal segmentinden (GPe) çıkan ve subtalamik çekirdeğe gelen lifler bulunmaktadır. Bu lifler internal kapsül içinden internal kapsül lifleri ile dik açı yaparak geçmektedir. Bu fasikül 2 ayrı kısımda incelenebilir;

a. Subtalamopallidal afferent projeksiyon

Bu aksonlar meduller laminaya paralel yoğun bantlar şeklinde organizedirler. Subtalamo-pallidal terminal pleksuslarının uzun ekseni, altındaki alıcı pallidal hücrelerin şekil ve oryantasyonuna benzerdir. Bu hücrelerin düzleşmiş oldukları bilinir ve medullar lamina ile paralel uzamış dendritik alanları bulunur.[56,57,58] Globus pallidus genel olarak dendritleri ana gelen efferent liflere bakan düzleşmiş hücre katmanlarından oluşmaktadır.[59]

Her subtalamopallidal bant birkaç pallidal hücreyi kaplar ve tipik olarak rostrokaudal yönde hücre katmanlarından oluşur. Bantlar kalın düz varikoz olmayan kaudorostral yönde ilerleyen ve birçok ince varikoz yan aksonlar veren, aksonlardan oluşur. Bu aksonlar pallidal nöronların dendrit ve somaları etrafında yoğun bir ağ oluşturur. Pallidal hücrelerin, subtalamik aksonlar tarafından inervasyon modeli ise tekduzedir.[58]

Her pallidal segmentte en az iki bant oluşur ve kusursuz bir kaudorostral sıra ile dağılım gösterir. İlk subtalamopallidal sonlanma alanı globus pallidusun internal segmentinin (GPi) kaudal katmanında bulunur. Bu alan yuvarlaktır ve aksesuar medullar laminanin yanında bulunur. Son bant ise eksternal laminar medulla hattındadır ve Gpe'nin rostral sektörüne doğru uzar. Böylece subtalamik aksonlar

pallidumun geniş kaudorostral bölgelerinde dağılım gösterir ve her iki pallidal segmentteki pallidal nöronları daha büyük ve tekdüze bölgede etki gosterir.[58]

b. Globus pallidus eksternal kısmından subtalamik çekirdeğe gelen afferentler

Subtalamik çekirdeğe gelen afferentler arasında önemli bir yere sahiptir. Genel olarak pallido-subtalamik yolda, globus pallidus eksternadan gelen pallidal girdi, subtalamik nukleusun üçte ikilik rostrolateral bölümünden uzanarak, orta üçte birlik santral alanına giriş yapar ve buradaki hücreler çekirdeğin lateral üçte birlik kısmına projeksiyon yaparlar. Böylece, globus pallidus eksternadan çıkan projeksiyonlar subtalamik nukleusun, globus pallidus eksternaya geri projeksiyon yapan nöronlarına ulaşır (globus pallidusun internal segmentine projeksiyon yapan nöronlar subtalamik nukleusun kaudomedial alanında bulunur).[56]

Subtalamik fasikülün fonksiyonel önemi

Subtalamik fasikülün fonksiyonel önemi ilk defa Carpenter ve arkadaşlarının primatlar üzerinde yaptığı çalışmalarda ortaya çıkmıştır.[60] Carpenter ve arkadaşları primatlarda subtalamik çekirdekteki lezyon çalışmaları sırasında, subtalamik fasikülün hasarlarında, subtalamik çekirdekte olduğu gibi koreoid hiperkinezi bulgusunun ortaya çıktığını göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, medial pallidal segmentlerdeki lezyonlarda da benzer diskinezi bulguları gozlemlenmiştir.[57,61] Buradan da subtalamik fasiküldeki lezyonlara bağlı ortaya çıkan diskineziye katkı sağlayan en büyük etmenin, lezyonun içerdiği subtalamopallidal lifler olduğu düşünülmüştür.[62] Takip eden çalışmalarda özellikle GABA antagonistlerinin kullanılması ile bazal ganglion sistemindeki subtalamik fasikülün yeri daha iyi anlaşılmıştır.[62]

Günümüzde yaygınlaşan ve hareket bozuklarının tedavisinde kullanılan derin beyin stimulasyonunun, popüler hedefleri arasında subtalamik çekirdek ve globus pallidus bulunur.[63] Bu noktada subtalamik fasikülün de hedef olarak kullanılabileceği düşünülebilir ancak yapılan güncel çalışmalarda, halâ subtalamik çekirdeğin hedef seçildiği ve derin beyin stimulasyonunun uygulandığı vakalardan elde edilen sonuçların, pallido-subtalamik ak madde yollarından daha etkili bulunduğu görülmektedir.[37]

KAYNAKLAR

1. Reinoso-Suarez, F. (1966). Development of the human diencephalon. InEvolution of the Forebrain (pp. 296-304). Springer US.
2. Velasco, F., Palfi, S., Jiménez, F., Carrillo-Ruiz, J. D., Castro, G., & Keravel, Y. (2009). Other Targets to Treat Parkinson's Disease (Posterior Subthalamic Targets and Motor Cortex). In Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery (pp. 1665-1678). Springer Berlin Heidelberg.
3. Lozano, A. M., Gildenberg, P. L., & Tasker, R. R. (2009). Textbook of stereotactic and functional neurosurgery (Vol. 1) (pp.1665-1678). Springer Science & Business Media
4. Kahle W (1956) Zur Entwicklung des menschlichen Zwischenhirns. Dtsch Z Nervenheilkd 175:259-318
5. Richter E (1965) Die Entwicklung des Globus Pallidusund des Corpus Subthalamicum. Springer, Berlin.
6. Forel A (1877) Untersuchungen über die Haubenregionund ihre oberen Verknüpfungen im Gehirndes Menschen und einiger Säugethiere, mit Beiträgenzu den Methoden der Gehirnuntersuchung. Arch F Psychiat 7:393-495.
7. Wieser, H. G., & Zumsteg, D. (2008). Subthalamic and thalamic stereotactic recordings and stimulations in patients with intractable epilepsy. John Libbey Eurotext. 30-41.
8. Carrillo-Ruiz, J. D., Velasco, F., Jiménez, F., Velasco, A. L., Castro, G., Soto, J., & Salcido, V. (2012). Prelemniscal radiations neuromodulation in Parkinson disease's treatment. Topics in neuromodulation treatment. InTech, Rijeka, Croatia, 63-86.
9. R. Nieuwenhuys, J. Voogd, C. van Huijzen. (2008). The central nervous system. 4th Edition. 285-286.
10. Jones EG. (1985) New York: Plenum Press;The thalamus.
11. Kolmac, Christian, and J. Mitrofanis.(1999). "Distribution of various neurochemicals within the zona incerta: an immunocytochemical and histochemical study."Anatomy and embryology 265-280.
12. Romanowski CA, Mitchell IJ, Crossman AR (1985) The organisation of the efferent projections of the zona incerta. J Anat 143:75-95
13. Shammah-Lagnado SJ, Negrao N, Ricardo JA. (1985). Afferent connections of the zona incerta: a horseradish peroxidase study in the rat. Neuroscience. 15:109-134
14. Mitrofanis, J. (2005). Some certainty for the "zone of uncertainty"? Exploring the function of the zona incerta. Neuroscience, 130(1), 1-15.

15. Mitrofanis, J., & Mikuletic, L. (1999). Organisation of the cortical projection to the zona incerta of the thalamus. Journal of Comparative Neurology, 412(1), 173-185.
16. Roger, M., & Cadusseau, J. (1985). Afferents to the zona incerta in the rat: a combined retrograde and anterograde study. Journal of Comparative Neurology, 241(4), 480-492.
17. Ciriello, J., & Caverson, M. M. (1984). Direct pathway from neurons in the ventrolateral medulla relaying cardiovascular afferent information to the supraoptic nucleus in the cat. Brain research, 292(2), 221-228.
18. Krieger, M. S., Conrad, L. C., & Pfaff, D. W. (1979). An autoradiographic study of the efferent connections of the ventromedial nucleus of the hypothalamus.Journal of Comparative Neurology, 183(4), 785-815.
19. Kolmac, C. I., Power, B. D., & Mitrofanis, J. (1998). Patterns of connections between zona incerta and brainstem in rats. Journal of Comparative Neurology,396(4), 544-555.
20. May, P. J., Sun, W., & Hall, W. C. (1997). Reciprocal connections between the zona incerta and the pretectum and superior colliculus of the cat. Neuroscience,77(4), 1091-1114.
21. Kuypers, H. G., & Maisky, V. A. (1975). Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase from spinal cord to brain stem cell groups in the cat.Neuroscience letters, 1(1), 9-14.
22. Mitrofanis, J. (2002). Distinctive patterns of connectivity between the zona incerta and the red nucleus of rats. Anatomy and embryology, 205(4), 283-289.
23. Power, B. D., Kolmac, C. I., & Mitrofanis, J. (1999). Evidence for a large projection from the zona incerta to the dorsal thalamus. Journal of Comparative Neurology, 404(4), 554-565.
24. Ricardo, J. A. (1981). Efferent connections of the subthalamic region in the rat. II. The zona incerta. Brain research, 214(1), 43-60.
25. Cheung, S., Ballew, J. R., Moore, K. E., & Lookingland, K. J. (1998). Contribution of dopamine neurons in the medial zona incerta to the innervation of the central nucleus of the amygdala, horizontal diagonal band of Broca and hypothalamic paraventricular nucleus. Brain research, 808(2), 174-181.
26. Eaton, M. J., Wagner, C. K., Moore, K. E., & Lookingland, K. J. (1994). Neurochemical identification of A13 dopaminergic neuronal projections from the medial zona incerta to the horizontal limb of the diagonal band of Broca and the central nucleus of the amygdala. Brain research, 659(1-2), 201-207.
27. Wagner, C. K., Eaton, M. J., Moore, K. E., & Lookingland, K. J. (1995). Efferent projections from the region of the medial zona incerta containing A 13 dopaminergic neurons: a PHA-L anterograde tract-tracing study in the rat. Brain research, 677(2), 229-237.
28. Mitrofanis, J., & Mikuletic, L. (1999). Organisation of the cortical projection to the zona incerta of the thalamus. Journal of Comparative Neurology, 412(1), 173-185.
29. Kim, U., Gregory, E., & Hall, W. C. (1992). Pathway from the zona incerta to the superior colliculus in the rat. Journal of Comparative Neurology, 321(4), 555-575.
30. Pinault, D., Smith, Y., & Deschênes, M. (1997). Dendrodendritic and axoaxonic synapses in the thalamic reticular nucleus of the adult rat. The Journal of neuroscience, 17(9), 3215-3233.
31. Ma, T. P., Hu, X. J., Anavi, Y., & Rafols, J. A. (1992). Organization of the zona incerta in the macaque: a Nissl and Golgi study. Journal of Comparative Neurology, 320(3), 273-290.
32. Ricardo, J. A. (1982). Hypothalamic pathways involved in metabolic regulatory functions, as identified by track-tracing methods. Advances in metabolic disorders, 10, 1-30.
33. Sandvik, U., Koskinen, L. O., Lundquist, A., & Blomstedt, P. (2012). Thalamic and subthalamic deep brain stimulation for essential tremor: where is the optimal target?. Neurosurgery, 70(4), 840-846.
34. Lanotte, M. M., Rizzone, M., Bergamasco, B., Faccani, G., Melcarne, A., & Lopiano, L. (2002). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 72(1), 53-58.
35. Saint-Cyr, J. A., Hoque, T., Pereira, L. C., Dostrovsky, J. O., Hutchison, W. D., Mikulis, D. J., & Lozano, A. M. (2002). Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. Journal of neurosurgery, 97(5), 1152-1166.
36. Yelnik, J., Damier, P., Demeret, S., Gervais, D., Bardinet, E., Bejjani, B. P., & Galanaud, D. (2003). Localization of stimulating electrodes in patients with Parkinson disease by using a three-dimensional atlas-magnetic resonance imaging coregistration method. Journal of neurosurgery, 99(1), 89-99.
37. Herzog, J., Fietzek, U., Hamel, W., Morsnowski, A., Steigerwald, F., Schrader, B., & Deuschl, G. (2004). Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. Movement disorders, 19(9), 1050-1054.
38. Zonenshayn, M., Sterio, D., Kelly, P. J., Rezai, A. R., & Beric, A. (2004). Location of the active contact within the subthalamic nucleus (STN) in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. Surgical neurology, 62(3), 216-225.
39. Voges, J., Volkmann, J., Allert, N., Lehrke, R., Koulousakis, A., Freund, H. J., & Sturm, V. (2002). Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. Journal of neurosurgery, 96(2), 269-279.
40. Hamel, W., Fietzek, U., Morsnowski, A., Schrader, B., Herzog, J., Weinert, D., & Mehdorn, H. M. (2003). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 74(8), 1036-1046.
41. Yokoyama, T., Sugiyama, K., Nishizawa, S., Yokota, N., Ohta, S., Akamine, S., & Namba, H. (2002). The optimal stimulation site for chronic stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Stereotactic and functional neurosurgery, 77(1-4), 61-67.
42. Plaha, P., Ben-Shlomo, Y., Patel, N. K., & Gill, S. S. (2006). Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. Brain, 129(7), 1732-1747.
43. Karlsson, F., Unger, E., Wahlgren, S., Blomstedt, P., Linder, J., Nordh, E., & van Doorn, J. (2011). Deep brain stimulation of caudal zona incerta and subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease: Effects on diadochokinetic rate. Parkinson's disease, 2011.
44. Lundgren, S., Saeys, T., Karlsson, F., Olofsson, K., Blomstedt, P., Linder, J., & van Doorn, J. (2011). Deep brain stimulation of caudal zona incerta and subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease: effects on voice intensity. Parkinson's disease, 2011.
45. Hamel, W., Herzog, J., Kopper, F., Pinsker, M., Weinert, D., Müller, D., & Mehdorn, H. M. (2007). Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor. Acta neurochirurgica, 149(8), 749-758.
46. Blomstedt, P., Hariz, G. M., Hariz, M. I., & Koskinen, L. O. (2007). Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. British journal of neurosurgery, 21(5), 504-509.
47. Blomstedt, P., & Hariz, M. I. (2006). Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders?.Stereotactic and functional neurosurgery, 84(2-3), 72-81.
48. Blomstedt, P., Sandvik, U., Fytagoridis, A., & Tisch, S. (2009). The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. Neurosurgery, 64(6), 1029-1042.

49. Blomstedt, P., Sandvik, U., & Tisch, S. (2010). Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. Movement Disorders, 25(10), 1350-1356.
50. Kitagawa, M., Murata, J., Kikuchi, S., Sawamura, Y., Saito, H., Sasaki, H., & Tashiro, K. (2000). Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. Neurology, 55(1), 114-116.
51. Murata, J. I., Kitagawa, M., Uesugi, H., Saito, H., Iwasaki, Y., Kikuchi, S., & Sawamura, Y. (2003). Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. Journal of neurosurgery, 99(4), 708-715.
52. Plaha, P., Khan, S., & Gill, S. S. (2008). Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry, 79(5), 504-513.
53. Plaha, P., Patel, N. K., & Gill, S. S. (2004). Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. Journal of neurosurgery, 101(1), 48-54.
54. Blomstedt, P., Sandvik, U., Linder, J., Fredricks, A., Forsgren, L., & Hariz, M. I. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus the zona incerta in the treatment of essential tremor. Acta neurochirurgica, 153(12), 2329-2335.
55. V. Monakow, C. "Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Haubenregion, den Sehhügel und die Regio subthalamica, nebst Beiträgen zur Kenntniss früh erworbener Gross-und Kleinhirn-defecte." European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience27.1 (1895): 1-128.
56. Carpenter, M. B., Batton, R. R., Carleton, S. C., & Keller, J. T. (1981). Interconnections and organization of pallidal and subthalamic nucleus neurons in the monkey. Journal of Comparative Neurology, 197(4), 579-603.
57. Carpenter, M. B., Carleton, S. C., Keller, J. T., & Conte, P. (1981). Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. Brain research, 224(1), 1-29.
58. Smith, Y., Hazrati, L. N., & Parent, A. (1990). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. Journal of Comparative Neurology, 294(2), 306-323.
59. Percheron, G., Yelnik, J., & François, C. (1984). A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. Journal of Comparative Neurology, 227(2), 214-227.
60. Carpenter, M. B., Whittier, J. R., & Mettler, F. A. (1950). Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey. Surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus ol luys. Journal of Comparative Neurology, 92(3), 293-331.
61. Carpenter, M. B., & Brittin, G. M. (1958). Subthalamic hyperkinesia in rhesus monkey: effects of secondary lesions in red nucleus and brachium conjunctivum. Journal of neurophysiology, 21(4), 400-413.
62. Crossman, A. R., Sambrook, M. A., & Jackson, A. (1984). Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Brain, 107(2), 579-596.
63. Deniau, J. M., Degos, B., Bosch, C., & Maurice, N. (2010). Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. European Journal of Neuroscience, 32(7), 1080-1091.

76

Dentorubrotalamik Yolak

Baran Bozkurt

Serebellumun majör efferent yolağı olan superior serebellar pedinkül, 1800'lerin sonu ve 1900'lerin başında, ilk olarak Cajal tarafından tarif edilmiştir.[1] Daha sonra maymun ve kedilerde yapılan anatomik çalışmalarda, superior serebellar pedinkül boyunca uzanan 'Dentorubrotalamik traktın' (DRTT) çaprazlaşan[2,3,4] ve rubrotalamik yolağı[3,5] oluşturan kısımları ayrı ayrı tarif edilmiştir. Son yıllarda difüzyon tensör traktografinin (DTT) kullanımının yaygınlaşmasıyla, subkortikal seviyede noral traktların, uç boyutlu görülebilmesi ve tanımlanabilmesi mümkün olmuştur[6] ve çok sayıda noral trakt DTT sayesinde uç boyutlu olarak artık tanımlanabilmiştir.[6,7,8,9,10,11] Birçok Difüzyon tensör traktografi (DTT) çalışması, DRTT veya onun bir bağlantısı olan superior serebellar pedinkülü tanımlamaya çalışmıştır, buna karsın ilk DTT çalmalarında DRTT'nin kendisi rapor edilememiştir. 2011 yılında Jang ve arkadaşları DRTT'yi traktografik olarak tanımlayan ve görüntüleyen ilk DTT çalışmasını rapor etmişlerdir.[12] 2016 yılında Miranda ve ark.ları postmortem insan kadaverik disseksiyonu sonuçlarını, 488 olguluk fiber traktografi yöntemi ile destekleyerek, dentorubrotalamik yolağın topografik anatomisine ilişkin en kapsamlı çalışmayı yapmışlardır.[13]

Anatomik olarak, DRTT, çoğunlukla dentat nükleus olmak üzere derin serebellar nükleuslardan çıkıp, superior serebellar pedinkülden ilerlerler, sonrasında kontralateral red nükleusa doğru çaprazlaşıp, ardından talamus ve son olarak kortekse çıkar.[12] Jang ve ark. dentorubrotalamik yolağı ilk kez DTT çalışmasıyla görselleştirmiştir. 41 insan deneğinde yapılan bu çalışmaya göre; DRTT, tüm deneklerde dentat nükleustan orijin almış, superior serebellar pedinkül ve kontrlateral red nükleus boyunca superiora yöneldikten sonra talamusun ventrolateral nükleusunda sonlanmıştır. Mediolateral yönelimde, DRTT'nin sonlanma noktası için en yüksek olasılıklı lokalizasyon; anterior komissur-posterior komissur (AK-PK), bikomussurel hattın 13.06 mm laterali ve 2.3 mm üstüdür. Total olarak bu hatta uzaklığı ise 15.51 mm olarak hesaplanmıştır. Anteriror-posterior yönelimde ise DRTT için en yüksek olasılıklı lokalizasyon; bikomissurel hattın orta noktasının ortalama 4.87 mm posteriorunda ve 4.06 mm üstünde hesaplanmıştır. Hemisferler arası anlamlı bir fark ise bulunamamıştır.[12]

Fonksiyonel MRI[14,15], transkranial manyetik stimülasyon[16] ve motor performans çalışmalarına[17,18] ek olarak, norofizyolojik[19,20] ve maymunda deneysel lezyon[21] çalışmalarında, her iki serebellar hemisferin de ayrı ayrı bilateral motor hareketi açıkça etkilediği görülmüştür. Transkranial manyetik stimülasyon, sanal, serebellar invivo hemisferik bir lezyon etkisi yaratarak, bunun klinik etkilerini görmemize olanak sağlar. Özellikle, tek serebellar hemisfere yapılan tekrarlı transkranial manyetik stimülasyon uygulaması sonrası motor performans testleri, bilateral bozukluk ile sonuçlanmıştır. Transkranial manyetik stimüsalyonun, 18-fluoro-deoksiglukoz-positron emisyon tomografisi (FDG-PET) ile birlikte uygulandığı çalışmada, unilateral kortikal serebellar hemisferik depresyondan sonra bilateral serebral kortikal etkilenme olduğu gözlenmiştir.[22] FDG-PETín, dentat nükleusun ipsilateral aktivasyonunu tespit etmesi, transkranial manyetik stimülasyon indüksiyonu sonucunda purkinje hücrelerinden, dentat nükleusa GABAerjik iletinin azalmasıyla açıklanabilmiştir.[23] Bu bilgi bize, serebellar hemisferik korteks ve serebral korteks arasındaki bağlantının bilateral olarak, dentat nükleus ve onun efferent yolağının aktivasyonuyla gerçekleştiğini göstermiştir. Maymunlarda, dentat nükleustan ayni taraf red nükleus ve talamusa çaprazlaşmadan uzanan lifler daha önce gösterilmiş olmasına rağmen, serebellar hemisferin ayrı ayrı kendiliğinden bilateral kortikal aktiviteyi ve ekstremite motor performansı etkilemesi, noroanatomik temelde tam belirlenememiştir.[1,24]

Miranda ve ark.'nın 2016 yılında yapmış olduğu, insanda dentorubrotalamik bağlantıların anatomisini açığa çıkarmak için, 488 olguluk geniş bir fiber traktografi ve insanda postmortem mikrocerrahi disseksiyonunun uygulandığı çalışmanın sonuçları, unilateral serebellar hemisferin, bilateral etkisini anatomik olarak destekler nitelikte olmuştur. Bu anatomik çalışmaya göre; Her iki tarafta da, dentat nükleustan köken alan lif demetlerinin, superior serebellar pedinkül içinde, superiora ve hafif mediale ilerlediği ve bu lif demetlerinin çoğunluğunun çapraz yaparak kontralateral red nükleus ve talamusa ulaştığı görülmüştür. Özellikle, daha posterior ve dorsalde bulanan lifler, superior serebellar pedinkül içinde daha rostralde çaprazlaşmasına karşın, superior serebellar pedinkülün en ön ve ventral lifleri erken çaprazlaşıp, çaprazın kaudal kısmını oluşturur. Bu lifler, DRTT'nin klasik tarifine uygundur. ***Dorsal bolümde yer alan küçük bir lif demeti ise*** çapraz ***yapmaz ve*** çaprazlaşan ***lif demetlerinin dorsalinde kalarak ipsilateral red nükleus ve talamusa ulaşır***. Beklendiği gibi, dentat nükleustan çıkan bazı lifler red nükleusta sonlanır bazıları ise talamusa devam eder. Bu nedenle, superior serebellar pedinkülde 4 grup lif demeti vardır: Red nükleusta sonlanan küçük bir komponenti de içeren, klasik çaprazlaşan DRTT lifleri ve çaprazlaşmayan yolağa uyan ve yine küçük bir kısmi red nükleusta de sonlanan çaprazlaşmayan-DRTT lifleri.[13] Kantitatif çalışmalarda ise, sol çaprazlaşmayan-DRTT liflerinin sol superior serebellar pedinkülun %21.7'sini kapsadığı ve hacmininim %24.9'nu oluşturduğu, sağ çaprazlaşmayan-DRTT'nin, sağ superior serebellar pedinkülün %20.2'sini kapsadığı ve hacminin %28.4'ünü oluşturduğu görülmüştür. Bu çalışmada, geleneksel olarak kabul edilen, dentat nükleus ile red nükleus ve thalamus arasındaki bağlantıların sadece kontralateral değil bilateral olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı klasik caprazlasan DRTT liflerinin yani sıra, çaprazlaşmayan-DRTT lifleri insan beyninde ilk kez tarif edilmiştir. Bu her iki yolak içindeki bazı lifler de red nükleus seviyesinde sonlanır. Aslında, çaprazlaşmayan-DRTT yolağı klasik DRTT yolağından daha küçük olmasına rağmen, superior serebellar pedinkülün önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Superior serebellar pedinkülün gross-toplam volümünün yaklaşık dörtte biri ve lif demetlerinin yaklaşık olarak yarısı çaprazlaşmayan-DRTT liflerden oluşmaktadır. Klinik perspektiften bakıldığında ise, serebellar hemisferdeki fokal lezyona bağlı ipsilateral etkilenmenin neden kontralateral etkilenmeden daha fazla olduğu, superior serebellar pedinkül içinde çaprazlaşan liflerin oranının, çaprazlaşmayan liflere göre daha fazla olmasıyla açıklanabilir.[13]

Fonksiyonel olarak DRTT'nin, motor koordinasyon ve hareketin zamanlamasıyla ilgili rolü olduğu tahmin edilmekte, fakat yapılan çalışmalarda hareketin planlanması, konuşmanın akıcılığı, çalışma belleği, soyut düşünme ve davranış gibi kognitif fonksiyonlar üzerinde de önemli rolü olduğu kanıtlanmıştır.[25] Bu yolağın hasarı sonucunda, ataksi, tremor ve distoni gibi anormal hareketler görülebilir.[12] Çeşitli çalışmalarda, posterior fossa tümörü ve kanamaları nedeniyle rezeksiyon geçirmiş hastalarda görülen serebellar mutizm,[26] serebellar kaynaklı şizofreni,[27] otizm[28] ve bipolar bozuklarda[29] DRTT'nin hasarlanması veya yapısal bozukluklarının da rolü olabileceği iddia edilmiştir.

Doğrudan derin beyin stimülasyonu (DBS) elektrotu hedeflenmesine yönelik yapılan ilk difüzyon ağırlıklı fiber traktografi-MRI çalışmalarında, zona inserta içinden gecen, DRTT liflerinin stimülasyonu ile, en uygun tremor iyileşmesi elde edilebileceği hipotezi düşünülmüştür.[12,30,31,32,33,34,35,36] Fakat literatürde küçük popülasyonlu çalışmaların yorumlanması zor ve halâ tutarsızlıklar içermektedir.[37] 2016 yılında Parkinson hastalarında ilaca dirençli tremorun iyileşmesine yönelik yapılan iki DBS çalışması, DRTT'nin önemine dikkat çekmiştir. Reinacher ve ark.'nin subtalamik nükleusa ek olarak, dentorubrotalamik yolağa da bilateral DBS uyguladığı çalışmada, dirençli tremoru olan ve tremor-dominant tip parkinson tanısı almış iki hastada uygulama sonrasında, hızlı ve sürekli iyileşme rapor edilmiştir.[38]

Diğer çalışmada ise, dirençli tremoru olan parkinson tanısı almış iki hastada, DBS için subtalamik bölgede zona inserta hedeflenmiş ve postoperatif MR-traktografi ile elektrotların yerleşim yeri görüntülenmiştir. Vakalardan birinde postopertif tremorda %90'nın üzerinde remisyon gözlenmiş ve yapılan traktografik görüntülemede DRTT liflerinin stimülasyon sahasında olduğu tespit edilmiştir. Diğer vakada ise, başlangıçta tremorda yine %90'nın üzerinde remisyon görülmesine karşın postoperatif donemde stimülasyonun yan etkisine bağlı sol bacakta distoni ve kekeleme tarzı konuşma bozukluğu gözlenmiştir. Postoperatif kontrol amaçlı yapılan traktografide sağ DRTT liflerinin atipik bir anterior yönelime sahip olduğu ve stimülasyon sahasının dışında kaldığı tespit edilmiş, sağ tarafta yapılan revizyon sonrası tremorun rahatladığı ve stimülasyona bağlı distonik yan etkilerin gerilediği rapor edilmiştir.[39] Bu çalışmalar göstermektedir ki, ameliyat öncesi yapılan traktografik uygulamalar ile DRTT liflerinin görüntülenmesi, DBS cerrahisinin planlanması ve bireyselleşmesinin gelişiminde önemli bir potansiyele sahiptir.

Bir serebellar hemisferi içeren patoloji (strok, tümör, AVM veya hemoraji) varlığında veya cerrahi rezeksiyon sonrasında, her iki tarafta motor bozukluk gözlenebilir.[17,18,40] İlginç bir şekilde, Fisher ve ark. nin yapmış olduğu çalışmada, tüm hastalarda etkilenen tek ortak bölgenin dentat nükleus olduğu saptan mistir.[18] Bu bulgular bize, bilateral gözlenen bozukluğun, dentat nükleustan köken alan DRTT liflerinden kaynaklanabileceğini akla getirmiştir. Klinik açıdan, rapor edilen verilerden elde edilen yeni bilgiler ışığında, yeni klinik tavsiyeler gündeme gelmiştir: Fokal serebellar hemisferik lezyonu olan her vakada, serebellar disfonksiyona bağlı görülen bilateral nörolojik belirtiler dikkatle değerlendirilmelidir. Aslında, fonksiyonel MRI'a rağmen, noroanatomik kanıt eksikliği, klinisyenleri hastaların kontralateral serebellar bulgularının taranması konusunda sıklıkla önlemiştir.[17] Bir fokal neoplastik, vaskuler veya hemorajik lezyon, DRTT'nin izlediği yol üzerinde bulunduğunda, örneğin; serebellar hemisfer, superior serebellar pedinkül, mezensefalon ve diensefalonda, çaprazlaşmayan-DRTT'nin normal anatomik yolunun değişmesi, düzensizliği ve izlediği yol, preoperatif DTI ile dikkatlice incelenmelidir. Sonuç olarak geleneksel cerrahi yaklaşımlar, caprazlasan DRTT ve çaprazlaşmayan-DRTT liflerinin zarar görmemesi için, uygun hale getirilmelidir. Ayrıca dentat nükleus ve onun efferent yollarını etkileyen unilateral lezyonların fonksiyonel önemi ve sonuçları yeniden gözden geçirilmelidir. Maymun çalışmalarında olduğu gibi, deneysel olarak oluşturulmuş tek taraflı dentat nükleus lezyonlarında ayni taraf motor iyileşmenin, bilateral dentat nükleus lezyonlara göre daha fazla ve hızlı olması, iyileşmenin kontralateral serebellar döngünün intakt olmasından kaynaklandığına işaret eder.[21] Buna göre, insanda, kontralateral serebellar hemisferin etkilendiği bir lezyondan sonra, çaprazlaşmayan-DRTT lifleri, fonksiyonel iyileşmeye önemli ölçüde katkı verebilmektedir. Çaprazlaşmayan-DRTT liflerinin, dentat nükleus içinde farklı bir kökeni olup olmadığını veya DRTT'ye göre, red nükleus ve talamusta özel bir sonlanım yerinin olup olmadığını anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu konuda Postmortem disseksiyonu ve DTI'in kombinasyonu ak madde yollarının anlaşılmasında önemli derecede yardımcı olmasına rağmen, her iki tekniğinde ayrı ayrı sınırlama vardır.[41] Özellikle, radyolojik sonuçların doğrulanması için postmortem disseksiyonların sonuçları, bireysel beceriye, anatomik bilgiye ve bu tekniğin mükemmel bir şekilde yapılmasına bağlıdır.[42] Diğer yandan klasik traktografi modaliteleri, liflerin kesişimlerini doğru şekilde çözememesi, orijin ve sonlanım noktalarını doğru tanımlanamaması, gibi yanlış yolak ve artefaktlarla sonuçlanabilen handikaplar içermektedir.[43]

KAYNAKLAR

1. Chan-Palay, V. (1977). The cerebellar dentate nucleus. In Cerebellar Dentate Nucleus (pp. 1-24). Springer Berlin Heidelberg.
2. Allen, W. F. (1924). Distribution of the fibers originating from the different basal cerebellar nuclei. Journal of Comparative Neurology, 36(4), 399-439.
3. Carpenter, M. B., & Stevens, G. H. (1957). Structural and functional relationships between the deep cerebellar nuclei and the brachium conjunctivum in the rhesus monkey. Journal of Comparative Neurology, 107(1), 109-163.
4. Courville, J., & Brodal, A. (1966). Rubro-cerebellar connections in the cat: an experimental study with silver impregnation methods. Journal of Comparative Neurology, 126(3), 471-485.
5. Voogd, J. (1964). The cerebellum of the cat: structure and fibre connexions (Vol. 2). FA Davis Co..
6. Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., & Van Zijl, P. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging.Annals of neurology, 45(2), 265-269.
7. Yamada, K., Nagakane, Y., Yoshikawa, K., Kizu, O., Ito, H., Kubota, T., & Nishimura, T. (2007). Somatotopic Organization of Thalamocortical Projection Fibers as Assessed with MR Tractography 1. Radiology, 242(3), 840-845.
8. Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., Van Zijl, P. C., & Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy 1. Radiology,230(1), 77-87.
9. Hong, J. H., Son, S. M., & Jang, S. H. (2010). Somatotopic location of corticospinal tract at pons in human brain: a diffusion tensor tractography study.Neuroimage, 51(3), 952-955.
10. Yang, D. S., Hong, J. H., Byun, W. M., Kwak, S. Y., Ahn, S. H., Lee, H., & Jang, S. H. (2009). Identification of the medial lemniscus in the human brain: combined study of functional MRI and diffusion tensor tractography.Neuroscience letters, 459(1), 19-24.
11. Concha, L., Gross, D. W., & Beaulieu, C. (2005). Diffusion tensor tractography of the limbic system. American Journal of Neuroradiology, 26(9), 2267-2274.
12. Kwon, H. G., Hong, J. H., Hong, C. P., Lee, D. H., Ahn, S. H., & Jang, S. H. (2011). Dentatorubrothalamic tract in human brain: diffusion tensor tractography study. Neuroradiology, 53(10), 787-791.
13. Meola, A., Comert, A., Yeh, F. C., Sivakanthan, S., & Fernandez-Miranda, J. C. (2016). The nondecussating pathway of the dentatorubrothalamic tract in humans: human connectome-based tractographic study and microdissection validation. Journal of neurosurgery, 124(5), 1406-1412.
14. Cui, S. Z., Li, E. Z., Zang, Y. F., Weng, X. C., Ivry, R., & Wang, J. J. (2000). Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. Neuroreport, 11(17), 3849-3853.
15. Küper, M., Thürling, M., Stefanescu, R., Maderwald, S., Roths, J., Elles, H. G., & Timmann, D. (2012). Evidence for a motor somatotopy in the cerebellar dentate nucleus-an fMRI study in humans. Human brain mapping, 33(11), 2741-2749.
16. Cho, S. S., Yoon, E. J., Bang, S. A., Park, H. S., Kim, Y. K., Strafella, A. P., & Kim, S. E. (2012). Metabolic changes of cerebrum by repetitive transcranial magnetic stimulation over lateral cerebellum: a study with FDG PET. The Cerebellum, 11(3), 739-748.
17. Immisch, I., Quintern, J., & Straube, A. (2003). Unilateral cerebellar lesions influence arm movements bilaterally. Neuroreport, 14(6), 837-840.
18. Fisher, B. E., Boyd, L., & Winstein, C. J. (2006). Contralateral cerebellar damage impairs imperative planning but not updating of aimed arm movements in humans. Experimental brain research, 174(3), 453-466.
19. Soteropoulos, D. S., & Baker, S. N. (2008). Bilateral representation in the deep cerebellar nuclei. The Journal of physiology, 586(4), 1117-1136.
20. Greger, B., Norris, S. A., & Thach, W. T. (2004). Spike firing in the lateral cerebellar cortex correlated with movement and motor parameters irrespective of the effector limb. Journal of neurophysiology, 91(1), 576-582.
21. Amrani, K., Dykes, R. W., & Lamarre, Y. (1996). Bilateral contributions to motor recovery in the monkey following lesions of the deep cerebellar nuclei. Brain research, 740(1), 275-284.
22. Miall, R. C., & Christensen, L. O. D. (2004). The effect of rTMS over the cerebellum in normal human volunteers on peg-board movement performance.Neuroscience letters, 371(2), 185-189.
23. Iwata, N. K., & Ugawa, Y. (2005). The effects of cerebellar stimulation on the motor cortical excitability in neurological disorders: a review. The Cerebellum,4(4), 218-223.
24. Wiesendanger, R., & Wiesendanger, M. (1985). Cerebello-cortical linkage in the monkey as revealed by transcellular labeling with the lectin wheat germ agglutinin conjugated to the marker horseradish peroxidase. Experimental brain research, 59(1), 105-117.
25. Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1998). Cerebellar output: motor and cognitive channels. Trends in cognitive sciences, 2(9), 348-354.
26. Koh, S., Turkel, S. B., & Baram, T. Z. (1997). Cerebellar mutism in children: report of six cases and potential mechanisms. Pediatric neurology, 16(3), 218-219.
27. Andreasen, N. C., & Pierson, R. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia. Biological psychiatry, 64(2), 81-88.
28. Jeong, J. W., Chugani, D. C., Behen, M. E., Tiwari, V. N., & Chugani, H. T. (2012). Altered white matter structure of the dentatorubrothalamic pathway in children with autistic spectrum disorders. The Cerebellum, 11(4), 957-971.
29. Lauterbach, E. C. (1996). Bipolar disorders, dystonia, and compulsion after dysfunction of the cerebellum, dentatorubrothalamic tract, and substantia nigra.Biological psychiatry, 40(8), 726-730.
30. Anthofer, J., Steib, K., Fellner, C., Lange, M., Brawanski, A., & Schlaier, J. (2014). The variability of atlas-based targets in relation to surrounding major fibre tracts in thalamic deep brain stimulation. Acta neurochirurgica, 156(8), 1497-1504.
31. Coenen, V. A., Schlaepfer, T. E., Allert, N., & Mädler, B. (2012). Diffusion tensor imaging and neuromodulation: DTI as key technology for deep brain stimulation. Int Rev Neurobiol, 107, 207-234.
32. Henderson, J. M. (2012). "Connectomic surgery": diffusion tensor imaging (DTI) tractography as a targeting modality for surgical modulation of neural networks.Frontiers in integrative neuroscience, 6, 15.
33. Sweet, J. A., Walter, B. L., Gunalan, K., Chaturvedi, A., McIntyre, C. C., & Miller, J. P. (2014). Fiber tractography of the axonal pathways linking the basal ganglia and cerebellum in Parkinson disease: implications for targeting in deep brain stimulation. Journal of neurosurgery, 120(4), 988.
34. Bürgel, U., Mädler, B., Honey, C. R., Thron, A., Gilsbach, J., & Coenen, V. A. (2009). Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. Central European Neurosurgery, 70(01), 27-35.
35. Coenen, V. A., Allert, N., Paus, S., Kronenbürger, M., Urbach, H., & Mädler, B. (2014). Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. Neurosurgery,75(6), 657-670.
36. Coenen, V. A., Mädler, B., Schiffbauer, H., Urbach, H., & Allert, N. (2011). Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: a concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. Neurosurgery, 68(4), 1069-1076.
37. Schlaier, J., Anthofer, J., Steib, K., Fellner, C., Rothenfusser, E., Brawanski, A., & Lange, M. (2015). Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: Targeting the Dentato-Rubro-Thalamic Tract?. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 18(2), 105-112.

38. Coenen, V. A., Rijntjes, M., Prokop, T., Piroth, T., Amtage, F., Urbach, H., & Reinacher, P. C. (2016). One-pass deep brain stimulation of dentato-rubro-thalamic tract and subthalamic nucleus for tremor-dominant or equivalent type Parkinson's disease. Acta neurochirurgica, 158(4), 773-781.

39. O'Halloran, R. L., Chartrain, A. G., Rasouli, J. J., Ramdhani, R. A., & Kopell, B. H. (2016). Case Study of Image-Guided Deep Brain Stimulation: Magnetic Resonance Imaging-Based White Matter Tractography Shows Differences in Responders and Nonresponders. World Neurosurgery.

40. Molinari, M., Leggio, M. G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M. C., & Petrosini, L. (1997). Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. Brain, 120(10), 1753-1762.

41. Fernández-Miranda, J. C., Rhoton Jr, A. L., Álvarez-Linera, J., Kakizawa, Y., Choi, C., & de Oliveira, E. P. (2008). THREE-DIMENSIONAL MICROSURGICAL AND TRACTOGRAPHIC ANATOMY OF THE WHITE MATTER OF THE HUMAN BRAIN. Neurosurgery, 62(6), SHC989-SHC1028.

42. Alexander, D. C., & Barker, G. J. (2005). Optimal imaging parameters for fiber-orientation estimation in diffusion MRI. Neuroimage, 27(2), 357-367.

43. Le Bihan, D., Poupon, C., Amadon, A., & Lethimonnier, F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. Journal of magnetic resonance imaging, 24(3), 478-488.

77

Medial Lemnisküs

Funda Aksu, Sibel Çırpan

Tarihçe

Lemniscus Yunanca "lemniskos" kelimesinden gelmektedir, bu da Türkçe'de şerit veya kurdele anlamındadır[1]. Lemniscus olarak adlandırılan belirgin beyaz cevher bandından ilk söz eden kişi İsviçreli biyolog ve anatomist A. von Haller'dır (1708-1777)[2], ancak ilk kez J.C. Reil[3] (1759-1813) tarafından ponstan orta beyne kadar tarif edilmiştir. Eski literatürde lemniscus medialisten 'Reil demeti' olarak söz edilmektedir ve en eski çizimleri İngiliz anatomist Herbert Mayo[4] (1796-1852)'ya aittir. Friedrich Arnold[5] (1803-1890) ve Achille L. Foville[6] (1799-1878), kendi atlaslarında beyinsapının beyaz cevherinin karmaşık makroskopik anatomisini resimlemişler ve lemniscus medialis ve lateralisi ayrı ayrı fibril sistemler olarak açık bir şekilde göstermişlerdir. J.B. Luys[7] (1828-1895) ise her iki fibril sistemini pons ve orta beynin tegmentumlarının içinde seyreden eşsiz bir 'Reil demeti' olarak tanımlamıştır.

P.E. Flechsig (1847-1929) ve L. Edinger (1855-1918) ve von Bechterew (1895) adlı araştırmacılar, lemniscus medialisin çaprazlaşması hakkında (decussation) yeni bulgular ortaya çıkarmıştır.[8] Ayrıca lemniscusların medial ve lateral olarak alt bölümlere ayrılmasını başından itibaren tanımlamış ve göstermişlerdir.[9] Dejenere myelinli lifler için kullanılan boyama metotları ile hayvanlar[10-13] ve insanlarda[14,15] yapılan kapsamlı çalışmalarda lemniscus medialisin genel orijini (nucleus gracilis ve nucleus cuneatus) ve ana komponentinin sonlandığı yer (üstte nucleus ventralis posterolateralis thalami) ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra seçkin bir nöroanatomist ve sanatçı olan Wendell J. S. Krieg[16], histolojik teknikler kullanarak beyinsapındaki çok sayıda inen ve çıkan beyaz cevher yolları ve beyinsapındaki nükleusların kapsamlı düzeni hakkında dikkate değer bir makale yazmıştır ve bunları kendine ait renkli rekonstrüksiyon kitapçığında resmetmiştir.[17]

Lemniscus medialisin oluşumu

Medulla spinalisteki columna dorsalise ait fasciculus gracilis (T6 seviyesinin altından geçen duyuları taşır) ve fasciculus cuneatus (T6 seviyesinin üstünden geçen duyuları taşır), yüksek oranda myelinli aksonlardan oluşur ve iki nokta diskriminasyonu (ayırt edici dokunma-basınç duyusu), vibrasyon,

bilinçli propriosepsiyon (pozisyon duyusu ve kinestezi) duyularını üst seviyelere taşır. Başka deyişle, columna dorsalis nucleuslarında alt ekstremite nucleus gracilis, üst ekstremite nucleus cuneatus, gövde ise bunların arasındaki bir ara-bölüm ile temsil edilir. Birinci nöronların uzantıları ipsilateral olarak funiculus posteriorda yükselir ve bulbusta bulunan nucleus gracilis ve nucleus cuneatustaki ikinci nöronları ile sinaps yapar. İkinci nöronların uzantıları orta hatta fibrae arcuatae internae adı altında, merkezi gri maddenin etrafında antero-mediale doğru yönelerek orta hattı çaprazlarlar; bu çapraza 'decussatio sensoria' (decussatio lemnisci medialis) denir. Decussatio içerisinde alt ekstremitenin lifleri üst ekstremiteninkilere göre önde yer alır. Daha sonra karşı tarafa geçen lifler, lemniscus medialis adını alır. Lemniscus medialis, sulcus dorsalis medianusun yanında, decussatio lemnisci medialistan itibaren düz bir şekilde yükselir. Tractus pyramidalis bunun önünde, fasciculus longitudinalis medialis ve tractus tectospinalis ise arkasında uzanır. Çapraz seviyesinde lemniscus medialis lifleri yeniden düzenlenerek, daha önce önde yer alan nucleus gracilis lifleri dışa, daha önce arkada yer alan nucleus cuneatus lifleri ise içe doğru yer değiştirirler. Bu yer değişimi sonrasında, lemniscus medialis içerisinde somatotopik olarak C1'den S4'e kadar ki spinal segmentler içten dışa doğru sırayla temsil edilir.[18] Lemniscus medialis medulla oblongata, pons ve mesencephalon boyunca yükselerek thalamusun nucleus ventralis posterolateralisindeki üçüncü nöronlar ile sinaps yapar. Üçüncü nöronların aksonları, capsula internanın crus posteriusundan ve corona radiatadan geçerek gyrus postcentralisde primer somestetik alana (3,1,2 Broadmann alanı) gelir. Burada vücudun karşı taraf yarısı, el ve ağız aşağıda olacak şekilde (motor homonkulus) ters olarak temsil edilir.[18,19,20,21]

Bulbus (medulla oblongata) düzeyinde:

Tr. bulbothalamicusun çapraza kadar olan bölümüne fibrae arcuatae internae, çaprazdan sonraki bölümüne lemniscus medialis denir. Fibrae arcuatea internae, nuc. gracilis ve nuc. cuneatustan çıktıktan sonra öne ve dışa uzanır, daha sonra içe doğru yön değiştirerek decussatio lemniscorum denen çaprazda karşı tarafa geçerek lemniscus medialisi oluşturur. Decussatio lemniscorum, substantia grisea centralisin önünde ve pyramisin hemen arkasında, orta hattın her iki yanında bulunur. Başka deyişle, lemniscus medialis medulla oblongatada orta hattın iki yanında, tractus pyramidalisin arkasında yer alır. Lemniscus medialis taşıdığı duysal impulsu thalamusa iletir.[22]

Pons düzeyinde:

Lemniscus medialis, bulbustan ponsa geçerken yön değiştirir; transvers olarak uzanan uzun ekseni ile tegmentum pontisin en ön bölümünde yer alır. Lemniscus medialise bu seviyede lemniscus spinalis ve lemniscus lateralis eşlik eder.[19]

Mesencephalon düzeyinde:

Mesencephalon düzeyinde lemniscus medialis, tegmentumun ön-dış tarafında ve substantia nigranın arkasında seyreder. Arka tarafında ise lemniscus trigeminalis, lemniscus spinalis ve lemniscus lateralis yer alır. Diencephalona girince arkaya ve dışa doğru yön değiştirerek corpus geniculatum medialeye yakın olarak seyreder.[19]

Tat duyusu liflerinin thalamusa ulaşmadan önce katıldığı yolak:

Tat duyusunu alan n. facialis, n. glossopharyngeus ve n. vagusun santral uzantıları beyinsapında tr. solitariusu oluşturur. Bu traktustaki lifler, nucleus solitariusun kranial 1/3'ünde sinaps yapar. Buradan başlayan ikinci nöronlar, orta hattı çaprazlayarak karşı tarafa geçer ve lemniscus medialis içinde beyinsapında yukarı çıkar, sonunda thalamusun nucleus ventralis posteromedialisinde (burası nucleus arcuatus accessorius olarak da isimlendirilir) nöron değiştirir. Bir kısım lifleri de hypothalamusa giderek otonom sistemle bağlantı kurar.[22]

Nucleus ventralis posterior düzeyinde:

Nucleus ventralis posterior, somatik duyuların serebral kortekse taşınması için ara nukleus fonksiyonu görür. Lemniscus medialis ve tractus spinothalamicus ile gelen afferent lifler, nucleus ventralis posterolateralis (VPL)'te somototopik bir şekilde birleşerek sonlanır. Buna göre servikal ve torakal bölgelerden gelen lifler bu nukleusun medialinde, lumbal ve sakral bölgelerden gelen lifler ise lateralinde

sonlanır.[23] Ancak, nosiseptif duyu ve dokunma duyusu ile ilgili nöronların VPL boyunca karışık yerleşimde olup olmadığı veya nosiseptif nöronların çekirdeğin posterior alt kısmında mı daha çok kümelendiği hala tartışmalıdır. İlginç bir şekilde, talamik infarktlar sonucunda bazen, ağrı hissinin kaybı ile birlikte dokunma duyusu hala sağlam olabilir.[24]

Lemniscus medialis lezyonları ve kliniği

Lemniscus medialis lezyonu (VPL lezyonuyla birlikte) disestezi ve ekstremitelerde anormal bir ağırlık duygusu ile birlikte kontrlateral yüzeyel ve derin duyu rahatsızlıklarına yol açar. Tr. spinothalamicusun ağrı lifleri VPL'nin bazal bölümlerinde sona erdiği için, bu bölgedeki lezyonlar ek olarak şiddetli ağrıya (talamik ağrı) neden olabilir.[25]

Çeşitli nedenlerle oluşan kronik ağrıda, mezensefalik lemniscus medialisin derin beyin stimülasyonu adı verilen bir teknikle blokajı sonucu hastalarda olumlu sonuçlar alınmıştır.[26]

Literatürde, ilerlemiş Parkinson hastalığında yürüme bozuklukları ve akinezinin klinik tedavisinde pedunculopontine çekirdeği ile birlikte lemniscus medialis sınırları boyunca subtalamik derin beyin stimülasyonunun yararlı olabileceğine dair bilgi bulunmaktadır.[27]

Lemniscus medialisin medial kenarında 2009 yılında tanımlanan bir ipsilateral vestibulo-talamik yol, büyük olasılıkla doğrudan postero-lateral talamusa gitmektedir.[28]

Rodríguez ve Türe[17] fiber mikrodiseksiyon tekniği ile yaptıkları çalışmada, lemniscus medialisin yukarı doğru seyri sırasında, alt kısımda fasiyal ve vestibulo-oküler sinirlerin çıktığı seviyede orta hatta komşu ve paralel olarak devam ettiğini, daha sonra lemniscus medialisin n. trigeminalisin çıktığı seviyede daha iyi görülecek şekilde bir kemer gibi laterale doğru oblik şekilde kıvrıldığını gözlemlemişlerdir.

Burada lemniscus medialisin lateral kenarı tractus spinothalamicus ve ayrıca lemniscus lateralisin başlangıcı ile komşudur ve bunlar hep birlikte dorsolateral doğrultuda fibrillerden oluşan periferik bir kabuk oluştururak ponsun tegmentumunu çevreler ve yukarı doğru ilerleyip orta beynin tegmentumundaki ipsilateral pedinculus cerebellaris superioru örterler. Brachium colliculus inferior kaldırılırsa lemniscus medialisin corpus geniculatum medialenin dorsomedialinde seyreden ve talamusun dorsalinde sonlanan rostral seyri ortaya çıkar. Özet olarak, lemniscus medialisin medulla oblangatanın pyramisine dorsal, nucleus olivariusa ise ventral ve medial olacak şekilde sagital doğrultuda seyrettiğini gözlemlemişlerdir.[17]

Rodríguez ve Türe[17]'ye göre lemniscus medialis, ponsun tegmentumuna doğru yukarı çıkar ve burada yön değiştirip daha koronal doğrultuda seyretmeye başlar ve sonra orta beynin tegmentumunun lateral yüzünde substantia nigranın dorsalinde kalacak şekilde devam eder ki burada brachium colliculus inferiorun altında seyreder.

Lemniscus medialis ve lateralis beyinsapındaki seyirleri boyunca çok yakın komşuluk gösterirler, en detaylı fiber mikrodiseksiyon tekniği uygulansa bile kesin olarak ayrımları yapılamaz, buradaki beyaz cevherde ark yapıp dorsale doğru kaybolan bir çift hilal oluştururlar.[17]

Sonuç olarak, lemniscus medialis, bulbustan thalamusa basınç ve temasla ilgili detaylı bilgi ile vibrasyon ve proprioseptif (vücudun uzaydaki pozisyonu hakkında şuurlu farkındalık) duyu impulsları taşımaktadır.[22] Diğer bir deyişle, vücudun karşı taraf gövde ve ekstremitelerinden alınan bilinçli kinesthesia ve diskriminatif dokunma duyusunu talamusa iletir.[21] Lemniscus medialis, taktil uyaranlarla cisimleri ayırt etmekten de (büyüklük, şekil ve dokusu) sorumludur ve tractus spinotalamicus ile birlikte insan beyninin ana somato-duysal yolağını oluşturur.[29-32]

KAYNAKLAR

1. Riley HA. An Atlas of the Basal Ganglia, Brain Stem and Spinal Cord. Baltimore: Williams and Wilkins; 1943.
2. Haller von A. Elementa Physiologiae Corporis Humani. vol 4. Lausannae: Sumptibus Societatis Typographicae; 1766.
3. Reil J. Die vörden schenkel, das vördere marksegel und die schleife. Reils Arch Physiol. 1809;505-514.
4. Mayo HM. A Series of Engravings Intended to Illustrate the Structure of the Brain and Spinal Cord in Man. London: Burgess and Hill; 1827.
5. Arnold F. Tabulae Anatomicae: Icones Cerebri et Medullae Spinalis. Turici: Impensis Orelii, Fuesslini et Sociorum; 1838.
6. Foville ALF. Traité Complet de l'Anatomie, de la Physiologie et de la Pathologie du Système Nerveux Cérébrospinal. Paris: Fortin, Masson et Cie; 1844.
7. Luys J: Recherches sur le Système Nerveux Cérébro-spinal, sa Structure, ses Fonctions et ses Maladies: Atlas de 40 Planches. Paris: J.B. Baillière et Fils; 1865.
8. Edinger L. Zur kenntnis des verlaufs der hinterstr änge fasern in der medulla oblongata und im kleinhirnschenkel. Neurol Zentralblatt. 1885;4:73-76.
9. Bechterew von W. Ueber die schleifenschicht auf grund der resultate von nach der entwickelungsgeschichtlichen methode ausgefiihrten untersuchungen. Arch. f. Anat. u. Entwges. 1895:379-395.
10. Monakow von C. Experimmenteller beitrag zur kenntniss des corpus restiforme, des äussern acustucuskern und deren beziehungen zum rückenmark. Arch Psychiat. 1883;14:1 -16.
11. Probst M. Experimentelle untersuchungen ueber die schleifendigung die haubenbahn, das dorsale Längsbündel und die hintere kommissur. Arch Psychiat. 1900;33:1-57.
12. Tschermak A. Ueber den centralen verlauf der aufsteigenden hinterstrangbahnen und deren beziehung zu den bahnen im vorderseitenstrang. Arch Anat Physiol Anat Abt. 1898:291-402.
13. Le Gros Clark WE. The structure and connections of the thalamus. Brain. 1932;55:406-470.
14. Déjerine JJ, Déjerine MJ. Sur les connexions du ruban de Reil avec la corticalité cérébrale. Compt Rend Soc Biol. 1895;2:285-291.
15. Rasmussen AT, Peyton WT. The course and termination of the medial lemniscus in man. J Comp Neurol. 1948;88:411-424.
16. Krieg WJS. Synoptic Functional Neuroanatomy. Evanston, Ill: Brain Books; 473 1973.
17. Rodríguez-M R, Türe U. The Medial and Lateral Lemnisci: Anatomically Adjoined But Functionally Distinct Fiber Tracts, World Neurosurgery.2016;doi: 10.1016/ j.wneu.2016.11.095.
18. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th ed. New York: Churchill Livingstone Elsevier; 2008;228,263,278.
19. Snell RS. Klinik Nöroanatomi. Seventh Edition, İstanbul: 2011; 149,208.
20. Waschke J, Böckers TM, Paulsen F.Sobotta Anatomi Konu Kitabı, Fonksiyonel Sistemler. 1. Baskı Ankara: 2016; 745.
21. Yıldırım M. Temel Nöroanatomi:sayfa: 1. Baskı İstanbul:2000; 97,107.
22. Arıncı K,Elhan A.Anatomi: 3. Baskı Ankara:2001;2. Cilt, 267-269,286,389.
23. Türkel Y, Terzi M. ML3, Talamus'un Anatomik ve Fonksiyonel Önemi:O.M.Ü. Tıp Dergisi. 2007; 24(4): 144-154.
24. Treede RD. Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. J Neurol. 2003 Oct;250(10):1152-61.
25. Prometheus Anatomi Atlası, Cilt 3, Baş ve Nöroanatomi. 2015; 218. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
26. Mundinger F and Salomao JF. Acta Neurochirurgica. Suppl.1980; 30, 245-258.
27. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. Brain.2007; 130(6), 1596-1607.
28. Zwergal A, Strupp M, Brandt T, Büttner-Ennever JA. Parallel ascending vestibular pathways: anatomical localization and functional specialization. Ann N Y Acad Sci. 2009 May;1164:51-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04461.x. Review.
29. Henry J. Anatomy of the brain stem. In: Schaltenbrand 499 G, Walker AE, eds. Stereotaxy of the Human Brain: Anatomical, Physiological and Clinical Applications. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1982;37-59.
30. Lang J. Surgical anatomy of the brain stem. Neurosurg Clin N Am. 1993;4:367- 403.
31. Haines DE, ed. Fundamental Neuroscience. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2002.
32. Yang DS, Hong JH, Byun WM, et al. Identification of the medial lemniscus in the human brain: combined study of functional MRI and diffusion tensor tractography. Neurosci Lett. 2009;459:19-24.

78

Pallidotalamik Fasikül

Emrah Çeltikçi, Ayhan Cömert

Giriş

Parkinson hastalığının (PH) ve esansiyel tremorun (ET) tedavisi yıllar içerisinde ilerleme kaydederken, buna paralel olarak talamus ve ilgili yolakların fonksiyon ve anatomisine olan ilgi de artmıştır. Primat modelleri gibi araştırmalardan elde edilen veriler ve peroperatif elde edilen kayıtlar neticesinde bu bağlantılar ile ilgili bilgi birikimi 1990'ların başından itibaren ileri düzeye taşınmıştır.[8,12,19,22,24,26-28,37,50,52,53] PH ve ET patofizyolojisinde öneli rol oynayan iki ana yolağın talamus ve talamokortikal networke bağlantıları pallidotalamik yolak ve serebellotalamik yolaklar vasıtası iledir. Pallidotalamik trakt, pallidumdan (GPi) köken alan ansa lenticularis ve (al), fasciculus lenticularis (fl) tarafından oluşturulmaktadır. Her iki yolak talamusa girmeden önce fasciculus thalamicus (Forel) içerisinde birleşir. Serebellotalamik trakt dentat, interpoze ve fastigial çekirdekleri yani derin serebellar çekirdekleri Superior serebellar pedinkül yolu ile talamusa bağlarken öncesinde red nükleusa çapraz yaparak uğrar.

Pallidotalamik yolaklar ile ilgili mevcut bilgilerimizin ağırlıklı çoğunluğu maymun çalışmalarından gelmektedir. Dejenerasyon çalışmaları, anterograd ve retrograd tracing (işaretleyici) çalışmaları bu traktların talamus ve talamokortikal bağlantılarını açıklamaya yardımcı olmuştur.[2,3,6,7,10,15,20,21,29,31,36,38-46] Dolayısı ile mevcut bilgilerimizi pek çoğu bu traktların ayrıntılı anatomisinden ziyade başlangıç ve bitiş noktaları şekindedir. Subtalamik yolakların tanımlanma çabaları 20. yüzyılın başlarına kadar uzansa da insan beyninde pallidotalamik ve serebellotalamik yolakların ayrıntılı anatomisi halen net olarak bilinmemektedir.

Tarihçe

Cerrahi tedavi amacıyla pallidotalamik yolakların hedeflenmesi 1950 ile 1970 yılları arasında teknik yetersizliklere rağmen başarı ile gerçekleştirilmiş bir dizi çalışmaya dayanır.[35,47-49] Sonraki yıllarda yılda talamokortikal sistemin patofizyolojisi (talamokortikal disritmi) ile ilgili araştırmalar, pretalamik yaklaşımların ve pallidotalamik yolağa oluşturulacak lezyonların etkilerinin araştırılmasını sağlamıştır.[9,14,23,34,39] Subtalamik bölgede yer alan motor yolakların varlığı motor fonksiyon bozukluklarına

yönelik tedavilerin geliştirilmesinde de etkili olmuştur ki derin beyin stimülasyonu (DBS) veya radyofrekans ablasyon (RFA) uygulamalarında en etkili hedeflerden biri subtalamik nükleusun (STN) dorsalidir ve bu bölge pallidotalamik yolağa ait fiberlerin bir kısmını içermektedir.[1,4,13,16,17,51,53] İlaveten şunu da eklemek gerekir; posterior subtalamik bölgenin direkt olarak hedeflenmesi bariz şekilde ET tedavisinde uygulanan DBS işlemleri için daha etkilidir.[16,18]

Pallidotalamik traktların lokalizasyonu ve stereotaktik yönelime uygun atlaslandırılması çalışmalarında Morel'in insan talamus ve bazal ganglionlarına dair atlasları yol göstericidir.[33,34] İlaveten Gallay ve arkadaşlarının Morel'in atlasını baz alarak yaptıkları post-mortem magnetik rezonans ve histolojik araştırmaları içeren çalışma da, bu yolakların anatomisi ile ilgili bilgilerimize yakın zamanda katkı sağlamıştır.[11]

Fonksiyonel anatomi

Dejenerasyon çalışmaları ışığında fonksiyonel anatomi

Pallidotalamik yolakların anatomisini açıklamaya yönelik ilk ve en belirgin çalışma 1973 yılında Kuo ve Carpenter tarafından 38 maymun üzerinde çalışılarak yayınlanmıştır.[25] Kuo, pallidotalamik yolakları incelemek amacıyla medial pallidal segmenti rostral ve kaudal bölümler olarak ayırmıştır. Medial pallidal segmentin dorsal ve ventral bölümleri pallidum ile medial medüller lamina arasında düşünülen bir düzlem ile ayrılmıştır. Medial pallidal segmentin medial ve lateral bölümleri ise pallidumun aksesuar medüller laminası ile ayrılmıştır.

İnternal kapsülden gelen herhangi bir fiber traktının olmadığı düşünülen medial pallidal segmentin (MPS) rostral, kaudal, dorsal ve ventral bölgeleri hasarlanarak, bu bölgelerde oluşan hasarların neden olacağı fonksiyonel değişiklikler rhesus maymunlarında incelenmiştir. Bu lezyonların lokalizasyonları medial ve lateral olarak iki ana kategoriye ayrılmış ve bu kategorilenme çerçevesinde de fonsiyonel değişiklikler gözlenmiştir. Bu çalışmada böyle bir projeksiyon sisteminin bu kadar çok alt segmente ayrılarak incelenmesinin nedeni, büyük bir çekirdekten çıkan böylesine kapsamlı bir yolağın tek bir fonksiyon içermediğinin düşünülmesidir. Medial pallidal segmentin rostral yarımında lezyon oluşturulan maymunlarda dejenerasyon incelendiğinde dejenerasyonun işaret ettiği ana bölgenin ansa lenticularis olduğu izlenmiştir ancak ventral yarımda yapılan lezyonların dejenerasyonları incelendiğinde elde edilen sonuçlar farklılık göstermiştir. Bu bölgenin dejenerasyon paterni ansa lenticularis kadar lentiküler fasikülü de işaret etmiştir. Benzer sonuç medial pallidal segmentin dorsal yarımında hasar oluşturulan maymunlarda da izlenmektedir. Dejenerasyon çalışmalarının sonuçları ansa lenticularisten köken alan fiberler medial pallidal segmette daha fazla miktarda yer almaktadır. Lentiküler fasiküle ait fiber traktları ise iç pallidal segmentin dorsal ve apikal yüzlerinden ilerlemektedir. Sonuç itibarı ile dejenerasyon çalışmaları pallidotalamik projeksiyonların pek çoğunun globus pallidus internadan (GPi) köken alarak, ansa lenticularis (al) ve fasciculus lenticularis (fl) isimli iki ana fiber traktına bölündüğünü göstermektedir.

Pallidotalamik bağlantılar ile ilgili ilk ve en kapsamlı derleme 1966 yılında Nauta ve Mehler tarafından yayınlanmıştır.[36] Pallidofugal fiberlerin talamik fasikül içerisindeki ilerleyişi öncesinde bilinmekle beraber, yönlenimleri ile ilgili bilgiler pallidotalamik projeksiyonların ventral anterior, ventrallateral ve centromedian talamik çekirdekleri işaret etmektedir. Pallidotalamik projeksiyonların bu çekirdeklere olan yönlenimi, maymun deneyleri ile doğrulanmıştır.[25] Bu çalışmalar ışığında;

1. Talamik çekirdeğin rostral-ventral yüzünde topografik olarak organize olmuş pallidotalamik fiberler sonlanmaktadır.
2. Medial pallidal segmentin rostral bölümleri ventral anterior talamik çekirdekte, kaudal kesimleri ise ventral lateral çekirdekte sonlanmaktadır.
3. Medial pallidal segmentin dorsal yüzünden ilerleyen fiberler ventral anterior ve ventrallateral çekirdeklerde sonlanmaktadır.
4. Talamik fasikülden ayrılan pallidotalamik fiberler centromedian nükleusun rostral bölgesinde sonlanmaktadırlar.

Centromedian nükleusa ilerleyen pallidotalamik projeksiyonların centromedian nükleusun rostral bölgesinde sonlanmasını gösteren dejenerasyon çalışmaları her seferinde aynı bölgeyi işaret etmese de konu ile ilgili Nauta ve Mehler'in çalışmaları pallidotalamik projeksiyonların centomedian nükleusa belirli bir topografik özellik ile ilerlediğini göstermiştir.[36] Projeksiyonlarda oluşturulan lezyonların her denekte çeşitlilik göstermesi dejenerasyon çalışmaları sonucunda elde edilen verilerin çeşitliliğine yol açmaktadır. Bu nedenle anatomik dejenerasyon çalışmaları, immün-histokimyasal çalışmalar ile desteklenmek zorunda kalmıştır.

İmmünhistokimyasal ve görüntüleme çalışmaları ışığında fonksiyonel anatomi

Ansa lenticularis (al), internal pallidumda yer alan von Monakow yapraklarından köken alarak internal kapsülün posterior bacağının etrafından anteromedial doğrultuda seyir izler. GPi içerisindeki kökeni çekirdeğin rostral ucundan kaudal ucuna kadar uzanır ve çekirdeğin hem medial hem de lateral alt bölgelerinden köken alır. İnternal kapsülden kesin şekilde posterodorsal doğrultuda aşağı inen ansa lenticularis talamusa keskin bir şekilde asendan doğrultuda döner ve bu noktada fasciculus lenticularis ile subtalamik nükleusun dorsal sınırında birleşir.

Fasciculus lenticularis (diğer adı ile H2 of Forel), ansa lenticularisin dorsalinden GPi'ı terk ederek von Momakow'un ansa lenticularisinin dorsal kısmını temsil eder. GPi'dan çıkışı ansa lenticularis kadar rostral değildir. Fasciculus lenticularisin myelin boyanması ile lokalizasyon ve seyir tespiti tam olarak yapılabilmiş değilse de internal kapsülü horizontal planda keserek subtalamik nükleusun dorsalinden posteroventral doğrultuda fasciculus thalamicusa (talamik fasikül) katıldığı gözlenmektedir.[11] Eklemekte fayda olan bir husus da talamik fasikül ve fasciculus lenticularisin immünhistokimyasal boyanmaları arasında belirgin bir farklılık yoktur. Bu sebeple bu fasiküllerin projeksiyonları birbirinden bu yöntem ile net ayırt edilememiştir.

Stereotaktik radyocerrahi uygulamaları ışığında fonksiyonel anatomi

Gallay ve arkadaşları, unilateral tremorun eşlik ettiği Parkinson hastalığı olan erişkin bir hastada, pallidotalamik yolağı hedef alaral lezyon oluşturmuşlar ve takipte total tremor kontrolünü sağlayabilmişlerdir.[11] Subtalamik nükleusun içerisinde DBS uygulamak yerine sınırlarında, yani pallidotalamik yolağın bulunduğu bölgelere DBS uygulamak ile ilgili sonuçlar literatürde mevcuttur.[4,5,13,30,32,51,53] Bu durum fasciculus lenticularisin daha önce de bahsedildiği gibi, bu fiber traktlarının, nükleusun yakınından geçerek talamik fasiküle katılması ile açıklanabilir. Tüm bu veriler göstermektedir ki, yakın gelecekte hareket bozuklukları tedavisinde hedeflenen bölgeler çekirdekler kadar traktlar da olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, Juncos JL, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA: Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. Brain J. Neurol. 128: 570-583, 2005.
2. Asanuma C, Thach WR, Jones EG: Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. Brain Res. 286: 267-297, 1983.
3. Baron MS, Sidibé M, DeLong MR, Smith Y: Course of motor and associative pallidothalamic projections in monkeys. J. Comp. Neurol. 429: 490-501, 2001.
4. Breit S, LeBas J-F, Koudsie A, Schulz J, Benazzouz A, Pollak P, Benabid A-L: Pretargeting for the implantation of stimulation electrodes into the subthalamic nucleus: a comparative study of magnetic resonance imaging and ventriculography. Neurosurgery 58: ONS83-95, 2006.
5. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, McIntyre CC: Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. NeuroImage 34: 661-670, 2007.
6. Calzavara R, Zappalà A, Rozzi S, Matelli M, Luppino G: Neurochemical characterization of the cerebellar-recipient motor thalamic territory in the macaque monkey. Eur. J. Neurosci. 21: 1869-1894, 2005.
7. Carpenter MB, Nakano K, Kim R: Nigrothalamic projections in the monkey demonstrated by autoradiographic technics. J. Comp. Neurol. 165: 401-415, 1976.
8. DeLong MR: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci. 13: 281-285, 1990.

9. François C, Yelnik J, Percheron G, Fénelon G: Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra. Exp. Brain Res. 102: 305-318, 1994.
10. François C, Tande D, Yelnik J, Hirsch EC: Distribution and morphology of nigral axons projecting to the thalamus in primates. J. Comp. Neurol. 447: 249-260, 2002.
11. Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A: Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. Brain Struct. Funct. 212: 443-463, 2008.
12. Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Lenz FA: Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. 17 Suppl 3: S135-144, 2002.
13. Godinho F, Thobois S, Magnin M, Guenot M, Polo G, Benatru I, Xie J, Salvetti A, Garcia-Larrea L, Broussolle E, Mertens P: Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : anatomical and electrophysiological localization of active contacts. J. Neurol. 253: 1347-1355, 2006.
14. Gross RE, Lombardi WJ, Lang AE, Duff J, Hutchison WD, Saint-Cyr JA, Tasker RR, Lozano AM: Relationship of lesion location to clinical outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease. Brain J. Neurol. 122 (Pt 3): 405-416, 1999.
15. Haber SN: The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. J. Chem. Neuroanat. 26: 317-330, 2003.
16. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Herzog J, Weinert D, Pfister G, Müller D, Volkmann J, Deuschl G, Mehdorn HM: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 74: 1036-1046, 2003.
17. Herzog J, Pinsker M, Wasner M, Steigerwald F, Wailke S, Deuschl G, Volkmann J: Stimulation of subthalamic fibre tracts reduces dyskinesias in STN-DBS. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. 22: 679-684, 2007.
18. Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, Pötter M, Pinsker MO, Bartussek J, Morsnowski A, Steigerwald F, Deuschl G, Volkmann J: Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. Brain J. Neurol. 130: 1608-1625, 2007.
19. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Lozano AM: Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. Ann. Neurol. 44: 622-628, 1998.
20. Ilinsky IA, Jouandet ML, Goldman-Rakic PS: Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. J. Comp. Neurol. 236: 315-330, 1985.
21. Inase M, Tanji J: Thalamic distribution of projection neurons to the primary motor cortex relative to afferent terminal fields from the globus pallidus in the macaque monkey. J. Comp. Neurol. 353: 415-426, 1995.
22. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A: Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. Brain J. Neurol. 119 (Pt 2): 363-375, 1996.
23. Karachi C, François C, Parain K, Bardinet E, Tandé D, Hirsch E, Yelnik J: Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. J. Comp. Neurol. 450: 122-134, 2002.
24. Kobayashi K, Katayama Y, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: Localization of thalamic cells with tremor-frequency activity in Parkinson's disease and essential tremor. Acta Neurochir. Suppl. 87: 137-139, 2003.
25. Kuo JS, Carpenter MB: Organization of pallidothalamic projections in the rhesus monkey. J. Comp. Neurol. 151: 201-236, 1973.
26. Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE: Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells. Brain J. Neurol. 117 (Pt 3): 531-543, 1994.
27. Lozáno AM, Lang AE, Hutchison WD, Dostrovsky JO: Microelectrode recording-guided posteroventral pallidotomy in patients with Parkinson's disease. Adv. Neurol. 74: 167-174, 1997.
28. Magnin M, Morel A, Jeanmonod D: Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. Neuroscience 96: 549-564, 2000.
29. Matelli M, Luppino G: Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. J. Comp. Neurol. 372: 59-87, 1996.
30. McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL: How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc. 21: 40-50, 2004.
31. Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. Brain Res. Brain Res. Rev. 31: 236-250, 2000.
32. Miocinovic S, Parent M, Butson CR, Hahn PJ, Russo GS, Vitek JL, McIntyre CC: Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation. J. Neurophysiol. 96: 1569-1580, 2006.
33. Morel A, Magnin M, Jeanmonod D: Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. J. Comp. Neurol. 387: 588-630, 1997.
34. Morel A, Loup F, Magnin M, Jeanmonod D: Neurochemical organization of the human basal ganglia: anatomofunctional territories defined by the distributions of calcium-binding proteins and SMI-32. J. Comp. Neurol. 443: 86-103, 2002.
35. Mundinger F: Stereotaxic interventions on the zona incerta area for treatment of extrapyramidal motor disturbances and their results. Confin. Neurol. 26: 222-230, 1965.
36. Nauta WJ, Mehler WR: Projections of the lentiform nucleus in the monkey. Brain Res. 1: 3-42, 1966.
37. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW: Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. Trends Neurosci. 23: S8-19, 2000.
38. Parent A, De Bellefeuille L: The pallidointralaminar and pallidonigral projections in primate as studied by retrograde double-labeling method. Brain Res. 278: 11-27, 1983.
39. Parent A, Hazrati LN: Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res. Brain Res. Rev. 20: 91-127, 1995.
40. Parent M, Parent A: The pallidofugal motor fiber system in primates. Parkinsonism Relat. Disord. 10: 203-211, 2004.
41. Percheron G, François C, Talbi B, Yelnik J, Fénelon G: The primate motor thalamus. Brain Res. Brain Res. Rev. 22: 93-181, 1996.
42. Rouiller EM, Liang F, Babalian A, Moret V, Wiesendanger M: Cerebellothalamocortical and pallidothalamocortical projections to the primary and supplementary motor cortical areas: a multiple tracing study in macaque monkeys. J. Comp. Neurol. 345: 185-213, 1994.
43. Sakai ST, Inase M, Tanji J: Comparison of cerebellothalamic and pallidothalamic projections in the monkey (Macaca fuscata): a double anterograde labeling study. J. Comp. Neurol. 368: 215-228, 1996.
44. Sakai ST, Stepniewska I, Qi HX, Kaas JH: Pallidal and cerebellar afferents to pre-supplementary motor area thalamocortical neurons in the owl monkey: a multiple labeling study. J. Comp. Neurol. 417: 164-180, 2000.
45. Shink E, Sidibé M, Smith Y: Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus. J. Comp. Neurol. 382: 348-363, 1997.
46. Sidibé M, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y: Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: I. Topography and synaptic organization of the pallidothalamic projection. J. Comp. Neurol. 382: 323-347, 1997.
47. Spiegel EA, Wycis HT: Ansotomy in paralysis agitans. AMA Arch. Neurol. Psychiatry 71: 598-614, 1954.

48. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams DJ, Flanagan M, Baird HW: Campotomy in various extrapyramidal disorders. J. Neurosurg. 20: 871-884, 1963.

49. Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J: Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. J. Neurosurg. 36: 184-191, 1972.

50. Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, Kaneoke Y, Mewes K, Zhang JY, Rye D, Starr P, Baron M, Turner R, DeLong MR: Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. J. Neurosurg. 88: 1027-1043, 1998.

51. Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund H-J, Sturm V: Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. J. Neurosurg. 96: 269-279, 2002.

52. Wichmann T, DeLong MR: Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. Ann. N. Y. Acad. Sci. 991: 199-213, 2003.

53. Zonenshayn M, Rezai AR, Mogilner AY, Beric A, Sterio D, Kelly PJ: Comparison of anatomic and neurophysiological methods for subthalamic nucleus targeting. Neurosurgery 47: 282-292; discussion 292-294, 2000.

79

Superior Serebellar Pedinkül, Orta Serebellar Pedinkül, İnferior Serebellar Pedinkül ve Serebellum Bağlantı Yolları

Akın Akakın

Serebellum ortabeyine, medullaya ve ponsa çeşitli yapılarla birbirine bağlanmıştır. Ortabeyine superior sereballar pedinkül ile bağlanmıştır (brachium conjunctivum). Major yolak olarak dentatotalamik yolakı taşır. Ponsa orta serebellar pedinkül ile bağlanır. Major yolak olarak pontosereballar yolaklari taşır. Inferior serebellar pedinkul medullayı serebelluma bağlar. Major yolak olarak olivoserebellar, vestibuloserebellar, cuneo-serebellar yolakları taşır. Major input yolakları serebral korteksin tüm alanları, multipl sensöriel sistemler; vestibuler, vizüel, oditer, somatosensoriel, beyinsapı nükleusları, spinal kord, major output yerleri talamus, serebral korteks, ruber nucleus, retiküler formasyon, medial longitiudunal fasikulustur.

Serebellum ak maddesinde yer alan afferent ve efferent projeksiyonlar serebellumun yapısal oluşum zamanlarına göre görevlendirmeleri oluşmuştur.

Arkiserebellum (flokkülonodüler) serebellumun en eski bölgesidir. Vermisin nodulus kısmı ve lateralde flokulus tarafından oluşturulur ve vestibüler sistem ile ilişkilidir. Göz hareketlerinin kontrolünde rol oynar. Lezyonlarinda trunkal ataksi ve nystagmus ortaya çıkar. Paleoserebellum, tentorial yüzdeki primer fissürün rostralindeki vermise ait lingula, santral lobül ve kulmeni ve iki taraflı komşu paravermian alanları içerir. Alt vermisteki uvula ve piramid ile paraflokkulus ve serebellar tonsilleri de kapsar. Vestibülospinal ve retikülospinal traktlar aracılığı ile etkilerler. Lezyonunda, serebellar rijiditeye ve yürüme ataksisine neden olur. Neoserebellum, serebellumun en yeni ve gelişmiş bölümüdür. Serebellumda başlayan becerikli motor hareketlerin devamlılığını sağlar.

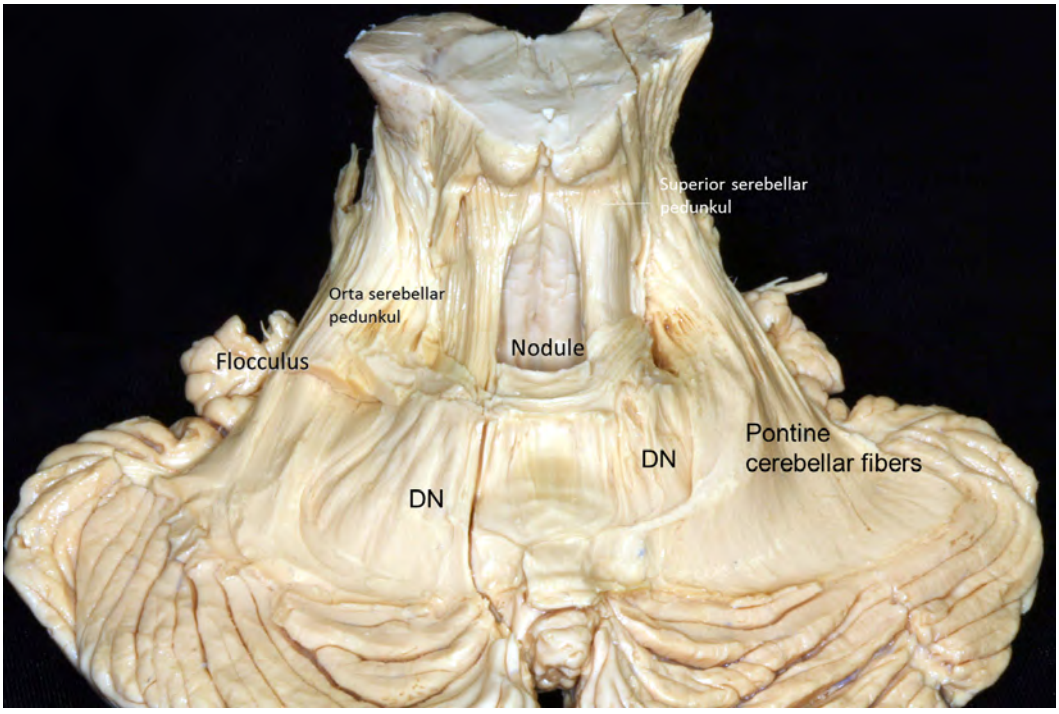
Serebellum merkezi sinir sisteminin her ana bölgesinden afferent projeksiyonlar alıp buralara geri sinyaller gönderir. Serebellum bu işlevi üç ayrı serebellar pedünkül ile ortabeyin, pons ve medulla oblangataya bağlanarak gerçekleştirir. Superior, inferior ve orta serebellar pedinkul ile baglanti gerceklesir. Serebelluma gelen afferent projeksiyonlar genellikle üç ana kaynaktan köken alır; spinal kord, vestibüler sistem ve serebal korteks ve üç serebellar pedünkül aracılığı ile serebelluma uzanırlar. Dorsal ve ventral spinoserebellar traktuslar ve dorsal serebellar traktusun rostral uzantısı olan küneoserebellar

traktus aracılığı ile aktarılır. Bu traktuslar serebelluma kasların, tendonların ve eklemlerin pozisyon ve durumuna ilişkin bilgi sağlarlar. Vestibüler sistemden gelen projeksiyonlar vestibüler labirentteki primer vestibüler son organdan ve beyinsapındaki vestibüler nükleuslardan köken alıp, vestibüloserebellar projeksiyonlar ile vücut dengesiyle ilgili bilgiyi sağlarlar. Neokortikal alanlardan gelen projeksiyonlar pontin nükleuslara ve inferior olive uğradıktan sonra serebelluma ulaşır. Superior, orta ve inferior serebellar pedünküller üzerinden serebelluma ulaşan afferent projeksiyonlardan; Superior serebellar pedünkül; 1. Mezensefalik trigeminal nükleustan gelen trigeminoserebellar traktus, 2. Ventral spinoserebellar traktus, 3. Superior ve inferior kollikuluslardan gelen tektoserebellar traktus. 4. Nükleus seroleustan gelen trigeminoserebellar traktus, orta serebellar pedünkül; 1. Pontin nükleustan gelen pontoserebellar (kortikoserebellar) traktus, 2. Raphe çekirdeğinden gelen serotonerjik lifler. İnferior serebellar pedünkül; 1. Clarke'ın dorsal nükleusundan gelen dorsal spinoserebellar traktus, 2. Aksesuar küneat nükleuslardan gelen küneoserebellar traktus, 3. İnferior oliver nükleuslardan gelen olivoserebellar traktus, 4. Beyinsapının retiküler nükleuslarından gelen retiküloserebellar traktus, 5. Vestibüloserebellar traktus, 6. Medullanın arkuat çekirdeklerinden gelen arkuatoserebellar traktus, 7. Trigeminal sinirin spinal ve ana duyusal çekirdeklerinden gelen trigeminoserebellar traktusu taşır. Bu pedinkullere anatomik açıdan incelemek gerekirse;

Superior serebellar pedinkül

Sagittal disseksiyonlarda, orta çizgiden yaklaşık olarak 5 mm uzakta konumlanan superior serebellar pedinkül, yandan serebellumdan ortabeyine devam eden üst medullar velumun yanında gözlemlenebilir. Superior serebellar pedinkül; dentat nukleusun hilusundan çıkan bir grup fiber olan en geniş serebellar eferens demettir.

Superior serebellar pedinküller yarımkürelerin beyaz maddesinin üst ve orta kısmından doğar, paralel olarak ilerler ve de üst ve alt tümsekçiklerin örtüsü altında yer almaktadırlar. Dentat nukluesu dentarubrotalamik traktı oluşturan kırmızı nukleusa bağlarlar. Superior serebellar pedinkul posterior doğru dentat nukleusta sonlanir. Dorduncu ventrikulun tavanini superior medullary velum ile beraber oluşturur. Lateral reseste dentate nukleusla beraber protuberans oluşturur **(Şekil 1)**.



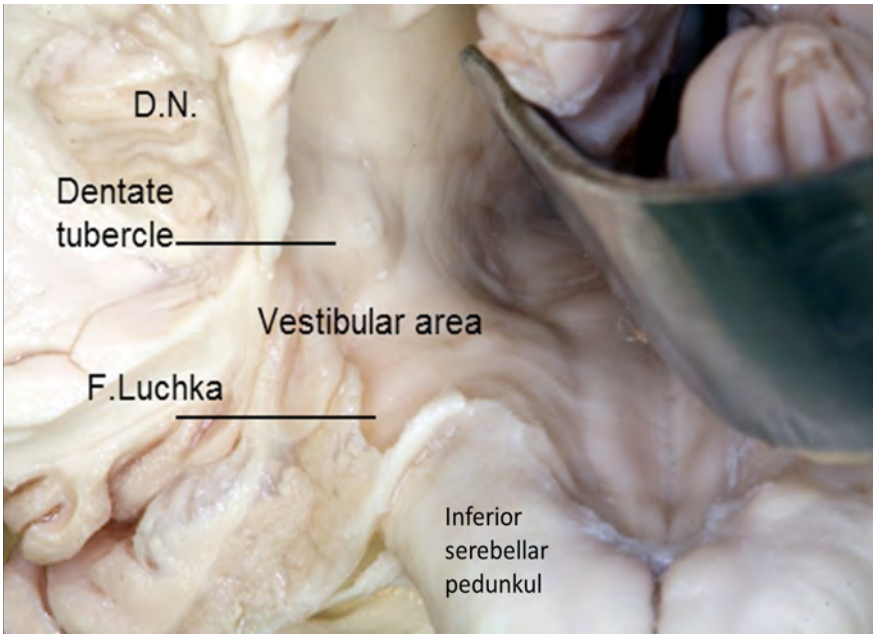
Şekil 1: Superiordan inferior gri maddeden beyaz maddeye olan disseksiyonda, orta serebellar pedünkül, superior serebellar pedünkül izlenmekte.

Üst serebellar pedinkül dentat nukleusa ait en geniş eferens fiber grubudur. Dördüncü ventrikülün üst lateral sınırlarını oluşturmaktadırlar ancak alçaldıkça ventrikülün arka yüzüne yaklaşırlar ve bu şekilde tavanının oluşuma yardımcı olmaktadırlar. Dentat-rublo-talamik trakt (dentatotalamik trakt) superior serebellar pedinkülün ana traktıdır. Kırmızı nukleusa alçalır, çaprazlanır ve talamusun ventrolateral tarafına ilerler.

Superior medullar velum, anatomik disseksiyonlarda özellikle dördüncü ventrikül yaklaşımlarında önemlidir. Superior medullar velum açığa çıkarıldıktan sonra; anatomik spesimenlerde dördüncü ventrikül zemininde abdusens çekirdekleri, vestibular ve koklear sinirler rahatlıkla görülebilir. Superior meduller velumun lateral olarak retraksiyonundan dentat nukleus tüberansı dördüncü ventrikül zemininin lateral girintisinde gözlenebilmektedir.

Orta serebellar pedinkül

Orta serebellar pedinkulleri tüm serebelluma yayılan tüm nukleuslari inferiordan ve superiordan cevreleyen genis liflerden oluşan bir yapıdır. Dentat nukleus üzerinden geçen iki grup orta serebellar pedinkül fiber grubu bulunmaktadır. İlk fiber grubu orta hatta paraleldir ve kortikoserebellar fiberler olarak adlandırılmaktadırlar. Diğer grup dentat nukleusa paralel olarak, superior ve inferior semilunar lobüllere ulaşmak üzere arka serebelluma doğru ilerler. Bu grup aynı zamanda pontoserebellar fiberler olarak da bilinmektedir. Orta serebellar pedinküller tüm serebellar bölgelere yayılırlar. Orta serebellar pedinkülün üst fiberleri dentat nukleus etrafında bir kavis yaparlar. Bu fiberler ortadan medial yöne doğru tol alip dentat nukleusu örterler. Orta serebellar pedinkül fiberleri üst ve alt taraftan dentat nukleusu sarmaktadırlar. Alt taraftaki fiberler inferior orta serebellar fiberleri olarak adlandırılırlar ve tonsilllerin superiorundan arka serebelluma ilerlerler. Bu fiberler major olarak pontineserebellar fiberleri oluşturmaktadırlar. Üst tarafta konumlanan fiberler orta serebellar üst fiberler olarak adlandırılırlar ve bu fiberlerin bir kısmı kontralateral olarak ilerlerken bazıları ipsilateral olarak ilerlemektedir. Orta serebellar pedinkül fiberleri dentat nukleus üzerinde kavis oluşturur ve nodülün arka kısmından kontralateral tarafa doğru ilerlemektedirler. Trigeminal sinir orta serebellar pedinkül tarafından superior ve inferiordan sarılmış halde ponsun anterior yüzeyin lateralinde bulunmaktadır. Genel olarak superiordan kortikoserebellar yollaklar inferiordan pontine serebellar yolaklar geçer **(Şekil 2)**.

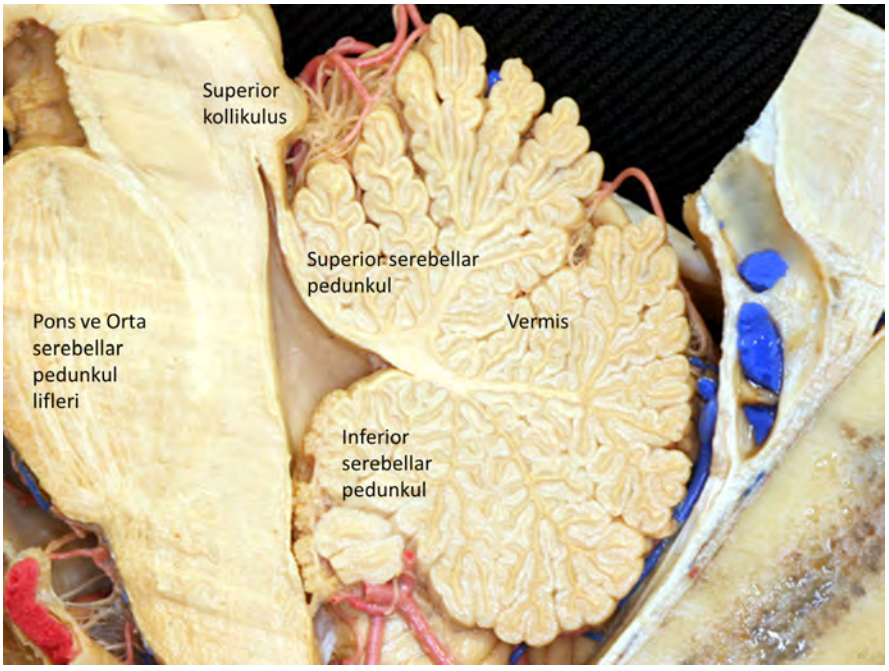


Şekil 2: Inferiordan telovelar bolgeden 4th ventrikülün lateral reses bölümünde inferior serebellar pedünkül izlenmekte. Inferior serebellar pedünkül superiorunda vestibular bölge lateralde dentate tüberkül görülmekte.

Inferior serebellar pedinkül

Alt serebellar pedinkül, serebelluma bir dizi fiber sistemi ileterek medulladan serebelluma doğru yukselmektedir. Alt serebellar pedinkül fiberleri serebelluma lateral ponsdan inmekte ve dorsal olarak dördüncü ventrikülün tabanından geçmektedirler. Dik doğrultuda dördüncü zemine inmekte ve dentat nukleusun ön ve üst sınırlarından geçmektedirler. Dentat nukleus alt serebellar pedinkül fiberlerinin arka tarafında konumlanmaktadır. Inferior serebellar pedinkül fiberleri nodül üzerinde serebellumun kontralateral tarafından geçer ancak bazı fiberler nodülün lateral sınırından ipsilateral bir rota izlemektedirler. Genellikle spinoserebellar, kuneoserebellar, olivoserebellar ve vestibuloserebellar hatları taşımaktadırlar.

Nodül ya da alt vermisin ön bölümü iki dentat nukleus arasında konumlanmaktadır. Yarım ay şeklindedir ve dış bükey sınırı serebellumun beyaz maddesinin devamı niteliğinde flokkulusun her iki tarafında genişlemektedir. Nodülün her iki tarafında da, ince bir beyaz madde katmanı yer almaktadır, bu nedenle de inferior medullar velum olarak nitelendirilir. Bu da yarım ay şeklindedir ve dış bükey sınırı serebellumun beyaz maddesinin devamı niteliğindedir. Inferior serebellar pedinkül fiberler, nodülün üst kısmından kontralateral tarafa geçerler ve bazı ipsilateral fiberler nodülün üst-lateral tarafından arka tarafa doğru ilerlerler. Alt medullar velumun dentat nukleusa lateral girintideki en yakın bölümüne dentat nukleus tüberansı adı verilir **(Şekil 3)**.



Şekil 3: Serebellum sagittal kesitte görünümü. Superiorda superior serebellar pedünkül inferiorda inferior serebellar pedünkül görülmekte. Superior serebellar pedünkülde superior kollikulus görülmekte.

Dorsal spinoserebellar fiberler serebellumun kontralateral yarımküresine doğru geçen alt serebellar pedinküllerin ana fiberleridir. Bu fiberlerin bir kısmı, lateral yönden medial yöne doğru ilerlerken dentat nukleusun ön yüzeyinden geçerken, diğer bir kısmı nodüle paralel, dördüncü ventrikül tavanına dorsal bir rota izler. Dorsal spinoserebellar fiberler, omuriliğin sınırında konumlanan bir trakt içinde ipsilateral olarak alçalırlar ve ipsilateral olarak son bulurlar. Alt serebellar pedinkül aynı zamanda olivoserebellar yolağı da taşımaktadır. Bu yolak ipsilateral ve kontralateral taraflarda serebellumun tüm bölümlerine dağılmaktadır. Kuneoserebellar trakt ipsilateral aksesuvar kuneat nukleusdan serebelluma fiberleri iletmektedir. Kuneoserebellar fiberler nödül üzerinden serebellumun yarım küresine ipsilateral olarak ilerlerler.

4. ventrikül tabanı, serebellar pedünkül ve lateral reses yerleşimli patolojilere üç ayrı cerrahi yaklaşım ile ulaşmak mümkündür. Bu yaklaşımlardan, transvermian yaklaşım, lateral reses ve foramen lushckaya ulaşan telovelar yaklaşım ve inferior ve kısmen orta serebellar pedünküllere ulaşan supratonsiller yaklaşımlardır. 4. ventrikül patolojileri için kullanılan en eski ve en yaygın cerrahi yaklaşım, serebellum suboksipital yüzeyi üzerinde inferior vermise dahil olan uvula ve piramidin üzerinden opere edildiği transvermian yaklaşımdır. Telovelar yaklaşımda median suboksipital yol ile serebellum ile medulla arasındaki serebellomedüller fissür kullanılarak, inferior vermis ile tonsil arasından 4. ventriküle ve lateralde foramen Luschkalara kadar ulaşılabilir. Supratonsiller yaklaşım ile benzer bölgelere tonsil ile biventral lobül arasındaki fissür disseke edilerek tonsil pedünkülü yolu ile 4. ventrikül tabanı görülmeden ulaşmak mümkündür.

Serebellar tonsiller: Aquaduktus serebri ve beyinsapı serebellum ulaşımı bloke eden en önemli yapı tonsillerdir. Serebellar tonsiller serebelluma superolateralde seyreden bir ak madde yolu olan tonsiller pedünkül aracılığı ile bağlanmıştır. Tonsiller bu açıdan superolaterale doğru retrakte edilebilir. Serebellar tonsillerin inferior ve inferomedial yüzeyleri, telovelar yaklaşım sırasında tonsil ile medulla oblangatanın posterior yüzeyi arasındaki bir yarık olan serebellomedüller fissür yolu ile disseke edilir. Serebellar tonsillerin serbest olan medial yüzeyine uvulotonsiller boşluk yolu ile ulaşılır. Aynı zamanda sekonder fissür olarak da bilinen tonsillobiventral fissür, lateralde tonsilin superior kısmını serebellar hemisferin inferiorunda yer alan biventral lobülden ayırır. Tonsillobiventral fissür medialde vermisin piramid ve uvulası arasında yer alır, ancak bu bölgede dar bir fissür olarak uzandığından ve kaudale doğru yönlendiğinden güçlükle tanımlanır. Lateralde ise tonsillobiventral fissür daha belirgin ve tanınır hale gelir, çünkü farklı anatomiye sahip iki bölgeyi ayırır. Fissürün üst tarafında yer alan biventral lobül serebellar hemisferin inferiordaki uzantısıdır ve foliaları alt tarafta yer alan tonsil foliasından farklılık gösterir. Serebellar tonsil foliaları dar bir açı yaparak kesişir ve tonsillobiventral fissüre doğru yönelirler. Serebellar tonsilleri superolateralde biventral lobüllere bağlayan tonsiller pedünkül tonsillobiventral fissürün derinliklerinde yerleşir. Stria medullarislerin hemen üzerinde orta hattın iki yanında bulunan fasial kollikusları fasial sinirlerin KS VI çevresinde kollikulusu oluşturur. Dördüncü ventrikül tavanı pons ve medullayı bir çadır şeklinde örter ve tavanın en üst noktası ya da apeksi olan fastigium ventrikül çatısının en yüksek ve geniş bölümü olup tavanı rostral ve kaudal kısımlara ayırır. Superior medüller velum korpus medüllarenin ince bir beyaz plaka şeklinde uzantısı olup, fastigiumdan rostralde akuadukta kadar devam eder ve lateralde superior ve inferior serebellar pedünküllerin iç yüzeyleri ile birleşir. Superior medüller velum, inferior ve superior serebellar pedünküller birlikte 4. ventrikül tavanının rostral kısmını ve lateral duvarlarını oluşturur. İnferior medüller velum, flokküloonodüler lobu oluşturan nodulus ve flokkulus arasındaki bağlantının membranöz bir kalıntısı olup, transparan ve ince bir araknoidal nöronal doku katmanıdır. İnferior medüller velum vermisin alt ve öndeki kısmı olan nodulusun medialinden ve üzerinden laterale geçerek flokkulusun pedinkülünü oluşturur. Bu ince ve transparan nöronal tabakanın lateral uzantısı nodulus ile flokkusları birleştiren dar bir köprü oluşturur. İnferior medüller velum kaudalde tela koroidea ile devamlılık gösterir. 4. ventrikül tavanının kaudal kısmını oluşturan inferior medüller velum içinde işlevsel herhangi bir nöral doku bulunmamaktadır. Rostralde yerleşmiş inferior medüller velumun kaudaldeki tela koroideaya yapıştığı hat olan telovelar bileşke, laterale doğru nodulustan herbir foramen Luschka'nın bulunduğu lateral resese uzanır. Serebellomedüller fissür 4. ventrikül tavanı inferior kısmı ile yakın ilşkide olan ve ventralde medullanın posterior yüzeyi, inferior medüller velum ve tela koroidea, dorsalde ise uvula, serebellar tonsiller ve biventral lobüller tarafından oluşturulan doğal bir çıklıktır. Serebellomedüller fissür lateral reses düzeyinde superiora doğru uzanır ve foramen Magendie aracılığı ile dördüncü ventrikülle ve tonsillerin superior yüzeyleri çevresinde sisterna magna ile devam eder; fissür foramen Luschka yoluyla serebellopontin fissür ile komşuluk eder. Lateral Reses: Romboid bir yapı olan 4. ventrikül tabanı rostral üçte iki bölümünde ponsa ve kaudal üçte bir bölümünde medulla oblongataya uzanır. Serebral aquaduktustan magendiye kadar olan kısım ventrikül tabanını oluşturur. Vestibüler nükleusların rostralinde yer alan stria medüllaris, inferior serebellar pedinküller boyunca orta hattan lateral resese doğru tranvers biçimde seyreder. Lateral reses ventrikül tavanı ve tabanının birleşimiyle

dar bir kese şeklinde oluşur ve foramen Luschka aracılığı ile serebellopontin açı sisternasına devam eder. Lateral resesin ventral duvarını kağıtsı bir nöral doku oluşturur. Lateral reses rostral kısmı serebellar pedünküllerin kaudal kenarı tarafından, kaudal kısmı ise orta hattan flokkulusa uzanan tela koroidea tarafından oluşturulur. Transvermian yaklaşım: 4. ventrikül ve orta hatta yakın serebellar pedünkül lezyonları için kullanılan en eski cerahi yaklaşım inferior vermis üzerinden yapılan yaklaşımdır. Vermis kısımlarından uvula, piramid, tuber ve folium patolojik alanın yerleştiği bölge ve boyutlarına bağlı olarak değişken bir şekilde insize edilebilir. Sıklıkla alt vermis insizyonu inferior kollikulus seviyesini aşmaz superior medullary velum seviyesinde medialde kalınır. Vermis insizyonu 4. ventriküle giriş sağlamak için daha derinde tela koroidea ve inferior medüller velumla birlikte vermisin ön parçası olan nodulusu da içermektedir. Derinde tela koroidea ve inferior medüller velum bir orta hat insizyonu ile açıldıktan sonra akuadukttan obekse kadar tüm 4. ventrikül tabanı (ortalama 4 cm.) cerrahi görüş alanına girer. Lateralde stria medüllaris düzeyinde cerrahi görüş açısı en üst düzeydedir. Superior medüller velum sagittal düzlemde çalışma açısını sınırlayan başlıca anatomik yapıdır. Transvermian yaklaşımda, bahsedilen vermis insizyonu ve cerrahi diseksiyon ile lateral resese ve lateralde foramen Luschka'ya ulaşmak mümkün değildir. Lateral resesin görülmesi için vermise ciddi bir rezeksiyon gerekmekte, foramen Luschka'nın bu yaklaşımda ortaya konması için ise buna ek olarak bir miktar tonsiller rezeksiyon gerekmektedir. Telovelar yaklaşım: Bu yaklaşımda serebellum suboksipital yüzeyi ortaya konduktan sonra her iki taraftaki uvulotonsiller boşluk ve serebellomedüller fissür cerrahi mikroskop altında açılır. Telovelar yaklaşımda 4. ventrikül tavanını açmak için kullanılan insizyon üç ayrı basamakta tamamlanır. İnsizyonun tela koroideayı açan ilk basamağı foramen Magendie'nin yakınlarında başlayıp, yukarıda tela ve inferior medüller velumun birleştiği telovelar bileşkeye kadar uzanır. Tela koroideyı açan insizyonun ilk bölümü ile 4. ventrikül tabanının büyük bölümü ortaya konabilir. İnsizyonun ikinci basamağında inferior medüller velum superiora doğru açılır ve aynı taraf superolateral resesi görülür. İnsizyonun ikinci basamağı tamamlandığında, 4. venrikül tabanı geniş olarak cerrahi görüş alanına girer. Bu şekilde sadece lateral resese değil, foramen Luschka'ya da erişim sağlanır. Telovelar yaklaşımda üç basamaklı insizyonun tamamlanması ile 4. ventrikül, serebellar pedünküller, lateral reses ve foramen Luschka'ya geniş bir cerrahi görüş açısı sağlanır. Supratonsiller Yaklaşım: 2006 yılında Lawton ve ark. tarafından tarif edilen supratonsiller yaklaşım inferior ve orta serebellar pedünküllere yöneliktir. Bu yaklaşımda serebellum suboksipital yüzeyi ortaya konduktan sonra tonsillobiventral fissür cerrahi mikroskop altında belirlenir ve araknoid adezyonlar temizlenir. Tonsillobiventral fissür diseksiyonu sırasında tonsil inferomediale dentate nukleusun uzantısı zarar görebilir. Tonsiler pedünkülü tonsillobiventral fissürün derinliklerinde ortaya konur ve pedünküle kortikal bir insizyon yapılarak inferior serebellar pedünküle ulaşılır.

KAYNAKLAR

1. Kempe LG: Operative Neurosurgery. Vol. 2, New York: Springer-Verlag, 1970, 1-13
2. Kempe LG: Operative neurosurgery. Vol. 2, New York: Springer-Verlag, 1970, 14-33
3. Dandy WE: The Brain, in Lewis D (ed): Practice of Surgery. Hagerstown, MD: WF Prior, 1966: 452-458
4. Carpenter MB, Sutin J: Human Neuroanatomy. 8 ed Baltimore: Williams & Wilkins, 1983
5. Carpenter MB: Core text of neuroanatomy. 4 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991
6. Yaşargil MG: Microneurosurgery. Vol 4B, New York: Thieme, 1996
7. Yaşargil MG: Microneurosurgery. Vol 3B, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1988
8. Yaşargil MG: Microneurosurgery: CNS tumors-surgical Anatomy, neuropathology, neuroradiology, neurophysiology, clinical considerations, operability, treatment options vol IVA, Stuttgart: Georg Thieme, 1994

80

Dorsal Longitudinal Fasikül

Buruç Erkan, Emir Darcan

Dorsal beyinsapı tegmentumunda bulunan bir ak madde yolu olan dorsal longitudinal faskülden tarihçe, yerleşim yeri, yakın ilişkili ve komşu yapılar, foksiyonu ve cerrahi girişimlerdeki önemi sırasıyla detaylı bir şekilde bahsedeceğiz.

Dorsal longitudinal fasikülün lifleri santral gri maddenin ventral ve ventrolateral bölümü boyunca uzanım gösterir. Ancak bu lif demeti, Kolliker'in 1896'de dorsal longitudinal fasikül olarak tanımladığı ve daha sonralarda medial longitudinal fasikül olarak adlandırılan lifler ile karıştırılmamalıdır.Von Kölliker'in dorsal longitudinal fasikül olarak tanımladığı fasiküle paralel, fakat onun ventralinde ve santral gri maddenin altında farklı bir lif demeti olduğunu dikkate alarak bu lifleri domuzlarda medial ve lateral gruplar olarak ayırmayı başaran Castaldi tarafından dorsal longitudinal fasikül olarak terminolojiye katılmıştır. Marburg da dorsal longitudinal fasikülün sınırlarının serebral akuaduktun ve 4. ventkilünün ventrali veya ventrolaterali olması gerektiğini belirtmiştir. Ramon Cajal'ın bu lif demetinin orijinini sorgulamasına rağmen Schütz, 1891'de dorsal longitudinal fasikülün ponsun rostralinde kalan merkezle ilişkisini daha önceden tanımlamıştır.[1]

Mezenzensefalon 3 bölüme ayrılır, bunlar tektum, tegmentum ve substansiya nigra ile ayrılan serebral pediküllerdir. Periakuaduktal gri madde akuaduktun etrafını sarar ve mezansefalonun 4. bölümü olarak da belirtilir. Periakuaduktal gri madde rostralde hipotalamusun gri maddesiyle birlikte devamlılık gösterirken kaudalde 4. ventrikülün tabanına uzanır. Periakuaduktal gri madde yaygın bir lif sistemi içerir. Bu lif sisteminde longitudunal olarak ilerleyen aksonlar dorsal longitudinal fasikül ve medial forebrain bundle (medial önbeyin demeti) olarak 2 gevşek fiber sistemi olarak kümeleşme eğilimindedirler. Medial forebrain bundle diensefelon ile beyinsapı arasında önemli inen ve çıkan yolları barındıran bir lif demetidir. Dorsal longitudinal fasikül veya periventriküler fiber sistemi, ince inen ve çıkan liflerden oluşan birleşik bir sistem olması yönünden medial forebrain bundle ile büyük benzerlik gösteren bir sistemdir.[2]

Dorsal longitudinal fasikül paramedian bir lif demetidir. Bu lif demeti telensefalonun rostral, mesensefalonun kaudal kısımları ve rombensefalonun arasında bulunur. Dorsal longitudinal fasikül hipotalamusun posterior bölümünden başlayıp ardından nukleus ruberin dorsalinden dönerek serebral aquaduktun ventrolateralinde mezensefalonum tegmentum bölgesine yol boyunca periventiküler olarak seyrederek ulaşır. Pons ve medullada medial longitudinal fasikülün dorsalateralinde, santral tegmental traktın dorsomedialinde ve 4. ventrikülün ventralinde bulunur. Rostralde lifleri periventriküler hipotalamik sistemle birleşik hale gelir.[3,4,11]

Dorsal longitudinal fasikül hipotalamusu nukleus soliterusa ve ilgili otonomik merkezlere bağlayan inen ve çıkan liflere ek olarak uzun, kompleks bir lif sistemidir ve bu sistem daha kısa olan bağlantıları da içerir. Bu liflerin çoğu periakuaduktal gri madde ve nukleus parabrakialiste sinaptik kesintiye uğrar.[5,6,7]

Dorsal longitudinal fasikül viseral motor ve sensorial sinyalleri taşıyan inen ve çıkan lifleri bulundurur. Dorsal longitudinal fasikülün inen bölümü hipotalamustan başlar, sonrasında 4. ventrikülün tabanı boyunca periakuaduktal gri cevhere doğru uzanır. Bu lifler spinal kordun içine doğru pregangliyonik otonomik nöronlarla sinaps yaptıkları yere ilerlerler. Çıkan liflerin başlangıcı retiküler formasyonun çekirdekleridir. Bu lifler hipotalamusun üzerinde sinaps yaparlar ve beyine viseral bilgi taşır. Dorsal longitudinal fasiküldeki beyinsapı afferentleri, parabrakial alandan gelen, medulladaki nukleus traktus soliterusdan hipotalamusa tat ve genel viseral duyu uyaranlarını ileten lifleri içerir. Aynı zamanda bu afferentler hipotalamusun posterior ve periventiküler çekirdeklerine dağılır.[8]

Dorsal longitudinal fasiküldeki hipotalamik eferent lifler paraventriküler nükleus, supraoptik nükleus ve periventriküler nükleustan çıkıp bir çok bölgeye bilgi taşır. Bunlar, ağrı modülasyonunda görev alan ortabeyinin santral gri maddesi, kalp hızı, kan basıncı ve solunum için olan medüller otonomik merkezler, ventral tegmental bölüm, torakalomber pregangliyonik sempatik nöronlar, lumbosakral preganglionik parasempatik nöronlar ve beyinsapı parasempatik nükleusudur (vagusun dorsal motor nükleusu ve salivator nükleus).[12]

Dışarından gelen tehlike arz eden uyaranlara karşı limbik sistemin davranışsal ve otonomik olmak üzere iki çeşit tepkisi olur. Otonomik olarak pupiller genişler, tüyler dikleşir, kalp hızı artar, kan basıncı yükselir. Bu otonomik cevabın oluşturulmasından hipotalamustan mesansafalik gri maddeye uzanan bağlantılardaki elektriksel uyarılar sorumludur. Bu yüzden tüm bunlara hipotalamik bir savunma kompleksi diyebiliriz. Hipotalamik savunma kompleksi oluşturan hücre grupları dorsal longitudinal fasikül'den geçerek periakuduktal gri maddeye ulaşır.[8,9,10]

Dorsal longitudinal fasikülün anatomik önemine cerrahi perspektiften bakıldığında mezensefalik tegmentuma yapılan suprakolikuler yaklaşım serebral akuaduktun ön yüzünde bulunan dorsal longitudinal fasikül tarafından sınırlanır. Yine suprakoliküler yaklaşıma benzer biçimde infrakoliküler yaklaşımın güvenli sınırlarının anteriorunda, ayrıca suprafasial yaklaşımın güvenli sınırlarının lateralinde dorsal longitudinal fasikül bulunur. Ponsun dorsaline yapılan cerrahi yaklaşımlarından biri olan Suprafasial yaklaşımın lateral sınırında yine dorsal longitudinal fasikül bulunur.[3,4]

KAYNAKLAR

1. Elizabeth L. Thompson The dorsal longitudinal fasciculus in Didelphis virginiana April 1942 10.1002
2- Schütz H (1891) Anatomische Untersuchungen über den Faserverlauf im centralen Hohlengrau und den Nervenfaserschwund in denselben bei der progressiven Paralyse der Irren. Arch Psychiat u Nervenkrankh 22:527-587
3- Recalde RJ, Figueiredo EG, de Oliveira E.Microsurgical anatomy of the safe entry zones on the anterolateral brainstem related to surgical approaches to cavernous malformations. Neurosurgery. 2008 Mar;62(3 Suppl 1):9-15; discussion 15-7. doi: 10.1227/01.neu.0000317368.69523.40.
4- Antonio Meola, Fang-Cheng Yeh,, Wendy Fellows-Mayle, Jared Weed Juan C. Fernandez-Miranda, Human Connectome-Based Tractographic Atlas of the Brainstem Connections and Surgical Approaches Neurosurgery 0:1-18, 2016 DOI:10.1227/NEU.0000000000001224
5- Fulwiler CE, Saper CB (1984) Subnuclear organizationof the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. Brain Res Rev 7:229-259
6- Ricardo JA, Koh ET (1978) Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus and the amygdala, and other forebrain structures in the rat. Brain Res 153:1-26
7- Veening J, Buma P, Ter Horst GJ et al (1991) Hypothalamic projections to the PAG in the rat: topographical, immuno-electronmicroscopical and functional aspects. In: Depaulis A, Bandler R (eds) The midbrain periaqueductal gray matter. Plenum, New York, pp 387-415
8- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The human central nervous system. Berlin: Springer Verlag, 2008.
9- Lowell T. Crow, Subcommissural Organ, Lateral Hypothalamus, and Dorsal Longitudinal Fasciculus in Water and Salt Metabolism, Western Washington State College, Bellingham, Washington
10- Giancarlo Carli, Alberto Malliai&, And Alberto Zanchetti, Midbrain Course of Descending Pathways Mediating Sham Rage Behavior, October 25, 1962
11- Wolf, G. AND DICLARA, L. V. (1971) A third ascending hypothalamo-petal pathway. Exp. Neurol., 33, 69-77
12- Kiernan JA. (2005). Barr's The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint, 8th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 0-7817-5154-3.

81

Medulla Spinalis Bağlantı Yolları

Gülgün Şengül

Omuriliğin bağlantıları yaygın olarak deney hayvanlarında, çoğunlukla sıçan, kedi ve maymunda çalışılmaktadır. Bu çalışmalar elektrofizyolojik ve retograd işaretleme yöntemine ve Wallerian dejenerasyon tekniğine dayalı, spinal yolaklara geniş bilgi sağlayan basit tekniklerdir. İnsanda bilgiler oldukça sınırlıdır, çoğunlukla çıkan liflerin dejenerasyonu ya da omurilik hücrelerinde retrograd değişiklerle sonuçlanan cerrahi müdahaleler ya da travmatik ve inflamatuar lezyonlarla lokalize olmuş hastalardan alınan verilere dayalıdır. Diffüzyon tensor traktografisinin son gelişmeleri klinisyenler için önemli ve yararlı bilgi sağlar ve üç boyutu nöral alanların lokalizasyonuna ve görüntülenmesine izin verir. Bu bilgi klinik sonuçları görmek için bir nöral alandaki durumu inceleme, ya da beyin hasarlı hastalar için bilimsel yönetim stratejisi sağlanmasına izin verir (Hong vd., 2010). Bu bölümde insan omuriliğinde propriospinal, çıkan ve inen yolaklar anlatılacaktır.

Omuriliğin primer afferent projeksiyonları

Primer afferent lifler omurikten dorsal köklere doğru girer. Her dorsal kök dorsal kök giriş bölgesi olarak isimlendirilmiş bir çizgide düzenlenmiş kökler serisi tarafından omuriliğin sulcus dorsolateralisine bağlanmıştır. İnsanlarda 31 dorsal kök çifti bulunur. C1 spinal sinirin dorsal kökü oldukça küçüktür ve bazen yoktur. Dorsal kökler ventral köklere göre daha geniştir ve daha ince ve daha fazla sayıda lif içerir. Dorsal kök sayısı C3-T1'de 6.7-8.7 arasındadır ve dorsal kök giriş bölgesi uzunlukları C7'de 10.7 mm, C4'de 12.7 mm'dir (Alleyne vd., 1998). Yetişkin insanda dorsal köklerde her iki tarafta tahmini 2-2.5 milyon afferent lif bulunmaktadır (Schoenen ve Grant, 2004). Kutanöz (deriyle ilgili), eklemlerden gelen ve visseral afferentler miyelinli Aα/β, Aδ lifleri ve miyelinsiz C liflerinden oluşur. Kaslardan gelen afferent lifler miyelinli (Grup I, II, III lifleri) ve miyelinsiz (Grup IV lifleri) olabilir. Dorsal köklerde hiç afferent lif yoktur.

Hayvan çalışmalarında nöronal işaretleyicilerin kullanımı, özellikle HRP, omuriliğin primer afferent liflerinin terminizasyonunu açığa çıkarmıştır. İnce, miyelinsiz liflerin omuriliğin dorsal köklerinin lateral kısmına ulaşıp, fasciculus dorsolateralis ile arka boynuza girer (Lissauer tractusu) ve arka

boynuzun yüzeyel laminalarında (lamina 1-2) sonlanır. İnce, miyelinli lifler omuriliğin dorsal köklerin medial kısmına girer ve ön ve arka boynuzun derin kısımlarına projekte olurlar **(Şekil 1).** Arka boynuz nöronlarında primer afferentlerin sonlanması, medialde kolun distal kısmı ve lateralde proksimal kısmı olmak üzere somatotopik bir organizasyondadır (Molander ve Grant, 1985; 1987).

Primer afferentler dorsal kök ganglionu (DRG, spinal ganglion) hücrelerinin merkezi uzantılarıdır. Yetişin insanda, DRG'lerin konumu C1 ve C2 için atlas ve aksisin arcus vertebralisleri ve canalis vertebralis içindeki S2-Co1 dışındaki segmentler için foramen intervertebralelerin içindedir. C1'de DRG, dorsal kökleri gibi bulunmayabilir. C2'de DRG proksimal bir şekilde yerleşmiştir ve foramen uzunluğunun çoğunu kaplar (Lu ve Ebraheim, 1998). İnsan lumbar DRG'lerin büyüklüğü kademeli olarak L1 den L5'e artar; genişlik (3.7 mm'den 5.9 mm'ye, uzunluk 4.3'den 9.4 mm'ye ve yüksekliği 4.3'den 8.3 mm'ye çıkar (Hasegawa vd., 1996). Çift ganglionlar (biganglialar) sıklıkla L3 ve L4'de gözlenir (Shen vd., 2006). Yaklaşık S1'in %55-60 ve S2'nin %15-50'si foramen intervertebraleler arasındadır, S3-S4 ve coccygeal DRG'leri vertebral kanal içinde kalır. S1'de DRG diğer sakral ganglionlardan daha geniştir (Ebraheim ve Lu, 1998).

DRG nöronları gebeliğin 7. ayında crista neuralisden gelişir (Kato ve Takashima, 1994). Ganglion hücreleri pseudo-unipolar nöronlardır ve çıkan tek bir akson bir merkezi ve bir de periferik uzantı verir. Periferik kısım DRG hücrelerine duyusal bilgiyi iletir. Merkezi kısım dorsal kökler aracılığı ile omuriliğe bağlanır.

Propriospinal yollar

Propriospinal yollar spinal gri madde içinde sonlanan ve başlayan spinal internöronların aksonlarından oluşur Dorsal afferent liflerin bir kısmı motor nöronlar ve spinal internöronlar ile monosinaptik bağlantılar kurar. Spinal inter nöronlar çıkan ya da gri maddeye tekrar girebilenden daha fazla diğer kısıma geçen beyaz madde arasındaki değişen uzaklık için çıkan ya da aynı segmentteki motor nöronlara karşı aksonlarını yollar. Bu aksonlar propriospinal liflerleri oluşturur (fasciculi proprii). Bu propriospinal lifler çoğunlukla gri madde kenarlıdır ve beyaz maddenin geniş bir miktarını oluşturur.

Omuriliğin proprioseptif yolları omurilik gri cevherinin hemen yüzeyelinde bulunurlar; bir kısmı kısadır ve birkaç segment boyunca uzanır. Ayrıca omuriliğin uzunluğu boyunda uzatılabiliir olan uzun propriospinal lifler vardır (Nathan vd., 1996). Yüzme veya sürünme gibi işlevler sırasında üst ve alt ekstremitelerin koordineli hareketleri, uzun propriospinal yolların varlığını ile olur (Dietz, 2002; Wannier vd., 2001). Propriospinal projeksiyonların basit motor görevlerde işlev gördüğü kabul edilirken, kortikospinal projeksiyonlar daha ince ve yetenekli bir motor kontrol gerçekleştirir. Torakal propriospinal nöronlar, bulbusdan interkostal ve abdominal motonöronlara inen solunum yollarının modülasyonunda rol alırlar (Conta ve Stelzner, 2004).

Propriospinal yol, hayvanlarda da koordineli ara kol hareketleri gerçekleştirmede önemli bir role sahiptir (Cazalets ve Bertrand, 2000). Propriospinal lifler omuriliğin tüm funiculuslarında bulunur. En kısa lifler gri cevherin yakınında bulunurken daha uzun lifler daha periferik yerleşmiştir. Fasciculus anterolateralis içindeki propriospinal lifler lamina 7 orta ve medial kısımlarında ve ventromedial motor nöronlarda (proksimal ekstremite ve omuz kasları) son bulur. Fasciculus dorsolateralis içindeki projeksiyonlar ara gri cevher nöronlarına ve dorsolateral motor nöronlara (el ve ayak kasları) projekte olurlar.

Nathan ve Smith'e (1959) göre, propriospinal lifler anterior, lateral ve posterior propriospinal demetler (fasciculi proprii), dorsolateral fasikuler tractus, interfasikuler tractus, cornucommissural tractus ve septomarginal tractus olarak sınıflandırılır. Anterior demeti omurilik boyunca bulunur ve kısa veya uzun mesafelerde uzanan ve ön boynuzun ventromedial kısmında son bulan ince (3 μm'den az) lifler içerir. Lateral demet omurilik boyunca lateral funikulusta bulunur. Dorsal funikulusta yer alan posterior demet ise kısa ve küçük, miyelinli (0.5-2 μm) ve miyelinsiz lifler içerir.

Dorsolateral fasikulus, aynı zamanda Lissauer'in alanı olarak da adlandırılır, arka boynuzun dorsolateral kenarı ile omuriliğin yüzeyi arasındaki beyaz cevherde uzunlamasına ilerleyen liflerden

oluşan küçük bir demettir. Omurilik boyunca bulunur; ancak çoğunlukla üst servikal segmentlerde gelişir. Dorsolateral fasikulus, primer afferentlerden ve arka boynuz nöronlarının bazı aksonlarından gelen ince miyelinli Aδ ve miyelinsiz C liflerini içerir. Bu liflerin çoğu substantia gelatinosaya orijinleri seviyesinde veya onlara yakın bir noktaya girer, yalnızca birkaçı birkaç segment için yükselir veya iner.

Diğer propriospinal servikalde intersegmental (ara segmental) yollar, torakalde septomarginal fasikulus (Flechsig'in oval bölgesi) ve sakral segmentlerdeki kornu komissural tractus (Philippe-Gombault üçgeni) ve interfasikuler tractus (Schultz'un virgule demeti) adını alır. Interfasikuler yol, fasciculus cuneatus ve omuriliğin posterior periferindeki septomarginal fasikulus arasında bulunan virgül biçiminde bir demettir. Lumbar segmentlerde en iyi gelişen cornucommissural tractus üçgen şeklindedir. Bu dorsal intersegmental yollar intersegmental iletişim sağlar ve intersegmental refleksler ile ilişkilidir.

Omuriliğin çıkan yolları

Çıkan omurga projeksiyonları ya dorsal kök ganglion nöronlarından ya da gri cevherin intrinsik nöronlarından kaynaklanır. Bu projeksiyonlar, beyaz cevherin dorsal ve ventrolateral funikuluslarında yerleşirler. Arka kök ganglion nöronlarının aksonları doğrudan aynı tarafın funiculus dorsalisine geçer ve çıkan ve inen dallara ayrılır. Çıkan liflerin çoğu kısadır ve dorsal fasciculusların giriş yerlerini iki veya üç segment içinde bırakır. Bu liflerin bir kısmı dorsal nucleusun nöronlarına (Clarke sütununa) projekte olur ve buradan da dorsal spinoserebellar yol başlar. Diğer projeksiyonlar arka boynuzun dorsal fasciculuslardaki nöronları içeren postsinaptik dorsal fasciculus yolunu oluştururlar. Dorsal kök ganglion aksonlarının dan yükselen lifler dorsal fasciculus çekirdeğinde (nucleus gracilis ve nucleus cuneatus sonlanır ve direkt dorsal fasciculus yolunu oluştururlar. Omuriliğin çıkan yollarеı dokunma, ağrı, termal duyu ve kinestezi de dahil olmak üzere somatik ve visseral uyaranları iletir.

Dorsal funiculusun çıkan spinal projeksiyonları (fasciculus dorsalis yolları)

Dorsal funikulusta (fasciculus dorsalis) çıkan spinal projeksiyonların, bazıları direkt olarak dorsal fasciculus çekirdeğine projeksiyon yapan primer afferent liflerin dallarından ve gri maddenin duyusal nöronlarının aksonlarından oluşur. Bunlar sırasıyla doğrudan dorsal fasciculus yolunu (fasciculus gracilis ve cuneatus) ve postsinaptik dorsal fasciculus yolunu oluştururlar.

Fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus

Direkt dorsal fasciculus yolu iki büyük çıkan yolu, fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus, içerir. Bunlar dorsal funikulusta bulunur ve septum intermedius posterior ile ayrılırlar. Fasciculus gracilis (Goll demeti) omuriliğin tüm uzunluğu boyunca bulunur ve alt gövdenin ve ekstremitelerin, T6 omurilik segmentinin altındaki afferentlerini içerir. Fasciculus cuneatus (Burdach demeti) üst torakal ve servikal (C1 ile T6) omurilik segmentlerindeki lateral olarak yerleşmiş olup üst gövde ve ekstremitelerden gelen afferentleri içerir.

Fasciculus gracilis ve cuneatus ipsilateral olarak çıkan ve sırasıyla gracile ve kuneate çekirdeklerinin nöronları üzerindeki sinapsla son bulan ağır miyelinli lifler içerir. Bu lifler, dorsal köklerin omuriliğine giren dorsal kök ganglion nöronlarının merkezi süreçlerinden gelir. Lifler yükselirken, ardışık dorsal köklerin aksonları ile birleştirilirler. Koksigeal l ve alt sakral bölgeye giren lifler daha üst seviyelere giren liflerin eklenmesiyle mediale kaydırılır. Fasciculus gracilisin belirli bir derecede segmental laminasyonu mevcut olmakla birlikte, farklı segmentlerden gelen geniş bir örtüşmüş lifler gösterilmiştir. Fasciculus gracilisin fasciculus cuneatusun lifleri ile örtüşmediği ya da minimal örtüştüğü görülmektedir (Smith ve Deacon, 1984). Bu somatotopik organizasyon dorsal fasciculus çekirdeklerinde de devam eder.

Nucleus gracilis ve cuneatus orta hattı geçerek lemniscus medialise yükselen ve thalamusun ventroposterolateral çekirdeğinde son bulan fibrae arcuata internae başlar. Böylece, dorsal fasciculus yolları ve beyinsapındaki medial lemniscus birlikte dorsal fasciculus-medial lemniscus yolunu oluşturur.

Dorsal fasciculus-medial lemniscus yolu vücudun ipsilateral tarafından gelen proprioseptif, dokunsal ve titreşimli bilgileri (pozisyon duyusu ve kinestezi) iletir. Ayrıca, fasciculus cuneatus daha az

rafine kavrama biçimlerinden (örneğin, güç kavrama) daha hassas tutuş için daha önemlidir (Glendinning vd.,1992).

Postsinaptik dorsal fasciculus yolu

Visseral nosiseptif uyarıların iletilmesinde spinotalamik yolun sorumlu olduğu ile ilgili daha önceki bilgilerin tersine, bugün postsinaptik dorsal fasciculus yolu visseral ağrı için en önemli afferent yol olarak kabul edilmektedir. Bu durum sınırlı orta hat miyelotomisi ile torasik seviyelerde dorsal fasciculusların transeksiyonu ile visseral organlarda kansere yakalanmış hastalarda analjezik gereksiniminde azalma olduğunu gösteren klinik çalışmalarla ortaya çıkmıştır (Becker vd., 1999; Hirshberg vd., 1996; Kim ve Kwon, 2000; Nauta vd., 1997; Nauta vd., 2000)

Dorsal fasciculus çekirdeklerinden (nucleus gracilis ve cuneatus) gelen aksonlar, lemniscus medialisi oluşturur ve kontralateral thalamusa bilgi aktarır. Direkt dorsal fasciculus yolunda olduğu gibi, postsinaptik dorsal fasciculus yolunda bir somatotopik organizasyon vardır (Giesler vd., 1984). Pelvik visseral organlardan bilgi aktaran nöronların aksonları, orta (medial) çizginin yakınında dorsal fasciculusdan geçerken, torasik ve karın organlarından gelen aksonlar, fasciculus gracilis ve cuneatus arasında ilerlemektedir (Willis, 2007).

Ventrolateral funiculusta çıkan spinal projeksiyonlar

Omuriliğin ventrolateral funikulusu spinotalamik, spinoserviko-talamik, spinoretikuler, spinomesensefalik (spinotektal dahil), spinoolivaris, spinoparabrakial, spinohipotalamik ve spinoserebellar yolları içerir. Genel olarak, ventrolateral funikulusun lifleri supraspinal seviyelere nosiseptif, termal, ayırt edici olmayan dokunma ve basınç bilgilerini iletir. Bunlar omurilikte ve beyinsapında konumlarını korurlar.

Ventrolateral funikulusta temelde nosiseptif yollar yükselir. Bunların en önemlileri ağrının duyusal-diskriminatif işlenmesine katkıda bulunan spinotalamik yol ve ağrının motivasyonel-affektif yönlerinde yer alan spinomesensefalik ve spinoretikuler yollardır. Diğer nosiseptif yollar, ventrolateral funikulusta spinoservikotalamik yol ve dorsal funikulusun postsinaptik dorsal fasciculus yollarıdır (Willis, 1985). Medial thalamusa omurilik bağlantıları hipothalamus ve diğer limbik sistem yapılar, spinoretikuler, spinoamigdalar ve spinohipotalamalik bölgeler aracılığıyla oluşur. Bu bölgeler bazen topluca 'spino-limbik bölge' olarak adlandırılır ve ağrının endokrin, otonomik ve motivasyonel-duygusal yönlerine katılırlar.

Spinoretikuler, spinomesensefalik ve spinohipotalamik yollar ayrıca somatik motor, otonomik ve endokrin yanıtlar gibi uyarılma ve dikkat, motivasyonel-affektif davranışlarla da ilgilidir. Somatosensor ayrımcılık dorsal fasciculus-medial lemniscus sistemine (postsinaptik dorsal fasciculus yolu dahil), spinoservikotalamik yola ve spinotalamik yola bağlıdır (Willis, 2007).

Tractus spinothalamicus

Spinotalamik yol ağrı, sıcaklık, non-diskriminatif (kaba) dokunma ve basınç bilgisini thalamusun somatosensorial bölgesine iletir. Ventral (anterior, paleospinotalamik) ve lateral (neospinotalamik) bir bölgeden oluşur. Spinomezensefalik, spinoretikuler, retikulospinal ve spinohipotalamik yollar ile birbirine karışan omurilikteki ventral ve lateral spinotalamik yollar ayrı ayrı yükselir. Beyinsapında, lemniscus spinalisi oluşturmak üzere birleşirler.

Ventral spinotalamik yol, vestibulospinal yoldan dorsal ventral funikulusda bulunur ve kaba dokunma ve basınç hissini iletir. Lateral spinotalamik yol uzantısı ventral spinoserebellar yoldan lateral medial funikulusunun ventral kısmında yer alır ve ağrı ve sıcaklığı iletir. Ağrı duyusunu taşıyan lifler sıcaklık duyumunu taşıyanlardan daha ventralde bulunur (Friehs vd., 1995). Anterolateral kordotomi, geçen yüzyılın başlarından beri kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (Spiller ve Martin 1912). Bu lezyon, omuriliğin ön beyine gelen nosiseptif bilgiyi taşıyan ana yolu olan spinotalamik bölgeyi keserek analjezi (ağrının kesilmesini) sağlar (bkz. (Albe-Fessard vd., 1985). Ventral spinotalamik yol lamina 1, 4-5, 7 ve 8. ve 10'daki hücrelerden başlar (Apkarian ve Hodge, 1989b). Spinotalamik yol nöronlarının çoğunluğu kontralateral olarak bulunur (Burstein vd., 1990b).

Lateral spinotalamik yol ağırlıklı olarak lamina 1, 2-3 ve 4-6'dan (Apkarian ve Hodge, 1989b) başlar ve thalamusun ventral posterolateral çekirdeğine ulaşır (Martin vd., 1990, Ralston ve Ralston, 1992). Lateral spinotalamik yol esas olarak ağrılı mekanik ve termal kutanöz uyaranları taşır.

Ventral ve lateral spinotalamik yol aksonları büyük, kalın ve öncelikli olarak periferde bulunur. Oysa, dorsal spinotalamik yol aksonları ince bir çapta ve periferik ve derin beyaz cevherde eşit olarak dağılmıştır (Stevens vd., 1991). Ventirolateral funikulusa ulaşmak için bunlar omuriliğin ventral commissura albisinde çaprazlaşır. Lateral spinotalamik yolun aksonları, omuriliğin aynı segmenti içinden geçerken, anterior spinotalamik yolun aksonları karşı tarafa geçmeden önce bir veya daha fazla segment üzerinden yükselebilir. Yollar ayrıca çaprazlaşmamış lifler (yaklaşık %10) taşırlar. Spinotalamik sistem içinde aksonların somatotopik düzenlenmesi vardır. En kaudal segmentin lifleri lateral kısmı işgal eder; daha kranial segmentleri spinotalamik yolun medial kısmına işgal eder. Ventral spinotalamik yol, posterolateral kısımdan pontin tegmentumundaki medial lemniscusa ve mesensefalik tegmentumun posterolateral kısmına geçer (Hong vd., 2010). Lateral spinotalamik yol spinal lemniscus olarak devam eder. Spinotalamik yollar çoğunlukla ventral posterolateral çekirdeğin, ventral posteromedial çekirdeğin, intralaminar çekirdeğin central lateral çekirdeğindeki ve thalamusun posterior nucleus grubunda sona erer. Ventral posterolateral ve posteromedial çekirdeklerde hem nosiseptif ve hem termoreseptif spesifik nöronlar vardır (Blomqvist vd., 2000). Thalamusun central lateral çekirdeğine spinotalamik yol projeksiyonları, ağrıya yönelik motivasyonel-affektif yanıtlarda rol oynar. Lateral thalamus (ventrobazal kompleks) projeksiyonu, ağrının duyusal-ayırt edici yönleriyle ilgilidir.

Spinotalamik sistem kontralateral hemisferde insular korteks, primer ve sekonder somatosensoriel korteks ve sulcus cingulideki çeşitli kortikal alanlar gibi birden fazla kortikal bölgeye ulaşır. Diffüzyon tensorütraktografisini kullanarak, Hong vd. (2010) insan beynindeki spinotalamik yolun ve ilgili talamokortikal liflerin thalamusun ventral posterolateral çekirdeği bağlantısını göstermiştir. Primer somatosensorial kortekste sonlanmadan önce aksonlar için internal kapsülün posterior kısmı ve corona radiatanın posterior kısmından geçerler.

Spinoservico-talamik yol

Spinoserviko-talamik yol thalamus için hafif kutanöz ve zehirli uyaranlar ileten başka bir yoldur. Spinoservikal ve servikotalamik yollardan oluşur. Hayvan çalışmalarıyla spinoservikal yol nöronlarının çoğunlukla lamina 4'te lokalize olduğunu ve aynı zamanda omuriliğin segmetlerin lamina 1-3 ve 5'deki, çoğunlukla servikal genişlemede lokalize oldukları gösterilmiştir (Baker ve Giesler, 1984; Brown vd., 1980; Bryan vd., 1974; Craig ve Tapper, 1978). Bu nöronların aksonları, ipsilateral lateral funikulusun dorsolateral kısmında yükselir ve nucleus cervicalis lateralisde sinaps yapan spinoservikal yolu oluşturur. Nucleus cervicalis lateralis (LatC), C1-C4 segmentlerinde arka boynuzun yan tarafında lateral funikulus içinde bulunur. Nucleus cervicalis lateralis nöronlarının aksonları, üst servikal omuriliğin commisura albi anteriorunda çaprazlaşır ve kontralateral thalamusa ulaşmak için medial lemniscusa yükselir. Servikotalamik yol adı verilen bu projeksiyon kontralateral ventroposterolateral çekirdeğin ve posterior thalamik çekirdeğin medial kısmında son bulur (Berkley vd., 1980; Boivie, 1980).

Spinoservikal yol nöronları, başta kutanöz reseptörlerden olmak üzere çeşitli duyu uyaranlarına cevap verir. Spinoservikal yol nöronlarının çoğunluğu, ağrılı mekanik uyarılma ve ısı ile uyarılır (Brown vd., 1989; Cervero vd., 1977). Birçok spinoservikal yol nöronları da ağrılı kas uyarımına cevap verir (Hamann vd., 1978). Dolayısıyla, spinoservikal yol nosiseptif iletim için potansiyel bir yol olarak hizmet edebilir.

Dorsal fasciculus çekirdeğine spinoservikal kollateraller ve dorsal fasciculus çekirdeğinden nucleus cervicalis lateralise projeksiyonlar gösterilmiştir (Craig, 1978). Spinoservikal yol nöronları, tonik inen engelleyici kontrol altındadır ve periaqueduktal gri cevher, raphe magnus dahil olmak üzere bazı beyinsapı bölgelerinin elektriksel uyarımı ile inhibe edilebilir (Dostrovsky, 1984).

Tractus spinoreticularis

Spinoretikuler yol esas olarak kontralateral laminalar 7-8'de, lamina 5'in lateral retikuler bölümünde bulunan nöronlardan kaynaklanır. Lamina 1, 10 ve lateral spinal nucleusun içinde daha seyrek olarak bulunurlar. Aksonları miyelinlidir ve çoğunluk ventrolateral funikulusta spinotalamik liflerle karışan orta hat boyunca çıkar. Bazı spinoletiküler yol aksonları, spinotalamik yol nöronlarının kollateral dallarıdır. Hayvan çalışmaları, spinoretikuler yolun beyinsapının retikuler oluşumunun birkaç çekirdeğinde sona erdiğini göstermiştir. Bunlara lateral, dorsal ve gigantoselüler retikuler çekirdekler, oral ve kaudal pontin retikuler çekirdekler, dorsal ve lateral paragigantosellularis çekirdeği, raphe magnus çekirdeği ve central retikuler çekirdek dahildir. Bu alan için somatotopik bir organizasyon bildirilmemiştir (Kayalıoğlu, 2009).

Spinoretikuler yol, ağrının motivasyonel-affektif yönlerinin yanı sıra, ağrıya karşı motor ve nörovejetatif cevapların inen modülasyonun kontrolünü yapar (Milan 1999). Spinoretikuler yol nöronları, nucleus raphe magnus ve bulbar retikuler formasyondan kaynaklanan inen inhibitör kontrolün etkisi altındadır (Menetrey vd., 1980).

Tractus spino-olivaris

Spino-olivaris hayvanlarda omurilik boyunca anterior ve lateral funküllerin kavşağında bulunan çapraz bir yol olarak tanımlanmıştır. Nucleus olivarius principalis ve nucleus olivarius inferior kompleksinin medial ve dorsal aksesuar çekirdeklerinde son bulur. Buradan tırmanan lifler, serebellar kortekste yer alan Purkinje hücrelerinde son bulur (Matsushita ve Ikeda, 1970). Aksonlar pedunculus cerebeallaris inferir vasıtasıyla serebellum içine girer (Iwata ve Hirano, 1978).

Hayvanlarda hücrelerin orjini nucleus propriusun medial kısmında ve central cervical nucleusda bulunur. Bu nöronların aksonları çaprazlaşır, nucleus olivaris accessoriusa ulaşmak için kontralateral ventral funikulusta yükselir (Kayalıoğlu, 2009). Dorsal funikulusta çıkan yol ve kontralateral nucleus olivaris inferiora projekte olur (Molinari vd., 1996). Tr. spino-olivaris bedenin ve ekstremitelerin hareketinin kontrolü için kas ve eklemlerin proprioseptörlerinden gelen bilgileri taşır.

Spinomezencephalik tractuslar

Spinomezensefalik yollar omurilikten mesencephalona birkaç projeksiyon içerir. Bunlar periakueduktal gri cevher, interkolliküler nucleus, colliculus superiorun derin katmanları, Darkschewitsch'in çekirdeği, ön ve arka pretektal çekirdekler, nucleus ruber, Edinger-Westphal çekirdeği ve Cajal'ın interstitial nucleusuni kapsar (Willis, 2007). Spinomezensefalik yollar spinotalamik yol nöronlarınınkine benzer şekilde lamina 1 ile 8 arasında geniş bir alan nöronlarından kaynak alır; çoğunluk lamina 1 ve 5-6'da bulunur. Ön boynuz ve lamina 10'da da az sayıda nöron görülmektedir (Mantyh, 1982, Mantyh ve Peschanski, 1982; Wiberg vd., 1987). Servikal genişlemeden periakuaduktal gri cevhere, interkolliküler nucleusa ve colliculus superiora olan projeksiyonlar lumbar segmentlerden daha rostral olarak son bulur ve bir somatotopik organizasyonu içerir (Wiberg ve ark., 1987).

Spinomezensefalik yolun farklı bileşenleri farklı işlevlere sahiptir. Ağrıya karşı oluşturulan motivasyonel-affektif yanıtlardan ve ağrının inen kontrolünden periakuaduktal gri cevher projeksiyonları sorumludurNucleus rubere olan projeksiyonlar motor kontrolde işlevsel bir rol oynamaktadır (Kayalıoğlu, 2009). Spinomezensefalik yol nöronları esasen zararlı etkilere karşın, aynı zamanda eklemler ve kaslar da dahil olmak üzere kutanöz ve derin yapılardan zararsız uyaranlara cevap verir.

Spinotektal yol, colliculus superior, interkolliküler nucleus ve pretektal çekirdeklere projeksiyonlardan oluşan spinomezensefalik yolun bir parçasıdır. Bu, lateral funikulusa çıkan ve spinotalamik yolun önünde yer alan çaprazlaşmış bir yoldur. Hücrelerin orjini lamina 1, 3-5, 7-8 ve lateral spinal, lateral servikal ve internal basilar nucleuslarda bulunur (Menetrey vd., 1982, Morrell ve Pfaff, 1983, Rhoades, 1981). Colliculus superiorda sonlanır. Spinotektal yol somatik uyarana (spinovizüel refleksler) yanıt olarak başın ve gözlerin refleks hareketlerinin düzenlenmesi için afferentleri getirir.

Tractus spinoparabrachialis

Bazen spinoretikuler veya spinomesensefalik yolların bir parçası olarak düşünülen spinoparabrakiyal yol ayrı bir nosiseptif yoldur. Ağırlıklı olarak lamina 1-2, 5, 7 ve 10 ve ayrıca omuriliğin lateral spinal nucleusundan kaynaklanır. Pontomezensefalik bileşkenin parabrakiyal çekirdeklerinde son bulur. Parabrakial yol projeksiyonlarının çoğu, üst servikal segmentlerde lamina 2-4'de ipsilateral olarak bulunan az sayıda nöron hariç, kontralateraldir (Cechetto vd.,1985; Hylden vd., 1986).

Elektrofizyolojik çalışmalar, çoğunlukla lamina 1 deki spinoparabrakiyal yol nöronlarının çoğunun somatik ve visseral zararlı uyaranlara tepki verdiğini ortaya koymuştur (Bester vd., 2000). Parabrakial çekirdekler, thalamusa (Kitamura vd., 1993), hipothalamusda (spinoparabrakiohiptalamik yol) (Bester vd., 1995), amigdalaya (spinopontoamigdaloid yol) (Bernard ve Besson, 1990), periakuaduktal gri cevher ve ventrolateral medulla (Gauriau ve Bernard, 2002) projekte olurlar. Bu bağlantıların, ağrıya karşı oluşturulan motivasyonel affektif, otonom ve endokrin yanıtlarla spinoparabrakiyal yolun ilgili olduğunu göstermektedir.

Tractus spinohypothalamicus

Spinohipotalamik yol lateral funikulusda yükselir ve somatosensorial ve viseral bilgiyi doğrudan omurilikten birkaç hipotalamik çekirdeğe taşır. Bunlara lateral ve dorsal hipotalamik bölgeler ile dorsomedial, suprakiazmatik, paraventriküler ve supraoptik çekirdekler dahildir (Cliffer vd., 1991). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda spinohipotalamik yol nöronları, omuriliğin uzunluğu boyunca, çoğunlukla lamina 1'de, lamina 3-4'ün lateral kısmında, lamina 10 ve lateral spinal nucleusda gösterilmiştir. Ara bölge ve ön boynuzda da az miktarda nöron bulunur (Burstein vd., 1990a; Kayalioğlu vd., 1999). Spinohipotalamik yol nöronlarının %70'inden fazlası lamian 1, 2, 5 ve 10 dahil olmak üzere lateral retikuler alanda bulunur. %20'si lateral spinal nucleusda ve bazıları ara bölge ve ön boynuzda bulunur. Derin arka boynuzdaki nöronlar, üst servikal bölgede çok sayıdadır (Burstein vd., 1990a). Spinohipotalamik yolun thalamus, medulla, pons ve orta beyin bölgesine kollateral projeksiyonları da tanımlanmıştır (Burstein vd., 1996). Birçok spinohipotalamik yol nöronunun aksonları hipothalamusda çaprazlanır ve daha sonra ipsilateral posterior thalamus, orta beyin, pons ve rostral medullaya iner (Zhang vd., 1995).

Elektrofizyolojik çalışmalar, spinohipotalamik yol nöronlarının, zararlı mekanik uyaranlara (Zhang vd., 1999), kas, tendon ya da eklem stimülasyonuna (Burstein ve ark., 1991) ve visseral uyaranlara öncü cevap oluşturduğu gözlemlenmiştir (Katter vd., 1996). Spinohipotalamik yol nöronlarının dağılımı ve elektrofizyolojik özellikleri, otonom, endokrin ve somatik ve visseral uyarıma yönelik motivasyonel-affektif tepkileri içerir.

Omurilikten cerebelluma çıkan yollar

Dorsal ve ventral spinoserebellar yollara katkıda bulunan iki büyük spinoserebellar nöron grubu vardır. Bunlar, Golgi tendon organlarından ve kas iğciklerinden, alt ekstremitelerin ve gövdenin alt kısmının hareketinin koordinasyonu için cerebellumdan proprioseptik ve kutanöz bilgiler verir. Dorsal ve ventral spinoserebellar yolların üst ekstremite homologları sırasıyla kuneoserebellar ve rostral spinoserebellar yollardır. Üst servikal segmentlerde central cervical nucleusdan cerebelluma doğru projeksiyonlar da vardır. Duyusal bilgi ayrıca dolaylı (indirekt) spinoretikuloserebellar yollar ve olivoserebellar yollarla beyinciğe (cerebelluma) iletilir. Spinoserebellar yollar lateral funiculusun periferinde bulunur ve superfisial olarak yerleşen aşağı segmentlerin lifleriyle tabakalanmıştır. Bu yollar çoğunlukla büyük çaplı miyelinli liflerden oluşur fakat ventral spinoserebellar yolda ince çaplı lifler de bulunur.

Dorsal spinoserebellar yol (tractus spinocerebellaris posterior, Flechsig tractusu) lateral funiculusun dorsal kısmına yerleşmiştir ve lateral kortikospinal yolla komşudur. İnsanlarda T1-L2 segmentleri arasında bulunan ipsilateral nucleus dorsalis (Clarke sütunu)'in aksonlarından oluşur (Smith, 1976). Bu projeksiyonlar serebellumun vermis ve paravermal bölgelerine gider. Nucleus dorsalis nöronları kas iğciklerinin Grup Ia afferentleri ve tendon organının Grup Ib afferentleri tarafından monosinaptik

olarak uyarılırlar (Aoyama vd., 1988). Grup II kas ve kutanöz dokunma ve basınç afferentleri de nucleus dorsalis nöronlarını aktive eder (Edgley ve Gallimore, 1988). Dorsal spinoserebellar yol arka bacak kaslarının koordinasyonu (Kim vd., 1986), pozisyonu ve hareketi için düşük aralıkta az bir uyarıyı iletir (Bosco vd., 2000; Edgley ve Gallimore, 1988).

Ventral spinoserebellar yol (tractus spinocerebellaris anterior, Gowers tractusu) dorsal spinoserebellar yolun hemen ventralinde, lateral funikulusun ön kenarında uzanır. Omuriliğin alt torasik, lumbar ve daha çok sacral segmentlerinden çıkar. Hayvan çalışmaları ventral spinoserebellar yolun başlıca lumbosakral omuriliğin lamina 5-7'sinden köken aldığını göstermektedir (Xu ve Grant, 2005). Bir grup büyük ön boynuz projeksiyonları spinal kenar hücreleri olarak adlandırılır, serebellumun ipsilateral lobuna uzanır (Matsushita ve Yaginuma, 1989). Aksonlarının çoğu orta hattı geçerek ventral spinoserebellar yol olarak çıkar ve az bir kısmı ipsilateral olarak çıkar. Bu lifler bulbus ve ponsu geçer, pedunculus cerebellaris superiorun dorsal kısmına iner ve çoğunlukla çaprazlaşmadan ipsilateral cerebellumda sonlanır. Ventral spinoserebellar yol nöronları Grup Ia ve Ib afferentleri tarafından aktive edilir (Bras vd., 1988). Tüm alt organlardan gelen koordine hareketler ve postür ile ilgili bilgiyi iletir. Dorsal spinoserebellar yoldan farklı olarak ventral spinoserebellar yolda farklı modalitelerle ilgili alt bölümler yoktur. Bilgiyi birden fazla çeşitli omurilik segmentlerini içeren geniş bir reseptif alandan alır (Kim vd., 1986).

Nucleus dorsalis yukkarı doğru küçülür ve üst torakal segmentlerden yukarıya uzanmaz. Dolayısıyla üst ekstremitelerden, boyundan ve üst gövdeden gelen dokunma, basınç ve propriosepsiyon duyuları cerebelluma kuneoserebellar (spinocuneocerebellar) yol tarafından aktarılır. Bu nedenle, kuneoserebellar yol dorsal spinoserebellar yolun üst ekstremitedeki karşılığı olarak kabul edilir. Primer afferent lifler fasciculus fasciculus cuneatus ile çıkar, nucleus cuneatus accessorius nöronlarıyla ve bitişiğindeki nucleus cuneatus ile sinaps yapar. Aksonlar buradan doğarak kuneoserebellar yolu oluşturur ve ipsilateral inferior ile cerebelluma girer. Kuneoserebellar yol büyük çoğunlukla ipsilateraldir.

Hayvan çalışmaları serviko-spinoserebellar yolağın C1-C4 omurilik segmentlerinde yer alan central cervical nucleus aksonlarından da köken aldığını göstermektedir. Central cervical nucleus nöronlarının aksonları aynı segmental seviyede orta hattı geçer ve başta ventral funiculusda yükselerek çoğunlukla pedunculus cerebellaris superior ile, az bir kısmı pedunculus cerebellaris inferior ile cerebelluma girer (Matsushita ve Yaginuma, 1995). Hayvan çalışmaları central cervical nucleusun derin dorsal boyun kaslarının afferentleri, iç kulaktaki labirent ve kas iğcikleriden primer afferent uyaranları ilettiğini göstermiştir (Matsushita vd., 1995).

İnen omurilik yolları

İnen omurilik yolları cerebral korteksden ve beyinsapı nucleuslarından köken alır. Motor fonksiyonların istemli kontrolü, kas tonusu, segmental refleksler ve denge, aynı zamanda viseral motor kontrol ve duyu bilgisinin inen iletiminin modülasyonununda yer alır.

İnen yollarla ilgili çalışmaların çoğu hayvanlarda yolak izleme (tract tracing) ve elektrofizyolojik tekniklerle yapılmıştır. Diffüzyon tensor görüntülemesi (diffusion tensor imaging) ve traktografi gibi en son görüntüleme teknikleri insanlarda supraspinal projeksiyonların topografisi ve kaynağı hakkında ek bilgiler vermiştir (Aravamuthan vd., 2007).

Tractus corticospinalis

Medullanın pyramis kısmından geçen en lifleri yüzünden piramidal yol olarak da adlandırılan kortikospinal yol türe göre değişen kayda değer varyasyonlarla birlikte tüm memelilerde bulunur. Kortikospinal yol lifleri gyrus precentralis ve lobulus paracentralis nöronlarından köken alır. İnsanda Brodman 4. ve 6. alanlar kortikospinal yol liflerinin %80'nini oluşturur (Kuypers, 1981). Hücrelerin kaynağı precentral kortekste yer alan büyük nöronlar (dev piramidal hücreler, Betz hücreleri) ve farklı kortikal alanlardan çeşitli büyüklükteki kümeler ya da şeritler halindeki lifler oluşturan lamina 5'deki piramidal hücrelerdir.

İnsan kortikospinal yolu bir milyondan fazla akson içerir, yaklaşık 700,000'i miyelinlidir (Lassek, 1940; Lassek ve Evans, 1945). %80'ninin çapı 2 μm'den az geri kalanı 5-22 μm aralığında ölçülmüştür. Sadece çok küçük bir kısmı (%3.5) 20 μm'den fazla kalınlıktadır. Bunlar dev piramidal hücrelerden köken alır ve genellikle 10-2 μm kalınlığındadır. Miyelinizasyon neonatal dönemin 10-14. günlerinde capsula interna ve pedunculuslarda başlar ve motor becerilerin kazanılmasıyla doğumdan sonraki ikinci yılda tamamlanır.

Kortikospinal nöronların aksonları capsula internanın arka bacağını oluşturur. Orta beyinde pedunculus cerebriye geçerler ve basilar ponsa ulaşırlar. Kortikospinal yolun el ile ilgili bölgesi basilar ponsun antero-medial kısmında, bacak ile ilgili kısmı posterolateral kısmında bulunur (Hong vd., 2010). Kortikospinal aksonlar medullanın ventral yüzeyinde pyramis olarak da bilinen ayrı bir demet oluşturur. Kortikospinal aksonların %90'ı kaudal medullada çaprazlaşarak (decussatio pyramidum) lateral kortikospinal yolu oluşturur. Çaprazlaşmayan lifler ventral funiculus olarak devam eder ve omurilikte commissura albi anteriorda çaprazlaşır; bu yol ventral kortikospinal yol olarak adlandırılır.

Lateral kortikospinal yol lateral funiculusta omurilik uzunluğu boyunca iner. Dorsal spinocerebellar yolun olmadığı lumbar ve sakral segmentlerin dışında dorsal spinocerebellar yolun medialine yerleşmiştir. Kortikospinal liflerin yaklaşık %50'si servikal segmentlerde sonlanır. Lateral kortikospinal yolda aksonların yavaş yavaş azaldığı gözlenir, aksonların kesit alanı servikalden sakrale belli bir azalma gösterir. Muhtemelen yaşlanma sürecinde lateral kortikospinal yolda iletimin hızla azalmasıyla paralel olarak C6 ve L4 seviyelerinde aksonların ortalama alanı yaşla birlikte azalır. (Nakanishi vd., 2004; Souma vd., 2009)

Ventral kortikospinal yol ventral funiculusda, fissura mediana anteriora yakın, aşağı iner, orta torasik segmentlerde azalır. Liflerin çoğunluğu sonlanmadan önce ventral beyaz kommissürde çaprazlaşır.

İnsanlarda, kortikospinal yolun çoğunlukla sonlandığı alan lamina 5-7'nin lateral kısmı, dorsolateral motor nöron fasciculusu, yanı sıra merkezi ve ventrolateral motor nöronların (lamina 9) lateral kısmıdır. Bu özellikle insanlarda belirgindir.

Kortikospinal yol lifleri inen ve çıkan sistemlere ve preserebellar nucleuslara (Armand, 1982; Kuypers, 1981) birçok kollateral verirler, bazı kortikospinal lifler omuriliğin çeşitli segmentlerini innerve eder. Retikulospinal yol liflerinin kaynağından gelen nucleuslara doğrudan kollateral projeksiyonların primer, premotor ve supplementer motor korteks alanlarından geldiği gösterilmiştir.

İnsanlarda, kortikospinal yol en son gelişen inen yolaktır. Aksonlar embriyonik 8. hafta sonrasında piramidal dekuzasyona ulaşır ve 24. hafta sonunda aşağı servikal omurilik segmentine ulaşır. Doğumdan önce spinal nöronların geniş bir şekilde innervasyonunun olduğu motor nöronları içeren gri maddeyi innerve eder. Grup Ia inhibitör internöronlara monosinaptik kortikomotonöronal projeksiyonlar ve doğrudan kortikospinal projeksiyonlar bu dönemde gelişir. Miyelinizasyon 40. haftada başlar, fakat 2-3 yaşa kadar tamamlanmaz. Bağımsız parmak hareketleri 6-12. postnatal aylar arasında gelişir (Eyre, 2007; Eyre vd., 2000; ten Donkelaar vd., 2004).

İnen beyinsapı projeksiyonları

Kortikospinal yol dışındaki tüm inen spinal projeksiyonlar, beyinsapı nucleuslarından başlar. Kuypers (1981)'e göre, bu yapılar iki gruba ayrılır: Grup A ve Grup B. Grup A vestibulospinal, medial retikulospinal, tektospinal ve interstitiospinal yollardan oluşur, omurilikte ventral ve ventrolateral funiculiye iner. Yüksek derecede kollateralizasyona sahiptir ve başlıca lamina 5-7'nin ventromedial kısmında sonlanır. Grup A inen projeksiyonları postür, tüm vücut gövde hareketleriyle birlikte ekstremite hareketlerinin koordinasyonu, ekstremite kaslarının sinerjistik hareketleri ve el ve vücut oryantasyon hareketlerinde yer alır. Grup B rubrospinal ve lateral reticulospinal yollardan oluşur, bunlar omuriliğin dorsolateral funiculusuna inerler. Düşük derecede kollateralizasyona sahiptirler, lamina 5-7'nin dorsal ve lateral kısımlarında ve ekstremite kaslarının distal kısmının motor nöronlarında sonlanırlar. Grup B projeksiyonları Grup A projeksiyonları tarafından desteklenen motor kontrolü destekler ve özellikle el ve dirsek olmak üzere ekstremitelerin fleksiyon eğilimli hareketlerini yapabilmesini sağlar.

Tractus rubrospinalis

Rubrospinal yol hareket için ekstremitelerin kullanımını sağlamak üzere çoğu omurgalıda iyi gelişmiştir (ten Donkelaar, 1988); insanda ise kortikospinal yolun daha iyi gelişmesi nedeniyle fazla gelişmemiştir (Onodera ve Hicks, 2009; ten Donkelaar, 1988). Rubrospinal yolun gerilemesini bipedal türlerde ön ayakların kontrolünde kortikospinal sistemlerin gelişmesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (ten Donkelaar, 1988). Rubrospinal yollar kas tonusunu arttırarak lokomotor fonksiyon için tonik olarak aktif bir sistem sağlamaya yarar (Onodera ve Hicks, 2009).

Rubrospinal yol nucleus ruberden özellikle kaudal magnosellüler kısmından köken alır (Massion, 1967; Murray ve Gurule, 1979; Strominger vd., 1987; Wild vd., 1979). İnsan nucleus ruberin agnosellüler kısmında 150-200 kadar dev boyutta nöron bulunur, bunlar beyinsapı ve ilk 3 servikal omurilik segmentine büyük miyelinli liflerle projekte olurlar (Nathan ve Smith, 1982). Aksonlar ventral mesencephalic tegmentumda çaprazlaşır ve inen kortikospinal liflerin çok yakınında spinal dorsolateral funiculusa iner. Deney hayvanlarında başlıca servikal ve lumbosakral genişleme bölgelerinde, lamina 5-7 nöronlarında sonlanırlar (Antal vd., 1992; Brown, 1974; Kuchler vd., 2002). Lamina 9 motor nöronlarına olan doğrudan projeksiyon sıçanlarda (Kuchler vd., 2002) ve kedilerde (McCurdy vd., 1987) gösterilmiştir.

Rubrospinal yol fleksör alfa motor nöronların uyarılmasını kolaylaştırılması ve ekstensör alfa nöronları inhibe edilmesinde görev alır.

Tractus vestibulospinalis

Vestibulospinal yollar pons ve medulladaki vestibular nucleuslardan köken alır. Vestibular kompleksin omuriliğe başlıca projeksiyonları lateral vestibulospinal yoldur, medial ve spinal vestibular nucleuslardan köken alır. Vestibular nucleusun dorsolateral kısmındaki hücreler lumbosakral omurilik segmentlerine projekte olurlar, daha küçük torasik ve servikal komponentler nucleusun rostroventral kısmından köken alır.

Lateral vestibulospinal yolun lifleri ipsilateral ventral ve lateral funiculide çaprazlaşma yapmadan ön boynuzda lamina 7-8'e girer ve lamina 9'un her iki alfa ve gamma motor nöronlarında sonlanır. Bu yol boyun ekstensör kaslarını innerve eden motor nöronların uyarılmasını kolaylaştırır ve fleksör kasları inhibe eder.

Omuriliğinde enlemesine ve anterolateral kesiği olan bir grup hastada Nathan vd. (1996) medullospinal bağlantıda lateral vestibulospinal yolu gözlemlemiştir. Omuriliğin periferinde ilk üç servikal segmentte, lateralden anterior kökte ve sonrasında kalan servikal segmentlerde sulcomarginal bölgede uzandığı gözlenmiştir. Torasik segmentlerde ise lateral vestibulospinal yol lateral olarak anterior köklerin en yan tarafından devam eder.

Medial vestibulospinal yol ipsilateral ve kontralateral medial vestibular nucleus ve spinal vestibular nucleusdan köken alır. Bu nöronların aksonları ventral fasciculus içinde devam eder (Nyberg-Hansen, 1966a). Sadece servikal seviyelere ve üst torasik segmentlere gider ve lamina 7 ve 8 nöronlarında sonlanır. Boyun ve üst arka kasların motor nöronlarına monosinaptik ya da polisinaptik inhibitör bağlantılar yapar.

Reticulospinal yollar

Retikulospinal yollar pons ve medulla oblongatadaki retikuler formasyondan köken alır, filogenetik anlamda en eski inen yolağı oluşturur. Hareketi hazırlayıcı aktivitelerde, postural kontrol ve bazı duysal ve otonomik fonksiyonların modülasyonunda yer alırlar. Retikulospinal nöronlar doğrudan somatik, vestibuler, tektal, derin serebellar ve eksitatör motor girdileri iletirler. Retikuler formasyonun mikro uyarımı kedilerde başlıca çeşitli kasları içeren proksimal eklemleri, bir ya da birden fazla ekstremitenin ve başın hareketini tetikler. Bu da reticculospinal yolların tüm vücut hareketlerinin entegrasyonunda rol aldığını gösterir (Drew ve Rossignol, 1990).

Retikulospinal projeksiyonlar rutin olarak yolları oluşturduğu tanımlanmış olsa da insanda retikulospinal lifler ventral ve lateral funiculuslarda dağınıktır, propriospinal liflerle ve diğer inen çıkan yollarla birbirine karışıktır. Bazı lifler lateral boynuzun dış kısmında dağınıktır, çoğu funiculus lateralisin üçte iki medialindedir. Çoğu retikulospinal lif posterolateral olarak iner, beyinsapında ventral funiculusda olan lifleri aşağı segmentlerde lateral funiculusda devam eder. Bu dağınık liflere ek olarak, lateral funiculusların periferinde bulunan bir grup kompakt lif, hemen hemen kortikospinal yolun ventralinden lateraline, lateral funiculusun periferinde transvers olarak bir üçgen oluşturur. Ayrıca başka bir demet torasik segmentlerde lateral boynuzu ve bu demetin diğer ventralinde ön boynuzun anterolateral yüzeyinde çevreler (Nathan vd.,1996).

Medial retikulospinal yol pons ve medullanın medial tegmental alanından köken alır, başlıca ipsilateral rostral gigantosellüler retikuler nucleus ve yakınındaki pontin kaudal retikuler nucleus nöronlarından oluşur. Çoğunlukla ipsilateral olarak iner, kaudal beyinsapında fasciculus longitudinalis medialise ya da omuriliğin ventral fasciculusunun medial ve ventral bölgelerine iner. Lifler lamina 6-9'da omuriliğin tüm spinal seviyelerinde sonlanır. Medulladan köken alan lifler ponstan orjinlenenlere göre daha dorsalde yerleşim gösterirler. Servikal motor nöronları uyarır ya da inhibe ederler ve aksiyal kasları uyarırlar. Ponstan köken alan lifler ise daha ventralde yerleşim gösterir ve aksial ve ekstremite kaslarını uyarırlar.

Lateral retikulospinal yol lifleri ponsun gigantosellüler retikuler nucleusundaki nöronlardan köken alır. Çoğunlukla ipsilateral olarak lateral funiculusun ventral kısmından, ön boynuzun yakınından iner. İnsanlarda, kompakt bir grup lif olarak lateral funiculusun periferinde transvers kesitte bir üçgen oluşturur.

Bazı arka boynuz omurilik nöronları uyarıcı reseptif alanlarından ayrı, vücudun herhangi bir bölgesine nosiseptif bir uyaran verildiğinde şiddetli bir şekilde inhibe olur. İnsanlarda, kombine beyinsapının ve muhtemelen spino-bulbo-spinal döngülere katılan retikuler çekirdeğin bu durumda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Villanueva ve Le Bars, 1995).

Tractus tectospinalis

Posterolateral superior colliculusun derin ve ara tabakalarındaki nöronlar üst servikal spinal segmentlere kontralateral projeksiyonlar verirler. Colliculusun anteromedial tarafından gelen ipsilateral tectospinal bir projeksiyon da olabilir (Castiglioni vd., 1978). Tectospinal yol lifleri decussatio tregmentalis dorsalisde çaprazlaşır. Omurilikte fissure mediana anteriora yakın ventral funiculusd, a ponsa ve medullaya doğru iner. Superior colliculus görme, işitme ve somatosensöriyel sistemlerden gelen projeksiyonları iletir (Watson ve Harvey, 2009).

Tectospinal yol primer olarak görsel uyaranlara göre refleks ve baş ve boyun hareketlerinin postural kontrolünde görev alır. Bu bağlantılar kontralateral boyun kası motor nöronlarında uyarıcı ve ipsilateral olanlarda inhibitördür. Tektospinal lifler boyun kas motor nöronlarına monosinaptik bağlantılar göstermezler fakat lamina 5-8 ara nöronlarında sonlanırlar (Watson ve Harvey, 2009).

Tractus solitariospinalis

Solitariospinal yol küçük bir demet liften oluşur ve medullada nucleus tractus solitariusun ventrolateral kısmından başlar. Başlıca kontralateral olarak lateral funiculusun ventral kısmı ve ventral funiculusda iner. Bazıları omuriliğin uzunluğu boyunca ilerlese de çoğunluğu torasik segmentlerde lamina 9 ve phrenic nucleus (C4-C6)'da sonlanır (Watson ve Harvey, 2009). Solunum, miksiyon ve kusmanın kontrolünde görev yapar.

Omuriliğe hypothalamus ve diencephalondan gelen projeksiyonlar

Hypothalamus diensefalonun bir parçasıdır ancak gelişimsel ve gen ekspresyonu dataları bağımsız ve ayrı prosensefalonun bir parçası olduğunu göstermektedir (Puelles, 2007). Hipotalamospinal yol sıçan ve farelerde gösterilmiş merkezi otonomik bir yolaktır, çoğunluğu ipsilateral paraventriküler hipotalamik nuklear kompleksten (Basbaum ve Fields, 1979; ten Donkelaar vd., 1980) aynı zamanda

lateral hypothalamus ve paraforniseal alandan (Basbaum ve Fields, 1979; Holstege, 1987; Leong vd., 1984) başlar.

Hipotalamospinal lifler lateral funiculusun dorsal kısmında iner ve çoğu lamina 1-2, 9 ve 10'daki nöronlarda ve intermediolateral ve sakral parasempatik nucleuslarda sonlanır (Saper vd., 1976; Workman ve Lumb, 1997). Bu yollar kan basıncının düzenlenmesi ve stres yanıtları gibi çeşitli otonom fonksiyonlarda görev alır. Paraventriküler nucleusun parvosellüler nöronlarından gelen hipotalamospinal projeksiyonlar oksitosin, vasopressin ya da met-enkefalin gibi çeşitli nöropeptidleri içerir (Cechetto ve Saper, 1988; Sofroniew, 1985). Dahlström ve Fuxe'nin A11 hücre grubundan omuriliğe dopaminerjik projeksiyonları vardır (Skagerberg ve Lindvall, 1985). Bunlar posterior ve dorsal hypothalamusda ve kaudal thalamusun periventriküler gri maddesinde yerleşmiştir.

Coeruleospinal ve raphespinal tractuslar

Coeruleospinal projeksiyonlar locus coeruleustaki noradrenerjik A4 ve A6 hücre gruplarından köken alır ve çoğunluğu ipsilateral ventral funiculusla iner. Derin arkaboynuzda, ara gri madde ve aynı zamanda ön boynuz nöronları ve sacral parasempatik nucleusta sonlanır. İnen lifler ayrıca nucleus subcoeruleusdan (A7 grup) da köken alır. Bunlar dorsolateral funiculusla iner, lamina 1-3 ve intermediolateral nucleusta sonlanır.

Raphespinal projeksiyonlar seratonerjik liflerdir ve raphe magnus, raphe obscurus ve raphe pallidus nucleuslarından başlar (Skagerberg ve Bjorklund, 1985). Raphe magnus ve formation reticularisin gigantosellüler kısmındaki nöronlar lateral kortikospinal yola yakın dorsolateral funiculusda iner, arka boynuzun lamina 1-2 ve 5'inde sonlanır. Bu yolak serotonerjik olmayan bileşenler içerir ve ağrının kontrolünde önemli bir rol oynar (Mason, 1999). Raphe obscurus ve raphe pallidus nucleuslarından gelen serotonerjik projeksiyonlar ventral funiculusda projekte olur ve ön boynuz motor nöronlarında ve ara gri maddede sonlanır (Tracey, 2004).

İnen raphespinal ve coeruleospinal projeksiyonlar motor fonksiyon üzerinde nöromodülatör bir etkiye sahiptir ve bazı otonomik, üreme ve ekskretuar fonksiyonların düzenlenmesinde ve aynı şekilde ağrı modülasyonunun düzenlenmesinde görev alır (Watson ve Harvey, 2009).

Cerebellospinal projeksiyonlar

Cerebellospinal projeksiyonlar başlıca nuceus fastigiiden köken alır ve omurilikte lateral funiculusun ventral kısmında inerek ve ön boynuz nöronlarında sonlanırlar. Serebellospinal projeksiyonlar sadece servikal omurilikte gösterilmiş ve iç kulaktan gelen ve bazı somatik uyaranlardan aktive olduğu gösterilmiştir (Wilson vd., 1977).

KAYNAKLAR

1. Albe-Fessard D., Berkley K.J., Kruger L., Ralston H.J., 3rd, Willis W.D., Jr. Diencephalic mechanisms of pain sensation. Brain Res 1985;356:217-296.
2. Alleyne C.H., Jr., Cawley C.M., Barrow D.L., Bonner G.D. Microsurgical anatomy of the dorsal cervical nerve roots and the cervical dorsal root ganglion/ventral root complexes. Surg Neurol 1998;50:213-218.
3. Antal M., Sholomenko G.N., Moschovakis A.K., Storm-Mathisen J., Heizmann C.W., Hunziker W. The termination pattern and postsynaptic targets of rubrospinal fibers in the rat spinal cord: a light and electron microscopic study. J Comp Neurol 1992;325:22-37.
4. Armand J: The origin, course and terminations of corticospinal fibers in various mammals. Prog, Brain Res 57:329-360, 1982.
5. Aoyama M., Hongo T., Kudo N. Sensory input to cells of origin of uncrossed spinocerebellar tract located below Clarke's column in the cat. J Physiol 1988;398:233-257.
6. Apkarian A.V., Hodge C.J. Primate spinothalamic pathways: II. The cells of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. J Comp Neurol 1989b;288:474-492.
7. Aravamuthan B.R., Muthusamy K.A., Stein J.F., Aziz T.Z., Johansen-Berg H. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. Neuroimage 2007;37:694-705.

8. Baker M.L., Giesler G.J., Jr. Anatomical studies of the spinocervical tract of the rat. Somatosens Res 1984;2:1-18.
9. Basbaum A.I., Fields H.L. The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. J Comp Neurol 1979;187:513-531.
10. Becker R., Sure U., Bertalanffy H. Punctate midline myelotomy. A new approach in the management of visceral pain. Acta Neurochir (Wien) 1999;141:881-883.
11. Berkley K.J., Blomqvist A., Pelt A., Flink R. Differences in the collateralization of neuronal projections from the dorsal column nuclei and lateral cervical nucleus to the thalamus and tectum in the cat: an anatomical study using two different double-labeling techniques. Brain Res 1980;202:273-290.
12. Bernard J.F., Besson J.M. The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. J Neurophysiol 1990;63:473-490.
13. Bester H., Chapman V., Besson J.M., Bernard J.F. Physiological properties of the lamina I spinoparabrachial neurons in the rat. J Neurophysiol 2000;83:2239-2259.
14. Bester H., Menendez L., Besson J.M., Bernard J.F. Spino (trigemino) parabrachiohypothalamic pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. J Neurophysiol 1995;73:568-585.
15. Blomqvist A., Zhang E.T., Craig A.D. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. Brain 2000;123 Pt 3:601-619.
16. Boivie J. Thalamic projections from lateral cervical nucleus in monkey. A degeneration study. Brain Res 1980;198:13-26.
17. Bosco G., Poppele R.E., Eian J. Reference frames for spinal proprioception: limb endpoint based or joint-level based? J Neurophysiol 2000;83:2931-2945.
18. Bras H., Cavallari P., Jankowska E. Demonstration of initial axon collaterals of cells of origin of the ventral spinocerebellar tract in the cat. J Comp Neurol 1988;273:584-592.
19. Brown A.G., Fyffe R.E., Noble R., Rose P.K., Snow P.J. The density, distribution and topographical organization of spinocervical tract neurones in the cat. J Physiol 1980;300:409-428.
20. Brown A.G., Maxwell D.J., Short A.D. Receptive fields and in-field afferent inhibition of neurones in the cat's lateral cervical nucleus. J Physiol 1989;413:119-137.
21. Brown L.T. Rubrospinal projections in the rat. J Comp Neurol 1974;154:169-187.
22. Bryan R.N., Coulter J.D., Willis W.D. Cells of origin of the spinocervical tract in the monkey. Exp Neurol 1974;42:574-586.
23. Burstein R., Cliffer K.D., Giesler G.J., Jr. Cells of origin of the spinohypothalamic tract in the rat. J Comp Neurol 1990a;291:329-344.
24. Burstein R., Dado R.J., Cliffer K.D., Giesler G.J., Jr. Physiological characterization of spinohypothalamic tract neurons in the lumbar enlargement of rats. J Neurophysiol 1991;66:261-284.
25. Burstein R., Dado R.J., Giesler G.J., Jr. The cells of origin of the spinothalamic tract of the rat: a quantitative reexamination. Brain Res 1990b;511:329-337.
26. Burstein R., Falkowsky O., Borsook D., Strassman A. Distinct lateral and medial projections of the spinohypothalamic tract of the rat. J Comp Neurol 1996;373:549-574.
27. Castiglioni A.J., Gallaway M.C., Coulter J.D. Spinal projections from the midbrain in monkey. J Comp Neurol 1978;178:329-346.
28. Cazalets J.R., Bertrand S. Coupling between lumbar and sacral motor networks in the neonatal rat spinal cord. Eur J Neurosci 2000;12:2993-3002.
29. Cechetto D.F., Saper C.B. Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. J Comp Neurol 1988;272:579-604.
30. Cechetto D.F., Standaert D.G., Saper C.B. Spinal and trigeminal dorsal horn projections to the parabrachial nucleus in the rat. J Comp Neurol 1985;240:153-160.
31. Cervero F., Iggo A., Molony V. Responses of spinocervical tract neurones to noxious stimulation of the skin. J Physiol 1977;267:537-558.
32. Cliffer KD, Burstein R, Giesler GJ Jr: Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinotelencephalic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats, J Neurosci 11:852-868, 1991.
33. Conta A.C., Stelzner D.J. Differential vulnerability of propriospinal tract neurons to spinal cord contusion injury. J Comp Neurol 2004;479:347-359.
34. Craig A.D., Jr. Spinal and medullary input to the lateral cervical nucleus. J Comp Neurol 1978;181:729-743.
35. Craig A.D., Jr., Tapper D.N. Lateral cervical nucleus in the cat: functional organization and characteristics. J Neurophysiol 1978;41:1511-1534.
36. Dietz V. Do human bipeds use quadrupedal coordination? Trends Neurosci 2002;25:462-467.
37. Dostrovsky J.O. Brainstem influences on transmission of somatosensory information in the spinocervicothalamic pathway. Brain Res 1984;292:229-238.
38. Drew T., Rossignol S. Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. J Neurophysiol 1990;64:767-781.
39. Edgley S.A., Gallimore C.M. The morphology and projections of dorsal horn spinocerebellar tract neurones in the cat. J Physiol 1988;397:99-111.
40. Eyre J.A. Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. Neurosci Biobehav Rev 2007;31:1136-1149.
41. Eyre J.A., Miller S., Clowry G.J., Conway E.A., Watts C. Functional corticospinal projections are established prenatally in the human foetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. Brain 2000;123 (Pt 1):51-64.
42. Friehs G.M., Schrottner O., Pendl G. Evidence for segregated pain and temperature conduction within the spinothalamic tract. J Neurosurg 1995;83:8-12.
43. Gauriau C., Bernard J.F. Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. Exp Physiol 2002;87:251-258.
44. Giesler G.J., Jr., Nahin R.L., Madsen A.M. Postsynaptic dorsal column pathway of the rat. I. Anatomical studies. J Neurophysiol 1984;51:260-275.
45. Glendinning D.S., Cooper B.Y., Vierck C.J., Jr., Leonard C.M. Altered precision grasping in stumptail macaques after fasciculus cuneatus lesions. Somatosens Mot Res 1992;9:61-73.
46. Hamann WC, Hong SK, Kniffki KD, Schmidt RF: Projections of primary afferent fibres from muscle to neurones of the spinocervical tract of the cat, J Physiol 283:369-378, 1978.
47. Hasegawa T., Mikawa Y., Watanabe R., An H.S. Morphometric analysis of the lumbosacral nerve roots and dorsal root ganglia by magnetic resonance imaging. Spine (Phila Pa 1976) 1996;21:1005-1009.

48. Hirshberg R.M., Al-Chaer E.D., Lawand N.B., Westlund K.N., Willis W.D. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? Pain 1996;67:291-305.
49. Holstege G. Some anatomical observations on the projections from the hypothalamus to brainstem and spinal cord: an HRP and autoradiographic tracing study in the cat. J Comp Neurol 1987;260:98-126.
50. Hong JH, Bai DS, Jeong JY, Choi BY, Chang CH, Kim SH, Ahn SH, Jang SH: Injury of the spino-thalamo-cortical pathway is necessary for central post-stroke pain, Eur Neurol 64:163-168, 2010.
51. Iwata M., Hirano A. Localization of olivo-cerebellar fibers in inferior cerebellar peduncle in man. J Neurol Sci 1978;38:327-335.
52. Kato M., Takashima S. Immunohistochemical and morphometrical development of the dorsal root ganglion as a neural crest derivative: comparison with the fetal CNS. Early Hum Dev 1994;38:81-90.
53. Katter J.T., Dado R.J., Kostarczyk E., Giesler G.J., Jr. Spinothalamic and spinohypothalamic tract neurons in the sacral spinal cord of rats. I. Locations of antidromically identified axons in the cervical cord and diencephalon. J Neurophysiol 1996;75:2581-2605.
54. Kayalioglu G. Projections from the spinal cord to the brain. In Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G, editors: "The Spinal Cord. A Christopher and Dana Reeve Foundation Text and Atlas", San Diego, 2009, Elsevier Academic Press, pp 148-167.
55. Kayalioglu G., Robertson B., Kristensson K., Grant G. Nitric oxide synthase and interferon-gamma receptor immunoreactivities in relation to ascending spinal pathways to thalamus, hypothalamus, and the periaqueductal grey in the rat. Somatosens Mot Res 1999;16:280-290.
56. Kim J.H., Ebner T.J., Bloedel J.R. Comparison of response properties of dorsal and ventral spinocerebellar tract neurons to a physiological stimulus. Brain Res 1986;369:125-135.
57. Kim Y.S., Kwon S.J. High thoracic midline dorsal column myelotomy for severe visceral pain due to advanced stomach cancer. Neurosurgery 2000;46:85-90; discussion 90-82.
58. Kitamura T., Yamada J., Sato H., Yamashita K. Cells of origin of the spinoparabrachial fibers in the rat: a study with fast blue and WGA-HRP. J Comp Neurol 1993;328:449-461.
59. Kuchler M., Fouad K., Weinmann O., Schwab M.E., Raineteau O. Red nucleus projections to distinct motor neuron pools in the rat spinal cord. J Comp Neurol 2002;448:349-359.
60. Kuypers H: Anatomy of the descending pathways. In Brooks V, editor: "The Nervous System, Handbook of Physiology", vol 2, Baltimore, 1981, Williams and Wilkins, pp 148-167.
61. Lassek AM: The human pyramidal tract. II. A numerical investigation of the Betz cells of the motor area, Arch Neurol Psychiatry 46_I:718-724, 1940
62. Lassek AM, Evans JP: The human pyramidal tract, J Comp Neurol 83:113-118, 1945.
63. Leong S.K., Shieh J.Y., Wong W.C. Localizing spinal-cord-projecting neurons in adult albino rats. J Comp Neurol 1984;228:1-17.
64. Lu J., Ebraheim N.A. Anatomic considerations of C2 nerve root ganglion. Spine (Phila Pa 1976) 1998;23:649-652.
65. Mantyh P.W. The ascending input to the midbrain periaqueductal gray of the primate. J Comp Neurol 1982;211:50-64.
66. Mantyh P.W., Peschanski M. Spinal projections from the periaqueductal grey and dorsal raphe in the rat, cat and monkey. Neuroscience 1982;7:2769-2776.
67. Martin R.J., Apkarian A.V., Hodge C.J., Jr. Ventrolateral and dorsolateral ascending spinal cord pathway influence on thalamic nociception in cat. J Neurophysiol 1990;64:1400-1412.
68. Mason P. Central mechanisms of pain modulation. Curr Opin Neurobiol 1999;9:436-441.
69. Matsushita M., Ikeda M. Spinal projections to the cerebellar nuclei in the cat. Exp Brain Res 1970;10:501-511.
70. Matsushita M., Yaginuma H. Projections from the central cervical nucleus to the cerebellar nuclei in the rat, studied by anterograde axonal tracing. J Comp Neurol 1995;353:234-246.
71. Matsushita M., Yaginuma H. Spinocerebellar projections from spinal border cells in the cat as studied by anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase. J Comp Neurol 1989;288:19-38.
72. McCurdy M.L., Hansma D.I., Houk J.C., Gibson A.R. Selective projections from the cat red nucleus to digit motor neurons. J Comp Neurol 1987;265:367-379.
73. Menetrey D., Chaouch A., Besson J.M. Location and properties of dorsal horn neurons at origin of spinoreticular tract in lumbar enlargement of the rat. J Neurophysiol 1980;44:862-877.
74. Menetrey D., Chaouch A., Binder D., Besson J.M. The origin of the spinomesencephalic tract in the rat: an anatomical study using the retrograde transport of horseradish peroxidase. J Comp Neurol 1982;206:193-207.
75. Molander C., Grant G. Cutaneous projections from the rat hindlimb foot to the substantia gelatinosa of the spinal cord studied by transganglionic transport of WGA-HRP conjugate. J Comp Neurol 1985;237:476-484.
76. Molander C., Grant G. Spinal cord projections from hindlimb muscle nerves in the rat studied by transganglionic transport of horseradish peroxidase, wheat germ agglutinin conjugated horseradish peroxidase, or horseradish peroxidase with dimethylsulfoxide. J Comp Neurol 1987;260:246-255.
77. Molinari H.H., Schultze K.E., Strominger N.L. Gracile, cuneate, and spinal trigeminal projections to inferior olive in rat and monkey. J Comp Neurol 1996;375:467-480.
78. Morrell J.I., Pfaff D.W. Retrograde HRP identification of neurons in the rhombencephalon and spinal cord of the rat that project to the dorsal mesencephalon. Am J Anat 1983;167:229-240.
79. Murray H.M., Gurule M.E. Origin of the rubrospinal tract of the rat. Neurosci Lett 1979;14:19-23.
80. Nakanishi R., Goto J., Ezure H., Motoura H., Ayabe S., Atsumi T. Morphometric analyses of axons in the human lateral corticospinal tract: cervical/lumbar level comparison and relation to the ageing process. Okajimas Folia Anat Jpn 2004;81:1-4.
81. Nathan PW, Smith MC: Fasciculi proprii of the spinal cord in man, Brain 82:610-668, 1959.
82. Nathan P.W., Smith M., Deacon P. Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. Brain 1996;119 (Pt 6):1809-1833.
83. Nathan P.W., Smith M.C. The rubrospinal and central tegmental tracts in man. Brain 1982;105:223-269.
84. Nauta H.J., Hewitt E., Westlund K.N., Willis W.D., Jr. Surgical interruption of a midline dorsal column visceral pain pathway. Case report and review of the literature. J Neurosurg 1997;86:538-542.
85. Nauta H.J., Soukup V.M., Fabian R.H., Lin J.T., Grady J.J., Williams C.G., Campbell G.A., Westlund K.N., Willis W.D., Jr. Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. J Neurosurg 2000;92:125-130.
86. Nyberg-Hansen R. Functional organization of descending supraspinal fibre systems to the spinalcord. Anatomical observations and physiological correlations. Ergeb Anat Entwicklungsgesch 1966a;39:3-48.
87. Onodera S., Hicks T.P. A comparative neuroanatomical study of the red nucleus of the cat, macaque and human. PLoS One 2009;4:e6623.

88. Puelles E. Genetic control of basal midbrain development. J Neurosci Res 2007;85:3530-3534.
89. Ralston H.J., 3rd, Ralston D.D. The primate dorsal spinothalamic tract: evidence for a specific termination in the posterior nuclei (Po/SG) of the thalamus. Pain 1992;48:107-118.
90. Rhoades R.W. Cortical and spinal somatosensory input to the superior colliculus in the golden hamster: an anatomical and electrophysiological study. J Comp Neurol 1981;195:415-432.
91. Saper C.B., Loewy A.D., Swanson L.W., Cowan W.M. Direct hypothalamo-autonomic connections. Brain Res 1976;117:305-312.
92. Schoenen J, Grant G: Spinal cord: Connections. In Paxinos G, Mai JK, editors: "The Human Nervous System", ed 2, San Diego, p 236.
93. Shen J., Wang H.Y., Chen J.Y., Liang B.L. Morphologic analysis of normal human lumbar dorsal root ganglion by 3D MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:2098-2103.
94. Skagerberg G., Bjorklund A. Topographic principles in the spinal projections of serotonergic and non-serotonergic brainstem neurons in the rat. Neuroscience 1985;15:445-480.
95. Skagerberg G., Lindvall O. Organization of diencephalic dopamine neurones projecting to the spinal cord in the rat. Brain Res 1985;342:340-351.
96. Smith M.C., Deacon P. Topographical anatomy of the posterior columns of the spinal cord in man. The long ascending fibres. Brain 1984;107 (Pt 3):671-698.
97. Smith MC: Retrograde cell changes in human spinal cord after anterolateral cordotomies. Location and identification after different period of survival, Adv Pain Res Ther 1:91-98, 1976.
98. Sofroniew M.V. Vasopressin- and neurophysin-immunoreactive neurons in the septal region, medial amygdala and locus coeruleus in colchicine-treated rats. Neuroscience 1985;15:347-358.
99. Souma Y., Goto N., Goto J., Fujimoto T., Fujiwara T. Morphological evaluation of the human pyramidal tract: tapering of axons. Okajimas Folia Anat Jpn 2009;85:111-113.
100. Stevens RT, Apkarian AV, Hodge CJ Jr: The location of spinothalamic axons within spinal cord white matter in cat and squirrel monkey, Somatosens Mot Res 8:97-102, 1991.
101. Strominger R.N., McGiffen J.E., Strominger N.L. Morphometric and experimental studies of the red nucleus in the albino rat. Anat Rec 1987;219:420-428.
102. ten Donkelaar H.J. Evolution of the red nucleus and rubrospinal tract. Behav Brain Res 1988;28:9-20.
103. ten Donkelaar H.J., Lammens M., Wesseling P., Hori A., Keyser A., Rotteveel J. Development and malformations of the human pyramidal tract. J Neurol 2004;251:1429-1442.
104. Tracy D: Ascending and descending pathways in the spinal cord. In Paxinos G, editor: "The Rat Nervous System", ed 3, Amsterdam, 2004, Elsevier, pp 149-164.
105. Villanueva L., Le Bars D. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. Biol Res 1995;28:113-125.
106. Wannier T., Bastiaanse C., Colombo G., Dietz V. Arm to leg coordination in humans during walking, creeping and swimming activities. Exp Brain Res 2001;141:375-379.
107. Watson CRR, Harvey AR: Brain projections to the spinal cord. In Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G, editors: "The Spinal Cord: A Christopher and Dana Reeve Foundation Text and Atlas", San Diego, 2009, Academic Press Elsevier, pp 182-193.
108. Wiberg M., Westman J., Blomqvist A. Somatosensory projection to the mesencephalon: an anatomical study in the monkey. J Comp Neurol 1987;264:92-117.
109. Wild J.M., Cabot J.B., Cohen D.H., Karten H.J. Origin, course and terminations of the rubrospinal tract in the pigeon (Columba livia). J Comp Neurol 1979;187:639-654.
110. Willis W.D. Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1985;308:253-270.
111. Willis W.D., Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. Brain Res Rev 2007;55:297-313.
112. Wilson V.J., Uchino Y., Susswein A., Fukushima K. Properties of direct fastigiospinal fibers in the cat. Brain Res 1977;126:543-546.
113. Workman B.J., Lumb B.M. Inhibitory effects evoked from the anterior hypothalamus are selective for the nociceptive responses of dorsal horn neurons with high- and low-threshold inputs. J Neurophysiol 1997;77:2831-2835.
114. Xu Q., Grant G. Course of spinocerebellar axons in the ventral and lateral funiculi of the spinal cord with projections to the posterior cerebellar termination area: an experimental anatomical study in the cat, using a retrograde tracing technique. Exp Brain Res 2005;162:250-256.
115. Zhang X., Kostarczyk E., Giesler G.J., Jr. Spinohypothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats: descending axons in the ipsilateral brain. J Neurosci 1995;15:8393-8407.
116. Zhang X., Wenk H.N., Gokin A.P., Honda C.N., Giesler G.J., Jr. Physiological studies of spinohypothalamic tract neurons in the lumbar enlargement of monkeys. J Neurophysiol 1999;82:1054-1058.

82

Olfaktör Sinir ve Burnun Mikrocerrahi Anatomisi

Emre Zorlu, Bülent Düz

Burun gelişimi

Burun gelişiminin embriyolojik dönemi embriyolojik hayatın 3. haftasında maksiller ve mandibüler çıkıntıların oluşmasıyla başlar ve embriyolojik hayatın 3. ayında kadar devam eder. Embriyolojik dönem sonrası büyüme evresinde burun ve ilişkili yapıların boyutları artar ve burun yapılarının erişkin dönemdeki anatomik yerleşimleri oluşur. Bu dönemde bazı kıkırdak yapılar kısmen veya tamamen kemikleşirken bazıları ise ortadan kalkar. Burun hayatın ilk birkaç yılında hızla bir büyüme gösterir fakat daha sonra büyüme yavaşlar. İkinci bir büyüme dönemi ergenlik esnasında görülür.

Doğumda visserokranium nörokraniumdan daha küçüktür. Nörokranium 6 yaş civarında erişkin boyutlarının %90'ına ulaşır. Visserokranium ise 18-20 yaşına kadar büyümeye devam eder. Dış burun piramidi daha çıkıntılı, daha yüksek ve uzun bir hal alır. Maksilla ve mandibula anteriora doğru büyür.

Burun büyüme hızı embriyolojik hayatta ve doğumdan sonraki ilk aylarda yüksektir. Daha sonra ergenliğe kadar kademeli olarak azalır ve ergenlik ile birlikte yeniden artar. Burun büyüme hızı, vücut iskeletinin büyüme hızı ile beraberdir ancak erişkin dönemde vücut iskelete uzamaz iken burun yavaşça büyümeye devam eder.

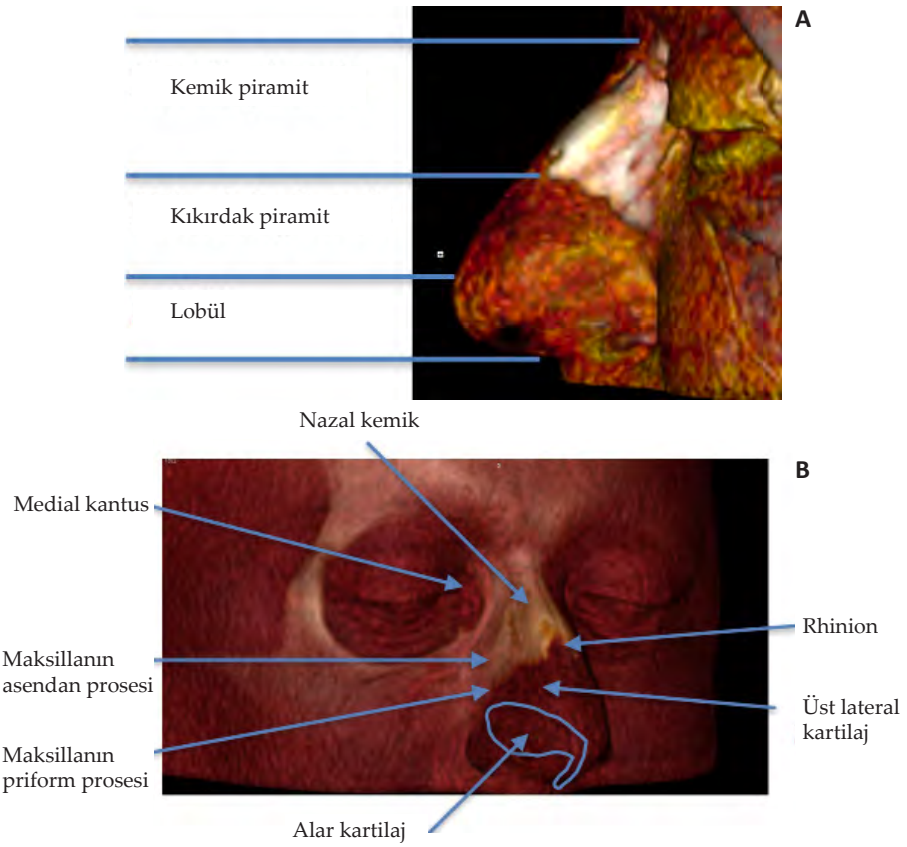
Burun anatomisi

Burun, yüzün ortasında kemik ve kıkırdaktan oluşan, piramit şeklinde, fonksiyonel ve estetik özellikleri olan solunum sisteminin başlangıç organıdır. Önde nares adı verilen boşluklarla dış ortama, arkada koana adlı iki boşlukla nazofarenkse açılır. Burun boşluğunun (nazal kavite) üst duvarını önden arkaya sırasıyla nazal kemik, ethmoid kemik, frontal kemik ve sfenoid kemiğin cismi oluşturur. Tabanını maksilla ve palatin kemiklerin horizontal parçası; dış duvarını ise ethmoid kemiğe ait orta ve üst konka, ayrı bir visserokranium kemiği olan inferior konka, maksillanın frontal çıkıntısı, lakrimal kemik, palatin kemiğin lamina perpendikularisi ve sfenoid kemiğin pterigoid çıkıntının medial laminası oluşturur. Nazal kavite nazal septum tarafından iki parçaya ayrılır. Nazal septum kuadrianguler kıkırdak, ethmoid kemik perpendikuler lamina, vomer, sfenoid kemik rostrum ve kristası, maksilla nazal kristası tarafından oluşturulur.

Klinik olarak burun eksternal ve internal olmak üzere iki kısımda incelenir. Bu bölümde kısaca eksternal anatomiyi anlattıktan sonra internal anatomiye geçeceğiz.

1. Eksternal burun anatomisi

Burun eksternal yapısı piramit şeklindedir. Üst kısmı kemik çatı olarak alt kısmı ise kıkırdak çatı olarak isimlendirilir. Eksternal burun başlıca dört kısımdan oluşur **(Şekil 1A)**:



Şekil 1: a) Dış burnun dört alanı; kemik piramit, kıkırdak piramit, lobül ve yumuşak doku alanlarıdır. b) Kemik ve kıkırdak piramit yapıları.

1. Kemik piramit
2. Kıkırdak piramit
3. Lobül
4. Yumuşak doku alanları

Kemik piramit, kıkırdak piramit ve lobül eksternal burnun yaklaşık üçte birini oluşturur. Eksternal burunda dıştan içe doğru şu tabakalar bulunur; cilt, cilt altı yağlı bağ dokusu ve kas lifleri. Bu tabakaların yaygınlığı ve kalınlığı kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir.[1]

Kemik çatı:

Kemik piramit eksternal burnun her iki nazal taban çizgisinin üzerinde kalan kemik kısmıdır. En üst orta noktası nazofrontal açının veya nasionun derinidir. En alt noktası rhinion veya K alanıdır.

Kemik piramiti oluşturan kemikler şunlardır: Her biri bilateral olmak üzere nazal kemik, frontal kemiğini nazal çıkıntısı ve maksillanın frontal çıkıntısı.

Nazal kemikler küçük ve dikdörtgen şeklinde olan kemiklerdir. Yukarda frontal kemiğin nazal çıkıntısından lateralde maksillanın frontal çıkıntısına uzanırlar. Kranialde dar ve kalın kaudalde ise geniş ve incedirler. Nazal kemiklerin uzunluğu erişkinlerde yaklaşık 25 mm'dir ve interkantal liga-

ment tarafından sefalik ve kaudal olmak üzere iki eşit parçaya ayrılırlar. Nazal kemikler çok nadiren simetrik yapıdadırlar. Orta hatta testere şeklinde medial kenarlarıyla birbirine bağlanarak nazal kemikler arasındaki internazal sütür hattını oluştururlar. Kranialde frontal kemiğin nazal parçası ile birleşerek frontonazal sütür hattını, lateralden ise maksiller kemiğin frontal çıkıntısı ile birleşerek nazomaksiller sütür hattını oluştururlar. Nazal kemiklerin iç yüzü pürüzsüzdür ve nazal kavitenin üst duvarının anteriora kısmını oluştur. Nazal kemiklerin içi yüzünde ethmoid sulkus olarak adlandırılan ve içinden ethmoid sinirin anteriora dalının geçtiği bir oluk vardır. Nazal kemiklerin üzerinde sıklıkla kan damarlarının geçtiği küçük delikler vardır. Her iki nazal kemiğin kaudal kısmı, ethmoid kemiğin perpendiküler laminası, üst lateral (triangüler) kıkırdaklar ve kıkırdak septumun birleştiği bölgeye **kilit taşı bölgesi** (Keystone, K alanı) denir. Bu alan burun 1/3 orta kısmının desteği açısından önem taşımaktadır. Kıkırdak veya kemik hump rezeksiyonu esnasında lateral osteotomiler de yapılmış ise burun orta bölgesinin desteklenmesi için kıkırdak septum ile ethmoid kemiğin perpendiküler laminasının bütünlüğü bozulmamalı, bozulmuş ise bütünlük yeniden sağlanmalıdır.[1,2]

Maksiller kemiklerin frontal çıkıntıları kemik piramitin sırt kısımlarını oluştururlar. Kaudalde daha kalındırlar. Nazal kemikler ile maksiller kemiklerin frontal çıkıntıları birleşerek kafatasındaki **apertura piriformisi** oluştururlar. Maksiller kemiğin frontal çıkıntılarının posterolaterali lakrimal kemik ile birleşerek lakrimal sulkusu oluşturur ve bu sulkus içinde lakrimal kanal seyreder.

Kıkırdak çatı (kıkırdak pirimit):

Kıkırdak piramit; **septolateral kıkırdak**, iki lateral **membranöz alan** ve sayıları sayılar 1-3 arasında değişen **aksesuar kıkırdaktan** meydana gelir. Eksternal burun yapısının en büyük kısmını burun kıkırdakları yapar. Septolateral kıkırdak; septal kıkırdak (cartilago septi nasi) ve iki adet üst lateral (triangüler) kıkırdağı birlemesinde medyana gelir. Septal kıkırdak spina nasalis anterior ve premaksilla üzerine oturur ve nazal kaviteyi ikiye ayırır. Üst lateral (triangüler) kıkırdaklar ise kıkırdak çatının sırtını ve lateral kısımlarının büyük bir kısmını oluşturur.

Kıkırdak piramitin kemik piramitle olan bağlantısı sıkıdır. Her iki üst lateral (triangüler) kıkırdağın üst sınırı nazal kemiklerin 1-2 ile 5-10 mm kadar altında olacak şeklinde bir yerleşim gösterirler.

Septal kıkırdak dörtgen düzensiz, dörtgen şekilli (kuadrianguler) ve değişken boyutlu yassı bir kıkırdaktır ve embriyolojik olarak tek bir birim olarak gelişir. Septal kıkırdağın tabanı önden arkaya doğru spina nasalis anterior, premaksilla ve vomerden oluşan kemik bir yapı üzerine oturur **(Şekil 5)**. Kaudalde kolumellaya mebranöz septum ile bağlanan serbest hareketli bir ucu vardır. Posterosuperiorda ethmoid kemiğin perpendiküler laminası ile posteroinferiorda ise vomer birleşir. Septal kıkırdağın perpendiküler lamina ve vomer ile yaptığı bu eklem, rutin olarak kemikler kıkırdaklar ile eklem yapmadığı için çok özel bir durumdur ve burun travmalarında kıkırdağı esneme olanağı sağlar. Septal kıkırdak nazal kemiklerin altından öne ve yukarı doğru ilerleyerek apertura piriformisten çıkar ve kıkırdak kemik birleşim yeri olan rhinion'dan supratip bölgedeki lobülün hemen sefalik kısmına kadar ola nazal dorsuma şekil ve destek verir. Spina nasalis anterior septumun kaudaldeki temel desteğini oluşturur. Ventralde her iki üst lateral (triangüler) kıkırdak ile birleşir. Hepsi birlikte kıkırdak çatı ve sırtı oluştururlar.

Triangüler kıkırdaklar kabaca üçgen bir yapıda olup maksiller kemiğine frontal çıkıntısının medial kısmına ve nazal kemiklerin medial yüzüne yoğun fibröz dokular ile yapışırlar. Triangüler kıkırdaklar birbirleriyle ve septal kıkırdak ile birleşiktirler. Kranial uçları nazal kemiklerin kaudal uçlarının altında sıkıcı bağlıdır. Triangüler kıkırdakların destek dokuları nazal kemik ve septal kıkırdaktır, lateral kısımda destek oluşturabilecek herhangi bir yapı yoktur. Triangüler kıkırdakların mediali mukoza ile kapladır ve kavitas nasi'nin lateral kıkırdak duvarını oluşturur. Posterolateralde **yumuşak doku** veya **menteşe alanına** bağlıdır. Ventralde üçte ikilik kranial kısımları septum ile birleşik iken üçte birlik kaudal kısımları hem septal kıkırdaktan hem de birbirlerinden ayrılırlar ve bunun sonucunda aralarında bir yarık oluşur ve bu yarık alanı medial yumuşak doku alanı doldurur.

Lobül

Lobül eksternal burnun hareketli 1/3 alt kısmını oluşturur. İki adet lobüler (alt lateral) kıkırdak, kas lifleri, cilt altı yağ ve bağ dokusu ve sebase bezler içeren kalın bir cilt tabakasından medyana gelir. Lobülü oluşturan önemli yapılar şunlardır; burun ucu (tip), burun kanatları (alalar), kolumella, burun delikleri (nares, ostium eksternum), vestibül ve lobüler (alt lateral) kıkırdaklar.

2. İnternal burun anatomisi

İnternal burun anatomik, embriyolojik ve fizyolojik olarak şu şekilde sınıflandırılır;

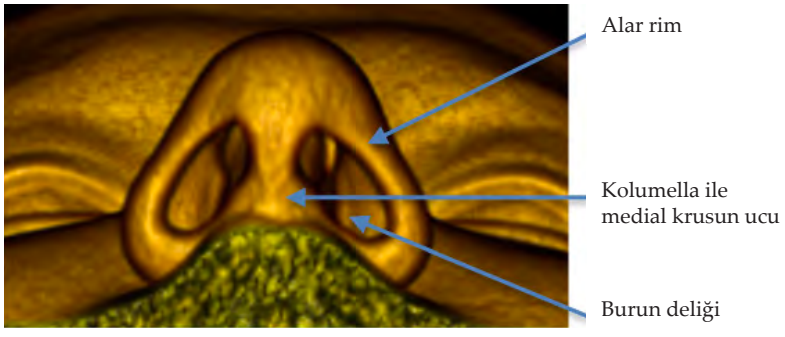
- İki burun boşluğu (iki burun)
- Her iki tarafta üç burun geçidi (pasajı); üst mea, orta mea ve alt mea
- Her iki tarafta üç burun açıklığı; nostril (nares, eksternal ostium) valf bölgesi (internal ostium) ve koana.

Yıllarca burnu anatomik, fizyolojik ve/veya patolojik farklılıklara dayanarak çeşitli kısımlara bölmek için birçok öneride bulunulmuştur. Tanı ve belgeleme amacıyla ve patoloji ve semptomlar arasında ilişki kurmak için Huizing burunu anatomik ve fizyolojik olarak üç alt bölüme ayırmayı önermiştir[1];

- Anterior segment (üst akım alanı): Aşağıdaki bölgelerden oluşur;
  - ✣ Burun deliği
  - ✣ Vestibül
  - ✣ Valf alanı
- Orta segment (fonksiyonel alan): Aşağıdaki bölgelerden oluşur;
  - ✣ Mukoza ile kaplı burun boşluğu ve
  - ✣ Konkalar ve konka benzeri yapılar
  - ✣ Nazal septum
  - ✣ Sinüs ostiumları
- Posterior segment (alt akım alanı): Aşağıdaki bölgelerden oluşur;
  - ✣ Konka kuyrukları
  - ✣ Sfenoid ön duvarı
  - ✣ Koana

Anterior segment (üst akım alanı):

Burun deliği (nares, dış ostium): Burun deliği; alar rim, kolumella lateral kenarı, medial krusun ucu ve burun deliği eşiğinden meydana gelir **(Şekil 2)**. Irk ve etnik özelliklere göre burun deliğin birçok farklılık gösterir.[3] Beyaz ırkta yetişkin burun deliği hafif çapraz eksenli ve yumurta biçimlidir. Yenidoğan ve çocuklarda neredeyse yuvarlaktır. Okul çağı ve ergenlikte yumurta şekline doğru bir değişim olur. Asyalılarda ve siyah ırkta burun deliği daha yuvarlaktır.



Şekil 2: Burun deliği.

Vestibül: Vestibülü basitçe tarif etmek gerekir ise; vestibül lobülün deriyle kaplı iç kısmıdır. Vestibül ve içerdiği burun kılları inspiryum havasını yönlendiren ve yavaşlatan bir plaka dizisi gibi görev yaprak hava akımını yavaşlatır ve ısıtılmak ve nemlendirilmek üzere burun boşluğuna yönlendirir.

Valf alanı (iç ostium): Valf alanı burun boşluğuna geçişi sağlayan üçgen veya damla şekilde bir alandır.

Orta segment (fonksiyonel alan)

Mukoza ile kaplı burun boşluğu

Burun boşlukları mukoperikondrium veya mukoperiostium denen yapılar tarafından örtülmüştür. Bu örtücü tabaka şu katmanlardan meydana gelir;

1. Mukoza (silyalı ve silyasız hücreler, goblet (sekratuar) hücreler ve bazal hücreler)
2. Bazal membran
3. Submukoza (lamina propria)
4. Perikondrium veya periostium

Silyalı hücreler uzun silendirik yapıda hücrelerdir. 300-400 adet mikrovillüs ve 100-250 adet hareketli silya ile kaplıdır. Bu silyaların hareketi ile mukus posteriora doğru taşınır. Buna mukosiliyer taşıma denir. Bu sistem üst solunum yolunun en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Mukus tabakası iki kattan oluşur. Alttaki akışkan, ince sıvı kıvamındaki tabakaya **sol** tabakası denir ve silyalar bu tabaka içinde bulunurlar ve atım hareketleri ile bu tabakayı posteriora doğru ilerletirler. Sol tabakasının üzerindeki daha koyu tabakaya **jel** tabakası denir. Mukus solunan havayı nemlendirir, ısıtır ve partiküllerden temizler. Mukus tabakası goblet hücreleri ve serömüköz bezler tarafından salgılanır.

Silyasız silindirik hücreler yapı olarak silyalı hücrelere benzerler. Hücre membranı üzerinde işlevsel yüzeyi arttıran mikrovillüsler bulunur.

Sekratuar hücreler veya goblet hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda granül bulundururlar. Zamanla artan bu granüller hücrenin şişmesine ve apikal kısımadan paralanmasına neden olarak apokrin sekresyona uğrarlar. Goblet hücreleri mukusun yapışkan bileşenini üretirler. Burun boşluğundaki yoğunlukları önden arkaya doğru artar.

Bazal hücreler kısadır ve epitel yüzeyine uzanmazlar. Epitelin yenilenmesinde görev alırlar.

Bazal membran ince sürekli bir tabaka ve altındaki daha kalın kollajen lif tabakasından meydana gelir. Bu tabaka epitel hücrelerini submukozadan ayırır.

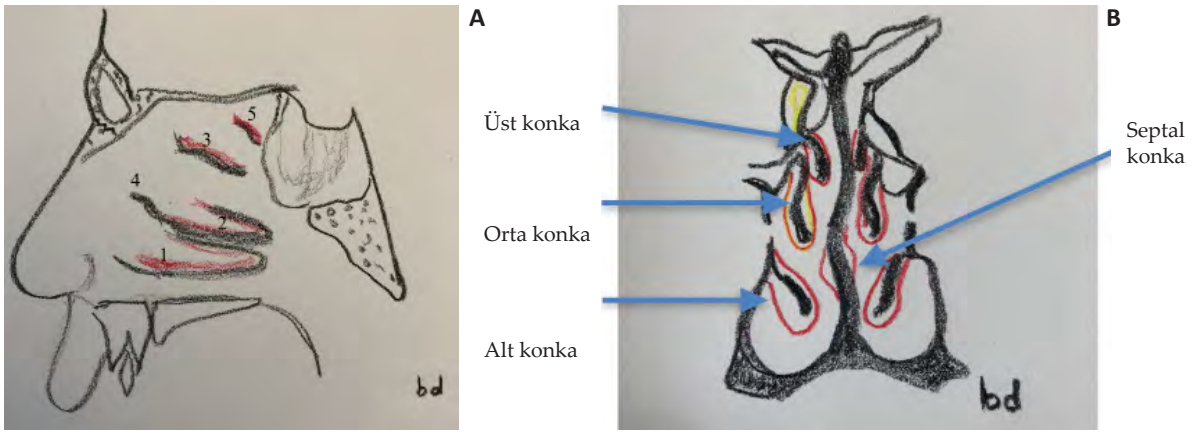
Submukoza veya lamina propria üç tabakadan oluşur; kapiller tabaka, tubulo-alveoler bez tabakası ve perikondrium ve periostium üzerinde yerleşim gösteren venöz ağ tabakası. Serömüköz bezeler mukus tabaksının daha çok akıcı kısmını salgılarlar. Goblet hücrelerinin tersine yoğunlukları anteriordan posteriora gidildikçe azalır.

Konkalar ve konka benzeri yapılar

Her bir burun boşluğunda 6-8 kadar konka ve konka benzeri yapılar vardır. Bunlar **(Şekil 3A,B)**;

Lateral duvarda;

1. İnferior konka (concha nasi inferior)
2. Orta konka (concha nasi media)
3. Üst konka (concha nasi superior)
4. Ager nasi
5. Süprem konka (concha nasi suprema) (her zaman bulunmaz)



Şekil 3: a) Nazal lateral duvarındaki konka ve konka benzeri yapılar. 1: alt konka, 2: orta konka, 3: üst konka, 4: ager nasi, 5: suprem konka. b) Nazal kavitenin koronal kesiti.

Medial duvarda;

1. Septal konka (tuberculum septi, Kiessalbach çıkıntısı)
2. Posterior septal çıkıntı ve katlantılar (her zaman bulunmaz)

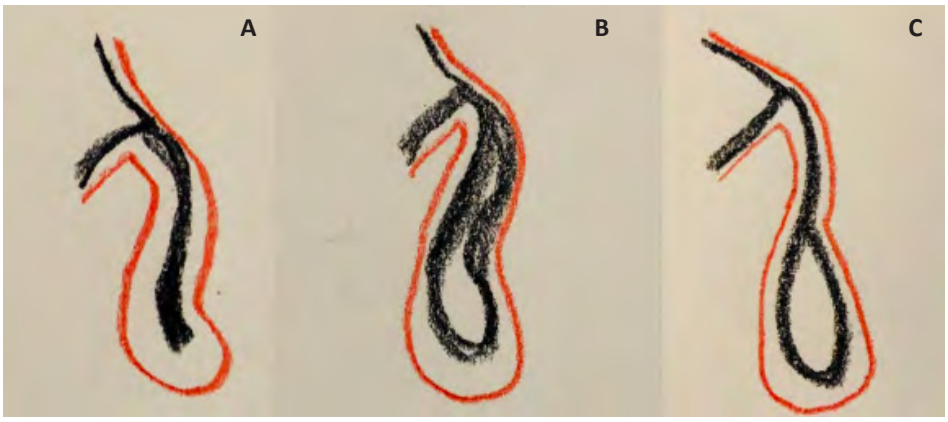
Konkalar, lateral nazal duvarda bulunan ve üzeri mukoza ile kıvrılma gösteren kemiklerden meydana gelen yapılardır. Konkalar fonksiyonları açısından çok önemli olan kavernöz bir parankime sahiptir. Konkalar fonksiyonları benzer ama birebir aynı olmayan yapılardır. Konkaların kemik iskeleti 3 farklı şekilde olabilir; lamellar, süngerimsi ve bülböz.

Kavernöz parankim dokusu en çok alt konkada gelişmiştir. Orta konkanın medial ve posterior kısmında da oldukça kalın bir kavernöz parankim bulunurken superior konkada ihmal edilebilir düzeydedir. Konkaları örten epitel dokusundaki silyalı hücre, Goblet hücre sayısı ve submukozadaki serömüköz bez sayıları farklılıklar gösterir.

Konkaların submukoza tabakasında çok sayıda bulunan kapiller yatak ve serömüköz bezler solunan havanın nemlendirilmesi, ısıtılması ve temizlenmesine katkıda bulunurlar. Bu işlevlerin yerine getirilmesi submukoza ile kemik iskelet arasındaki kavernöz doku ile mümkün olur. Konkal parankim arteriol, venül ve gevşek bağ dokusu içindeki yaygın kapiller yataktan oluşur. Kavernöz ağın kanlanması ve büzülmesi birçok iç ve dış etkenden etkilenen otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir.

Alt konka dört lateral konkanın en büyüğüdür. Üst ve orta konka ethmoid kemiğin bir parçası iken alt konka ayrı bir yapıdır. Klinik ve cerrahi nedenler ile üç paraca olarak tanımlanır; konka başı, konka gövdesi ve konka kuyruğu. Bu üç kısım işlevsel ve patolojik olarak farklılıklar gösterir. Alt konkanın kemik iskeleti lateral kemik duvardan burun boşluğuna uzanan katı veya süngerimsi kemik lamellardan meydana gelir. Alt konka kemiğinin bülböz yapıda (concha bullosa) olması çok nadirdir. Konka kemiği ile lateral nazal kemik duvar arasındaki açı 20° ile 90° arasında değişir. Bu farklılıklar konka patolojilerine katkıda bulunur. Bundan dolayı bu açı konka cerrahisi planlanırken dikkate alınmalıdır. Alt konkanın mukozası nazal kavite mukozasından daha kalındır. Alt konkanın kavernöz parankimi diğer konkalardan daha fazladır. Alt konkanın kanlanmış haldeki hacmi büzülmüş haldeki durumuna göre üç dört kat daha büyüktür ve alt meayı neredeyse tamamen tıkar.

Orta konka ethmoid kemiğin bir parçasıdır ve bu durum orta konka kemik iskeletinin az ya da çok süngerimsi olmasını açıklar. Kemik iskelet lamellar, süngerimsi (concha spongiosa) veya bülböz tipte (concha bullosa) olabilir **(Şekil 4)**. Orta konkanın kavernöz parankimi alt konkadan daha az hacme sahiptir. Baş kısmında daha ince orta kısım ve kuyrukta daha kalındır.



Şekil 4: Orta konka kemik iskeletinin farklı tipleri; a:düz veya lamellar tip, b: süngerimsi (spongios) tip, c: bülböz tip.

Üst konka da ethmoid kemiğin bir parçasıdır. Çok az denebilecek kadar az bir fonksiyonel ve patolojik önemi vardır. Nazal kavitenin kranioposterior duvarında 2 cm uzunluğunda bir çıkıntıdan, bir miktar kavernöz dokudan ve oldukça ince bir mukozadan oluşur.

Suprem konka insanların yaklaşık üçte birinde bulunur.

Konka benzeri yapılar; septal konkalar ve ager nasiden oluşmaktadır. Septal konkalar, septal mukozanın yerel kalınlaşmaları veya çıkıntıları olarak ortaya çıkar. Histolojileri ve yerleşimleri düşünüldüğünde bu katlantılar solunan havanın düzenlemesi ve iklimlendirilmesinde görev alan konkalar olarak kabul edilirler.

Ön septal tüberkül (intumesncetia septi) en çok göze çarpan septal konkadır ve orta konka başının karşısında durur. Yüksekliği 1-2 cm uzunluğu ise yaklaşık 2 cm kadardır.

Septal kabarıntı (plicae septi, tuberculum septi posterior), kemik septumun alt kısmında(vomer) aşağı doğru uzanan iki üç adet dar mukozal katlantı şeklinde izlenir ve seyirleri solunan havanın akımına paraleldir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha sıklıkla izlenir.

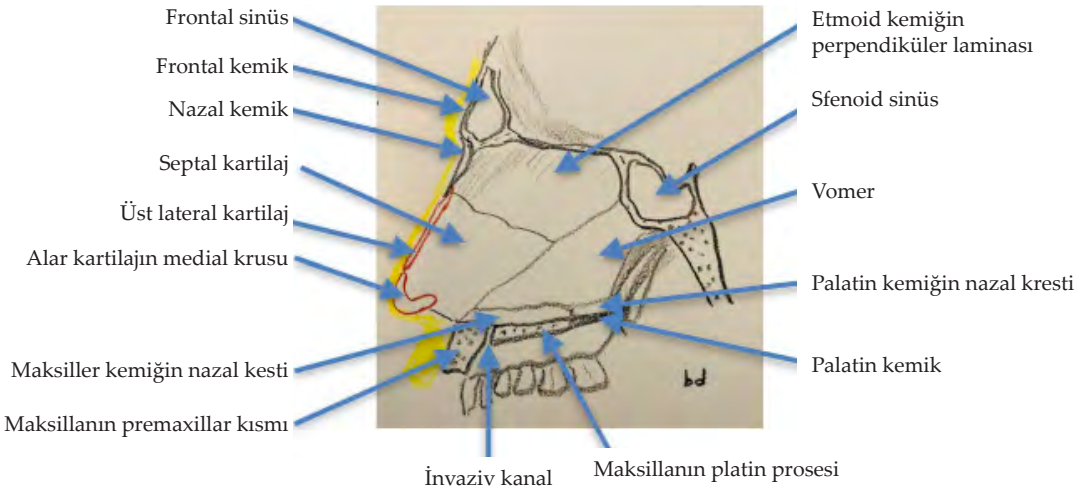
Ager nasi lateral nazal duvarda orta konkanın anteriorunda yer alan çıkıntıdır. Yerleşimi ve yapısı itibariyle gelişmemiş bir konka olarak kabul edilir.

Nazal septum

Nazal septum respiratuar mukoza ile kaplı kemik, kıkırdaktan ve bağ dokusundan meydana gelir. Nazal septum sadece nazal kaviteyi ikiye ayırmakla kalmaz, şekil ve destek fonksiyonuna ilaveten hava akımının düzenlenmesinde rol alır. Anatomik olarak nazal septum önden arakaya doğru; membranöz septum, kıkırdak septum ve kemik septum olmak üzere üç ayrı bölgede incelenir.

Membranöz septum septumun en öndeki parçasıdır, septal kıkırdağın kaudalinden kolumellaya uzanır ve üzeri deri ile örtülüdür. Membranöz hareketlidir ve kolumellanın yer değiştirmesine imkân verir. Kolumella transvers ligamnetöz bağların sıkıca yapıştığı bir çift medial krustan ibarettir. Bu krusların septuma doğrudan bir bağlantısı yoktur. Membranöz kısım travmalardan fazla etkilenmez. Ancak travmadan (edinsel) sonra kolumella retraksiyonu görülebilir. Bu nedenle cerrahisinde hemitransfiksiyon insizyonu septum kaudal ucundan yapılmaktadır.

Kıkırdak septum, kuadrianguler kıkırdak olarak da bilinen septal kıkırdaktan oluşur. Septal kıkırdak düzensiz, dörtgen şekilli ve değişken boyutlu yassı bir kıkırdak plaktır. Embriyolojik olarak ayrı bir birim olarak gelişir. Septal kıkırdak superiorda ve posteriorda ethmoid kemiğin perpendiküler laminasıyla, inferior ve posteriorda ise vomer ve kemik septum ile ilişkilidir **(Şekil 5)**. Septal kıkırdağın kaudal kısmı premaksiller kemiğe ve anterior nazal spinaya oturur. Septal kıkırdak apertura piriformisin önünden çıkarak öne doğru uzanır, kemik kıkırdak birleşme yeri olan rhiniondan itibaren supratip bölgedeki lobülün hemen sefalik kısmına kadar olan nazal septuma destek ve şekil verir.



Şekil 5: Nazal Septum.

Kemik septum şu yapılardan meydana gelir **(Şekil 5)**;

1. Ethmoid kemiğin perpendiküler laminası
2. Vomer
3. Palatin kemiğin nazal kresti
4. Maksiller kemiğin nazal kresti
5. Premaksiller kemik

Ethmoid kemiğin perpendiküler laminası ince, dikdörtgen bir kemik yapıdır. Perpendiküler lamina nazal septumun 1/3'ünü oluşturur. Üst sınırı ventralde frontal kemiğin nazal çıkıntısının arka yüzüne bağlanır (frontoethmoidal sütür). Daha posteriorda kribriform laminanın alt yüzüyle birleşir. Posterior kenarı sphenoid kemiğin kristası ile birleşir (sfenoethomaidal sütür). Kaudal kenarı vomerin anterior kenarına bağlanır. Ventral kenar septal kıkırdak ile birleşir.

Vomer dikdörtgen şeklinde bir kemiktir. Mandibula ile birlikte visserokraniumun tek olan iki kemiğinden biridir. Kranial kenarı geniştir (alae vomeris) ve sfenoid kemiğe bağlanır. Vomerin posterior kenarı koananın medial duvarını oluşturur. Keskin ve tırtıklı alt kenarı maksiller ve palatin kemiklerin krestlerine bağlanır. Anterior kenarı kalındır ve perpendiküler laminanın ve kıkırdak septumun oturduğu bir oyuğa sahiptir.

Palatin kemiğin nazal kresti anteriorda maksiller kemiğin nazal kresti ile bağlantılıdır ve üst kenarı vomer le bağlantılıdır.

Maksiller kemiğin nazal kresti posteriorda palatin kemiğin kresti ile bağlantılıdır ve üst kenarına vomer oturur.

Premaksiller kemik önceleri intermaksiller kemik olarak da adlandırılırdı. Premaksiller kemik yaklaşık olarak 8-9. haftalarda ortaya çıkan iki kemikleşme merkezinden oluşur. Yaklaşık 1 hafta sonra bu kemikleşme merkezleri birleşir. Sonra kranial parçanın posteriorundan her iki tarafa doğru birer kanat büyümeye başlar ve bunlara **premaksiller ala** adı verilir. Bu premaksiller alalar tüm çocukluk boyunca ve kısmen de Puberte boyunca büyümeye devam eder. Premaksiller kemik hayatın ilk yıllarında maksilla ile birleşir. Daha sonra pubertede vomerin anteriora ucu ile birleşir. Bu bölge üst dişlerin geliştiği yer olduğundan, hayatın ilk yıllarında bu bölgeye alınan darbeler üst dişlerin pozisyonunda düzensizliklere ve dökülmelere neden olabilir.

Nazal septum anatomisine değindikten sonra kısaca nazal septumu yerinde tutan **nazal septal çatıdan** bahsetmek gerekir. Septal çatı sekiz adet anatomik yapıdan meydana gelir;

Kaudalde;

- Ön burun dikeni (spina nasalis anterior)
- Premaksiller kemik (tabulası ve kantaları)
- Maksiller krest
- Palatin krest

Ventralde;

- Nazal kemiklerinin arkasındaki çıkıntı

Kranialde;

- Kribriform laminaların birleşim yerindeki kemik çıkıntı

Dorsalde;

- Sfenoidal krest (crista sphenoidalis)

3. Burnun kanlanması

Burun yapıları kanlanmasını hem a.carotis externa hem de a.carotis internadan alır.

Anterior septum, etmoid kemik ve dış piramidin büyük kısmının kanlanması a.carotis internanın oftalmik arter dalından sağlanır.

Konkalar, septumun inferior kısmı, damak, paranazal sinüsler, üst dudak, vestibül ve kolumella a.carotis externanın iki ana dalı olan maksiller ve fasial arter dallarından kanlanır.

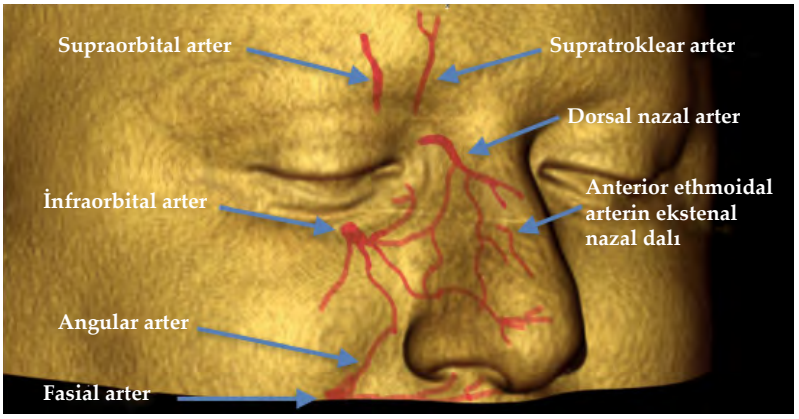
İki sistem arasındaki farklılıkların bilinmesi ve nazal anatominin arterial kanlanmasının detaylı bilinmesi burun kanamalarının tedavisinde çok önemlidir. Nazal kavitenin alt yarısından kaynaklanan ciddi kanamalar maksiller arteri klipsleyerek veya a.carotis externanın bağlanması ile kontrol edilir. Nazal kavitenin kranial kısmından olan kanamalar ise anterior ve/veya posterior etmoid arterin klipslenmesi veya koagülasyonu ile kontrol altına alınır.

Eksternal nazal piramidin kanlanması

Eksternal nazal piramidin kanlanması oldukça değişken ve asimetriktir. Nazal piramit kanlanmasını esas olarak fasial arterden alır (a.carotis externa). Sadece nazal dorsumun alt kısmı oftalmik arterin(a.carotis interna) dalı olan dorsal nazal arterden beslenir.

Fasial arter ağız köşesinin lateralinde superior labial arter ve angüler arter olarak iki dala ayrılır. Superior labial arter üst dudağa doğru ilerler ve orta hatta kolumella ve lobüler tipi besleyen kolumellar arteri verir. Angüler arterin superior alar dalı ile birleşir.

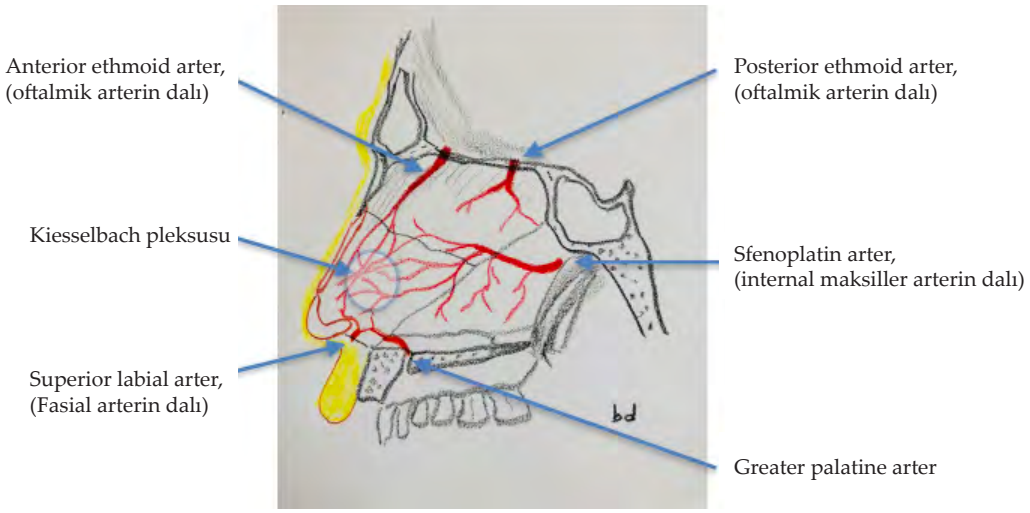
Angüler arter nazo-optik olukta kranial doğrultuda ilerler. Burada burun sırtına ve yanağa doğru birkaç dala ayrılır ve infraorbital arterin medial dalı ile birleşir **(Şekil 6)**.



Şekil 6: Eksternal nazal piramidin kanlanması.

Septumun kanlanması

Septumun kanlanması hem a.carotis interna hem de a.carotis externadan köken alan dört farklı arter ile sağlanır **(Şekil 7)**;



Şekil 7: Septumun kanlanması.

Superior anterior;

- Anterior etmoid arter (oftalmik arter-a.carotis interna)

Superior posterior;

- Posterior etmoid arter (oftalmik arter-a.carotis interna)

İnferior anterior;

- Superior labial arter (fasial arter-a.carotis externa)

İnferior posterior;

- Sfenopalatin arter (maksiller arter-a.carotis externa)

Şekil 7'de de görüldüğü gibi nazal septumun çok zengin bir kanlanması vardır. Bu dört farklı arterden kanlanma bazı durumlarda burun kanamalarının kontrolünün ne kadar zor olduğunu açıklamaktadır. Nazal septumun anteriorunda Little bölgesinde 4 arterin (superior labila arter, anterior etmoidal arter, sfenoplatin arter ve greater palatin arter) terminal dallarının anastomoz yaparak oluşturdukları damar ağına Kiesselbach pleksusu denir. Burun kanamalarının %90-95 kadarı nazal septumun anteriorundan kaynaklanır.

Lateral duvar ve konkaların kanlanması

Burun yan duvarı ve konkalar septuma benzer şekilde kanlanır **(Şekil 8)**;

Anterior etmoid arter

- Konka başları ve anterior etmoid sinüsler

Posterior etmoid arter

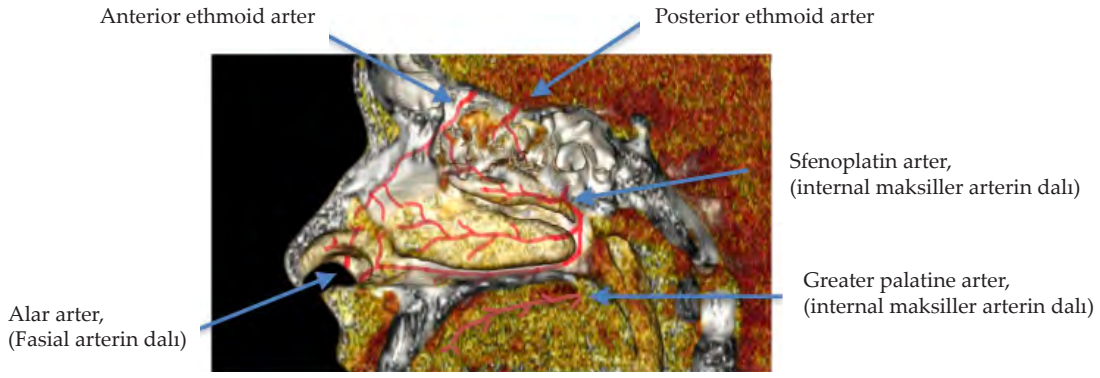
- Orta konka ve posterior etmoid sinüs

Sfenopalatin arter

- Konka kuyrukları ve burun tabanı

Superior labial arter

- Vestibül



Şekil 8: Lateral nazal duvarın kanlanması.

Burnun venöz ve lenfatik drenajı genelde arterial dağılıma paraleledir. Nazal kavitenin bir kısmının venöz drenajı oftalmik venler aracılığı ile kavernöz sinüse gelir. Bundan dolayı nazal kavite enfeksiyonları asendan enfeksiyona ve kavernöz sinüs trombozuna neden olabilir. Etmoid ven superior sagittal sinüse drene olur. Sfenopalatin ven ise pterigoid pleksusa drene olur. İntranazal ve intrakranial kaviteler arasındaki bu zengin venöz iletişim intranazal enfeksiyonların intrakranial yayılımına neden olur. Eksternal burunun drenajı ise temel olarak fasial ven ve oradan da juguler sisteme doğrudur.

Burnun lenfatik drenajı venöz drenajı takip eder ve anteriorda üst dudak lenfatiklerine oradan da subamandibüler lenf nodlarına drene olur. Posterior kavitenin drenajının bir kısmı derin servikal lenf nodlarına, büyük bir kısmı ise retrofaringeal lenf nodlarına drene olur. Yüzeyel muskuloaponörtik sisteme altında ve orta hatta kalarak yapılacak diseksiyon bu drenaj sistemini korur ve operasyon sonrası ödem oluşumunu azaltır.

4. Burnun innervasyonu

Burun yapıları dört farklı sistemi içeren sinir desteğine sahiptir;

- Sensörial sinir sistemi
- Motor sinir sistemi
- Sempatik sinir sistemi
- Parasempatik sinir sistemi

Sensörial innervasyon

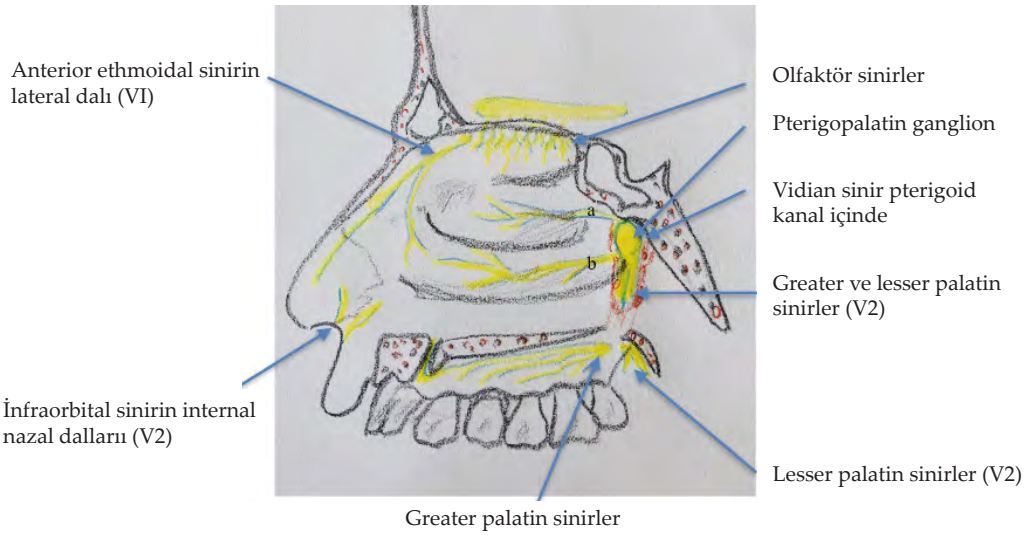
Eksternal nazal piramidin ve nazal kavitenin sensörial innervasyonunu trigeminal sinir sağlar.

Eksternal nazal piramidin innervasyonu beş farklı sinir ile sağlanır. Dört tanesi oftalmik sinirden (V1) bir tanesi de maksiller sinirden (V2) köken alır;

- ***Supraorbital sinir:*** burun kökü (alın, frontal sinüs);
- ***Supratroklear sinir:*** kemik piramit (üst göz kapağı, konjuktiva, frontal sinüs);
- ***İnfratroklear sinir:*** kemik ve kıkırdak piramit, göz kapakları, konjuktiva ve lakrimal kese;
- ***Anterior etmoid sinirin eksternal dalı:*** kıkırdak piramidin medial kısmı ve lobül;
- ***İnfraorbital sinir:*** kıkırdak piramidin lateral kısmı ve lobül, yanak, üst dudak ve göz kapağı.

Bu beş sinirin dağıldığı alanlar arasında örtüşme söz konusudur. Bu nedenle dış burnun bölgesel anestezisi supraorbital, infraorbital ve anterior etmoid sinirin çıktığı yerler bloke edilerek yapılır.

Nazal kavitenin innervasyonu çok sayıda sinir tarafından sağlanır. Bu sinirlerin hepsi trigeminal sinirin üç ana dalından kaynaklanır **(Şekil 9)**;



Şekil 9: Nazal kavitenin innervasyonu çok sayıda sinir tarafından sağlanır. Bu sinirlerin hepsi trigeminal sinirin üç ana dalından kaynaklanır.

- Superior-anterior: anterior etmoid sinir.
- Superior-posterior: posterior etmoid sinir ve burun sinirleri (pterigopalatin ganglionun posterior-superior lateral burun dalları)
- İnferior-anterior: anterior alveoler sinir, nazoplatin sinir
- İnferior-posterior: burun sinirleri (posterior, inferior ve büyük palatin sinirin lateral burun dalları).

Bu dört sinirin dağıldığı alanlarda geniş örtüşmeler vardır. Lokal anestezi esnasında bu durum dikkate alınmalıdır.

Motor innervasyon

Burun kaslarının uyarılması fasial sinirden, özellikle de zigomatik ve bukkal dallarından sağlanır. Burunda dilatatör kasların uyarılması akciğerdeki mekanoreseptörler, bu reseptrörlerden medulla oblongatadaki solunum merkezine giden sinir lifleri, medulla oblongatadaki solunum merkezi ve fasial sinir liflerinde oluşan bir refleks arkı ile sağlanır.

Sempatik innervasyon

Nazal kaviteyi örten mukozanın ve konkaların sempatik otonomik innervasyonu spinal kordun torasik kısmındaki bir merkezden sağlanır. Preganlionik lifler sempataik trunkusa ulaşır ve superior servikal ganglionda sinaps yaptıkan sonra n.petrosus profundus olarak foramen lacerumdan geçer. Parasempatik uyarıyı taşıyan n.petrosus majör ile birleşerek vidian siniri oluşturur ve pteriogid kanaldan geçerek pteriogoplatin fossadaki pterigopalatin gangliona gelir. Sempatik lifler pteriogopalatin ganglionda sinaps yapmadan yollarına devam eder ve sensörial sinir dallarıyla birlikte burun mukozasına dağılır. Sempatik sinir liflerinin çoğu arteriol, venül ve venöz sinüzoidlerin duvarında sonlanır ve vazokonstrürktör etki gösterirler.

Parasempatik innervasyon

Nazal kavitenin parasempatik lifleri superior salivatuar nükleustan çıkar ve intermediate sinir içinde seyrederek fasial sinire katılır. Daha sonra bu lifler n.petrosus majör olarak fasial sinirden ayrılır ve n. petrosus profundus ile birleşerek vidian siniri oluşturur. Pterigopalatin ganglionda sinaps yapan parasempatik lifler sensörial sinir lifleri ile birlikte burun mukoazasına dağılırlar. Küçük damarların duvarında ve salgı bezlerinde sonlanırlar.

5. Olfaktör sinir (nervus olfactorius)

Olfaktör sinir birinci kranial sinir çiftidir.

En kısa seyirli kranial sinirdir. Özel duyularımızdan biri olan koku duyusunun iletimini sağlayan sinirdir. Optik sinir ile birlikte beyinsapından köken almayan iki sinirden biridir. Yine optik sinir ile birlikte diğer kranial sinirlerden farklı olarak menengial örtüsü bulunur.

Olfaktör sinir embiyolojik olarak ektoderm tabakasının kalınlaşması ile oluşan otic plakoddan gelişmektedir.

Olfaktör sinir, burun boşluğu olfaktör mukozasında yerleşik olan olfaktör reseptör nöronlarının akson uzantılarının (olfaktör lifler) birleşmesi ile meydana gelir. Olfaktör lifler myelinsizdir, schwann benzeri hücreler ile sarılıdır. Bu hücreler olfaktör nöronların rejenere olmasına yardımcı olur. Bu sayede olfaktör nöronlar rejenere olarak tekrar olfaktör bulbus ile sinaps yapar.

Yaklaşık 20 kadar olfaktör lif etmoid kemiğin kribriform plakasındaki foraminalardan geçerek olfaktör bulbusa katılır **(Şekil 9)**. Olfaktör lifler kribriform plakayı geçerek anterior kranial fossaya ulaşır. Olfaktör bulbus, kribriform plakanın hemen üzerindedir. Talamusa uğramayan tek duyumuz kokudur. Ancak olfaktör bulbusu koku duyusunun talamusu olarak nitelendiren araştırmacılar da vardır.

Olfaktör lifler olfaktör bulbusta sinaps yaptıktan sonra olfaktör trakt veya tüberkül olarak posteriora doğru frontal lobun orbital yüzeyindeki girus rektus ile medial orbital girus arasındaki olfaktör sulkus boyunca seyreder.

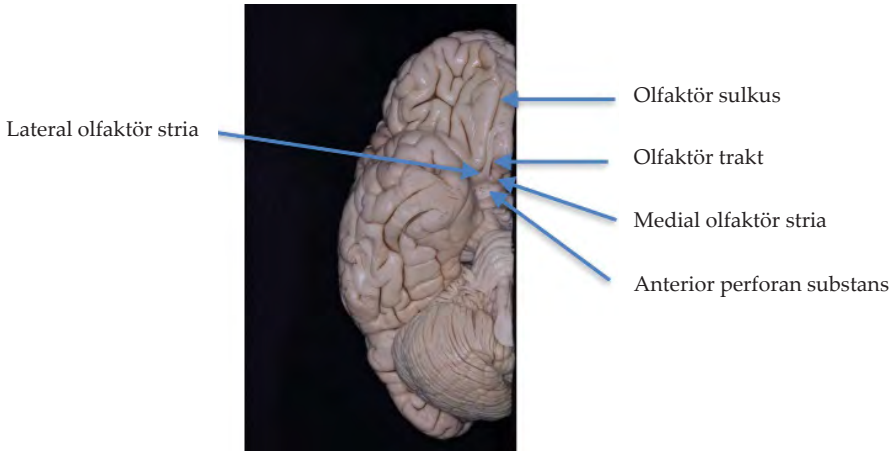
Olfaktör sinir, olfaktör bulb ve olfaktör trakt olarak üç bölümde incelenir.

Olfaktör sinir: Olfaktör sinir olfaktör filiae olarak isimlendirilen sinir liflerinden oluşur. Nazal kavitenin olfaktör mukozasında olfaktör sinirin reseptör aksonları bulunur. Bu aksonlar cribriform plate denilen anterior kafa tabanında bulunan delikli kemik alandan geçerek demet halinde birleşirler ve olfaktör siniri oluştururlar. Olfaktör filialar nazal mukozada başlar ve olfaktör bulb içinde sonlanır.[4] Yaklaşık olarak 20 adet olfaktör sinir nazal mukozadan kalkarak cribriform palate'yi geçer ve olfaktör bulba ulaşır.[5]

Olfaktör Bulb: Olfaktör bulb Cribriform plate'nin içindeki kemik oluk içinde yerleşmiştir. Olfaktör bulblar primer olfaktör korteks olarak adlandırılabilir. Olfaktör bulbların içinde olfaktör sinirin birinci ve ikinci nöronları sinaps yapar.

Olfaktör Trakt: Olfaktör bulbdan sonra olfaktör ikinci nöronlar olfaktör tract olarak devam ederler. Olfaktör tract olfactör sulkusun inferiorunda bulunur.

Anterior perforan substansın hemen önünde olfaktör trakt üçe ayrılır. Bu parçalara olfaktör stria denir **(Şekil 10).**



Şekil 10: Olfaktor bulb ve olfaktor trakt. Fotoğraf Dr. Hüseyin Kurt tarafından tez çalışmaları esnasında çekilmiştir.

1. Medial olfaktör stria: Mediale ve yukarı doğru septal bölgeye yönelerek devam eder.
2. Lateral olfaktör stria: Önce sylvial fissüre doğru yani uzak lateral olarak adlandırılabilecek bir yönelim yapar sonra temporal lobun medial yüzüne ulaşacak şekilde mediale döner.
3. Vestigial intermediate olfaktör stria: anteror perforan substansa doğru ilerler ve olfaktör tüberkülde sonlanır.

Olfaktör stria ve tüberkül birlikte olfaktör trigonu oluştururlar.

Sekonder olfaktör korteksler:

Olfaktör trakttan direkt projeksiyon alan bölgelere sekonder olfaktör korteksler olarak isimlendirilebilir. Sekonder olfaktör korteksler şunlardır: anterior olfaktör nükleus, olfaktör tüberkül, priform korteks, amigdalanın anterior kortikal nükleusu, periamigdaloid korteks ve entorhinal korteksin anteromedial kısmındaki küçük bir parça.[1]

Kafa tabanı anterior orta hat yaklaşımları

Kafa tabanı orta hatta kribriform plate beyni burundan ayıran en önemli yapıdır. Nazal kavitenin olfaktör mukozasında bulunan olfaktör sinirin reseptör aksonları, kribriform plate denilen anterior kafa tabanında bulunan delikli kemik alandan geçerek demet halinde birleşirler ve olfaktör siniri oluştururlar. Bu bölgede olfaktör sinirin aksonlarından, kribriform plateden, duradan ve burun mukozasından kaynaklanan tümörler olabildiği gibi travma sonrasında kribriform plate kırıklarına bağlı rinore tamiri, konjenital olarak kribriform hasarlarına bağlı meningosellere yaklaşım ameliyatları yapılmaktadır.

Kafa tabanı ameliyatlarında hem intrakranial hem de nasal kavite ayrı ayrı kompartman olarak değerlendirilir. Bazı lezyonlar sadece kribriforma platede yerleşir. Örnek olarak fibröz displazi ya da kribriform plate kırıkları sayılabilir. Bazı lezyonlar ise burun içine doğru büyümeyi tercih ederler. Örnek olarak esthesioneuroblastoma ve paranazal sinüs kaynaklı karsinomalar sayılabilir. Ayrıca nazal meningosellerde de beyin dokusu kribriform plate erozyonu olur ve beyin dokusu burun içine doğru herniye olur. Bazı lezyonlar ise intrakranial kaviteye doğru büyürler. Örnek olarak olfaktör oluk meningiomalarını sayabiliriz. Bu lezyonların ameliyatlarına örnekler vereceğim.

Anterior kafa tabanı lezyonlarında cerrahi yaklaşımı belirlemeden önce onkolojik açıdan hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı tümörler radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ve kemoterapi yöntemleri ile komibine olarak tedavi edilmelidir. Histolojik açıdan tümör temiz sınırlarda rezeksiyon yapmak ana amaç olmasına rağmen bu hedefe ulaşmak kolay değildir, çoğu zaman mümkün de değildir. Bu nedenle nöroşirürjikal rezeksiyonların. fonksiyonel. estetik ve aynı zamanda da morbidite açısından kabul edilebilir sınırlarda yapılması gerekmektedir.[3]

Esthesioneuroblastoma:

Olfaktör epitelinden çıkan ve çok nadir görülen tümörlerdir. Tüm intranazal tümörlerin %3'ünü oluştururlar. Burun deliğinin üst kısmındaki olfaktör kök hücrelerinden ve nöral crest hücrelerinden köken aldıkları düşünülmektedir ve malign olarak değerlendirilirler. Çocukluk çağı nöroblastomlarını andırırlar. İçlerinde nörosekretuar granüller yoktur. Genellikle otuzlu yaşlarda erkeklerde görülürler. Görülme sıklıkları 3-90 yaş aralığında her yaşta olabilmesine karşın 20 ve 30 yaşlarla 70 ve 80 yaş grupları olmak üzere 2 defa pik yaparlar. Geçmişte olfaktör nöroblastoma, olfaktör esthesioneuroblastoma, esthesionörositoma,olfaktor plakod tümör isimleriyle de tanımlanmıştır. İnsidansı 1 milyon kişide 0,4 oranındadır.

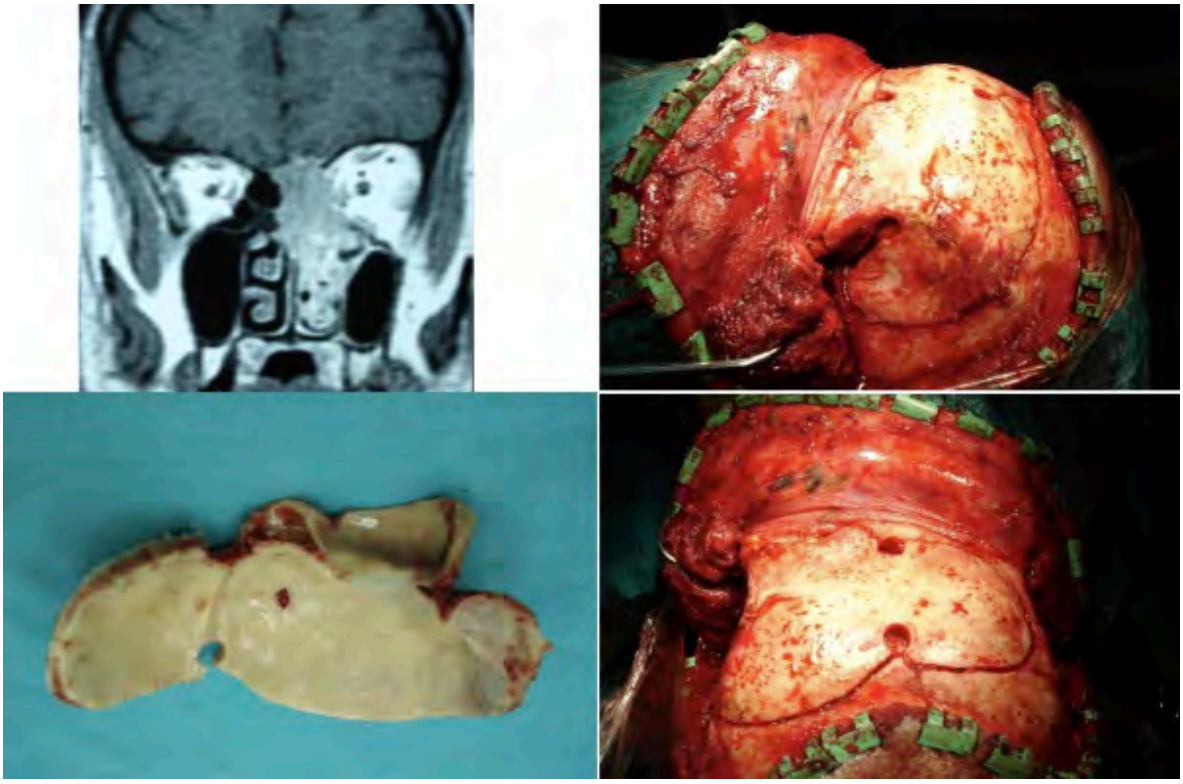
1924 yılında ilk tanımlandığından bu yana çeşitli multidisipliner tedavi metodları uygulanmıştır. Kombine cerrahi teknikler ile radyoterapi ve komoterapi ile tedavi edilmeye çalışıldıkları halde lokal nüksler ya da bölgesel metastazlar sık görülmektedir.

Burada örnek olarak bir hastamın tedavisini ve hastalığın seyrini anlatacağım: 37 yaşında, erkek hasta 2006 yılında burunda kitle ile başvurdu. KBB servisince yapılan incelemede esthesioneuroblastoma olabileceği değerlendirilmesi ile beyin cerrahisi konsulatasyonuna geldi. Yapılan beyin MR ve BT lerinde sol cribriform plate'ye oturmuş ve burun içine sarkan kitle tespit edildi **(Şekil 11)**.

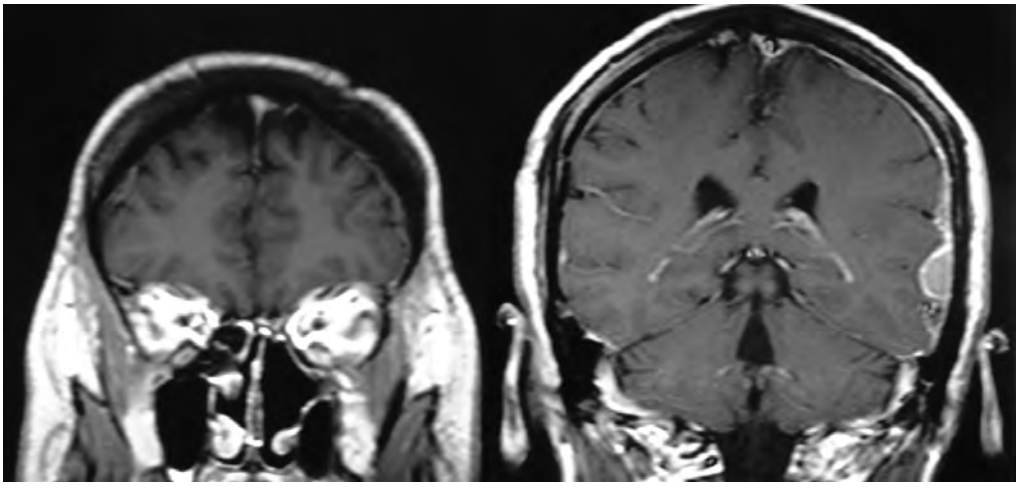
Şekil 11: Beyin MR ve BT lerinde sol cribriform plate'ye oturmuş ve burun içine sarkan kitle tespit edildi. Birinci satırda korona planda Mr görüntüsü görülüyor. Solda ameliyat öncesi sağda ise ameliyat sonrası T1 ağırlıklı MR'da lezyonun tam olarak çıkarıldığı görülüyor. İkinci satırda korona planda bilgisayarlı tomografi görüntüleri karşılaştırılmıştır. Üçüncü satıda ise aksial planda ameliyat öncesi ve sonrası tomografi görüntüleri karşılaştırılmıştır.

Hastaya aynı seansta endoskopik endonazal olarak tümör eksizyonu ve devamında bikoronal skalp insizyonu ile sol tam sağ yarım olmak üzere birbuçuk frontal kraniotomi ile kafa tabanından tümör eksiyonu ve ameliyatı planlandı. Önce ameliyata endokopik endonazal olarak başlandı. Tümör duraya kadar çıkarıldı. Nazal kavitedeki kısımları tam olarak temizlendi tümör yatağı endoskopik bipolar ve koterler ile yakılarak temizlendi. Tümörün orbita duvarını erode eden kısımları da endoskopik olarak temizlendi. Ardından bikoronal skalp insizyonu ile sol tam sağ yarım olmak üzere birbuçuk frontal kraniotomi yapıldı **(Şekil 12)**. Dura açıldı. Tümörün intrakranial kısmı mikroskopik total olarak çıkarıldı. Tümörün köken aldığı olfaktör sinir intrakranial olarak proksimalden beyne girdiği yerden bipolar ile yakılarak mikromakas ile kesildi. Kafa tabanı tamiri yapılarak katlar usulüne uygun bir şekilde

kapatıldı. Ardından hastaya 1 ay süre ile 60 gray radyoterapi verildi. Hasta üçer aylık MR takiplerine alındı. 4 yıl süreyle herhangi bir lokal ya da regional nüks gelişmedi. 4. yıl sonunda hastada yapılan MR kontrolünde sol temporal bölgede regional metastaz tespit edildi **(Şekil 13)**. Bu metastaz nedeniyle ameliyata alındı. Sol temporal kraniotomi ile kitle mikroskopik total olarak eksize edildi. 6 ay sonra sol suprahiyoid bölgede sol karotid ve sol perivertebral mesafeyi dolduran, sol intrakranial karotid arteri saran ve solda nazofarenks ve orofaranks hava pasajların daraltan kitle tespit edildi. RT ve KT yapıldı. Radroterapinin 6 sonrasında sol frontal yaygın ödemli radyonekroz gelişti ve hastaya dekompresyon ameliyatı yapıldı. 6 ay sonra ise hem sağ hem sol frontal bölgede kafa tabanında yeni metastazlar gelişti. Hasta tanısı konulup tedaviye başlandıktan 8 yıl sonra ex oldu.



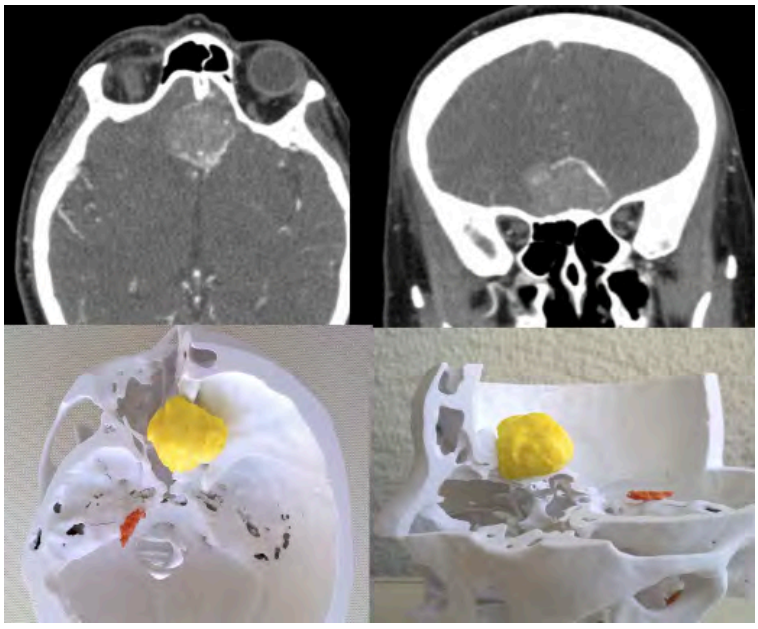
Şekil 12: Bikoronal skalp insizyonu ile sol tam sağ yarım olmak üzere birbuçuk frontal kraniotomi yapıldı.



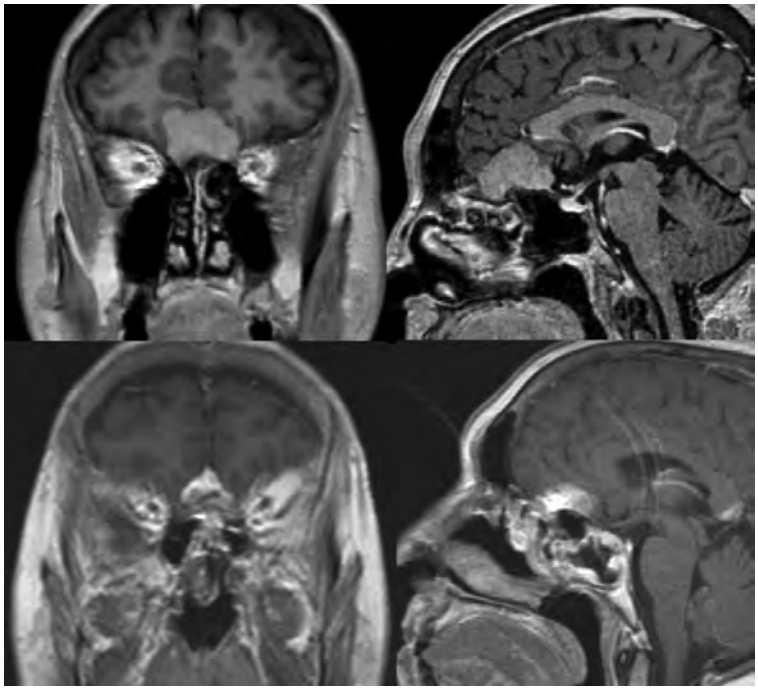
Şekil 13: Hasta üçer aylık MR takiplerine alındı. 4 yıl süreyle herhangi bir lokal ya da regional nüks gelişmedi. 4. Yıl sonunda hastada yapılan MR kontrolünde sol temporal bölgede regional metastaz tespit edildi.

Olfaktör oluk meningiomu:

Olgu örneği: 51 yaşında bayan hasta baş ağrısı ile başvurdu. Hastaya beyin MR ve BT anjiyografi çekildi. Kribriform plateye oturarak her iki frontal lobu superiora doğru eleve eden frontal kitle ile karşılaşıldı. Hastaya 3D modelleme yapıldı **(Şekil 14)**. Ameliyat opsiyonları değerlendirildi. Bikoronal kraniotomi, unilateral frontal kraniotomi, supraorbital kraniotomi, endoskopik endonazal rezeksiyon opsiyonları arasından endoskopik ameliyata karar verildi.



Şekil 14: Kribriform plateye oturarak her iki frontal lobu superiora doğru eleve eden frontal kitle ile karşılaşıldı. Hastaya 3D modelleme yapıldı.



Şekil 15: Olfaktor oluk meningiomu endoskopik endonazal yöntemle totale yakın olarak çıkarılmıştır. Üst satırda T1 Mr görüntülerinde tümör cribriform plateye oturmuş olarak görülmektedir. Alt satırda ise ameliyat sonrasında çekilen MR'da ameliyat lojundaki kan ve kan ürünlerine ait sinyal değişiklikleriyle operasyonu loru görülmektedir.

Endoskopik cerrahi teknik

Olfaktör olukta, planum sfenoidalede veya tüberkülüm sellada yerleşmiş olan meningiomaların tedavisinde transkranial yaklaşımlar kullanılabildiği gibi endoskopik endonazal yaklaşım da kullanılabilir. Tümör cerrahisinde genellikle bilateral yaklaşım tercih edilmektedir. Ancak eğer mümkünse ve tümör lateralizasyon gösteriyorsa unilateral yaklaşım da uygulanabilir. Bu ameliyatlarda floroskopi kontrolü yeterli olmayabilir bu nedenle biz bütün kribriform yaklaşım ameliyatlarında nöronavigasyon kullanılmasını öneriyoruz.

Ameliyattan bir gece önce hastaya nazal otrivine sprey başlıyoruz. Gece yatarken ve sabak kalkınca bilateral nazal kaviteye otrivine sprey sıkmasını istiyoruz.

Hipofiz ameliyatlarında genellikle başı nötral poziyonda hafif sola bakar şekilde 3 çivili başlığa almayı tercih ediyorum. Ancak kribriform plate ameliyatlarında 15 derece ekstensiyon kullanılırsa daha rahat bir çalışma ortamı oluşabilir. Baş 3 pinli çivili başlığa sabitlenir ve navigasyon hazırlığı ile registrasyon yapılıyor. Genel anestezi altında önce burun temizliği yapıyoruz. burun içi baticon emdirilmiş pamuklar ile temizlendikten sonra bunu içine 10 dakika süreyle kalmak üzere otrivine emdirilmiş pamuk pediler yerleştiriyoruz. Ameliyata hipofiz cerrahisine başlar gibi başlıyor ve girilecek olan burun deliğinden endoskop ile ilerleyerek sfenoid ostiumu buluyoruz. Frontal sinüse çok yakın olan defektlerde navigasyonla doğrudan hedefe yöneldiğimiz de olmaktadır. Ancak tuberculum sella lezyonlarında bilateral sfenoid ostiumu eksplore etmek ve sfenoid sinüsün ön yüzünü açmak gerekmektedir. Ameliyat bazen tek burun deliğinden bazen de her iki burun deliğinden yapılmaktadır. Tercih lezyonun koronal planda genişliğine ve yayılımına göre değişebilir. Anterior ethmoidal ya da posterior ethmoidal arterlerin seyri üzerine çalışılacaksa bu arterler kliplenmelidir. Sadece koterize edilerek kanama kontrolü sağlanması halinde rekanalize olarak ameliyattan sonraki günlerde abondan kanamalara neden olabilirler.

Endoskopik endonasal ameliyatlarda kafa içindeki tümörün çıkarılması için tümörün oturduğu kemik kısım diamond tur ile turlanır. Mümkünse tümörün sınırlarında kemik rezeksiyon tamalanır. Sonra dura açılır. Genellikler bu tümörler büyük oldularından enkapsüle olarak çıkarmak mümkün değildir ve önce internal dekompresyon yapılır.

Lezyon endoskopik bipolar ile yakılarak kanama kontrolü sağlanır ve CUSA kullanılarak içinden küçültülür. Sonra kabuk halinde bir tümör parçası kaldığında ise tümörün kalan kapsülü beyinden ayrılır ve mikrocerrahi prensiplere uygun olarak endoskop altında tümör rezeksiyonu yapılır.

Bu hastada tümör endoskopik teknikle totale yakın olarak çıkarıldı **(Şekil 15)**.

KAYNAKLAR

1. Huizing EH, De Groot JAM. Temel Konular. Fonksiyonel Estetik Burun Cerrahisi. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. p. 1-55.
2. Zhao K, Schere PW, Hajloo SA, Dalton P. Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: Implication for olfaction. Chem Senses 2004;29:365-79
3. Oneal RM, Beil RJ. Surgical anatomy of the nose. Clinics in plastic surgery. 2010;37(2):191-211
4. Linn, J., Cranial nerves, in Imaging of the brain, C.M. Naidich TP, Cha S, Smirniotopoulos JG Editor. 2013, Elsevier. p. 348.
5. April, E.W., Cranial nerves, in Anatomy. 1984, Harwal publishing company, media, Pennsylvania: USA. p. 509-511.

83

Göz sinirleri (2,3,4,6) ve Orbitanın Mikrocerrahi Anatomisi

Yusuf İzci

Giriş

Görme fonksiyonu oldukça kompleks bir yapıya sahip olup ince ve hassas anatomik yapıların birbiri ile uyum içinde çalışması sonucu ortaya çıkmaktadır.[1,2,3] Görme fonksiyonunda görev yapan başlıca organ ve anatomik yapılar orbita ve kraniumun içinde yer almaktadır.[1,2,4,5] Göz küresi görme fonksiyonunun ilk basamağında yer alır ve orbitanın içindedir.[1] Bunun dışında orbitanın içinde görme fonksiyonunda yer alan kranial sinirler, göz küresi ve göz hareketlerini sağlayan kasları besleyen ve bunları drene eden arter ve venler ile yağ dokusu yer alır.[6,7,8] Görme ve göz hareketlerinde yer alan kranial sinirler beyin sapından çıkarak intrakranial alanda seyrederek orbitaya dek uzanırlar. Tüm bu yapılar tam bir uyum içinde çalışarak görme fonksiyonunun ve göz hareketlerinin yerine getirilmesini sağlarlar.[1,4,9,10,11,12]

Orbita ve görme ile ilgili anatomik yapıların bulunduğu bölgelere yönelik yapılacak cerrahi girişimlerde bu yapıların anatomisinin iyi bilinmesi güvenli ve efektif bir cerrahi açısından çok önemlidir.[12,13,14,15,16] Orbita diğer beyin bölgelerine göre biraz daha farklı ve kompleks bir yapıya sahiptir.[2] Orbita; göz küresini ve görme organının yardımcı dokularını içeren, geometrik olarak tabanı önde tepesi ise arkada olan dört kenarlı bir prizma veya koni şeklinde bir yapıdır. Kısaca kemik bir kavitedir. Bunun içinde yer alan kaslar, arter ve venler, sinirler, göz küresi ve tüm bunları saran yağ dokusu çok dar bir alanda (yaklaşık 30 cm^3) yerleşmiştir.[1,2]

Bu bölümde göz hareketleri ve görmede rol alan kranial sinirler ile görme ile ilgili önemli yapıları içeren orbitanın mikrocerrahi anatomisi anlatılacaktır.

Orbitanın mikrocerrahi anatomisi

Orbita kemik bir kafes şeklindedir ve yukarıda bahsedildiği gibi 30 cm^3'lük bir hacme sahiptir. Bunun yaklaşık 7 cm^3 kadarını göz küresi oluşturmaktadır.[2,8] Her iki orbitanın dış duvarları birbirlerine dik olmalarına rağmen iç duvarları paraleldir. Orbita girişinde yükseklik yaklaşık 35 mm, genişlik ise 45 mm'dir. Orbitayı oluşturak kemikler sırasıyla; etmoid, frontal, lakrimal, maksiller, palatin, sfenoid

ve zigomatik kemikler olup toplam yedi adet kemik vardır.[17] Orbitanın dış duvarının ön 1/3'ü zigomatik kemikten, arka 2/3'ü ise sfenoid kemiğin büyük kanadından oluşur.[2,3,16]

Zigomatik kemik; orbitayı temporal fossadan, sfenoid kemik ise temporal lobdan ayırır.[2] Dış (lateral) duvar orbitanın en güçlü duvarıdır.[18,19] Üst duvar frontal kemiğin orbital parçası ve sfenoid kemiğin küçük kanadından oluşur. Alt duvar ise orbitanın en kısa duvarı olup maksiller kemiğin orbital parçası, zigomatik kemiğin orbital parçası ve palatin kemiğin orbital çıkıntısından oluşur. İç duvar ise orbitanın en ince duvarıdır.[20,21,22] Maksillanın frontal prosesi, lakrimal kemik, etmoid kemiğin orbital kısmı ve sfenoid kemiğin küçük kanadı orbitanın iç duvarını oluşturur.[2,20,23]

Orbitanın önündeki açıklığa "Orbital rim" adı verilir.[1,2,3,24] Orbital rimin boyutları horizontal eksende 40-45 mm, vertikal eksende 30-35 mm'dir.[2] Geriye doğru ise orbita tavanı, dış ve iç duvarları ile orbita tabanı izlenir. Orbital rimin lateralinde, hemen geride "Whitnall tüberkülü" mevcuttur.[25] Bu yapı, dış kantal ligamanın, dış rektus kontrol (check) ligamanının, levator kasının lateral boynuzunun, Lockwood ligamanının ve orbital septumun yapışma yeridir.[25,26]

Troklear fossa, orbital rimin nazalinin birkaç milimetre gerisinde frontal kemiğe ait bir yapıdır ve üst oblik tendonunun, içinden geçerek geriye doğru yer değiştirdiği trokleayı içerir.[1,2]

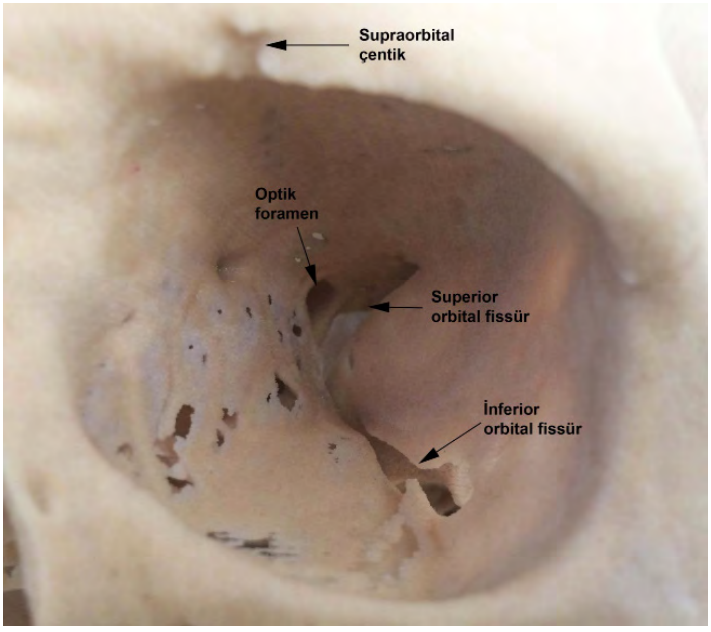
Orbita tabanın en zayıf bölgelerinden birisi infraorbital kanalın bulunduğu ön-medial kısımdır.[2,27] Orbital rimin 2,5-3 cm gerisinden başlar. Bu kanaldan, trigeminal sinirin maksiller dalı geçer ve infraorbital foramen ile ön yüz bölgesine açılır.[28] Çocukluk çağında bu foramen, hemen orbital rimin altındadır fakat yüz gelişimi tamamlandıkça bu mesafe 6-10 mm'ye çıkar.[29] Blow-out fraktürleri genellikle, kemik yapının ince olduğu bu bölgede görülürler.[22,30] Kemik yapının ince olduğu diğer bir bölge de iç duvarda, etmoid kemiklere ait "lamina papricea"dır. Adı gibi (papirüs) kağıt inceliğindeki bu yapı, enflamatuar, neoplastik veya travmatik olaylarda kolayca hasar görebilir.[2]

En geride orbita prizmasının tepesindeki bölüm ise "orbital apeks"dir.[31] Apeksteki önemli yapılar; 1. Optik foramen, 2. Superior ve inferior orbital fissürler, 3. Zinn Halkası'dır.[1,2,24] Bunları aşağıda sırayla inceleyeceğiz **(Şekil 1)**;

Superior orbital fissür: Superior orbital fissür, sfenoid kemiğin büyük ve küçük kanatları arasında yer alır ve bunları birbirinden ayırır.[2] Orbital apeks'in yanında uzanır.[31] Alt kısmında inferior orbital fissür bulunur. Fissür'ün üst yarısından: Lakrimal, frontal ve troklear sinirler, Alt yarısından: Okülomotor sinirin üst ve alt dalları, abdusens siniri, trigeminal sinirin oftalmik dalı, sempatik sinir lifleri ve superior orbital ven geçer.[3] Bazen orta meningeal arter oftalmik arter ile anastomoz yaparak buradan da geçebilir. Fakat genellikle frontosfenoid sütürde kendisine ait foramenden orbitaya girer.[2]

Optik foramen: Superior orbital fissürün medialinde optik foramen yerleşmiştir. Fissür ile foramen arasında optik payanda (optic strut) ve sfenoid kemiğin küçük kanadının alt uzantısı izlenir.[2] Optik foramen, 8-10 mm uzunluğundaki optik kanalın orbitaya açılan ucudur.[1,2,3,32] Optik sinir ve sempatik pleksus ile sarılmış olan oftalmik arter bu yapıdan orbitaya ulaşır. Yaklaşık 6 mm çapındadır ve daha da önemlisi diğer optik foramen ile benzer çaptadır.[1,3] Radyolojik incelemelerde optik foramenin 7 mm ve üzerinde çapa ulaşması veya diğer optik foramene göre asimetrik olarak izlenmesi özellikle optik gliom tanısı açısından anlamlıdır.[30,32]

İnferior orbital fissür: İnferior orbital fissür ise internal maksiller arter, zigomatik sinir, lakrimal glandın parasempatik uyarımını sağlayan sfenopalatin ganglion dalları ve pterigoid pleksustaki venöz dolaşımı sağlayan inferior orbital veni içerir.[2,11,33]



Şekil 1: Orbitanın kemik yapısı görülmektedir.

Zinn halkası: Zinn halkası, optik sinir ve superior orbital fissürü çevreleyen tendinöz bir yapıdır. Dört rektus kası da bu yapıdan köken alır.[1,2,3] Üst oblik kas ve levator kasları ise hemen medialinde maksiller kemik periostundan, alt oblik kas ise lakrimal kese fossasının hemen gerisinden köken alırlar.

Orbitada bunlar dışında supraorbital foramen, ön ve arka etmoidal foramenler ve zigomatik foramen bulunur. Bunlar orbitanın içinde değil çevresindedir. Bunları inceleyecek olursak;

Supraorbital foramen: Supraorbital çentik olarak da adlandırılır. Üst orbital kenarın iç 1/3 kısmında bulunur. Bu çentikden küçük vasküler yapılar ile trigeminal sinirin bir dalı olan supraorbital sinir geçer. Özellikle frontal kraniotomi yapılırken bu sinirin korunması kaş hareketleri açısından önemlidir.[2]

Anterior etmoidal foramen: Frontal ve etmoidal kemik birleşim yerlerinde bulunur. Bu foramen anterior etmoidal arter ve sinirleri içerir.[2]

Posterior etmoidal foramen: Orbitanın medial ve superior duvarlarının birleşim yerinde bulunur. Frontal kemikte bulunan bu foramenden posterior etmoidal arter ve sinirler geçer.[2]

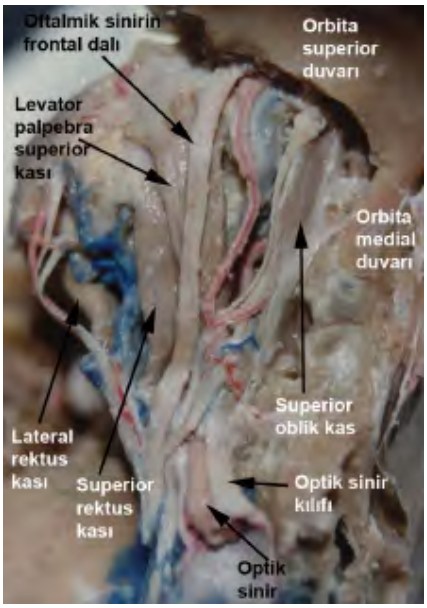
Zigomatik foramen: Zigomatik kemiğin temporalinde bulunur. Buradan zigomatik sinirin zigomatikofasiyal ve zigomatikotemporal dalları ile zigomatik arter geçer.[2]

Orbita'nın komşulukları:

Üstte frontal sinüsler ve bazen de etmoid sinüsler yer alır. Altta ise maksiller sinüs ve infraorbital kanal içerisinde infraorbital sinir ve ven yer alır. Lateral duvar, önde temporal fossa ve temporal kas arkada ise orta kranial fossadan ayırır. Medialde nazal kavite, etmoidal sinüs ve sfenoid sinüs yer alır.[1,2,3]

Orbitanın kas anatomisi:

Göz hareketleri, dört adet rektus ve iki adet oblik kas ile gerçekleştirilir **(Şekil 2)**. Altıncı kranial sinir olan abdusens siniri dış rektus kasını, dördüncü kranial sinir olan troklear sinir üst oblik kasını ve üçüncü kranial sinir olan okülomotor sinir ise diğer orbita kasları ile levator palpebra superiori inerve eder.[2]



Şekil 2: Orbitanın kadavrada transkranial yaklaşımla superior orbitotomi yapıldıktan sonraki görünümü.

Anatomik pozisyondaki düz olarak karşıya bakış "primer pozisyon" olarak isimlendirilir. Bu esnada aslında, ismi geçen tüm gözdışı kaslarda belli oranda aktivite (tonus) mevcuttur; yalnızca derin anestezi altında bu etki ortadan kalkar ve bu esnada da göz küresi (bulbus okuli) orbita orta ekseni üzerinde, primer pozisyona göre yaklaşık 23^0 açıyla dışa (egzo) deviye durumdadır.[2]

Kaslarda tonik yavaş takip (smooth pursuit) hareketlerini sağlayan "felderstruktur" ve hızlı sakkadik hareketlerden sorumlu "fibrillenstruktur" lifler mevcuttur. Tüm rektus kasları 2/3 posteriorda intrakonal yüzden inervasyon alırlar. Bu mesafe, insersiyodan yaklaşık 24-26 mm geridedir ve bazen dikkatsiz cerrahi sonucu, zannedildiğinden daha kolay bir biçimde sinirlere zarar verilebilir.[2]

Nörofibrovasküler paket, hem alt oblik kas için motor ve duyusal sinir liflerini hem de sfinkter pupilla için parasempatik lifleri taşıyan yapıdır. Bu yapı alt oblik ve alt rektus kaslarının çaprazlaşma noktasında alt oblik kasa penetre olur. Bu çaprazlaşma bölgesinde, yukarıda anlatılana benzer şekilde, dikkatsiz müdahalelerde kolayca zarar görebilir.[11,24,34]

Rektus kaslarının limbusa yakın bölgedeki insersiyoları "Tillaux spirali"ni oluşturur.[35] İç rektus limbusun 5,5 mm, alt rektus 6,5 mm, dış rektus 7 mm ve üst rektus ise yaklaşık 8 mm gerisine insersiyo yaparak, bu spiral yapıyı oluştururlar. Tillaux spirali, tüm skleranın en ince olduğu bölgedir. Sklera kalınlığı bu bölgede 0,3 mm'ye dek inebilmektedir.

Dış rektus haricindeki tüm gözdışı kaslar oftalmik arter tarafından, dış rektus kası ise lakrimal arter tarafından beslenir.

Horizontal kaslar ise iç ve dış rektus kaslarıdır. Anatomik pozisyonları sebebiyle yalnızca tek eksende görev alırlar ve iç rektus addüksiyondan, dış rektus ise abdüksiyondan sorumludur. İç rektus, diğer rektus kaslarının aksine herhangi bir oblik kas ile yakın ilişki içinde olmadığı için cerrahi sırasında geriye doğru kaçarsa bulunması son derece zordur. Halbuki diğer kaslar genellikle bir oblik kasa takılıp kalırlar ve bulunmaları çok daha kolay olur.[2,11,21,24,34,36]

Vertikal kasları alt ve üst rektus kaslarıdır. Zinn Halkasında orijin aldıkları bölge ile insersiyo yaptıkları bölge arasında, primer pozisyonda yaklaşık 23^0'lik açı oluştuğu için birden fazla fonksiyona sahiptirler. Primer pozisyonda, üst rektus elevasyondan sorumlu iken, sekonder ve tersiyer olarak da sırasıyla addüksiyon ve intorsiyon etkisi gösterir. Benzer mekanizma ile alt rektus kası da primer pozisyonda öncelikle depresyondan sorumlu iken, sekonder ve tersiyer olarak addüksiyon ve ekstorsiyon gerçekleştirir.[2,21,36]

Alt rektus kasının alt kapağa doğru, kapsülopalpebral ligaman ile bağlantısı mevcuttur. Bu yapı, alt rektus kasından kapağa ilerlerken alt oblik kasını da çevreler. Bu noktada, alt oblik kasının önünde, bulbus okuli için bir çeşit hamak görevi gören "Lockwood ligamanı"nı oluşturur.[26] Lockwood ligamanı, iç ve dış orbita duvarına sıkı bir biçimde bağlıdır.[19] Bu bağlantılar hasar görmemek koşulu ile maksillektomiden sonra bile orbita yapılarını taşıma gücüne sahiptir. Öne doğru uzanarak içteki (derin) kısmı Tenon kapsülü ve konjonktival fornikste, dıştaki (yüzeyel) kısmı ise tarsın yaklaşık 4 mm inferiorunda septumu geçerek orbiküler kas ve ciltte sonlanır.

Alt rektus kası ve alt kapak arasındaki söz konusu bağlantılar sebebiyle, alt rektus geriletmesinde iyi bir diseksiyon yapılmaz ve/veya geriletme fazla tutulur ise kolaylıkla alt kapak retraksiyonu oluşturulabilir. Aynı mekanizma ile alt rektus rezeksiyonlarından ve alt oblik öne alma işlemlerinden sonra da alt kapak yükselmesine (kapak aralığı daralmasına) sebep olunabilinir.[2] Benzer bir durum üst rektus kası ile levator kası arasında da mevcuttur. Bu iki kas arasında bir bağ dokusu mevcuttur ve bu dokular cerrahi esnasında iyi diseke edilmezse, üst rektus geriletmesi üst kapak retraksiyonuna, rezeksiyonu da pitoza sebep olabilir.

Oblik kasların fonksiyonları, rektus kaslarına oranla daha karmaşıktır. Bunlardan üst oblik kası, gözdışı kasları içinde en uzunudur (32 mm kas uzunluğuna ve 25 mm tendon uzunluğuna sahiptir) ve aslında iki farklı orijine sahiptir.[1] Anatomik orijini Zinn Halkası' nın mediali olmakla beraber, fonksiyonel orijini, orbital rimin üst nazalindeki trokleadır. Bu noktadan sonra geriye ve dışa doğru yaklaşık 50^0 lik açı oluşturarak yelpaze şeklinde geniş bir insersiyo ile skleraya tutunur. Tam bu noktada da diğer kaslardan farklı olarak hem ekvator önüne ve hem de gerisine tutunarak, ön ve arka lifleri ile farklı fonksiyonları yerine getirir. Ekvator önündeki lifleri ile (bu lifler tüm liflerin yaklaşık 1/3'üne tekabül eder) primer pozisyonda intorsiyon oluştururken, arkada kalan lifleri ile depresyon ve abdüksüyon gerçekleştirir. Troklear sinir, diğer gözdışı kaslardakinin aksine, ekstrakonal yüzden kasa penetre olduğu için standart bir retrobulber anestezi ile üst oblik kas blokajı yapmak zordur.

Üst oblik kasın fonksiyonel orijini olan "troklea" kıkırdak bir yapıdır.[2] Üst oblik tendonu, tıpkı bir radyo anteni gibi bu yapının içinde hareket eder. Tendonun içteki kısmı hızlı hareket ederken, dışta kalan kısım daha yavaş yer değiştirir. Böylece kat kat hareket eden tendon, bir anlamda uzayıp kısalabilir.

Alt oblik kası, tümüyle ekvator arkasına insersiyo gerçekleştirdiği için primer pozisyonda öncelikle ekstorsiyon, daha sonra ise elevasyon ve abdüksiyondan sorumludur. Aslında alt oblik kasın da anatomik ve fonksiyonel olarak iki farklı orijini mevcuttur. Alt oblik kası makülanın 2,2 mm inferolateralinde, sadece 1 mm'lik bir tendon ile skleraya yapışır. Bu nedenle, özellikle alt oblik geriletme veya tenotomilerinde çok dikkatli olmak gerekir. Bölgede uygulanacak aşırı traksiyon veya dikkatsiz bir iğne perforasyonu, doğrudan makülayı etkileyerek tedavisi mümkün olmayan hasarlara yol açabilir. Kanlanması oftalmik arterin yanısıra infraorbital arterdendir.[2,6]

Herhangi bir kasın skleraya ilk temas ettiği nokta ile insersiyosu arasındaki mesafeye "temas yayı" adı verilir.[2] Değişik bakış pozisyonlarına göre temas yayının uzunluğu da değişir. Alt oblik kası 15 mm ile en uzun temas yayına sahip kastır. İç rektusun temas yayı sadece 6 mm olmasına karşın, bu değer üst ve alt rektusta 7 mm, dış rektus ve üst oblikte yaklaşık 12 mm'dir. Bir kasın temas yayı ne kadar uzunsa, o kasa uygulanan birim geriletme de o denli az etkili olmaktadır. Diğer bir ifade ile bir kasın temas yayı ne kadar kısa ise uygulanan birim geriletmeden o denli fazla etkilenecektir ve bu sebeple temas yayına yakın değerlerde geriletme esnasında yapılacak küçük bir fazlalık, beklendiğinden daha fazla etkiye sebep olacaktır.[2]

Bağ dokuları ve gözdışı kas ilişkileri: Tenon kapsülü, diğer adıyla 'fascia bulbi', temel anlamda bulbus ile çevre yağ dokusunu ayıran, elastik ve direnci son derece düşük bir bağ dokusudur.[1,2] Optik sinir çevresinden başlayıp, öne doğru ilerleyerek bulbusu gevşekçe sarar (sklera ile kapsül arasındaki Tenon boşluğu mevcuttur) ve limbusun 2-3 mm gerisinde sklera üzerinde, bu kez sıkıca yapışarak sonlanır. Gözdışı kaslar, ancak bu yapıyı penetre ederek skleraya ulaşabilirler. Bu noktada kasları saran Tenon kapsülü, kas kılıfını oluşturur.

Tenon kapsülü intrakonal orbital yağ dokusunu geride tutar. Bu noktada "septum" adını alan Tenon kapsülünün zedelenmesi sonucu, enflamasyona meyilli olan yağ dokusu hem kaslara hem de skleraya yapışacak ve hızla skar dokusu oluşturarak göz hareketlerini kısıtlayacaktır. Bu duruma klinik olarak "yağ yapışması (fat adherence) sendromu" adı verilmektedir.[37] Tenon kapsülünün oluşturduğu bir diğer yapı da "intermusküler septum"dur. Bu yapı, komşu rektus kasları arasında uzanır ve bu kasları birbirleriyle irtibatlandırarak, yerinde tutar.

Diğer bir yapı, kas kılıfı ile konjonktiva arasında bağlantıyı sağlayan kontrol ligamanlarıdır. Değişik bir formu, bulbus oküli ile orbita arasında bağlantıyı sağlar. Bu ligamanlardan özellikle ikisi iyi gelişmiştir. Bunlar dış rektus ile dış kantüs arasındaki lateral kontrol ligamanı ve iç rektus ile iç kantüs arasındaki medial kontrol ligamanıdır.[26]

Kas konisi: Kas konisi, ekvatorun gerisinde yer alan ve Zinn Halkası' na dek uzanan, gözdışı kasları ve ilgili yapılarını ihtiva eden oluşumdur.[2] Koninin kalan boşluğunu, yukarıda bahsi geçen septumun zedelenmesi sonucu prolabe olan intrakonal yağ dokusu doldurur. Ayrıca, ekstrakonal yağ dokusu da mevcuttur ve bu doku orbitada kalan diğer boşlukları doldurur.

Ön segment kanlanması: Dış rektus hariç tüm rektus kasları, iki adet ön siliar arteri taşır. Dış rektusta ise genellikle tek ön siliar arter mevcuttur. Ön segmentin temporalinin tamamı, nazalinin ise büyük bir kısmı gözdışı kaslar üzerinde taşınan bu ön siliar damarlar tarafından oluşturulan vasküler halkadan beslenir. Nazal bölge aynı zamanda uzun posterior siliar arterlerden beslenir. Dolayısıyla, bu damar sistemindeki cerrahi hasar zaman zaman "*ön* segment iskemisi" ile sonuçlanabilmektedir.[6]

Orbitanın ve göz kapaklarının motor sinirleri: Göz kapaklarının motor sinirleri, fasial (VII. kranial sinir) sinirin, temporal ve zigomatik dallarından köken alır. Orbitada yer alan ekstraoküler kaslar (EOM) okulomotor (III. kranial sinir), troklear (IV. kranial sinir) ve abdusens (VI. kranial sinir) sinirleri ile inerve olur. Okulomotor sinir, mezensefalondan köken alır, kavernöz sinüsün lateralinden geçtikten sonra intrakonal alana girmeden önce superior ve inferior olmak üzere iki dala bölünür.

Superior dal superior rektus (SR) ve levatör kasını inerve eder. İnferior dal ise inferior rektus (İR), medial rektus (MR) ve inferior oblik (İO) kaslarını inerve eder. İnferior dal içerisinde Edinger-Westphal nukleusundan köken alan parasempatik lifler vardır. Bu lifler siliar ganglionda sinaps yaptıktan sonra kısa siliar sinirler olarak göz küresine girer ve siliar cisme ve pupillaya giderler.[38] Travma sonucu hasarlandıklarında akomodasyon ve miyozis bozulur.[30,38,39]

Orbitanın ve göz kapaklarının duyusal sinirleri: Göz kapaklarının duyusal sinirleri trigeminal sinirin (V. kranial sinir), oftalmik ve maksiller dallarından köken alırlar. Üst göz kapağını, oftalmik daldan köken alan, supratroklear sinir, supraorbital sinir ve lakrimal sinir inerve eder. İnfratroklear sinir, hem alt hem de üst göz kapağı iç kısmından uyarı alır. Maksiller sinirin zigomatiko-temporal dalı, şakak ve üst göz kapağının lateral kısmından uyarı alır. Optik sinir ise aslında periferik bir sinir değildir, daha doğru bir tanımla santral sinir sisteminin bir parçası, hatta bir uzantısı olarak kabul edilir. Optik sinirin intraorbital kısmı göz küresinin hareketlerine uymak için "S" şeklinde kıvrımlıdır ve yaklaşık 3 cm uzunluğundadır. Orbital apekste, oftalmik arter ve superior oftalmik ven optik sinir ile yakın komşuluk içerisindedir.[31] Oftalmik arterin bir dalı olan santral retinal arter, göz küresine yaklaşık 1 cm uzaklıkta iken optik sinirin dura kılıfını deler ve optik sinirin içerisine girer. Bölümün diğer kısmında optik sinirden detaylı olarak bahsedilecektir.

Orbitanın duyusal inervasyonu trigeminal sinir tarafından sağlanır. Trigeminal sinirin oftalmik dalından köken alan lakrimal dal lakrimal bez ve çevresini inerve eder. Oftalmik sinirden kaynaklanan frontal dal ise supraorbital ve supratroklear dalları verir.

Superior orbital fissürden orbitaya giren oftalmik sinirin bir dalı olan nazosiliar sinir, siliar ganglionda sinaps yapmadan geçerek kısa posterior siliar sinirleri ve daha sonra uzun posterior siliar sinirleri verir.[38] Daha sonra ilerleyerek posterior ve anterior etmoidal sinirleri verir ve orbitayı infraorbital sinir olarak terk eder.

Orbitanın arterleri:

Oftalmik arter ve posterior siliar arterler orbita içindeki en önemli arterial yapılardır.[2,6] Oftalmik arter internal karotid arter sisteminden köken alır ve yüzeysel fasiyal arterler aracılığı ile eksternal karotid arter sistemi ile anastomoz yapar. İnternal karotid arterin supraklinoid segmentinden, anteromedial duvarından, superomedial duvarından, anterosuperior duvarından veya medial duvarından köken alabilir.[40] Oftalmik arterin orbita içinde çapı yaklaşık 1,2 mm'dir. Optik kanala yaklaştıkça çapı artar ve 2 mm civarına ulaşır. Optik kanaldan orbitaya girer. Daha sonra kişisel farklılıklar göstermekle birlikte dallanmalar gösterir, genellikle ilk dal santral retinal arterdir. Santral retinal arteri orbitaya girmeden hemen önce veya girdikten hemen sonra verir.[41] İntraorbital oftalmik arterin sagital planda optik sinir ile ilişkisine göre 3 segmenti vardır. Birinci segment oftalmik arterin orbitaya girdiği noktadan kavis yaptığı noktaya kadar olan kısmıdır. İkinci segment optik sinirin inferolateral kısmından superomedial olarak seyreder, optik siniri yukarıdan veya aşağıdan çaprazlar. Üçüncü segment ise ikinci segmentin superomedial distal kısmındaki kavis noktasından damarın sonlanma noktasına kadar uzanır. Oftalmik arter birinci ve ikinci segmentlerin birleşim noktasında "açı" adı verilen bir eğim yapar ve ikinci ile üçüncü segmentlerin birleşim noktası ise "katlantı" olarak tanımlanır.[6,40]

Lakrimal arter orbita içinde oftalmik arterden ayrılır.[2,40] Buradan ayrıldıktan sonra lateralde seyreder ve lakrimal glanda ulaşır. Bu arterin orbita içinde uzunluğu ortalama 3,5 cm'dir. Posterior siliar arterler ise oftalmik arterin birinci segmentinden, oftalmik arterin açı'sından, ikinci segmentten veya oftalmik arterin katlantı'sından köken alır. Posterior siliar arterlerin dallanması medial, lateral ve superior olmak üzere 3 tiptir. Superior posterior siliar arter ve lateral posterior siliar arterler genellikle oftalmik arterin açı'sından köken alır, medial posterior siliar arterler ise oftalmik arterin kavis noktasından köken alır. En sık izlenen posterior siliar arter paterni medial ve lateral posterior siliar arterlerdir. Medial, superior ve lateral posterior siliar arterlerin çapları yaklaşık 0,5 mm civarındadır. Lateral posterior siliar arterler optik sinirin superomedial tarafında uzun ve kısa olarak 2'ye ayrılır. Bu şekilde 4 ile 8 arasında küçük dallara ayrılarak bulbus okuli'ye girerler. Pial arterler posterior siliar arterlerden köken alır ve optik sinir kılıfını beslerler. Oftalmik arter ve posterior siliar arterler sempatik sinirlerden oluşan bir ağ ile çevrilidir.[2]

Orbitanın venleri:

Orbitanın venöz drenajı temelde superior ve inferior oftalmik venler aracılığı ile olur.[34,42] Superior oftalmik ven supraorbital ven ve nazofrontal ven'in devamı olarak orbita apeksinin medialinde başlar. Rektus superior kasından bir ven aldıktan sonra bu kasın altında kavis yapar ve posterolaterale doğru ilerler.[34] Optik sinir ve oftalmik arter üzerinde çaprazlaşır, lakrimal veni de alarak ilerler. Rektus lateralis kasının 2 parçası arasından geçer ve superior orbital fissürün medial bölümünden geçerek kavernöz sinüse dökülür.[1] Superior oftalmik ven yüzün ve burun sırtının dolaşımını sağlayan angüler ven ile anastomoz yapar. Bu anastomoz yolu ile yüzdeki enfeksiyonların orbitaya taşınabileceği unutulmamalıdır. Etmoidal venler de kavernöz sinüs girişinde superior oftalmik vene karışır.[2,34]

İnferior oftalmik ven; inferior oblik kas, inferior rektus kası ve lakrimal glandın venlerinin birleşmesi ile oluşur. V. vortikoza inferior'un da katılması ile genişler. Pterigoid pleksusa katılan bir dalı inferior orbital fissür yolu ile verdikten sonra superior oftalmik vene katılır.[2]

Orbitanın lenf sistemi:

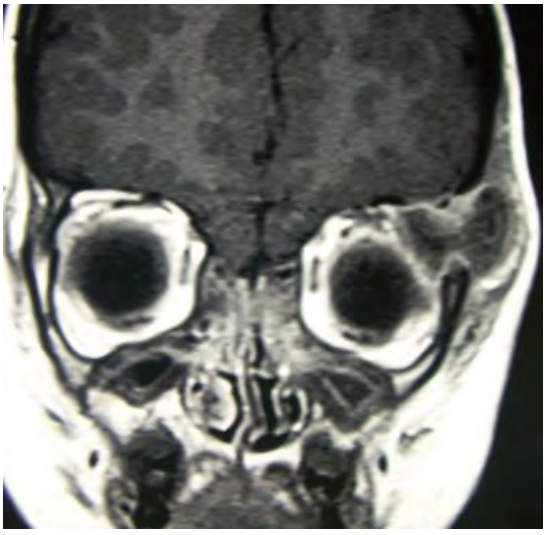
Orbitada lenf yolları ve nodülleri yoktur.[1] Sadece göz kapaklarında ve konjonktivada lenf damarları bulunur. Alt ve üst göz kapaklarının dış 2/3'ü yüzeysel parotis lenf nodlarına, iç 1/3'ü submandibular lenf nodlara drene olur.[2]

Orbitaya cerrahi yaklaşım yolları

Orbitaya cerrahi yaklaşımlar hedeflenen patolojinin bulunduğu bölgeye göre değişmektedir.[36,43,44] Orbitanın ön kısmında yerleşmiş olan lezyonlar genellikle transorbital yaklaşımlarla opere edilirler.[12,13,36] Orbitanın 1/3 arka kısmında yerleşmiş olan lezyonlarda ise ekstraorbital yaklaşımlar tercih edilir.[36] Ancak her zaman bu yaklaşımlar kullanılmayabilir. Orbitanın arka kısmında yerleşmiş bazı

lezyonlar geniş orbitotomi veya transorbital yaklaşımla kombine edilen ekstraorbital yaklaşımlarla tedavi edilirken, 1/3 orta kısımdaki lezyonlarda ekstraorbital yaklaşımlar transorbital yaklaşımlarla kombine edilir, ya da sadece transkranial yaklaşım kullanılabilir.[44,45] Orbitanın inferioruna yerleşen lezyonlarda ise inferolateral veya transmaksiller yaklaşımlar tercih edilir.[19,33,36] Sadece lezyonun yerleşimi değil, lezyonun boyutu, matürü, cerrahinin amacı (biyopsi, tümörü içinden boşaltarak küçültme, gross-total eksizyon veya total eksizyon) da cerrahi yaklaşım yolunu belirler.[36]

Transkranial yaklaşım intrakranial uzanım gösteren tüm tümörlerde ve orbita apeksi ve/veya optik kanal yerleşimli tümörlerde kullanılır.[36,44,45] Lateral duvar yaklaşımı orbitanın superior temporal veya inferior kısımlarında ve orbita apeksinin lateralinde yerleşen tümörlere ulaşım için kullanılır **(Şekil 3)**.[18] İnferolateral yaklaşım ise optik sinirin altına ve lateraline yerleşmiş lezyonlarda tercih edilir.[19,46] Orbitofrontal yaklaşımla ise intraorbital lezyonlara orbitanın tavanı ve lateral duvarı yoluyla ulaşılabilir. Daha çok orbita apeksinde ve superior orbital fissüre yerleşen lezyonlarda bu yaklaşım uygundur. Orbita lezyonu orta fossaya ulaşıyorsa, orbitozigomatik yaklaşım daha uygundur.[12,14,36]



Şekil 3: Sol lateralden orbita içine doğru uzanmış eozinofilik granüloma olgusunun MR kesiti. Tümör lateral orbitotomi ile çıkartılmıştır.

Orbitaya yaklaşımlarda her ne kadar mikrocerrahi yöntemler tercih edilse de günümüzde endoskopik yaklaşımlar daha ön plana çıkmaktadır.[11,31,36,47] Orbitaya temelde endoskopik olarak 3 tip yaklaşım vardır.[36,47] Bunlar:

1. İnferolateral endoskopik orbital yaklaşım.
2. Endoskopik endonazal medial orbital yaklaşım.
3. Transkranial key hole endoskopik orbital yaklaşım.

İnferolateral endoskopik yaklaşım ile orbitanın lateral bölümü ve optik sinir net bir şekilde görülebilir. Aynı şekilde siliar ganglion, siliar arter ve kısa siliar sinir de bu yaklaşım ile görülebilir.[38] Ayrıca inferior rektus kası da görüntülenir. Daha derinde ise optik sinir siliar ganglionun medialinde izlenir.

Endoskopik medial orbital yaklaşım ile medial ve inferomedial orbitaya ve bu bölgedeki lezyonlara kolaylıkla ulaşılabilir.[47] Periorbita, fasya ve retrobülber içerik bu yaklaşım ile rahatlıkla görünür hale gelir. Orbitanın medial kısmının ve optik sinirin net görüntüsünü elde etmek için medial rektus kası kaldırılır ve retrakte edilir. Optik sinir, santral retinal arter, siliar arter, oftalmik arterin kas dalı, superior oblik kas ve inferior rektus kası ortaya konur. Bu yolda optik sinirin 2/3'üne ve göz küresinin medial yüzeyine ulaşmayı engelleyen yapı yoktur. Ancak bu yaklaşımda orbita medial duvarı açıldıktan sonra intraorbital yağ dokusu ve medial rektus kası dışarı doğru protrüde olacağı için orbita içindeki lezyona ulaşım zor olacaktır.[48] Bu nedenle endoskopik medial yaklaşımda orbita medial duvarı açılmadan önce navigasyon sistemi ile lezyona en yakın nokta tesbit edilmeli ve medial duvar buradan açılmalıdır.

Transkranial endoskopik key hole yaklaşımı ile periorbita ve supraorbital retrobülber içerik görünür hale gelir. Periorbita açıldığında superiorda levator palpabrea superior kası ve superior rektus kası, anteriorda lakrimal gland, lakrimal arter ven ve lakrimal sinir, lateralde ise lateral rektus kası görülür. Orbital yağ dokusu diseke edildikten sonra superior rektus kası kaldırılır ve retrakte edilir. Bu şekilde optik sinir görünür hale gelir. Oftalmik arter ve onun superior ve inferior dalları optik sinirin lateralinde kalır.[6,40,41,49,50] Bu yaklaşım ile orbita superiorundaki lezyonlara ve optik sinir çevresindeki lezyonlara kolaylıkla ulaşılır. Burada da periorbita açıldığında yağ dokusu dışarı protrüde olacağı için mutlaka lezyona en yakın yerden periorbita açılmalıdır.

Endoskopik orbita cerrahisi için endoskopik aletlere yatkınlık ve tecrübe gereklidir.[47] Bir nöroşirürjiyen sellar ve parasellar bölgeye yönelik endoskopik endonazal cerrahiler yapıyorsa, uygun anatomi bilgisi ile endoskopik orbital yaklaşımları rahatlıkla uygulayabilir. Ancak bu konuda tecrübeli değil ise KBB uzmanıyla birlikte endoskopik orbital yaklaşımları uygulaması gerekir. Ayrıca endoskopik orbita cerrahilerinde nöronavigasyon ve intraoperatif görüntüleme sistemlerinin kullanılması lezyona ulaşım ve yeterli rezeksiyon için cerraha kolaylık sağlar.[36,47]

Optik sinirin (II. kranial sinir) Mikrocerrahi anatomisi

Optik sinir görme fonksiyonunu sağlayan temel sinirdir. Optik sinir daha önce de belirtildiği gibi pek çok anatomist tarafından aslında beynin bir uzantısı olarak kabul edilir. Optik sinirin anatomik seyri dendiğinde öncelikle retinadan başlayıp beyindeki primer görme korteksine ulaşan yol akla gelir.[1] Ancak bu yol optik kiazmadan sonra optik traktus ve optik radyasyon isimlerini aldığı için biz bu bölümde optik sinirin optik kiazmaya kadar olan anatomisinden bahsedeceğiz.

Optik sinirin anatomik seyri kabaca 2 bölümde incelenebilir[2]: İntrakranial ve ekstrakranial bölümler. Ekstrakranial bölüm ise intraoküler ve intraorbital alt bölümlerinden oluşur. Daha sonra optik kanal içinden geçen intrakanaliküler bölüm gelir.[49] Ondan sonra ise optik kiazmaya dek uzanan intrakranial kısım başlar.

Optik sinir görme yollarının ilk basamağıdır.[2] Retinal ganglion hücrelerinin aksonları optik siniri oluşturur. Bu hücreler gözdeki fotoreseptörlerden gelen uyarıları alırlar. Her bir gözde yaklaşık olarak 1,2 milyon akson mevcuttur. Optik sinir buradan başladıktan sonra göz küresi, orbita, optik kanal ve intrakranial alanda seyreder. Son olarak optik kiazmada diğer optik sinir ile birleşerek sonlanır. Optik sinirin çevresinde dura mater, araknoid mater ve pia mater mevcuttur. Bu nedenden dolayı optik sinir beynin bir uzantısı olarak kabul edilir. Optik sinir yaklaşık olarak 50 mm uzunluğunda olup yukarıda belirtildiği gibi 4 bölümde incelenebilir:

1. İntraoküler bölüm: 1,5 mm çapında dikine oval yapıda olup yaklaşık 1 mm kalınlığındadır. Bu bölümde optik sinirin içinden geçen santral retinal arter retinanın beslenmesini sağlar. Optik sinir başı, önden arkaya doğru sinir lifi tabakası (prelaminer bölge), lamina kribroza ve retrolaminer bölgeden oluşmaktadır. Lamina kribroza, skleranın devamı olup buradaki mevcut olan çok sayıda delikten optik sinir lifleri demetler halinde geçerler. Optik sinir aksonları, lamina kribrozayı geçtikten sonra miyelinlenerek iletim hızlanır. Miyelinsiz liflerde iletim hızı 1 m/saniye iken miyelinli liflerde 20 m/saniyedir.[1]

2. İntraorbital bölüm: Optik sinirin en uzun bölümü olup 25-35 mm uzunluğunda ve yaklaşık 3-4 mm kalınlığındadır. Bu kalınlık artışının sebebi ise miyelin tabakasıdır. Optik sinirin bu bölümde çevresinde intraorbital yağ dokusu bulunur ve bu bölümde optik sinir S şeklinde bir seyir izler. Ayrıca yine bu bölgede hemen yakın komşuluğunda oftalmik arter bulunur.[40] Oftalmik arterin birinci bölümü optik sinirin hemen inferolateralinde seyreder. Daha sonra optik sinirin altından geçer ve onun superomedialinde seyreder. Yağ dokusu içinde bulunduğu için oftalmik arterin ve optik sinirin orbita cerrahisi sırasında bulunması ve korunması önemlidir.[37,40] Yine intraorbital bölümde optik sinirin üzerinde küçük damarların bulunduğu konnektif bir doku vardır. Bu damarlar optik sinirin beslenmesini sağlar. Bu nedenle orbita cerrahisi yaparken özellikle optik sinir üzerine yapışık olan bu küçük damarların koagüle edilmemesi önemlidir. Yine göz küresine girmeden hemen önce optik sinir kısa posterior siliar arterler ve siliar sinirler ile çevrelenir.[1]

3. İntrakanaliküler bölüm: Sfenoid kemiğin küçük kanadındaki optik kanal içinden geçen bölüm olup yaklaşık 9 mm uzunluğundadır. En kısa segmenttir ve meningeal kılıf ile sarılıdır. Kafa tabanına uzanan fibröz displazilerde ve diğer kemik tümörlerinde optik kanal içinde optik sinir sıkışabilir. Bu nedenle optik kanalın drillenerek açılması optik sinirin dekompresyonu açısından önemlidir.[2]

4. İntrakranial bölüm: Yaklaşık 10-16 mm'dir ve hemen üzerinde frontal lob vardır. Lateralinde internal karotid arter bulunur. Optik sinir, internal karotid arterden köken alan oftalmik arterin dallarından beslenir. Oftalmik arter, optik kanal ve orbita içerisinde pial dallar verir.[40,50] Göz küresinin yaklaşık 8-12 mm gerisinde ise optik sinir içine girerek santral retinal arter adını alır. Santral retinal arter, optik sinir başına dal vermeden geçerek retinayı besler.[6,41] Optik sinir başı beslenmesi ise Zinn-Haller halkası aracılığıyla olmaktadır.[41] Zinn-Haller halkası koroidal damarlar, kısa posterior siliar arterler ve pial arterial ağdan oluşmaktadır.

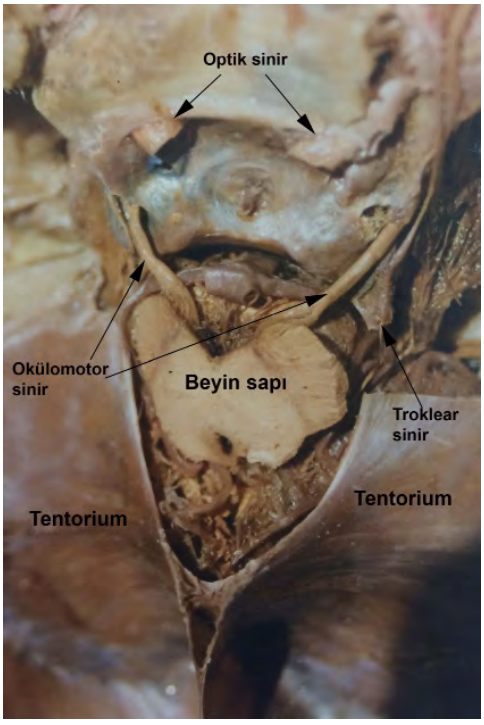
Her iki optik sinir, intrakranial bölgede 45° açı ile seyrederek optik kiazmada birleşirler. Burada her iki optik sinirin nazal lifleri (optik sinirlerin yaklaşık %55-60'ı) çaprazlaşırlar, temporal lifler ise kendi tarafında yoluna devam ederek aynı taraf optik traktusta seyrederler. Optik kiazmanın hemen altında hipofiz bezi mevcuttur. Optik kiazma Willis poligonunun içinden geçmesi sebebi ile beslenmesi anterior serebral ve anterior komünikan arterler, posterior serebral ve posterior komünikan arterler ve baziler arter aracılığıyla olmaktadır.[1,2] Sellar ve suprasellar bölge tümörleri, genellikle de hipofiz adenomları optik sinirleri ve optik kiazmayı bu bölgede sıkıştırarak görme alanı defektlerine neden olurlar. Yine optik sinir kılıfından gelişen menenjiomlar da bu bölgede yerleşebilir ve optik kanala doğru uzanabilirler.[13] Bu da görme problemlerine neden olabilir.

Okülomotor Sinirin (III. kranial sinir) mikrocerrahi anatomisi:

Okülomotor sinir superior, medial ve inferior rektus kasları, inferior oblik kas ile levator palpebra superior kasının inervasyonunu sağlar.[51,52] Ayrıca siliar ganglion ve sfinkter pupilla kaslarının parasempatik inervasyonunu sağlar.[38] Göz küresinin içe, yukarı, aşağı ve yukarı-dışa hareketlerini sağlar. Üst göz kapağını kaldırır. Işık karşısında pupillayı daraltır. Okülomotor sinir özellikle orta kranial fossa, klivus, kavernöz sinüs ve orbita bölgesine yapılan cerrahilerde dikkat edilmesi ve korunması gereken önemli bir kranial sinirdir. Okülomotor sinirin mikrocerrahi anatomisi üzerine yazılmış pek çok makale mevcuttur. Bunların çoğunluğu bu sinirin cerrahi girişimler sırasında korunması için gerekli anatomik detayları vermektedir. Beş segmentte incelenir. İki segment intradural (sisternal ve petroklinoid), üç segment ise (kavernöz, fissural ve orbital) ekstradural olarak seyreder. Transkranial yolla intradural ve ekstradural segmentlere ulaşılabilirken, endoskopik yolla özellikle sisternal ve kavernöz segmentlere ulaşılır.[38]

Okülomotor sinir (III. kranial sinir) motor çekirdekleri mezensefalonda periakuaduktal gri maddenin önünde yerleşmiş olup, parasempatik nöronlar içeren otonomik çekirdekler ise gri madde içinde yerleşmişlerdir.[10] Otonomik çekirdek veya Edinger-Westphal nükleusu içindeki parasempatik nöronlar internal göz kaslarını inerve eder (sfinkter pupilla kası, siliar kaslar). Parasempatik perlia çekirdeği otonomik çekirdeklerin arasında yerleşmiştir. Okülomotor sinir her iki krus serebri arasında bulunan interpedünküler fossa'nın kaudal kısmında yer alan pontomezensefalik bileşkeden, orta hattın iki yanından çıkar ve anterolaterale ve superiora doğru ilerleyerek posterior petroklinoid katlantıya ulaşır **(Şekil 4)**. Burası sisternal segmentin sonudur. Daha sonra petroklinoid segment başlar ve bu kavernöz sinüse dek gider. Okülomotor sinir kavernöz sinüs tavanına doğru posterior serebral ve superior serebellar arter arasından öne doğru yol alır. Okülomotor sinir kavernöz sinüs tavanına girmeden önce unkusun hemen medialinde seyreder. Kavernöz sinüse okülomotor üçgenden girer. Kavernöz sinüste anterior klinoid çıkıntının altında seyreden okülomotor sinir, okülomotor sisternden geçtikten sonra superior orbital fissürden orbitaya girer. Burada orbital segment başlar.[52] Orbitaya girdikten ikiye ayrılan sinirin, superior dalı levator palpebra superior ve superior rektus kaslarını, inferior dal ise medial, inferior rektus ve inferior oblik kaslarını inerve eder. Sinirin parasempatik kısmı inferior dal ile birlikte seyreder, siliar gangliona küçük dallar verir ve bu yol ile siliar kaslar ve konstriktor pupilla kasları inerve edilir.[38,52] Okulomotor sinirin cerrahi sırasında korunması için özellikle internal karotid

arterin inferolateral trunkusundan çıkan ve okülomotor siniri besleyen dalların korunması ve koagüle edilmemesi gereklidir.[2,38]



Şekil 4: Okülomotor sinirin beyin sapından çıkışı ve troklear sinir ile ilişkisi izlenmektedir.

Troklear sinirin (IV. kranial sinir) mikrocerrahi anatomisi:

Troklear sinir pür somatik efferent sinirdir. Gözün abdüksiyonu, intorsiyonu ve depresyonunu sağlayan superior oblik kası inerve eder. Aynı zamanda en uzun intrakranial seyre sahip, ama en ince yapıdaki kranial sinirdir.[53] Beş adet segmentten oluşur. Bunlar; beyinsapı, sisternal, tentorial, kavernöz, ve orbital segmentlerdir.[53,54,55] Troklear sinir'in nükleusu periakuaduktal gri maddenin önünde, okülomotor sinir nükleusunun altında ve inferior kollikulus'un üst kısmında yer alır. Bu nükleus oldukça küçük yapıdadır ve detaylı morfolojik yapısı bugün bile tam olarak bilinmemektedir. Aksonlar santral gri maddenin lateral kısmının etrafında kıvrılır, 4. ventrikül tavanının medialde üst kısmını oluşturan superior medüller veluma girer ve burada akuadukt arkasında diğer taraftan gelen sinir lifleri ile mezensefalondan çıkmadan önce çaprazlaşır. Troklear sinir beyin sapının arkasından çıkan ve superior medüller velumda çapraz yapan tek kranial sinirdir.[2,54] Çaprazlaşmadan sonra troklear sinir mezensefalonun posterior kısmında bulunan inferior kollikulus'ların hemen altından çıkar. Genellikle tek bir kök olarak çıkar, ancak bazı yazarlar bir ile 4 kök arasında da çıkabileceğini rapor etmişlerdir. Troklear sinirin sisternal segmenti beyin sapı'nın yanından öne doğru devam eder ve serebellomezensefalik fissür içinde lateralden ilerler. Bazı yazarlar sisternal segmenti kuadrigeminal ve ambient olarak ikiye bölmüşlerdir.[56] Cerrahi açıdan sisternal segment dural diseksiyon yapılmadan kolayca ortaya konabilir. Sinir daha sonra kavernöz sinüse girmeden önce tentorium yaprakları arasına girer. Cerrahi sırasında tentorium kesilecek olursa mutlaka troklear sinire dikkat edilmelidir. Tentorial segment troklear sinirin tentoriuma girdiği noktadan anterior petroklinoid katlantıya kadar olan izlediği yoldur.[55] Bu segment oldukça kısadır. Daha sonra sinir anterior petroklinoid katlantıdan kavernöz sinüse girer. Kavernöz sinüs içinde okulomotor sinir ve trigeminal sinir arasında seyreder. Burası kavernöz segmenttir. Burada Parkinson üçgeninin üst kenarını oluşturur.[54] Ardından superior orbital fissür yolu ile orbitaya girer ve gözü aşağı doğru çeken ve içe döndüren superior oblik kasını inerve eder. Yukarıda bahsedildiği gibi troklear sinir oldukça ince bir yapıya (0,75-1 mm) sahiptir ve uzun bir intrakranial seyre (60 mm) sahiptir. Bu nedenle bu bölgeye uygulanan cerrahi tedavilerde kolayca hasarlanabilir.[54,55]

Abdusens sinirinin (VI. kranial sinir) mikrocerrahi anatomisi

Abdusens siniri diğer kranial sinirlerden biraz farklıdır. Saf motor kranial sinirdir ve lateral rektus kasını inerve ederek göz küresini dışarı doğru çeker. Petroklival bölge ve kavernöz sinüse yerleşmiş lezyonların cerrahi tedavisinde abdusens sinirini korumak önemlidir.[57] Bu sinir intradural bölgede çok uzun seyrettiği için pek çok arteryel ve venöz yapıyla yakın ilişki içerisindedir.[58,59] Ayrıca bu sinirin seyri petroklival ve kavernöz sinüs bölgelerinde olduğu için abdusens sinirinin mikrocerrahi anatomisini bilmek önemlidir.[57] Abdusens siniri 4 ayrı segmentten oluşur.[59] Bunlar subaraknoid, petroklival, intrakavernöz ve orbital segmentlerdir. Abdusens sinirinin nükleusu ponsun tegmentum bölümünün alt kısmında, 4. ventrikül tabanının hemen altında ve orta hattın iki yanında yer alır. Fasial sinirin internal dirseği abdusens sinir nükleusu ile 4. ventrikül tabanının arasından geçer ve ventrikül tabanında stria medullaris adlı transvers liflerin hemen üzerinde fasial kollikulus adlı çıkıntıyı oluşturur. Abdusens siniri kendi nükleusunu terk ettikten sonra ponsun retiküler formasyonundan öne doğru geçerek, piramidlerin hemen üzerinden pontomedüller bileşkeye doğru seyreder. Abdusens siniri pontomedüller bileşkede fasial sinirin medialinden, orta hattın hemen yakınından genellikle tek bir trunkus olarak çıkar. Bununla birlikte ikiye ayrılarak çift yapıda da (duplike) seyredebilir. Duplikasyon oranı %5 ile %28 arasında bildirilmiştir. Bu bölüm subaraknoid (sisternal) segmenttir.[58] Klivusun durasına girmek üzere intradural olarak pons ve klivusun arasından superiora ve anterolaterale doğru seyreder. Burası da petroklival segmenttir. Daha sonra abdusens siniri petrosfenoidal ligamentin (Gruber ligamenti) altından, Dorello kanalından geçerek kavernöz sinüse girer. Petrosfenoidal ligament abdusens sinirini petröz kemiğin drillenmesi sırasında korur. Bu bölüme intrakavernöz segment adı verilir.[58] Kavernöz sinüs içerisinde abdusens siniri internal karotid arterin kavernöz segmentine ve trigeminal sinirin oftalmik segmentine oldukça yakındır ve bunların medialinde seyreder.[60] Abdusens siniri daha sonra superior orbital fissür'ün inferomedial bölümünden geçerek orbitaya girer ve gözün lateral rektus kasını inerve eder. Abdusens siniri lateral rektus kasının medial yüzüne yaklaşık 3 ile 5 arasında dal verir ve genellikle kasın 1/3 posterior kısmında sonlanır. Burası da intraorbital segmenttir ve yaklaşık 13,5 mm uzunluğundadır.[59]

Abdusens sinirinin mikrocerrahi anatomisinin iyi bilinmesi nöroşirürjiyene klivus, petroklival bölge, kavernöz sinüs ve superior orbital fissür lezyonlarına güvenli ulaşım sağlar.[1,18,19] Cerrahi açıdan bakıldığında; sinir özellikle petröz tüberkülün hemen altında ve medialinde seyrettiği için petröz tüberkül abdusens sinirini cerrahi sırasında korumak için önemli bir belirteçtir.[58,59] Ayrıca abdusens sinirinin uzun bir intrakranial seyri olmasından dolayı intrakranial basınç artışından ve hidrosefaliden sıklıkla etkilenir.[58] Ayrıca kavernöz sinüse yapılan endovasküler yaklaşımlarda da abdusens siniri etkilenebilir.[60]

KAYNAKLAR

1. Gönül E. Orbitanın mikrocerrahi anatomisi. GATA Beyin ve Sinir Cerrahisi AD. Uzmanlık Tezi, Ankara, 1992
2. Gönül E, İzci Y. Orbita anatomisi. Gönül E, Seçer Hİ, İzci Y, Düz B, editörler. Orbita. Ankara, GATA Basımevi; 2011, p. 21-44
3. Rhoton AL Jr. The orbit. Neurosurgery 2002;51(4 Suppl):S303-34
4. Burkat CN, Lemke BN. Anatomy of the orbit and its related structures. Otolaryngol Clin North Am. 2005;38(5):825-56
5. Traynor S, Gurtov AN, Senjem JH, Hawks J. Assessing eye orbits as predictors of Neandertal group size. Am J Phys Anthropol. 2015;157(4):680-3
6. Hayreh SS. Orbital vascular anatomy. Eye. 2006;20(10):1130-44
7. René C. Update on orbital anatomy. Eye (Lond). 2006;20(10):1119-29
8. Zengin N, Tekdemir İ, Ersoy M. Orbitanın cerrahi anatomisi. Turk J Med Res 1992;10 (6):301-5
9. Abhinav K, Acosta Y, Wang WH, Bonilla LR, Koutourousiou M, Wang E, et al. Endoscopic endonasal approach to the optic canal: Anatomic considerations and surgical relevance. Neurosurgery. 2015;11 Suppl 3:431-45; discussion 445-6

10. Campbell AA, Grob SR, Yoon MK. Novel surgical approaches to the orbit. Middle East Afr J Ophthalmol. 2015;22(4):435-41
11. Chen CT, Chen YR. Endoscopic orbital surgery. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2003;11(2):179-208
12. Hayek G, Mercier P, Fournier HD. Anatomy of the orbit and its surgical approach. Adv Tech Stand Neurosurg 2006;31:35-71
13. Hodaj I, Kutlay M, Gonul E, Solmaz I, Tehli O, Temiz C, et al. The use of neuronavigation and intraoperative imaging systems in the surgical treatment of orbital tumors. Turk Neurosurg. 2014;24(4):549-57
14. Khan AM, Varvares MA. Traditional approaches to the orbit. Otolaryngol Clin North Am. 2006;39(5):895-909
15. Maroon JC, Kennerdell JS. Surgical approaches to the orbit. Indications and techniques. J Neurosurg. 1984;60(6):1226-35
16. Rontal E, Rontal M, Guilford FT. Surgical anatomy of the orbit. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979;88:382-6
17. Mc Queen CT, Di Ruggiero DC, Campbell JP, Shockley WW. Orbital osteology: a study of the surgical landmarks. Laryngoscope 1995;105: 783-8
18. Gönül E, Timurkaynak E. Lateral approach to the orbit: an anatomical study. Neurosurg Rev. 1998;21(2-3):111-6
19. Gönül E, Timurkaynak E. Inferolateral microsurgical approach to the orbit: an anatomical study. Minim Invasive Neurosurg. 1999;42(3):137-41
20. Gürkanlar D, Gönül E. Medial microsurgical approach to the orbit: an anatomic study. Minim Invasive Neurosurg. 2006;49(2):104-9
21. Hwang K, Baik SH. Surgical anatomy of the orbit of Korean adults. J Craniofac Surg 1999;10: 129-34
22. Song WK, Lew H, Yoon JS, Oh MJ, Lee SY. Role of medial orbital wall morphologic properties in orbital blow-out fractures. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(2):495-9
23. Deda H, Ugur HC, Yorulmaz I, Kucuk B. Anteromedial approach to the orbit. Skull Base. 2001;11(4):233-9.
24. Danko I, Haug RH. An experimental investigation of the safe distance for internal orbital dissection. J Oral Maxillofac Surg. 1998;56(6):749-52
25. Whitnall SE. On a tubercle on the malar bone, and on the lateral attachments of the tarsal plates. J Anat Physiol. 1911;45(Pt 4):426-32
26. Lockwood CB. The anatomy of the muscles, ligaments, and fasciae of the orbit, including an account of the capsule of Tenon, the check ligaments of the recti, and of the suspensory ligament of the eye. J Anat Physiol 1885;20: 1-25
27. Turvey TA, Golden BA. Orbital anatomy for the surgeon. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2012;24(4):525-36
28. Tezer M, Öztürk A, Gayretli Ö, Kale A, Balcioğlu H, Şahinoğlu K. Morphometric analysis of the infraorbital foramen and its localization relative to surgical landmarks. Minerva Stomatol. 2014;63(10):333-40
29. Chang JT, Morrison CS, Styczynski JR, Mehan W, Sullivan SR, Taylor HO. Pediatric orbital depth and growth: A radiographic analysis. J Craniofac Surg. 2015;26(6):1988-91
30. Fitzhugh A, Naveed H, Davagnanam I, Messiha A. Proposed three-dimensional model of the orbit and relevance to orbital fracture repair. Surg Radiol Anat. 2016;38(5):557-61
31. Stokken J, Gumber D, Antisdel J, Sindwani R. Endoscopic surgery of the orbital apex: Outcomes and emerging techniques. Laryngoscope. 2016;126(1):20-4
32. Sinanoglu A, Orhan K, Kursun S, Inceoglu B, Oztas B. Evaluation of optic canal and surrounding structures using cone beam computed tomography: Considerations for maxillofacial surgery. J Craniofac Surg. 2016;27(5):1327-30
33. Gönül E, Erdogan E, Düz B, Timurkaynak E. Transmaxillary approach to the orbit: an anatomic study. Neurosurgery. 2003;53(4):935-41
34. Cheung N, McNab AA. Venous Anatomy of the Orbit. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2003;44 (3); 988-995
35. White MH, Lambert HM, Kincaid MC, Dieckert JP, Lowd DK. The ora serrata and the spiral of Tillaux. Anatomic relationship and clinical correlation. Ophthalmology. 1989;96(4):508-11
36. Gönül E, Seçer Hİ. Orbitaya cerrahi yaklaşımlar. Gönül E, Seçer Hİ, İzci Y, Düz B, editörler. Orbita. Ankara. GATA Basımevi, 2011, p. 135-176
37. Kerr NC. Fat adherence syndrome: an animal model. J AAPOS. 2004;8(4):349-56
38. Izci Y, Gonul E. The microsurgical anatomy of the ciliary ganglion and its clinical importance in orbital traumas: an anatomic study. Minim Invasive Neurosurg. 2006;49(3):156-60
39. Mzimbiri JM, Li J, Bajawi MA, Lan S, Chen F, Liu J. Orbitocranial low-velocity penetrating injury: A personal experience, Case series, review of the literature, and proposed management plan. World Neurosurg. 2016;87:26-34
40. Belotti F, Ferrari M, Doglietto F, Cocchi MA, Lancini D, Buffoli B, et al. Ophthalmic artery originating from the anterior cerebral artery: anatomo-radiological study, histological analysis, and literature review. Neurosurg Rev. 2016;39(3):483-93
41. Tsutsumi S, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the central retinal artery. Neurosurgery. 2006;59(4):870-8
42. Mitsuhashi Y, Hayasaki K, Kawakami T, Nagata T, Kaneshiro Y, Umaba R, Ohata K. Dural venous system in the cavernous sinus: A literature review and embryological, functional, and endovascular clinical considerations. Neurol Med Chir (Tokyo). 2016;56(6):326-39
43. Liss J, Stefko ST, Chung WL. Orbital surgery: state of the art. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2010;22(1):59-71
44. Natori Y, Rhoton AL Jr. Transcranial approach to the orbit: microsurgical anatomy. J Neurosurg. 1994;81(1):78-86
45. Krohn-Hansen D, Nicolaissen B, Meling TR, Haaskjold E. Surgical approach to the superior mid-orbit. J Plast Surg Hand Surg. 2013;47(4):320-3
46. Ferrari M, Schreiber A, Mattavelli D, Belotti F, Rampinelli V, Lancini D, et al. The inferolateral transorbital endoscopic approach: A preclinical anatomic study. World Neurosurg. 2016;90:403-13
47. Düz B, Secer HI, Gonul E. Endoscopic approaches to the orbit: a cadaveric study. Minim Invasive Neurosurg. 2009;52(3):107-13
48. Morales-Avalos R, Santos-Martínez AG, Ávalos-Fernández CG, Mohamed-Noriega K, Sánchez-Mejorada G, Montemayor-Alatorre A, et al. Clinical and surgical implications regarding morphometric variations of the medial wall of the orbit in relation to age and gender. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273(9):2785-93
49. Maniscalco JE, Habal MB. Microanatomy of the optic canal. J Neurosurg. 1978;48(3):402-6
50. Erdogmus S, Govsa F. Anatomic characteristics of the ophthalmic and posterior ciliary arteries. J Neuroophthalmol. 2008;28(4):320-4
51. Doxanas MT, Anderson RL. Clinical Orbital Anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins;1984
52. Gönül E, Düz B, Timurkaynak E, Sanli T. Microsurgical anatomy of the orbital part of oculomotor nerve. Minim Invasive Neurosurg. 2001;44(3):146-51
53. Gönül E, Şanlı T, Düz B, İzci Y, Timurkaynak E, Ozan H. Microsurgical anatomy of the intracranial course of the trochlear nerve. Journal of Ankara Medical School 2000;22:91-96
54. Iaconetta G, de Notaris M, Benet A, Rincon J, Cavallo LM, Prats-Galino A, Samii M, Cappabianca P. The trochlear nerve: microanatomic and endoscopic study. Neurosurg Rev. 2013;36(2):227-37; discussion 237-8
55. Joo W, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the trochlear nerve. Clin Anat. 2015;28(7):857-64
56. Marinković S, Gibo H, Zelić O, Nikodijević I. The neurovascular relationships and the blood supply of the trochlear nerve: surgical anatomy of its cisternal segment. Neurosurgery. 1996;38(1):161-9

57. Ozer E, Icke C, Arda N: Microanatomical study of the intracranial abducens nerve: Clinical interest and surgical perspective. Turk Neurosurg 2010;20(4): 449-456

58. Joo W, Yoshioka F, Funaki T, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the abducens nerve. Clin Anat. 2012;25(8):1030-42

59. Tekdemir I, Deda H, Karahan ST, Arıncı K. The intracranial course of the abducens nerve. Turk Neurosurg 1996;6(3-4):96-102

60. Marinković SV, Gibo H, Stimec B. The neurovascular relationships and the blood supply of the abducent nerve: surgical anatomy of its cisternal segment. Neurosurgery. 1994;34(6):1017-26; discussion 1026

84

Trigeminal Sinir ve Trigeminal Sinire Mikrocerrahi Ulaşım Yolları: Orta Fossa Yaklaşımları

Mustafa Sakar, M. İbrahim Ziyal

Giriş

Trigeminal sinir (V. kranial sinir) kranial sinirler içerisinde en büyük ve en karmaşık dallanmaya sahip olanıdır. Trigeminal sinir esas olarak başın bir kısmı ve yüzün duyusunu sağlamakta, taşıdığı genel somatik afferent lifler yolu ile ağrı, ısı ve hafif dokunma duyularını merkezi sinir sistemine iletmektedir. Motor lifler de içeren trigeminal sinir taşıdığı genel somatik afferent lifler yolu ile çiğneme kaslarını inerve eder. Trigeminal sinir merkezi sinir sistemi içerisinde, duyusunu aldığı ve inerve ettiği geniş alanların dağılımına uygun olacak şekilde organize olmuş çekirdeklere sahiptir. Beyinsapını pons düzeyinde genellikle motor ve duysal kökleri ayrı olacak şekilde terk ettikten sonra, trigeminal ganglion olarak isimlendirilen bir genişleme oluşturur. Karmaşık bir organizasyona sahip bu genişleme sonrasında 3 ana dala ayrılmaktadır: Oftalmik dal (V1), maksiller dal (V2) ve mandibular dal (V3). Trigeminal ganglion sonrasında oluşan bu dallar, kavernöz sinüs lateral duvarında ve orta fossa tabanında seyreder ve her biri kendisine ait foramenlerden geçerek baş ve yüze dağılırlar.

Beyinsapı ve merkezi sinir sistemi içerisindeki organizasyonu

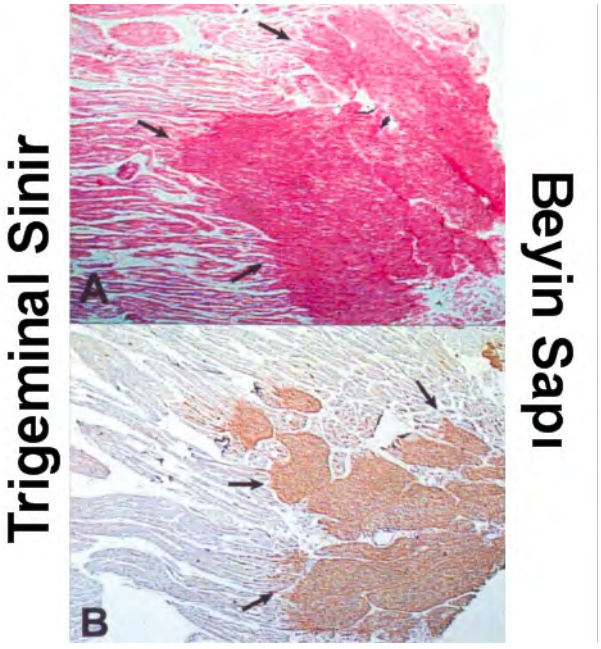
Trigeminal sinir beyinsapında 4 nükleusa sahiptir.[1-3] Motor nükleusta çiğneme kaslarını inerve eden genel somatik afferent liflerin 2. nöronları yer alır. Pons düzeyinde bulunmaktadır ve diğerleri arasında en ventral yerleşimli olan nükleustur. Burdan çıkan lifler beyinsapını duysal köklerin medialinden terk eder. Diğer 3 nüklues ise duysal işlev görürler ve afferent yolun 2. nöronları bu nükleuslarda yerleşmiştir. Mezensefalik nükleus bunlar içinde daha rostral yerleşimli olandır. Mezensefalonun kadual ve ponsun rostral kısımlarında yerleşmiştir ve proprioseptif duyuların iletilmesinde görev yapmaktadır. Çiğnemenin kontrolü ile ilişkilendirilir.[4] Principal duysal nükleus veya ana duysal nükleus, motor nükleusun hemen dorsolateralinde yerleşim gösterir. Hafif dokunma duyusunun iletiminde yer alır. Trigeminal sinirin spinal nükleusu veya desendan trigeminal trakt ise pons düzeyinden başlayarak aşağıda C2-C3 spinal kord düzeylerine kadar uzanmaktadır. Ağrı, ısı duyularının iletiminde yer alır. Principal duysal nükleusa ve spinal nükleusa birlikte trigeminal duysal nükleer kompleks olarak adlandırılırlar.[5] Bu yapı ağrı, ısı duyuları ile hafif dokunma duyusunun iletiminde görevlidir. Spinal

nükleus pons düzeyinden servikal kord düzeyine kadar uzanan, santimetrelerle ifade edilebilecek bir boyuta sahiptir. Spinal nükleusa kendi içerisinde rostralden kaudale 3 ayrı bölüme ayrılabilir. En kaudalde yer alan kaudal subnükleus, C2-C4 spinal kord seviyelerinden obekse kadar uzanmaktadır ve spinal kord içerisinde dorsal horn yapısıyla devam eder.[4] Kaudal subnükleusun oral fasial alandan ağrı, ısı duyularını sağladığı düşünülmektedir.[6] İnterpolar subnükleus ortada yer almaktadır. Esas fonksiyonu kesin bilinmemekle birlikte aurikülotemporal alanlar ve oftalmik ve maksiller dalların farklı bölgelerinden input almaktadır.[7,8] Rostral kısım ise oral subnükleus olarak adlandırılır. Oral subnüklues lateral ve medial parçalara ayrılır. Medial kısım ağız içi yapılardan afferentler alırken, lateral kısım yüzün daha dorsal bölgelerinin duyusunu taşır.[1,9]

Trigeminal sinir nükleuslarını terk eden ikinci nöronlar, iki ana trigeminotalamik traktus yolu ile talamusa projekte olmaktadırlar. Ventral trigeminotalamik traktus ana duysal nükleus ve spinal nükluestan gelen lifler tarafından oluşturulur. Medial leminiskusun medial kenarında çaprazlaşır, trigeminal leminiskus olarak ta adlandırılır.[10-12] Çaprazlaşma sonrasında talamusta ventral posteromedial nükleusa projekte olurlar. Dorsal trigeminotalamik traktın ise esasen ana duysal nükleustan köken aldığı kabul edilmektedir. Bu traktı oluşturan lifler ise ipsilateral olarak beyinsapında yükselir ve talamusta ventral posteromedial nükleusa projekte olurlar.[4]

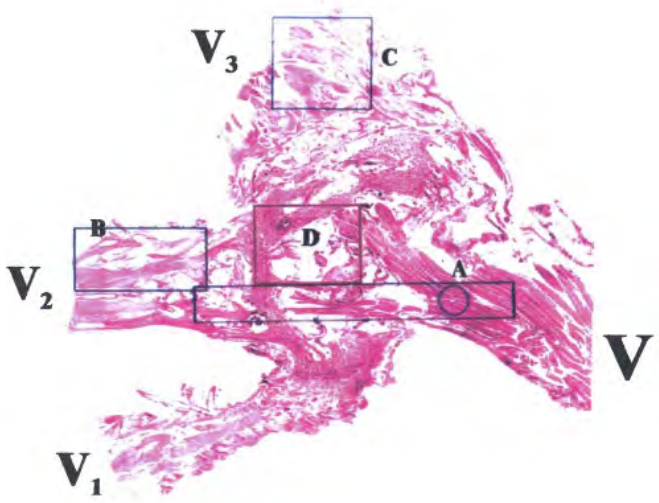
Trigeminal sinir ve trigeminal ganglion

Trigeminal sinir pons düzeyinde beyinsapını anterolateral yüzden terk etmektedir. Beyinsapında bulunan nükleusları terk eden aksonlar pons içerisinde anterolateral bir seyir izledikten sonra duysal ve motor kökler olarak beyinsapını terk ediyor olsa da, esasen çok sayıda küçük dalcıklar şeklinde bir yapıya sahiptir. Bunların arasında geçişler ve anastomozlar görülmektedir. Duysal kök daha iridir ve trigeminal sinirin inferolatearal kısmını oluşturur. Duysal kökün ponstan çıkışında oftalmik parçayı oluşturan köklerin en inferiorda, mandibular parçayı oluşturacak köklerin ise en superiorda yer aldığı ve trigeminal gangliona kadar uzanan seyrinde 180 derecelik bir dönüş yaptığını bildirilmiş ise de,[13-15] ponstan gangliona kadar oryantasyonunun değişmeden kaldığını ve bu şekilde bir rotasyon olmadığını bildiren yazarlar da vardır.[16] Motor dal genel olarak birden fazla dalcıklardan oluşmaktadır ve daha superiorda yerleşik olan dalcık genelde daha belirgin bir anatomik yapı olması nedeniyle motor trigeminal kök olarak kabul edilir.[17-19] Anatomik çalışmalarda trigeminal sinirin ponsu toplamda 45-55 kök şeklinde terk ettiği bildirilmiştir.[20] Trigeminal sinir beyinsapını terk ettikten sonra, glial fibriller asidik protein salgılayan hücreler trigeminal kök içerisine koniler şeklinde uzanımlar göstermektedir[21] **(Şekil 1)**. Bu şekilde bir uzanım nedeniyle trigeminal sinirde, root entry zone ile santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi arasındaki geçiş bölgeleri birbirinden farklıdır. Santral miyelin bölgesi sinirin medial yüzünde lateral yüzünden daha kısadır. Bu geçiş alanı 0.1 mm-6.75 mm arasında değişebilmektedir.[16,20,21] Trigeminal sinirin ponsu terk ettikten sonra beyinsapı anterolateralinde prepontin sistern içerisindeki uzunluğu ortalama 12.3 mm, trigeminal gangiona kadar sinirin uzunluğu ise 28-31 mm arasında bildirilmiştir.[20,21] Trigeminal sinirin gangliona kadar ki seyri boyunca epinöriyum kalınlaşır. Motor dallar daha kalındır ve çapları sabittir, ancak duysal dalların kalınlıkları giderek azalır.



Şekil 1: Santral ve periferik sinir sistemi arasındaki geçişte görülen, trigeminal kök içerisine küçük koniler şeklindeki glial hücre uzantıları. Bu hücreler glial fibriler asidik protein (GFAP) eksprese etmektedir (A. Hematoksilen & Eozin X 100, B. GFAPX100)

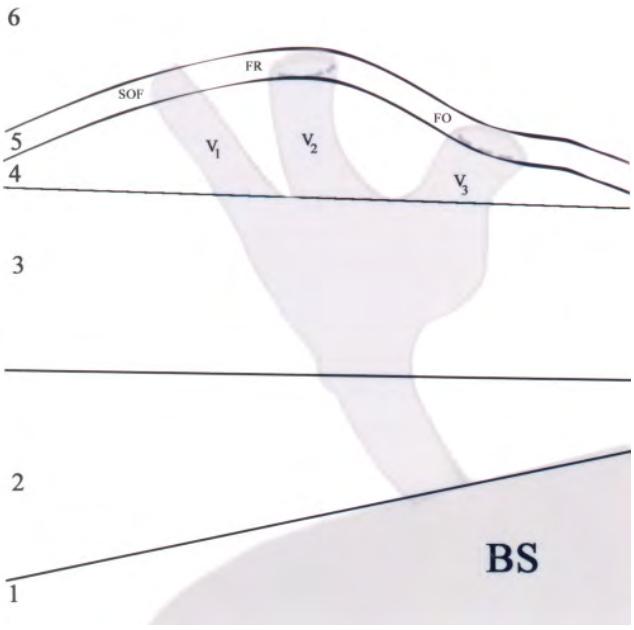
Trigeminal sinirin oftalmik, maksiller ve mandibular dalları birleşerek trigeminal ganglionu oluştururlar. Lorenz Gasser'in Ganglion üzerindeki çalışmaları nedeniyle Gasserian Ganglion olarak ta adlandırılır.[22] Meckel oluğu içerisinde yerleşik trigeminal ganglion, bağ dokusu içine yerleşmiş ganlion hücrelerini barındıran, lineer, çaprazlayan ve bağlantı liflerinin oluşturduğu pleksiform bir yapıdır.[20] İnferior kısımlarda yer alan lifler çoğunlukla lineer yapıdadır. Çaprazlayan lifler ve bağlantı lifleri ise ganglionun superior kısımlarında yoğundur. Trigeminal sinirin ponsu terk ettiği düzeyde ortalama 81 dalcık varken, oftalmik dalda 56, maksiller dalda 24 ve mandibular dalda ise 21 dalcık vardır. Trigeminal ganlionda ise ortalama 58 dalcık vardır.[20] Bu sayı hem trigeminal sinir düzeyindeki sayıdan, hem de üç ana dalın içerdiği sayıdan fazladır ve anastomozlara işaret eder.[20] Maksiller ve mandibular parçaların arasında bulunan gevşek bağ dokusu, gangliondan ayrılmalarından hemen önce bu iki dalın birbirinden diseke edilmesine izin verir. Bu yolla kavernöz sinüsün posterior ve posteromedial kısımlarına ve petrolingual ligamana transtrigeminal yaklaşım (transtrigeminal approach, TTA) tarif edilmiştir[23] **(Şekil 2)**.



Şekil 2: Spesmende trigeminal kök (V), 3 ana dalı (V1: oftalmik sinir, V2: maksiller sinir, V3: mandibular sinir) ve trigeminal ganglion görülmektedir. Trigeminal ganglion içerisinde bulunan ''D'' ile işaretli alanda maksiller ve mandibular sinir arasında yer alan gevşek bağ dokusu görülmektedir. Transtrigeminal yaklaşım (TTA), bu alandan uygulanabilir. (Hematoksilen & Eozin X 100)

İçerisinde trigeminal sinir, trigeminal ganglion ve sinir dallarını barındıran Meckel oluğu, posterior fossa durası ve orta fossa durası arasında, posterior fossadan orta fossaya uzanan cep benzeri bir boşluktur. Medial yüzündeki periostal dura petröz apekse yapışık iken, süperolateral yüzeyinde iki kat meningial dura tabakası vardır. Araknoid membran trigeminal sinirle birlikte Meckel oluğu içerisine ilerlemektedir ve oluk içerisinde bir subaraknoid boşluk bulunmaktadır. Subarknoid boşluk trigeminal gangliona kadar uzanmakla birlikte, gangliondan sonrasında kadar ilerleyebildiği bildirilmiştir.[24] Bu boşluk trigeminal sistern olarak ta adlandırılmaktadır. Trigeminal sinir Meckel oluğu içerisinde 3 dala ayrılır.

Trigeminal sinir geleneksel olarak beyinsapı, sisternal ve Meckel oluğu şeklinde sınıflandırılırsa da, Ziyal ve ark. anatomik, histolojik ve radyolojik bulgulara dayandırdıkları yeni bir sınıflama yapmışlardır[20] **(Şekil 3)**. Bu sınıflamada trigeminal sinir 6 kısma ayrılmaktadır. Pontin segment santral ve periferik sistemi arasındaki geçişten önce pons içerisinde seyreden siniri ifade eder. Sisternal segment trigeminal sinir köklerini, Gasserian segment ise ganglionik hücreleri barındırmaktadır. Ganglionik hücerlerin bitişi ile Preforaminal-fissural segment oluşur ve burada sinir ana dallarına ayrılır. Foraminal-fissural segment her bir dalın kranyumu terk ettikleri foramenler içerisindeki kısımlarını, ekstakranial segment ise bu üç dalın foramenden çıktıktan sonraki kısımlarını ifade etmektedir.



Şekil 3: Ziyal ve ark. tarafından önerilen trigeminal sinir sınıflaması: (1) Pontin, (2) Sisternal, (3) Gasserin, (4) Preforaminal-fissüral, (5) Foraminal-fissüral, (6) Ekstrakranial. (BS: beyinsapı, SOF: superior orbital fissür, FR: foramon rotundum, FO: foramen ovale, V1: oftalmik sinir, V2: maksiller sinir, V3: mandibular sinir)

Trigeminal ganglion sonrası dallanma

Trigeminal sinir trigeminal ganlion sonrasında 3 ana dala ayrılır: Oftalmik, maksiller ve mandibüler sinirler. Her birisi yine kendisine ait yollarla kranyumu terk eder, yüz, ağız burun ve farinksteki mukozal yüzeylerle saçlı derinin lambdoid sütüre kadar olan kısmlarının hafif dokunma, ağrı, ısı ve proprioseptif duyularını almak üzere karmaşık bir dallanmaya uğrar.

Oftalmik sinir en küçük olanıdır. Trigeminal gangliondan ayrıldıktan sonra kavernöz sinüs lateral duvarında seyreder. Superior orbital fissür yolu ile kranyumu terk edip orbitaya ulaşan 3 dala ayrılır: frontal, lakrimal ve nazosiliyer sinirler.[16] Frontal sinir supratroklear ve supraorbital sinirleri verir. Supratroklear sinir konvuktiva, üst göz kapağı ve alnın göze yakın kısımlarının duyusunu taşır. Supraorbital sinir ise yine üst göz kapağı, frontal sinüs mukozası, alnın posterior kısmlarında lambdoid sütüre kadar saçlı derinin duyusunu almaktadır. Ayrıca dilatatör pupillaya giden bir kısım postganglionik sempatik liflerde supraorbital sinirin yapısına katılmaktadır.[25] Nazosiliyer sinir anterior etmoidal, posteior etmoidal ve infratroklear sinir olarak sonlanır. Etmoid hücreler, kornea ve göz küresinin duyusunun yanında, siliyer ganglionla kurduğu bağlantı yolu ile yine dilatatör pupilla kasına postganglionak sempatik lifler taşır.[13,26] Lakrimal sinir ise lakrimal bez çevresinin duyusunu almaktadır. Pterigopalatin fossa kaynaklı postganglionik parasempatik lifler, maksiller sinirin zigomatikotemporal dalı ile orbitaya taşındıktan sonra lakrimal sinir yolu ile lakrimal beze ulaşırlar.[13,26]

Maksiller sinir en karmaşık dallanmaya sahiptir. Alt göz kapağı, burun laterali, üst dudak, yanak, maksiller sinüs mukozası, üst çenede diş ve dişeti, sert ve yumuşak damaklar, burun mukozal yüzeyleri, nazofarinks ve durayı içeren çok geniş bir alanın duyusunu sağlamaktadır. Foramen rotundum yoluyla kranyumu terk eder kranyumu terk etmeden hemen önce meningeal siniri verir. Maksiller sinirin kavernöz sinüs lateral duvarında seyredip seyretmediği halen tartışmalı bir durumdur.[26,27] Kavernöz sinüs sonrasında foramen rotundum yolu ile pterigopalatin fossaya ulaşır. Pterigopalatin fossada pek çok dal vermektedir. Zigomatik sinir, posteror üsperior alveolar sinir, palatin sinirler, vidian sinir, nazal dallar, nazopalatin sinir ve faringial sinir başlıcalarıdır. Pteriogopalatin gangliondan çıkan postganglionik parasempatik lifler, zigomatik sinirin zigomatikotemporal dalı ile orbitaya ve lakrimal sinire ulaştırılmaktadır.[13,26] Palatin sinirler ise damaktan aldıkları tat duysunu pterigopalatin ganglion ve vidian sinir yolu ile fasial sinirin dalı olan nervus intermediusa taşır. Vidian sinir esasen trigeminal

sinirin dalı değildir, ancak duysal, sempatik ve parasempatik lifler taşımaktadır.[16,26,28] Buradan sonra maksiller sinir infraorbital kanaldan geçer ve infraorbital sinir adını alır. Anterior superior alveolar sinir ve middle superior alveolar sinirleri verir. İnfraorbital formaneden çıkaral yüze ulaşır. İnferior palpebral dallar, superior labial dallar ve nazal dallara ayrılarak sonlanır.

Mandibular sinir hem duysal hem motor dallar taşımaktadır. Foramen ovale yolu ile kranyumu terk eder ve infratemporal fossaya ulaşır. Burada meningial dal (orta fossa durasının duyusu), medial pterigoid sinir (medial pteriogoid adeleyi inerve eder), tensor veli palatini siniri (tensor veli palatiniyi inerve eder), tensor timpani sinirini (tensor timpani adelesini inerve eder) verir. Sonrasında anterior ve posterior iki ana dala ayrılır. Anterior kısım duysal dalı olan bukkal siniri ve motor dalları olan lateral pterigoid siniri (lateral pterigoid adele), maseter sinir (maseter adelesi) ve derin temporal sinirleri (temporal adele) verir. Posterior kısım esasen duysal olmakla birlikte taşıdığı az sayıda motor dal miyohiyoid adele ve digastrik adelenin anterior kısmını inerve etmektedir. Üç ana dal verir. Aurikülotemporal sinir orta meningial arter ile yakın ilişkide seyreder, zigoma civarında yüzeye çıkar ve duysal süperfisiyal temporal dallara ayrılarak sonlanır. Aurikülotemporal sinir ayrıca, glossofaringial sinir tarafından otik gangliona taşınan ve burada sinapslarını yapan postganglionik parasempatik lifleri parotid beze taşımaktadır.[16,28] Lingual sinir dilin 2/3 anterior kısımları ile alt çenede diş ve dişetlerini inerve eder. Lateral pterigoid adele kenarında fasial sinirin korda timpani dalı lingual sinire katılır. Bu dal yolu ile lingual sinir fasial sinirin tat duyusunu sağlayan liflerini ve submandibular gangliona gitmekte olan preganglionik parasempatik lifleri de taşır.[16,26,28] İnferior alveolar sinir ise myohiyoid sinir yolu ile miyohiyoid adeleyi ve digastrik adelenin anterior kısmını inerve eder. Duysal dalları alt çene ve dişlerin inervasyonunu sağlar.

Trigeminal sinir patolojileri

Trigeminal siniri ilgilendiren rahatsızlıklar klinikte genellikle orafasial ağrı sendromları ve yüzde duyu kaybı şeklinde görülmektedir. Hem merkezi sinir sistemi içerisinde hem de ponsu terk ettikten sonra, trigeminal sinirle ilgili yakınmalara yol açan çeşitli hastalıklar vardır.

Beyinsapı düzeyinde neoplastik süreçler trigeminal fonksiyon bozukluğuna neden olabilirler. Sıklıkla gliomlar, daha nadiren metastaz ve lenfoma bu bölgede görülebilir.[29,30] Vasküler lezyonlardan arteriovenöz malformasyonlar ve kavernomalar trigeminal nöropati yapabilir.[31] Multiple skleroz ve diğer demiyelinizasn süreçlerle birlikte, siringobulbide de beyinsapı düzeyinde trigeminal nöropati yapabilen klinik süreçlerdir.[29,32,33]

Sisternal düzeydeki lezyonlar genellikle neoplazmları ve vasküler patolojileri içerir. Root entry zone üzerindeki basılar, trigeminal nevralji ile sonuçlanabilir.[34] En sık neoplastik patoloji trigeminal scwhannomlardır. Trigeminal sinir vestibüler schwannomlardan sonra en sık intrakranyal schwannom görülen sinirdir.[29,35] Ayrıca yeterli boyuta ulaştıklarında vestibüler schwannomalar, meningiomlar, epidermoid tümörler de trigeminal bası oluşturabilen neoplastik lezyonlardır. Vasküler looplar, vertebrobaziller dolikoektazi, arteriovenöz malformasyonlar ve dural ateriovenöz fistüller sisternal düzeyde trigeminal bası oluşturabilen vasküler lezyonlardır. Superior serebellar arter, anterior inferior serebellar arter, baziller arterin pontin dalları ve aberan venöz yapılar trigeminal sinire bası yapabilen vasküler anatomik yapılardır.

Daha distal düzeylerde pek çok tümör ve vasküler lezyonda yine trigeminal nöropati oluşturabilmektedir. Kavernöz sinüs menengiomları, kavernöz internal karotid anevrizmaları, osteokartilaj dokudan kaynaklı tümörler, metastazların yanında, Gradenigo sendromu infektif ve Tolosa-Hunt sendromu inflamatuvar kaynaklı olmak üzere trigeminal siniri patolojisi oluşturabilir.[36,37]

Dikkatli nörolojik muayene ile lezyonun yerleşimi ve etyolojisine yönelik bilgiler elde etmek mümkündür. Trigeminal sinirin beyinsapı çekirdeklerinin yerleşimine nedeniyle, beyinsapındaki lezyonlarda dissosiye duyu kaybı (ağrı, ısı duyularında kayıp varken dokunmanın korunması) daha sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Ayrıca spinal nükleusun ponstan başlayarak spinal kord içerisine kadar ulaşan uzun yerleşimi, beyinsapının farklı bölgelerini tutan lezyonların, yüzde soğan zarı benzeri bir dağılımda duyu kayıpları gelişmesine yol açar.[4]

Spinal nükleusu etkileyen ancak daha rostral yerleşimli lezyonlar ağız bölgesini etkilemeyebilir. Beyinsapını terk ettikten sonra trigeminal siniri etkileyen lezyonlarda ise, sinirin ana dallanmasına bağlı inervasyon bölgelerine göre bir tutulum görülür. Oftalmik dal göz çevresi, burun üzeri, alın ve frontal saçlı deri bölgelerini, maksiller sinir üst dudak, yanak bölgesi ve gözün lateralinde kalan alanları ve temporal saçlı derinin anterior kısımlarını, mandibular sinir ise alt dudak, çene ve kulağın hemen önü ile temporal saçlı derinin daha posterior kısımlarını inerve etmektedir. Periferik olarak etkilenen trigeminal sinirde, etkilenen dala bağlı olarak genellikle bu alanların birine veya ikisine dağılan bir tutulum gözlenir.

Trigeminal nevralji

Nevralji, bir periferik sinirin ağılım alanına uyan ağrı tarif edilir. Trigeminal nevralji, trigeminal sinirin genellikle mandibular ve/veya maksiller dalını etkiler. Ağrı tek taraflı, ani başlayan ve biten, elektrik çarpması, bıçakla kesiliyor gibi, şok benzeri, keskin, ciddi ve nispeten kısa süreli olarak tarif edilir.[38] Ağrı genelllikle sadece ataklar şeklinde gelirken, atipik durumlarda ataklar arasında da sürekli ağrı görülebilmektedir. Ağrı yemek yemek, diş fırçalamak veya benzeri bir mukokütanöz uyarının, tetik noktası olarak bilinen alanda tetikleyici bir rol oynaması sonrasında başlayabilir. Sağ tarafta daha sıklıkla görülür ve mandibular tutulum maksiller tutulumdan daha fazladır.[39-41] Kadınlarda bir miktar daha fazla görülür ve en sık görülme yaşı 6. dekattır.[42-44]

Klasik olarak bir neden tespit edilemez ve primer ya da idiyopatik olarak adlandırılır. Bazı durumlarda yer kaplayıcı lezyonlar, enfakt, demiyelinizan süreçlere sekonder olarak görülebilir ve sekonder trigeminal nevralji olarak adlandırılır. Multiple skleroz trigeminal nevralji için bilinen bir risk faktörüdür ve multiple sklerozlu hastalarda prevelansı normal populasyonua göre daha yüksktir.[45-47] Primer trigeminal nevralji hastalarının yaklaşık %5'inde aile öyküsü tespit edilmektedir.[48]

Primer trigeminal nevraljilerin çoğunda sebep, trigeminal siniri kökünün ponstan çıktığı root entry zone yakınında bir arter veya ven tarafından basıya uğratılmasıdır.[49-51] Bu temas trigeminal sinirde özellikle demiyelinizasyonla ilgili hasara yol açmaktadır.[52] Sonuçta oluşan oluşan hasar demiyelinize aksonlarda hipereksitabilite, spontan veya tetiklenmiş deşarjlar, deafferensiasyon, bozulmuş inhibisyon gibi yollarla ağrıya neden olur.[53-55] Sekonder trigeminal nevraljiler sıklıkla trigeminal sinir veya trigeminal ganglionun yer işgal eden bir lezyon tarafından basıya uğraması ile oluşur. Enfarktlar ve demiyelinizan süreçler diğer nedenleri oluşturur. Bu bölgede yer alan vestibüler veya trigeminal schwannomlar, epidermoid tümörler, metastatik lezyonlar, arteriovenöz malformasyonlar, anevrizmalar, kavernomalar, arteriovenöz fistüller sinrin basıya uğratılması veya sinirin kendisinin hasara uğrtılması yolu ile trigeminal nevraldjiye yol açabilir.[34,35,38,56,57]

Trigeminal nevralji tedavisinde öncelik medikal tedavidir. Hastaların %80'inde medikal tedavi ile ağrı kontrol edilebilir.[58] Karbamazepin birinci tercih ilaç olamakla birlikte, okskarbazepin, fenitoin, sodyum valproat, baklofen, lamotrigin ve gabapentin de trigeminal nevraljide başarılı sonuçlar verebilmektedir.[38,59-64] Karbamazepinin bu ilaçlardan birisiyle adjuvan kullanımı bildirilmiştir.[64] İlaç tedavisine başlangıçta yanıt veren hastaların bir kısmında ilaç intoleransı gelişmesi, bir kısmında ise ilerleyen dönemde ilaç kullanımına rağmen ağrılarının yeniden oluşması nedeniyle cerrahi tedavi gerekebilir.

İlaca tedavisine yanıt alınamaması cerrahi tedavi endikasyonunu oluşturur. Trigeminal nevraljide cerrahi tedavi perkutan girişimleri ve mikrovasküler dekompresyonu kapsar. Perkütan girişimler çok çeşitlidir ve trigeminal sinir veya trigeminal ganglionda hasar oluşturulmasını amaçlar. Radyofrekans termal rizotomi, gliserol enjeksiyonu, alkol enjeksiyonu, trigeminal ganglion balon mikrokompresyon, botilinum enjeksiyonu, kriyoterapi gibi pek çok yöntem tanımlanmıştır.[38,65,66]

Mikrovasküler dekompresyon ilk kez hemifasial spazm için tarif edilmiştir.[67] Trigeminal nevraljinin cerrahi tedavisinde doğrudan patolojik süreci hedef alması nedeniyle yüksek başarı oranına sahiptir, etkileri uzun sürelidir ve komplikasyon oranları düşüktür.[68-70] Genellikle retrosigmoid yaklaşım kullanılır. Ekspojur sonrasında serebellopontin köşede 7-8. sinir kompleksinin anterosuperomedialinde trigeminal sinir görülür. Burada trigeminal sinir basısı oluşturan vasküler yapı(lar) ortaya konularak

trigeminal sinirle teması önlenir. Bu amaçla pek çok otolog dokularla birlikte yabancı materyaller kullanılmıştır. Sıklıklar teflon, spongostan gibi materyaller vasküler yapı ile trigeminal sinir arasında yerleştirilirken, bası yapan arterin temporal kemik durasına sütüre edilmesi, yapıştırıcılar ya da anevrizma klibi ile sinirden uzak alanlara sabitlenmesi şeklinde pek çok yöntem tarif edilmiştir.[34,71-73]

Son dönemde Gamma-Knife radyocerrahi ile de trigeminal nevralji de başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Cerrahi yüksek hastalarda, ileri yaş veya komorbiditesi yüksek hastalarda veya daha önce mikrovasküler dekompresyon uygulanmış hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.[74-77]

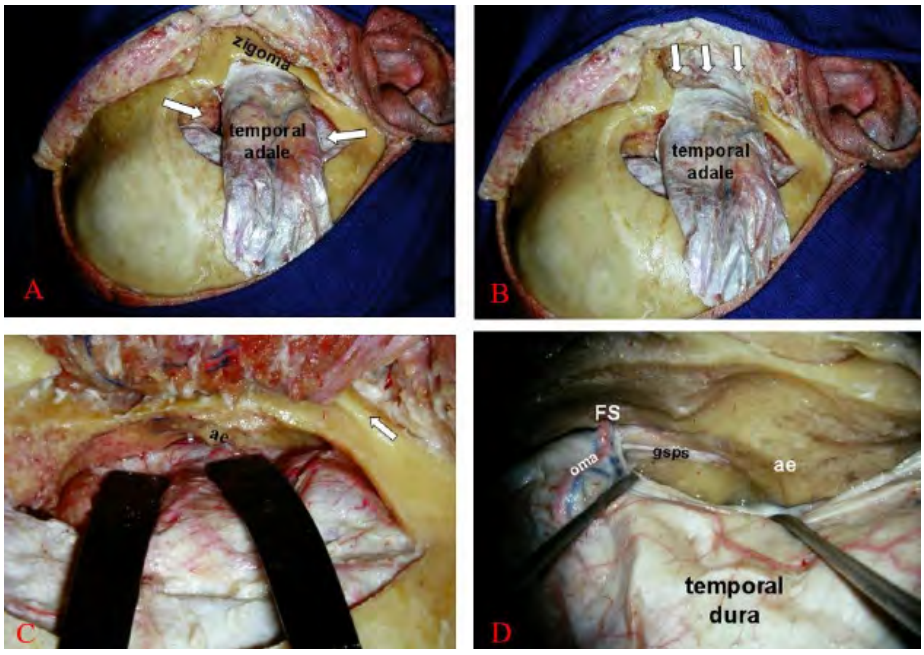
Trigeminal sinire mikrocerrahi ulaşım-Orta fossa yaklaşımları

Temporal kemik petröz parçası ile çevresindeki önemli ve karmaşık yapıdaki anatomik oluşumlar, cerrahi yaklaşım için nöroşirurji tarihi boyunca zorluklara neden olmuştur. Bu bölgede Meckel oluğu ve trigeminal ganglion, trigeminal sinirin dalları, internal karotid arterin petröz parçası ve kavernöz sinüsün posterior kısmı bulunur. Hemen posteriorunda trigeminal sinir, 7-8. sinir kompleksi, baziller arter, 6. sinir ve beyinsapını barındıran posterior fossa, daha anteriorda ise zengin nörovasküler içeriği ile kavernöz sinüsün anterior kısmı yer alır.

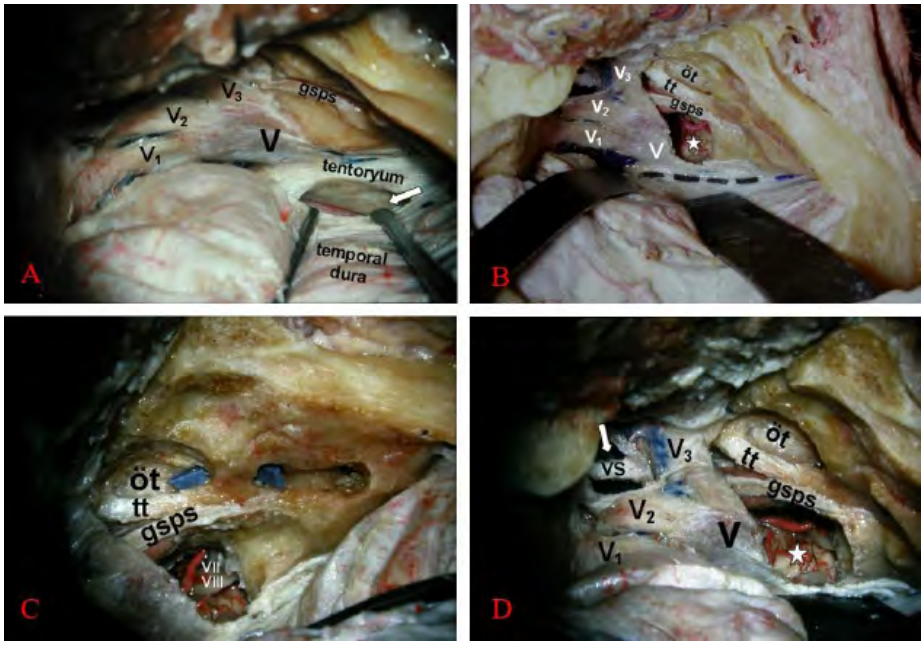
Bu bölgeye yaklaşım için transservikal, transoral, subfrontal, transselar-transkavernöz, transsilvian pek çok yol kullanılmışsa da kabul edilebilir morbidite ile uygun ekspojur sağlamak mümkün olmamıştır. Orta fossa yaklaşımı ilk kez House ve ark. tarafından vertigo nedeniyle vestibüler sinirin kesilmesi amacıyla kullanılmıştır.[78] Pek çok modifikasyona uğrayan bu teknik Kawase ve Dolenc tarafından aşağı yerleşimli baziller arter anevrizmaları ile, petroklival menengiomlar, trigeminal schwannomlar gibi hem orta fossa hem de posterior fossayı tutan lezyonların tedavisi için popularize edilmiştir.[79-81] Orta fossa yaklaşımı ile petröz apeks ve çevresindeki yapılar ortaya konulmakta, orta fossa durası ve tentoryumun açılması ile posterior fossaya ulaşılmaktadır. İnternal akustik kanal içerisinde sınırlı veya kanal dışına çok az çıkmış vestibüler schwannomların cerrahi tedavisinde de bu yaklaşım kullanılır.[82]

Bu yaklaşım için genellikle frontotemporal cilt flebi kullanılır. Cilt insizyonu sonrasında temporal adele zigoma üzerinde zigomatikomaksiller sütüre kadar diseke edilir. Zigomanın çıkarılması görüş açısını iyileştirmekte, temporal lob retraksiyonunu azaltmaktadır.[83] Bu sayede subtemporal transzigomatik bir yaklaşım elde edilir.[84] (Şekil 4) Orta fossa durası ekstradural olarak lateralden mediale ve posteriordan anteriora diseke edilir. Posteriorda arkuat eminens ve greater süperfisiyal petrozal sinir ile anteriorda foramen spinozumdan çıkan orta meningial arter ilk karşılaşılan yapılardır. Orta meningeal arterin kesilmesi ile diseksiyon mediale doğru ilerler **(Şekil 4)**. Foramen spinozumun hemen anteromedialinde V3 ve onunda anteriorunda V2 ekspoze edilir. Bu aşamadan sonra interdural bir diseksiyon V2 ve V3 üzerinden ilerletilerek kavernöz sinüs lateral duvarı takip edilir **(Şekil 4)**. Bu yolla superior orbital fissürden trigeminal gangliona kadar tüm trigeminal sinir ekspoze edilebilir.[83] Greater süperfisiyal petrozal sinirin medialinde ve V3 sinirinin posteriorunda kalan alan Kawase üçgeni olarak bilinir. Bu bölgenin turlanması ile posterior fossaya ulaşılmaktadır[84] **(Şekil 5)**. V2-V3 bileşkesinin hemen altında petröz apeksten sfenoid kemiğe uzanan petrolingual ligaman yer alır. Petrolingual ligamanın superior kenarı internal karotid arterin petröz segmentinin kavernöz sinüse girdiği yerdir.[23,85] V2-V3 ve trigeminal ganglion ekstradural olarak diseke edildikten sonra superiora mobilize edilerek petrolingual ligaman ortaya konabilir ve kavernöz sinüsün posterolateral sınırı tespit edilmiş olur **(Şekil 5)**. Kawase üçgeninin turlanması, temporal duranın açılması, superior petrozal sinüsün kapatılarak kesilmesi ve tentoryumun açılması trigeminal ganglionun mobilizasyonunu kolaylaştırır[23,79-81,83,86] **(Şekil 6)**. Bu sayede posteromedial kavernöz sinüsü içeren lezyonlara yaklaşım mümkün olur.[23] Posterior fossada ise baziller arter, dalları ve 7-8. sinir kompleksine ekpojur sağlanır.[83]

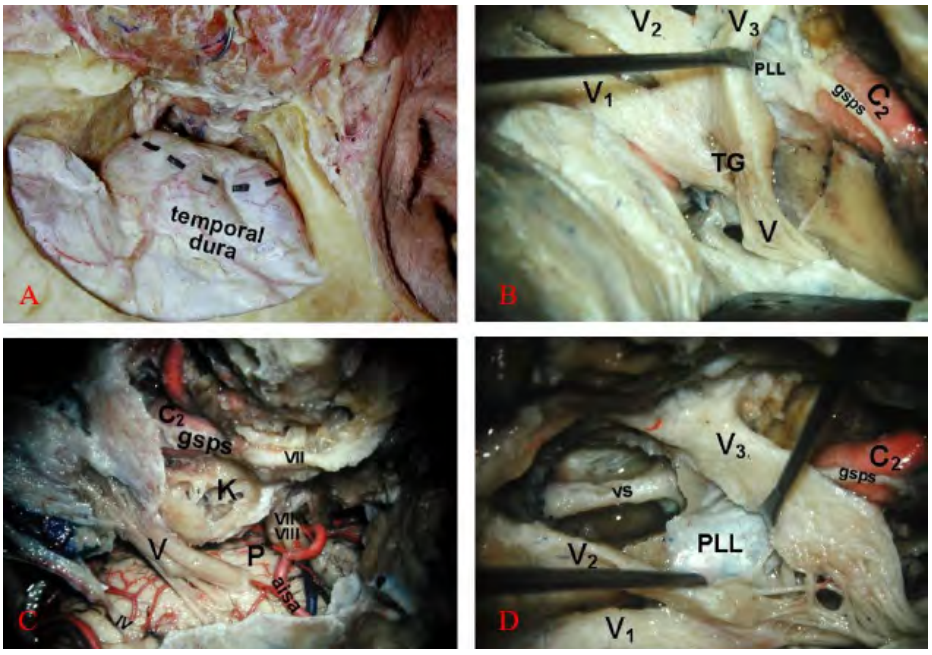
Trigeminal sinirin V2 ve V3 dalları arasındaki gevşek bağ dokusu diseke edilerek de petrolingual ligaman ve trigeminal ganlionun medial kısmı ekspoze edilebilmektedir. Bu yolla trigeminal ganglionun mobilize edilmesine gerek kalmamaktadır. Anatomik ve histolojik olarak tarif edilmiş bu gevşek bağ dokusunun diseksiyonu transtrigeminal yaklaşım (transtrigeminal approach, TTA) olarak tarif edilmiştir[20,23] **(Şekil 6,7)**.



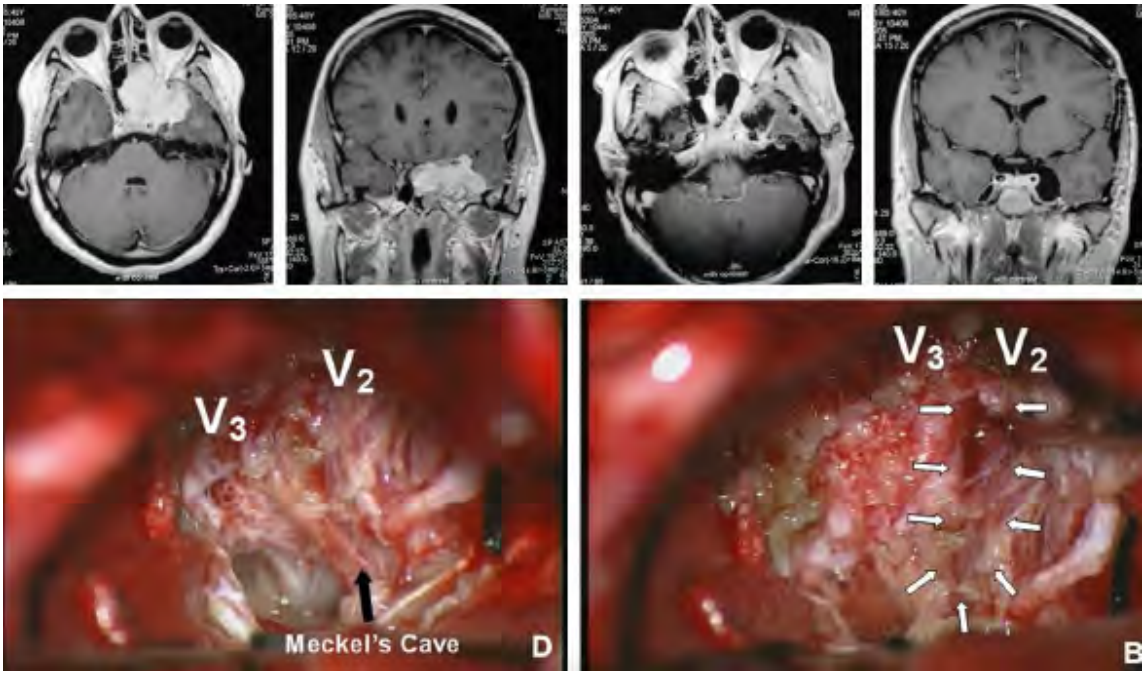
Şekil 4: A.Frontoremporal cilt flebi sonrasında frontotemporal kraniotomi yapılmıştır (beyaz oklar), B. Zigoma kraniotomi sonrasında ayrı olarak kaldırılmıştır (beyaz oklar). Zigoma kraniotomi ile birlikte tek parça olarak ta çıkarılabilir, C. Temporal fossada ekstradural ilerlenerek ilk tanınacak yapı olan arkuat eminens ortaya konulmuştur, D. Diseksiyonun ilerlemesi ile arkuat eminens greater süperfisiyal petrozal sinir ve ortameningeal arteri barındıran foramen spinozum ortaya konulmaktadır (ae: arkuat eminens, FS: foramen spinozum, gsps: greater süperfisiyal petrozal sinir, oma: ortameningeal arter)



Şekil 5: A.Diseksiyonun mediale ilerletilmesi ile trigeminal sinirin dalları ortaya konulmuştur. Duranın tentoryuma yakın açılması intradural alan ve tentoryum gösterilmiştir, B. greater süperfisiyal petrozal sinirin medialinde ve mandibular dalın posteriorunda kalan alan Kawase üçgeni olarak tanımlanır. Bu bölgenin turlanması posterior fossaya ekspojur sağlar (beyaz ok: turlanmış Kawase üçgeni). Tensör timpani ve östaki tüpü gsps'in latearlinde kalır, C. Kawase üçgeninin turlanması sonrasında 7-8. sinir kompleksinin internal akustik kanaldan çıkışlarının görülmesi, D. Danah önde anterolateral üçgende vidian sinirin ekspojuru (V: trigeminal sinir, V1: oftalmik sinir, V2: maksiller sinir, V3: mandibular sinir, gsps:greater süperfisiyal petrozal sinir, tt:tensör timpani adelesi, öt:östaki tüpü, VII-VIII: fasial ve vestibülokohlear sinirler, vs:vidian sinir)



Şekil 6: A.İntradural yaklaşımda kullanılacak dural insizyon, B.Duranın açılması sonrasında trigeminal ganglionun süperomediale mobilize edilmesi petrolingual ligamanın tespit edilmesini sağlamaktadır. Petrolingual ligaman petröz karotid arterin kavernöz sinüse girdiği yeri göstermektedir, C. Lateraldeki kemik yapıların da turlanması ve duranın açılması sonrasında trigeminal sinirin onstan çıkışı sisternal segment ve dura tabakası ile sarılan Gasserian segmentlerinin görünümü, D. Transtrigeminal yaklaşım (Transtrigeminal approach, TTA) ile maksiller ve mandibular dalların ganglion içerisinde diseksiyonu da petrolingual ligamanın ekspoze edilmesini sağlar (V: trigeminal sinir, TG: trigeminal ganglion, V1: oftalmik sinir, V2: maksiller sinir, V3: mandibular sinir, C2: karotid arterin petröz segmenti, PLL: petrolingual ligaman, gsps: greater süperfisiyal petrozal sinir, tt: tensör timpani adelesi, öt: östaki tüpü, VII-VIII: fasial ve vestibülokohlear sinirler, vs: vidian sinir, aisa: anterior inferior serebellar arter, P: pons, K:kohlea)



Şekil 7: Orta fossadan anteriora uzanım gösteren trigeminal schwannoma olgusunda Transtrigeminal yaklaşımın (Transtrigeminal approach, TTA) cerrahi görüntüsü. Hastanın post operatif görüntülemesi total eksizyonu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Eisenman J, Landgren S, Novin D. Functional organisation in the main sensory trigeminal nucleus and in the rostral subdivision of the nucleus of the spinal trigeminal tract in the cat. Acta Physiol Scand Suppl 1963;Suppl 214:1-44.
2. Taber E. The cytoarchitecture of the brain stem of the cat. I. Brain stem nuclei of cat. J Comp Neurol 1961;116:27-69.
3. Cajal RY. Histology of the Nervous System.Vol.1 Oxford, NY: Oxford University Press; 1909
4. Carpenter M. The pons.In: Carpenter MB, eds. Core text of Neuroanatomy. Williams & Wilkins: Baltimore; 1991. p.151-191.
5. Matsushita M, Ikeda M, Okado N. The cells of origin of the trigeminothalamic, trigeminospinal and trigeminocerebellar projections in the cat. Neuroscience 1982;7(6):1439-54.
6. Dubner R, Sessle BJ, Stoery AT. The Neurogical Basis of Oral and Facial Function. New York, NY: Plenum Press; 1978
7. Jacquin MF, Semba K, Egger MD, Thoades RW. Organization of HRP-labeled trigeminal mandibular primary afferent neurons in the rat. J Comp Neurol 1983;215(4):397-420.
8. Capra NF, Dessem D. Central connections of trigeminal primary afferent neurons: topographical and functional considerations. Crit Rev Oral Biol Med 1992;4(1):1-52.
9. Crosby EC, Yoss RE. The phylogenetic continuity of neural mechanisms of illustrated by the spinal tract of V and its nucleus. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1954;33:174-208.
10. Smith RL. Axonal projections and connections of the principal sensory trigeminal nucleus in the monkey. J Comp Neurol 1975;163(3):347-75.
11. Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen CV. The Human Central Nervous System. 4th ed. New York NY: Springer; 2008.
12. Henssen DJ, Kurt E, Kozizc T, van Dongen R, Bartels RH, van Cappellen van Walsum AM. New Insights in Trigeminal Anatomy: A Double Orofacial Tract for Nociceptive Input. Front Neuroanat 2016;10:53.
13. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part I: An over-view. Cranio 2000;18(4):238-48.
14. Scott L, Atkinson ME. Compartmentalisation of the developing trigeminal ganglion into maxillary and mandibular divisions does not depend on target contact. J Anat 1999;195 (Pt 1):137-45.
15. Jannetta PJ. Treatment by microvascular decompression, in Neurosurgery, R.H. Wilkins, Rengachary, S.S., Eds. McGraw-Hill: New York;1996, p. 3961-3968.
16. Joo W, Yoshioka F, Funaki T, Mizokami K, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the trigeminal nerve. Clin Anat 2014;27(1):61-88.
17. Saunders RL, Sachs E Jr. Relation of the accessory rootlets of the trigeminal nerve to its motor root. A microsurgical autopsy study. J Neurosurg 1970;33(3):317-24.
18. Lang J. Neuroanatomy of the optic, trigeminal, facial, glossopharyngeal, vagus, accessory and hypoglossal nerves (author's transl). Arch Otorhinolaryngol 1981;231(1):1-69.
19. Yousry I, Moriggl B, Holtmannspoetter M, Schmid UD, Naidich TP, Yousry TA. Detailed anatomy of the motor and sensory roots of the trigeminal nerve and their neurovascular relationships: a magnetic resonance imaging study. J Neurosurg 2004;101(3):427-34.
20. Ziyal IM, Sekhar LN, Ozgen T, Sozlemezoglu F, Alper M, Beser M. The trigeminal nerve and ganglion: an anatomical, histological, and radiological study addressing the transtrigeminal approach. Surg Neurol 2004;61(6):564-73.
21. Peker S, Kurtkaya O, Uzun I, Pamir MN. Microanatomy of the central myelin-peripheral myelin transition zone of the trigeminal nerve. Neurosurgery 2006;59(2):354-9.
22. Gasser HS. Conduction in nerves in relation to fiber types. Proc Ass Res Nerv Ment Dis 1935;15:35.
23. Ziyal IM, Salas E, Wright DC, Sekhar LN. The petrolingual ligament: the anatomy and surgical exposure of the posterolateral landmark of the cavernous sinus. Acta Neurochir (Wien) 1998;140(3):201-4.
24. Sabanci PA, Batay F, Civelek E, Al Mefty O, Husain M, Abdulrauf SI et al. Meckel's cave. World Neurosurg 2011;76(3-4):335-41.
25. Martins C, Costa E, Silva IE, Campero A, Yasuda A, Augiar LR et al. Microsurgical anatomy of the orbit: the rule of seven. Anat Res Int 2011;2011:468-727.
26. Rhoton AL Jr. The orbit. In Rhoton Cranial Anatomy and Surgical Approaches. Rhoton AL Jr. Eds. Lippincott Williams & Wilkins: Philedelphia;2003.p.331-362.
27. TubbsRS, Hill M, May WR, Middlebrooks E, Kominek SZ, Marchase N et al. Does the maxillary division of the trigeminal nerve traverse the cavernous sinus? An anatomical study and review of the literature. Surg Radiol Anat 2008;30(1):37-40.
28. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part III: The maxillary division. Cranio 2001;19(2):78-83.
29. Go JL, Kim PE, Zee CS. Ttrigeminal nerve. Semin Ultrasound CT MR 2001;22(6):502-20.
30. Kuntzer T, Bogousslavsky J, Rilliet B, Uldry PA, De Tribolet N, Regli F. Herald facial numbness. Eur Neurol 1992;32(5):297-301.
31. Shimpo T. Trigeminal neuralgia in pontine cavernous angioma. J Neurol 2000;247(2):139.
32. Penarrocha M, Okeson JP, Penarrocha MS, Angeles Cervello M. Orofacial pain as the sole manifestation of syringobulbia-syringomyelia associated with Arnold-Chiari malformation. J Orofac Pain 2001;15(2):170-3.
33. Morgan D, Williams B. Syringobulbia: a surgical appraisal. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55(12):1132-41.
34. Klun B. Microvascular decompression and partial sensory rhizotomy in the treatment of trigeminal neuralgia: personal experience with 220 patients. Neurosurgery 1992;30(1):49-52.
35. Dickens WJ, Million RR, Cassisi NJ, Singleton GT. Chemodectomas arising in temporal bone structures. Laryngoscope 1982;92(2):188-91.
36. Chole RA, Donald PJ. Petrous apicitis. Clinical considerations. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983;92(6 Pt 1):544-51.
37. Hung CH, Chang KH, Wu YM, Chen YL, Lyu RK, Chang HS et al. A comparison of benign and inflammatory manifestations of Tolosa-Hunt syndrome. Cephalalgia 2013;33(10):842-52.
38. Khan M, Nishi SE, Hassan SN, Islam MA, Gan SH. Trigeminal Neuralgia, Glossopharyngeal Neuralgia, and Myofascial Pain Dysfunction Syndrome: An Update. Pain Res Manag 2017;2017:743-832.
39. Loh HS, Ling SY, Shanmuhasuntharam P, Zain R, Yeo JF, Khoo SP. Trigeminal neuralgia. A retrospective survey of a sample of patients in Singapore and Malaysia. Aust Dent J 1998;43(3):188-91.
40. Rasmussen P. Facial pain. II. A prospective survey of 1052 patients with a view of: character of the attacks, onset, course, and character of pain. Acta Neurochir (Wien) 1990;107(3-4):121-8.
41. Ichida MC, Alvarenga da Silva L, Teixeira MJ, de Siqueira JT, de Siqueira SR. Functional and sensory evaluation of patients with idiopathic trigeminal neuralgia: comparison with controls. Clin Neurol Neurosurg 2015;130:114-21.
42. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia--pathophysiology, diagnosis and current treatment. Br J Anaesth 2001;87(1):117-32.

43. Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CG, Sturkenboom MC. Incidence of facial pain in the general population. Pain 2009;147(1-3):122-7.
44. FisherA, Zakrzewska JM, Patsalos PN. Trigeminal neuralgia: current treatments and future developments. Expert Opin Emerg Drugs 2003;8(1):123-43.
45. O'Connor AB, Schwid SR, Hermann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. Pain 2008;137(1):96-111.
46. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2009;16(2):262-7.
47. Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solar C et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14(4):514-21.
48. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. Bmj 2007;334(7586):201-5.
49. Hamlyn PJ, King TT. Neurovascular compression in trigeminal neuralgia: a clinical and anatomical study. J Neurosurg 1992;76(6):948-54.
50. Hong W, Zheng X, Wu Z, Li X, Wang X, Li Y et al. Clinical features and surgical treatment of trigeminal neuralgia caused solely by venous compression. Acta Neurochir (Wien) 2011;153(5):1037-42.
51. Fromm GH, Sessle BJ. Pathophysiology of trigeminal Neuralgia. In Trigeminal neuralgia: current concepts regarding pathogenesis and treatment. Butterworth-Heinemann: Boston;1991.
52. Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakhan HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. Neurosurgery 1994;35(2):299-303.
53. Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. J Neurosurg 2002;96(3):532-43.
54. Burchiel KJ. Abnormal impulse generation in focally demyelinated trigeminal roots. J Neurosurg 1980;53(5):674-83.
55. Rappaport ZH, Devor M. Trigeminal neuralgia: the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. Pain; 1994;56(2):127-38.
56. Nomura T, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M. Trigeminal neuralgia: differentiation between intracranial mass lesions and ordinary vascular compression as causative lesions. Neurosurg Rev 1994;17(1):51-7.
57. Sindou MP, Chiha M, Mertens P. Anatomical findings observed during microsurgical approaches of the cerebellopontine angle for vascular decompression in trigeminal neuralgia (350 cases). Stereotact Funct Neurosurg 1994;63(1-4):203-7.
58. Zakrzewska JM. Trigeminal Neuralgia. WB Saunders Compony;1995.
59. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14(2):162-73.
60. Cheshire WP. Fosphenytoin: an intravenous option for the management of acute trigeminal neuralgia crisis. J Pain Symptom Manage 2001;21(6):506-10.
61. Tate R, Rubin LM, Krajewski KC. Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. Am J Health Syst Pharm 2011;68(21):2059-61.
62. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):Cd001133.
63. Pandey CK, Singh N, Singh PK. Gabapentin for refractory idiopathic trigeminal neuralgia. J Indian Med Assoc 2008;106(2):124-5.
64. Ariyawardana A, Pallegama R, Sitheeqe M, Ranasinghe A. Use of single- and multi-drug regimens in the management of classic (idiopathic) trigeminal neuralgia: an 11-year experience at a single Sri Lankan institution. J Investig Clin Dent 2012;3(2):98-102.
65. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. Neurosurgery 2001;48(3):524-32.
66. Fardy MJ, Zakrzewska JM, Patton DW. Peripheral surgical techniques for the management of trigeminal neuralgia--alcohol and glycerol injections. Acta Neurochir (Wien) 1994;129(3-4):181-4.
67. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1967;26(1):Suppl:159-62.
68. Sarsam Z, Garcia-Finana M, Nurmiko TJ, Varma TR, Eldridge P. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. Br J Neurosurg 2010;24(1):18-25.
69. Tatli M, Satici O, Kanpolat Y, Sindou M. Various surgical modalities for trigeminal neuralgia: literature study of respective long-term outcomes. Acta Neurochir (Wien) 2008;150(3):243-55.
70. Sindou M, Leston J, Howeidy T, Decullier E, Chapuis F. Micro-vascular decompression for primary Trigeminal Neuralgia (typical or atypical). Long-term effectiveness on pain; prospective study with survival analysis in a consecutive series of 362 patients. Acta Neurochir (Wien) 2006;148(12):1235-45.
71. Melvill RL, Baxter BL. A tentorial sling in microvascular decompression for trigeminal neuralgia. Technical note. J Neurosurg 1996;84(1):127-8.
72. Nagata KT, Sasaki T, Basugi N. Radiopaque synthetic sponge as a prosthesis for microvascular decompression. Technical note. J Neurosurg 1986;65(4):564-5.
73. Gonzalez-Quarante LH, Ruiz-Juretschke F, Agarwal V, Garci-Leal R. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia Using a Novel Fenestrated Clip and Tentorial Flap Technique. World Neurosurg 2017;106:775-784.
74. Martinez Moreno NE, Gutierrez-Sarraga J, Rey-Portoles G, Jimenez-Huete A, Martinez Alvarez R. Long-Term Outcomes in the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia by Gamma Knife Radiosurgery: A Retrospective Study in Patients With Minimum 2-Year Follow-up. Neurosurgery 2016;79(6):879-888.
75. Pollock BE, Schoeberl KA. Prospective comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery dorsal root entry zone target as primary surgery for patients with idiopathic trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2010;67(3):633-8.
76. Inoue T, Hirai H, Shima A, Suzuki F, Yamaji M, Fukushima T, et al. Long-term outcomes of microvascular decompression and Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a retrospective comparison study. Acta Neurochir (Wien) 2017;159(11):2127-2135.
77. Zhang X, Xu L, Zhao H, Tang YD, Zhu J, Yuan Y, et al. Long-Term Efficacy of Nerve Combing for Patients with Trigeminal Neuralgia and Failed Prior Microvascular Decompression. World Neurosurg 2017;108:711-715.
78. House WF, Hitselberger WE, Horn KL. The middle fossa transpetrous approach to the anterior-superior cerebellopontine angle. Am J Otol 1986;7(1):1-4.
79. Dolenc VV. Frontotemporal epidural approach to trigeminal neurinomas. Acta Neurochir (Wien) 1994;130(1-4):55-65.
80. Kawase T, Shiobara R, Toya S. Anterior transpetrosal-transtentorial approach for sphenopetroclival meningiomas: surgical method and results in 10 patients. Neurosurgery 1991;28(6):869-75.
81. Kawase T, Toya S, Shiobaya R, Mine T. Transpetrosal approach for aneurysms of the lower basilar artery. J Neurosurg 1985;63(6):857-61.

82. Chamoun R, MacDonald J, Shelton C, Couldwell WT. Surgical approaches for resection of vestibular schwannomas: translabyrinthine, retrosigmoid, and middle fossa approaches. Neurosurg Focus 2012;33(3):E9.
83. Tripathi M, Deo RC, Suri A, Srivastav V, Baby B, Kumar S. Quantitative analysis of the Kawase versus the modified Dolenc-Kawase approach for middle cranial fossa lesions with variable anteroposterior extension. J Neurosurg 2015;123(1):14-22.
84. Ziyal IM. Subtemporal Transzigomatik Yaklaşım. Ziyal IM, editör. Cerrahi Nöroanatomi Diseksiyon Atlası. 1. Baskı. Ankara:Hacettepe Universitesi Yayınları; 2007. p. 89-100.
85. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. Neurosurgery 1996;38(3):425-32.
86. Goel A. Middle fossa sub-Gasserian ganglion approach to clivus chordomas. Acta Neurochir (Wien) 1995;136(3-4):212-6

85

Fasial ve Vestibulokoklear Sinirlerinin Fonksiyonel ve Mikrocerrahi Anatomisi, Köşe Tümörlerine Yaklaşım

Pınar Eser Ocak, Mustafa Kemal Başkaya

Fasial sinir (VII. Kranial sinir)

VII. kranial sinir olan fasial sinir (FS); motor, duyu ve parasempatik liflerden oluşmaktadır. FS; kranium içerisindeki uzun seyri nedeni ile en sık fonksiyon kaybına uğrayan sinirlerden biridir.[1]

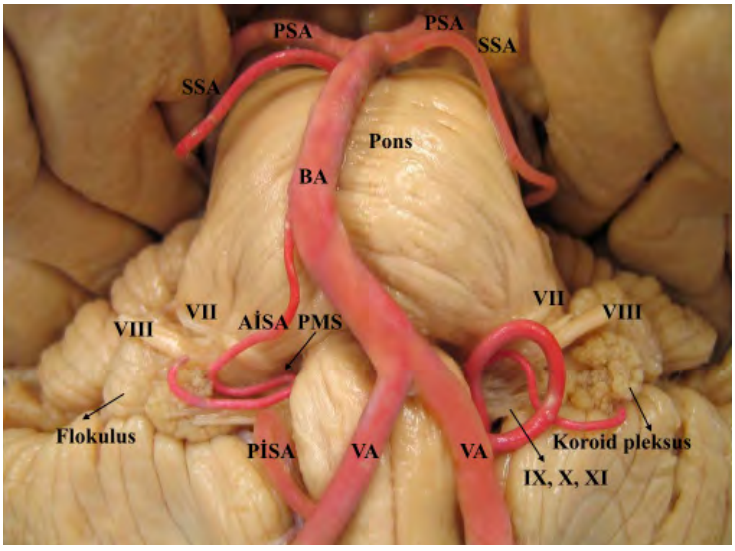
• **Fonksiyonel anatomi**

FS; fonksiyonel olarak özel visseral efferent (ÖVE, branşial motor), genel visseral efferent (GVE, parasempatik), özel visseral afferent (ÖVA, tat) ve genel somatik afferent (GSA, duyu) liflerinden oluşmaktadır.[2]

Nervus intermedius: FS'e ait GVE, ÖVA ve GSA lifler; branşial motor daldan ayrı, kendilerini saran ortak bir kılıf içerisinde seyrederler (nervus intermedius). FS ve vestibüler sinirin superior kısmı arasındaki pozisyonu dolayısı bu adı alan nervus intermedius, pontomedüller bileşkede branşial motor dalın hemen lateralinden beyin sapını terk eder **(Şekil 1)**. Beyin sapından çıktıktan sonra internal akustik kanalın (İAK) sonuna kadar olan seyrine göre nervus intermedius; FS'e bitişik proksimal segment, vestibulokohlear sinir (VKS) ile FS'in motor dalı arasında serbestçe seyreden intermediate segment ve FS'e katılan distal segment olarak 3'e ayrılır.[3] Vakaların yaklaşık %20'sinde nervus intermedius beyin sapı ile İAK arasındaki bölümde tamamen VKS'e yapışıktır.

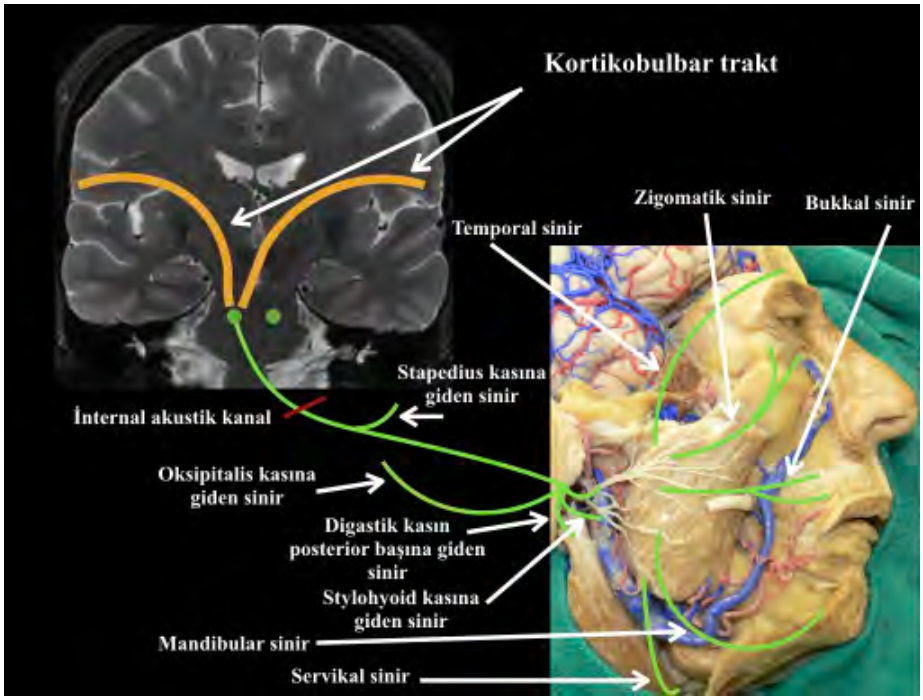
1. ***Özel visseral efferent (branşial motor) lifler:*** Yüz kaslarının istemli hareketleri serebral kortekste, presantral ve postsantral giruslardaki motor alandan köken almaktadır.[4] Fasial motor saha; yukarıdan aşağıya doğru en üstte alın, sonra sırası ile göz kapakları, orta-yüz, burun ve dudaklar olacak şekilde temsil edilir. Motor yüz sahasından çıkan uyarılar; kortikobulbar trakt ile önce internal kapsülün arka bacağına, oradan üst mezensefalon ve son olarakta ponsun tegmentumunda yerleşik ipsilateral ve kontralateral motor fasial çekirdeklere iletilir.[4,5] Üst yüz kaslarını innerve eden üst motor nöronların fasial çekirdekteki projeksiyonları bilateral iken; alt yüz kaslarını innerve eden motor nöronların projeksiyonları unilateraldir. FS'in büyük bölümünü oluşturan branşial motor liflere ait nöronal hücre gövdelerinden köken alan aksonlar, abdusens sinirine ait çekirdeğin etrafından dö-

nerek internal genuyu oluşturduktan sonra pontomedüller bileşkeden beyin sapını terk eder **(Şekil 2,3)**. Bu lifler aynı zamanda; kornea refleksi, ışık refleksi, stapedius refleksi ve emme refleksinin de efferent ayağını oluşturmaktadır.[2,5] Fasial motor çekirdekten çıkan branşial motor dal İAK'da fasial kanala girer ve stylomastoid foramen aracılığı ile bu kanalı terk eder.[2,4,5]

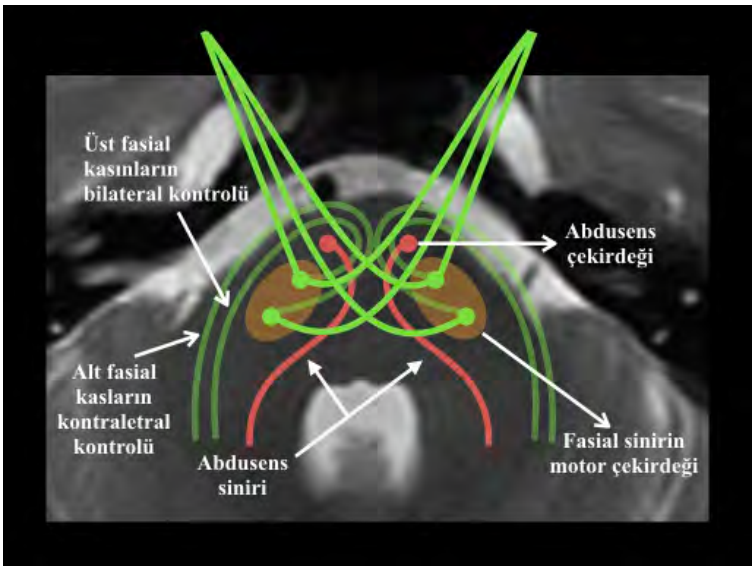


Şekil 1: Kadavra diseksiyonunda beyin sapı, fasial ve vestibulokohlear sinirler ile çevre nörovasküler yapıların ilişkileri.

AİSA: Anterior inferior serebellar arter, BA: Baziller arter, PİSA: Posterior inferior serebellar arter, PSA: Posterior serebral arter, SSA: Superior serebellar arter, VA: Vertabral arter, VII: Fasial sinir, VIII: Vestibulokohlear sinir, IX: Glossofarengeal sinir, X: Vagal sinir, XI: Aksesuar sinir.

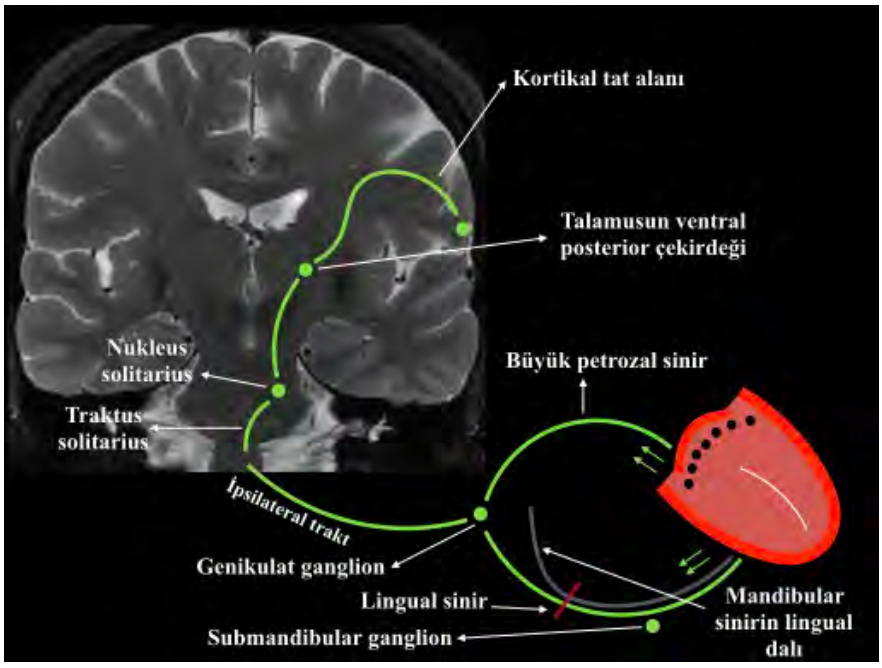


Şekil 2: Fasial sinirin branşial motor lifleri ile sağ yüz kaslarının ipsilateral ve kontralateral innervasyonu.



Şekil 3: Pons seviyesinde fasial sinir motor çekirdeklerinin abdusens çekirdeği ile ilişkisi. Üst fasial kasların bilateral, alt fasial kasların unilateral kontrolü.

2. ***Genel visseral efferent (GVE, parasempatik) lifler*:** Nervus intermediusun GVE lifleri, dorsolateral retiküler formasyonda dağınık halde bulunan kolinerjik nöronlardan oluşan superior salivator çekirdekten köken alır.[2] Superior salivator çekirdek, birincil olarak hipotalamusun kontrolü altındadır[4]. Limbik sistem ve olfaktor alandan gelen uyarılar, dorsal longitudinal fasikül aracılığı ile superior salivator çekirdeğe (lakrimal) ulaşır. Bu yollar, iştah açıcı kokulara karşı tükrük salgılanması ya da duygusal olaylar karşısında gözyaşı dökülmesi gibi visseral reflekslerin yönetiminde rol alır.[4] Superior salivator çekirdeğe ait ve nervus intermedius ile taşınan efferent lifler, genikulat gangliondа büyük superfisiyal petrozal sinir ve korda timpaninin bir kısmını oluşturmak üzere ikiye ayrılır. Büyük superfisyal petrozal sinir, kendi adı ile anılan forameni aracılığı ile temporal kemiği terk ederek orta kranial fossaya girer.[4] Taşıdığı preganglionik parasempatik lifler pterigopalatin ganglionda sinaps yaptıktan sonra; lakrimal bez, ağız ve burun mukoz membranlarının parasempatik innervasyonunu sağlar. Korda timpani ise; petrotimpanik fissür ve foramen ovaleden geçerek gelen mandibular sinirin lingual dalı ile birleşir. Bu preganglionik parasempatik lifler submandibular ganglionda sinaps yaptıktan sonra submandibular ve sublingual tükrük bezlerinin parasempatik innervasyonunu sağlarlar.[2]
3. ***Özel visseral afferent (OVA, tat):*** FS'e ait ÖVA lifler korda timpani aracılığı ile dilin 2/3 ön kısmına, büyük superfisyal petrozal sinir aracılığı ile de yumuşak damağa ait tat duyusunu taşır. Bu sinirlere ait nöronal hücre gövdeleri fasial kanal içerisindeki genikulat gangliondadır. Gangliona ait tüm özel duyu lifleri, nervus intermedius aracılığı ile pontomedüller bileşkeden beyin sapına girer. Traktus solitariusa katılan lifler, nükleus solitariusun rostral (gustator) kısmında sinaps yaparlar. Nükleus solitariusa ait assendan lifler ipsilateral talamusa ve internal kapsülün arka bacağı aracılığı ile tat ile ilgili duyu korteksine projekte olurlar. Tat ile ilgili duyu korteksi, postsantral girusun en alt kısmında yer alıp; insulaya kadar uzanmaktadır[2,4] **(Şekil 4)**.
4. ***Genel somatik afferent (GSA)*:** Hücre gövdeleri genikulat ganglionda yerleşmiş olan bu nöronların aksonları nervus intermediusa katılır.[4] Dış kulak yolu ve kulak arkasına ait kutanöz duyuyu taşıyan FS'e ait GSA lifler içerisinden dokunma duyusunu taşıyanlar; medial lemniskus ile pontin trigeminal çekirdeğe, talamusun ventral posterior çekirdeğine ve duyu korteksine projekte olurken; ağrı duyusunu taşıyan lifler spinal lemniskus aracılığı ile spinal trigeminal trakta projekte olurlar.



Şekil 3: Pons seviyesinde fasial sinir motor çekirdeklerinin abdusens çekirdeği ile ilişkisi. Üst fasial kasların bilateral, alt fasial kasların unilateral kontrolü.

• **Topografik anatomi**

FS'in topografik anatomisi, seyrine uygun olarak sisternal segment, intratemporal segment ve periferal (ekstrakranial) segment olmak üzere 3 bölgede incelenir.

1. Sisternal segment

FS, pons ve medulla bileşkesi boyunca foramen Luschka'ya kadar uzanan pontomedüller sulkusun lateral ucu yakınında beyin sapını terk eder.[1,6] FS'in bu çıkış noktası, VKS'in beyin sapını terk ettiği noktanın 1-2 mm anteriorunda, foramen Luschka'nın hemen rostralinde, glossofarengeal sinirin superiorunda ve flokulusun anteriorundadır[1,6] **(Şekil 1)**.

FS; biri branşial motor, diğeri duyu liflerinden (GVE, ÖVA ve GSA) oluşan nervus intermedius olmak üzere 2 dal halinde beyin sapından çıkar. FS'in, beyin sapı ile İAK arasında yer alan ve 'sisternal segment' olarak adlandırılan bölümü 20-25 mm uzunluğundadır.[1,4] Bu kısa seyir boyunca FS, VKS'in anterosuperiorunda yer alır. FS ve nervus intermedius; beyin omurilik sıvısı ile dolu ortak bir dural kılıf içerisinde, epineriumsuz ve sadece pia ile sarılı olarak seyrettikten sonra, VKS ile birlikte İAK'a girer. FS ve VKS arasındaki mesafe pontomedüller sulkusta en geniş olup (0.1-3.9 mm), bu mesafe İAK'a yaklaştıkça giderek azalır.[7]

Anterior inferior serebellar arter (AİSA) genellikle FS ve VKS'in altında seyretse de, nadiren üzerlerinden ya da aralarından geçebilir.[6] Posterior inferior serebellar arterin (PİSA) proksimal kısmı ise beyin sapı etrafında; FS ve VKS'in inferiorundan geçer. Bazı vakalarda; bu arter glossofarengeal, vagal ve aksesuar sinirlere ait kökcüklerin arasından geçmek üzere aşağı yönlenmeden önce; yukarı, FS'e doğru bir döngü yapabilir.[6]

2. İntratemporal segment

2.A Meatal segment: FS, vestibulokohlear sinirin superiorunda ve onunla eş zamanlı olarak, 10-17 mm uzunluğunda[8] ve 2-8 mm genişliğindeki[9] İAK'a girer. Kanal içerisinde hafif laterale yönlenen FS, kanaldan çıkana kadar VKS'in anterosuperiorunda seyreder.[10] Fundusta İAK, krista falsiformis adı verilen transvers kemik yapı ile superior ve inferior; Bill barı olarakta bilininen vertikal krest ile anterior ve posterior bölümlere ayrılır. FS'in motor ve duyu dalları, İAK içerisinde 8-10 mm seyrettikten sonra

kanalın anterosuperior çeyreğine girer[11]. FS buradan kendi adı ile anılan 'fasial kanal'a (Fallopian kanal) geçer.[10]

2. B Fasial kanal: FS'in fasial kanal içerisindeki 28-30 mm'lik seyri topografik olarak labirintin, timpanik ve mastoid segmentlerden oluşur.[10]

Labirintin segment: FS'in 3-5 mm'lik ve en dar kısmı olan labirintin segmenti[5,11,12]; orta kranial fossanın altında, vestibülün superiorunda ve kohleanın posteriorunda yer alır.[5] Labirintin segment, İAK fundusundan genikulat ganglionun distaline kadar uzanır.[5] En dar bölüm olan giriş kısmı yaklaşık olarak 0.68 mm çapındadır.[13] Timpanik ve mastoid segmentlerde sırası ile kanalın %73 ve %64'ünü kaplayan FS, labirintin segmentte kanalın %83'ünü kaplar.[13] FS vestibül üzerinde, keskin bir dönüş yaparak genikulumu oluşturur.[4]

Genikulat ganglion: FS'e ait genel ve özel duyu nöronlarının hücre gövdelerinin yer aldığı genikulat ganglion, fasial kanalın labirintin segmenti içerisinde, genikulumda yer alır.[4] Genikulat ganglionda nervus intermedius sona ererek, büyük ve küçük petrozal sinirler olarak devam eder.

Büyük (superfisyal) petrozal sinir: FS'in genikulat gangliondan köken alan ilk dalı olan büyük superfisyal petrozal sinir; lakrimal, oral, faringeal ve nazal mukozal bezlere giden visseral motor parasempatik lifleri ve yumuşak damağa giden tat duyusu liflerini taşır[4] ve fasial hiatus yolu ile temporal kemiği terkeder.[12] Karotid kanalda, derin petrozal sinir ile birleşen büyük superfisyal petrozal sinir, vidian siniri (pterygoid kanal siniri) oluşturur.[14]

Eksternal petrozal sinir: FS'in genikulat gangliondan köken alan ikinci dalıdır. Nadiren bulunan bu ince sinir, orta meningeal arterin sempatik innervasyonunu sağlar.[1,2,4]

Küçük petrozal sinir: FS'in genikulat gangliondan köken alan üçüncü dalı olan küçük petrozal sinir, glossofarengeal sinirin timpanik pleksusuna ait dalları birlikte ile parotis bezinin parasempatik innervasyonunu sağlar. Nervus intermediustan gelen dallar, parotisin timpanik pleksus ve glossofarengeal sinirin timpanik dalı (Jacobson siniri) ile olan innervasyonuna alternatif bir yol sağlayabilir.[5,11] Bu durum Jacobson siniri kesilince neden parotis bezinin etkilenmediğini açıklamaktadır.[5] Küçük petrozal sinir, temporal kemiği aksesuar fasial hiatus yolu ile terk eder[11].

Timpanik (horizontal) segment: FS, genikulat ganglion hizasında yaklaşık 130 derecelik ani bir geri dönüş yaparak[1]; fasial kanalın 8-11 mm uzunluğundaki timpanik segmentine girer.[5,11] Bu anterior dirsekten sonra posterior ve lateral bir seyir izleyen FS, timpanik segmentten mastoid segmente geçiş esnasında posterior (ikinci) dirseğini yaparak 90-125 derecelik bir açı ile temporal kemik içerisinde vertikal konuma geçer.[5,11] Timpanik segmentin orta kısmı, labirintin segmentten sonra fasial kanalın ikinci en dar bölgesidir.

Mastoid (vertikal) segment: FS'in posterior dirseği ile temporal kemik içerisindeki son, en uzun ve en geniş bölümü (10-14 mm) olan mastoid segment başlar.[1,5,11] FS bu segmentinde, mastoid proçesin anterior duvarından, styloid ve mastoid proçesler arasında bağlantıyı sağlayan stylomastoid foramene kadar vertikal olarak seyreder.[5] Bu seyir esnasında, stylomastoid foramene yaklaştıkça FS hafif laterale yönlenebilir.[11] Çoğu insanda mastoid segmentin uzunluğu 12 mm'nin üzerindedir.[11] FS bu segmenti boyunca 3 dal verir.

Stapedius kasına giden sinir: Mastoid segmentin üst 1/3'ü ile alt 2/3'ünün birleşim noktasından çıkan stapedius siniri[11], direkt olarak iç kulaktaki stapedius kasının tabanına girer.[4] Nadiren bu küçük motor sinir distal timpanik segmentten köken alabilir.[11] Bu motor sinire ait nöronal hücre gövdelerinin, ponsta fasial çekirdekte olmadığı düşünülmektedir. Bu durum, Mobius sendromu gibi konjenital fasial paralizi hastalarında, diğer yüz kasları nonfonksiyonel olmasına rağmen neden stapes kasının korunduğunu açıklamaktadır.[5]

Fasial sinirin duyu dalı: FS'in mastoid segmentteki ikinci dalı, dış kulak yolunun arka ve alt kısımlarını innerve eden duyu dalıdır.[4,11] Juguler foramenden çıkan vagus sinirinin aurikuler dalı fasial kanala

girer ve stapedius kasına giden dalını verdikten hemen sonra FS'in bu genel duyu dalına katılır[5]. Kulak zarına ait ağrı duyusunun sadece FS ile taşındığı düşünülmektedir.[4]

Korda timpani: FS, nervus intermediusun terminal uzantısı olan bu dalını, stylomastoid foramenden yaklaşık 5 mm uzaklıkta, mastoid segmentin distal 1/3'ünde verir.[5,15] Korda timpani, orta kulağın ossikülleri arasında seyrettikten sonra, petrotimpanik fissür aracılığı ile trigeminal sinirin lingual dalı ile birleşmek üzere temporal kemiği terk eder.[5,11] Lingual sinir ile birlikte sublingual ve submandibular bezlerin parasempatik motor innervasyonunu sağlayan korda timpani aynı zamanda, dilin 2/3 ön kısmı (tat) ve dış kulak yolunun posterioruna (ağrı, ısı, dokunma) ait özel duyu liflerini taşır.[5,11]

3. Periferal (ekstrakranial) segment: Stylomastoid foramen yolu ile fasial kanalı terk eden FS, bifurkasyon öncesi digastrik kasın posterioru, stylohyoid ve oksipitalis kaslarına giden dallarını; geri kalan branşial motor dallar ise skalp, yüz ve boyun kaslarını innerve etmek üzere; temporal, zigomatik, bukkal, mandibular ve servikal dallarını vererek parotis bezine girer[4] **(Şekil 2)**.

• Patoloji

1. Fasial sinirin supranükleer lezyonları (santral fasial paralizi):

Motor kortekste yerleşmiş üst motor nöron hücre gövdeleri ya da bunların fasial çekirdeğe uzanan aksonlarını etkileyen kortikal tümör, enfarkt veya apse gibi lezyonlar; santral tipte fasial paralizi yani kontralateral alt yüz kaslarında istemli kontrolün kaybına sebep olur.[4] Bu durumun sebebi; yüzün üst kısmı ve alın bölgesine ait kasların hem ipsilateral hem de kontralateral kortikobulbar liflerin; yüzün alt kısmına ait kasların ise sadece kontralateral kortikobulbar liflerin kontrolü altında olmasıdır[16] **(Şekil 3)**. Dolayısı ile kortikobulbar traktı etkileyen tek taraflı bir lezyon sadece kontralateral alt yüz kaslarında, özellikle de perioral kaslarda kuvvetsizliğe sebep olur.[2] Bu durumda, fasial çekirdeğin frontalis kasının fonksiyonunda görevli bölümü halen ipsilateral hemisferden uyarı almaya devam edeceği için; kas fonksiyonunu yitirmez (santral fasial paralizi).[4] İlginç olarak; santral tip fasial paralizili hastalarda, fasial kasların emosyonel uyarılara yanıtı korunmuş olabilir. Dolayısı ile, fasial paralizili bir hastada güçlü bir duygusal uyarı, alt yüz kaslarının bilateral kontraksiyonu sağlayabilir.[2,16] FS'in supranükleer ve infranükleer lezyonlara bağlı gelişen paralizileri, klinik ve EMG bulguları ile birbirlerinden ayırt edilebilir[5] **(Tablo 1)**.

Tablo 1: Supranükleer ve infranükleer fasial paralizinin klinik ve elektriksel testlere göre farkları

Bulgu	Supranükleer Fasial Paralizi	İnfranükleer Fasial Paralizi
Alın	Bilateral intakt	Total fasial paralizi (sıklıkla unilateral)
Emosyonel yanıt	Korunmuş olabilir	Bozuk
Hemipleji	İpsilateral fasial paralizi+Kontralateral hemipleji= Pons lezyonu	-
Ataksi	+	-
Reflex	+	-
Tonus	Korunmuş	Flask
Ağız kenarında eğilme	+	İzole bir bulgu değil
Nazolabial olukta silinme	+	İzole bir bulgu değil
Kas atrofisi	_	+
Kaslarda fasikülasyon	_	+
EEMG yanıtları	Normal	Azalmış/-
EMG yanıtları	Normal	Fibrilasyon
MUAP yanıtları	+	Azalmış/-

EEMG: Uyarılmış elektromiyografi, EMG: İğne elektromiyografi, MUAP: Motor ünite aksiyon potansiyeli. (Tabloda belirtilen belirti ve bulguların varlığı, hasarlanmanın seviyesi ve derecesine göre değişkenlik göstermektedir.)

2. Fasial sinirin nükleer ve fasiküler lezyonları (periferik fasial paralizi):

2.A Pons: Pon lezyonları, FS'in hem çekirdeğini hem de pons içerisindeki aksonlarını etkileyerek ipsilateral alt ve üst yüz kaslarında kuvvetsizliğe (periferik tipte fasial paralizi) sebep olabilir.[16] Bu lezyonlar sıklıkla komşu abdusens siniri, pontin retiküler formasyon, kortikospinal trakt, trigeminal sinir çekirdeği, spinotalamik trakt gibi yapılarında tutulumuna yol açar. Gliomalar, metastatik tümörler ve lenfomalar gibi yer kaplayıcı lezyonlar dışında ponsa ait en sık patolojiler; iskemi, multiple sklerozis, kavernöz ve arterivenöz malformasyonlardır. Özellikle çocukluk çağı tümörlerinin %10-20'sini oluşturan diffüz intrinsik pons gliomları bu bölgenin en önemli nöroşirurjikal patolojilerindendir.[17,18] Günümüzde gelişmiş görüntüleme yöntemleri; nöromonitorizasyon, anestezi ve mikrocerrahi teknikleri pek çok durumda beyin sapı patolojilerinin cerrahi olarak tedavi edilebilmesine imkan sağlamaktadır.[19] Beyin sapına cerrahi yaklaşımlar esnasında en güvenli giriş yolunu saptamak üzere; lateral lemniskusu test eden işitsel uyarılmış potansiyeller, medial lemniskusu test eden somatosensoriel uyarılmış potansiyeller, kortikospinal traktı test eden motor uyarılmış potansiyeller ile 4. ventrikül tabanında FS ile glossofarengeal, vagal ve hipoglossal sinirlerin haritalanmasını içeren intraoperatif monitorizasyonlar uygulanmaktadır.

Ponsun anterolateral yüzünü ilgilendiren patolojilere lateral suboksipital kraniotomi ile ulaşılabilir.[20,21,22] Bu yaklaşım ile beyin sapına giriş için en güvenli bölge trigeminal sinir ve FS'in arasındaki bölgedir.[19,23] Peritrigeminal alan olarak adlandırılan üçgen şeklindeki bu bölge medialde piramidal trakt, lateralde trigeminal sinirin beyin sapından çıkış noktası ve tabanda pontomedüller sulkus ile sınırlıdır.[19,24] Ponsun tegmen bölgesini ilgilendiren lezyonlara supraserebellar infratentorial yaklaşım ile[19], posterior yüzü ve dolayısı ile de 4. ventrikül tabanını ilgilendiren lezyonlara ise median suboksipital kraniotomi[19] ve telovelar[25] ya da transvermian[19] yaklaşım ulaşılabilir. Dördüncü ventrikül tabanının lateral yüzünde yer alan suprafasial ve infrafasial üçgenler, bu bölge cerrahisinde nispeten güvenli kabul edilen giriş bölgeleridir.[20,23,26,27] Suprafasial üçgen; fasial kollikulusun hemen üzerinde, medialde medial longitudinal fasikül ve lateralde serebellar pedinküller arasında yer alır.[20,27] Infrafasial üçgen ise; fasial kollikulusun hemen altında, medial longitudinal fasikülün lateralinde yer alıp; inferiorda stria medullaris, superolateralde fasial sinirin kendisi ile sınırlıdır.[20,27]

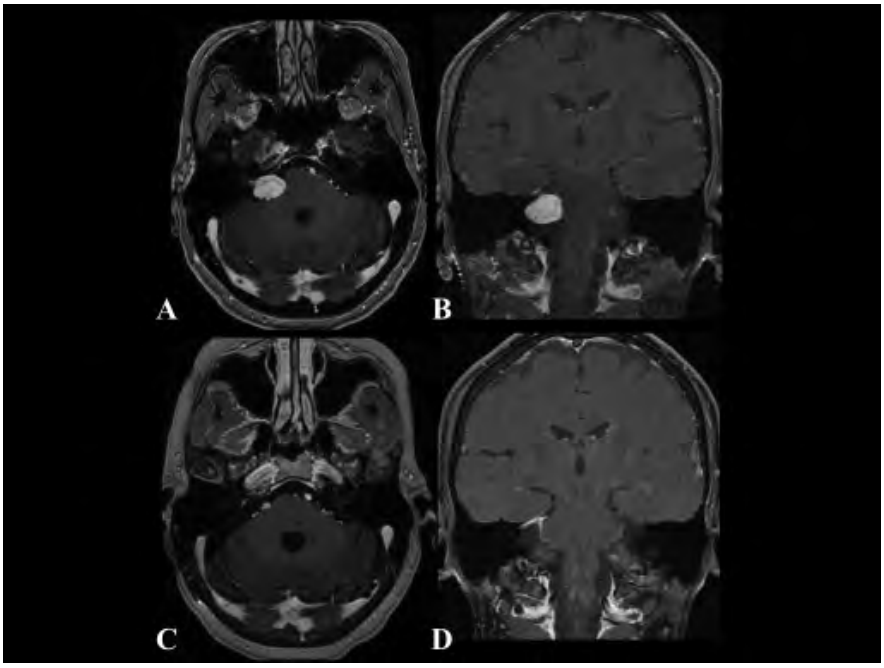
2.B serebellopontin köşe ve internal akustik kanal: FS'in serebellopontin köşe ve İAK'ı ilgilendiren en önemli patolojileri; inflamatuar ve enfeksiyöz hastalıkları, tümöral lezyonları, vasküler kompresyon sendromları ve temporal kemik kırıklarıdır. FS'in, serebellopontin köşe ve İAK içerisinde, nervus intermedius ve VKS ile olan ilişkisi dolayısı ile bu bölgedeki lezyonları tat, submandibular tükrük salınımı, işitme ve dengeyide etkileyebilmektedir. Serebellopontin köşeyi dolduran lezyonlar ilerleyen dönemlerde büyüdükçe trigeminal, glossofarengeal, vagal ve aksesuar sinirlerde de tutuluma sebep olabilir.

Fasial sinirin inflamatuar ve enfeksiyöz hastalıkları: Temporal kemik içerisinde FS zengin bir arterivenöz pleksus ile çepeçevre sarılıdır. Radyolojik görüntülemelerde genikulat ganglion, timpanik ve mastoid segmentlerdeki kontrast tutulumu normal iken; sisternal ve labirintin segmentlerdeki kontrastlanma patolojik olarak kabul edilmektedir.[28] Bell paralizisi, fasial paralizinin en sık sebebidir ve sıklıkla Herpes Simplex-tip 1 virüsü ile ilişkilidir.[19,28] FS'in bakteriyel inflamasyonu ise sıklıkla pnömokok, meningokok ya da streptokok gibi bakteriyel etkenlerin sebep olduğu bir menengit tablosuna sekonder gelişmektedir. FS'in enflamatuar ve enfeksiyöz hastalıklarında hastalar sıklıkla, periferik fasial paralizi ile başvururlar. Tedavide steroid, antiviral ajanlar ve fizik tedavi önerilmektedir.[26]

Fasial Sinirin Tümöral Lezyonları: FS'in primer tümörleri oldukça nadirdir. Bu nadir lezyonlar içerisinde en sık görülen fasial schwannomalardan sonra sırası ile; glomus tümörleri (paraganglioma), hemangiomalar, menegiomalar ve granül hücreli tümörler gelmektedir.[29,30]

Fasial Schwannomalar; FS'in oldukça nadir olan ve gerçek insidansı bilinmemekle beraber tüm intrapetrozal tümörlerin %1'inden daha azını oluşturduğu düşünülen[30,31], yavaş büyüyen, iyi sınırlı, bening tümörleridir. FS üzerinde serebellopontin köşeden ekstratemporal segmente kadar herhangi bir böl-

gede ortaya çıkabilmekte ise de, fasial schwannomalar özellikle genikulat gangliondan kaynaklanma eğilimindedir.[32,33] Semptom ve bulgular tümörün lokalizasyon ve büyüklüğüne göre değişmekte; hastalar sıklıkla geçici ya da kalıcı fasial sinir paralizisi, işitme kaybı, tinnitus ve vertigo ile başvurmaktadır.[30] Radyolojik görüntülemelerde fasial schwannomalar serebellopontin sisterna, İAK ya da fasial kanal içerisinde düzgün sınırlı, yuvarlak ve yoğun kontrast tutan kitle lezyonları olarak görülürler[28] **(Şekil 5)**. Özellikle serebellopontin köşeye uzanan lezyonları, vestibüler schwannomalardan (VS) ayırt etmek imkansız olabilir. Tedavi yöntemi klinik prezentasyon, tümör boyutu, preoperatif işitme ve FS fonksiyonları ile hastanın tercihine bağlı olarak değişmektedir.[32] Asemptomatik ve 30 mm'den küçük lezyonlarda yakın klinik gözlem ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme takibi ile konservatif yaklaşım önerilebilir.[32] Radyocerrahi; küçük, semptomatik ve FS fonksiyonlarının iyi olduğu (House-Brackmann grade 1-2) hastalarda ilk 5 yıl içerisinde %90, 10 yıl içerisinde ise %80 üzerindeki tümör kontrol oranları ile önemli bir tedavi seçeneğidir.[34,35] Cerrahi tedavi, House-Brackmann grade III ve üzerinde fasial paraliziye yol açan ya da 30 mm'den büyük tümörlerde önerilmektedir.[32] Cerrahi tedavide ana amaç, FS fonksiyonları korunur iken tümörün total rezeksiyonu olmalıdır. Tümörün lokalizasyonu, boyutu, uzanımı ve hastanın preoperatif işitme durumuna göre; translabirintin yaklaşım, retrosigmoid yaklaşım, orta fossa yaklaşımı, transmastoid yaklaşım, transparotis yaklaşım, transotik yaklaşım ya da bu yaklaşımların kombinasyonları kullanılabilir.[36]



Şekil 5: 67 yaşında bayan hastada insidental sağ fasial schwannoma. T1 ağırlıklı, kontrastlı, aksial A) ve koronal görüntülemelerde B); sağ serebellopontin köşede, yoğun ve homojen kontrastlanan, 1.3x2.1x1.5 cm boyutlarında düzgün sınırlı kitle lezyonu izleniyor. Aynı hastanın retrosigmoid yaklaşım ile rezeksiyon sonrası kontrol kontrastlı aksial C) ve koronal D) MR incelemelerinde, kitlenin totale yakın çıkarıldığı görülüyor. Fasial siniri korumak amacı ile bir kısım tümör dokusu sinir üzerinde bırakımıştır.

Fasial sinir hemangiomaları, genellikle genikulat ganglion bölgesinden kaynaklanan bening vasküler malformasyonlardır.[37] Hemangiomanın boyutu, semptom ciddiyeti ile orantılı değildir. Dolayısı ile 10 mm'nin altındaki hemangiomalar dahi ciddi defisitlere yol açabilirmektedir.[37]

Fasial menengiomalar, serebellopontin sisterna ve İAK arasındaki porus akustikusun araknoid villilerden ya da gasserian ganglionunun kılıfından köken almaktadır.[37]

Paragangliomalar olarakta bilinen glomus tümörleri, nöral krest hücrelerindeki kemoreseptörlerden köken almaktadır. Klasik olarak karotid bifurkasyonu (glomus karotikum), juguler foramen (glomus jugulare), vagus siniri (glomus vagale) ve timpanik pleksusta (glomus timpanikum) yer alan paragang-

lionik dokudan kaynaklanırlar.[38] Glomus jugulare ve glomus timpanikum Arnold sinirinden (vagal sinirin aurikulotemporal dalı) köken almaktadır. Arnold sinirinin çıkan dalının FS ile olan ilişkisi ve stilomastoid foramende fasial kanal üzerindeki seyri nedeni ile, fasial paragangliomalarında bu sinirden köken aldığı düşünülmektedir.[37,39] FS'in tüm semptomatik hemangiomaları, menengiomaları ve paragangliomaları için altın standart tedavi cerrahi rezeksiyondur.[22]

Granül hücreli tümörler, FS'in genellikle dilde oluşan ve schwan hücrelerinden köken alan nadir tümörleridir. Tedavisi konusunda kesin bir algoritma olmamakla birlikte genellikle cerrahi rezeksiyon uygulanmaktadır.[30]

2.C Fasial sinirin travmatik lezyonları: Travmatik FS yaralanmalarının %80'i temporal kemik kırıklarına, %20'si ise nörosirurjikal ve otolojik cerrahiler sırasında gelişen iatrojenik yaralanmalara bağlı oluşmaktadır.[40] Temporal kemik kırıkları vakaların %50'sinde, sıklıkla geç dönemde, inkomplet ve geçici FS disfonksiyonuna yol açar.[28,41] Hastalarda fasial paraliziye ek olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, sesorinöral ve iletim tipi işitme kaybı, koleastatoma oluşumu, abdusens ve trigeminal sinir hasarı, karotid arter hasarı, Horner sendromu, sigmoid sinüs trombozu da gelişebilmektedir.[42] Temporal kemik kırıklarının büyük bir kısmını (%88) oluşturan longitudinal kırıklar vakaların %20'sinde[43], çok daha nadir (%7) görülen transvers kırıklar ise %50'sinde FS hasarına yol açmaktadır.[44] Longitudinal kırık hatları ekstralabirintin, mastoidi çaprazlayan; piramid, karotid kanal ve östaki tüpüne paralel; transvers kırıklar ise piramidin uzun aksına dik bir seyir izler.[45] Temporal kemik kırıklarının tanısı ince kesit bilgisayarlı tomografi'de (BT) aksial ve koronal görüntüler ile rahatlıkla konabilmektedir. Tedavide, bazı yazarlar özellikle erken dönemde tüm FS segmentlerinin cerrahi dekompresyonu önermekte ise de[46]; halen cerrahinin tedavideki rolü, zamanlaması ve seçilecek yaklaşım şekli tartışmalıdır.[40] Diğer görüş; travma sonrası ani ve tam fasial paralizi ile başvuran bir hastada öncelikle elektromiyografi (EMG) ile FS hasarının geri dönüşümlü (nöropraksi) ya da geri dönüşümsüz (ciddi zedelenme, ezilme, kemik fragmanları tarafından kesilme) olup olmadığının belirlenmesi gerektiği yönündedir. Bunun sebebi, EMG ile Wallerian dejenerasyonunun görüldüğü Sunderland II-V lezyonların, Wallerian dejenerasyonu görülmeyen Sunderland I lezyonlardan ayırt edilebilmesi ancak; Sunderland II-V arasındaki lezyonların hangi kategoride olduğunun belirlenememesidir. Bu durumda cerrahi eksplorasyon gerekmektedir çünkü geri dönüşümsüz yaralanmalar oldukça nadirdir ve konservatif tedaviye yanıtları düşüktür. Ayrıca, yaralanma sonrası uzun dönem beklenildiğinde; sinir uçlarında küçülme, skar ve nöroma oluşum ihtimali artmakta, fonksiyonel iyileşme ihtimali ise azalmaktadır.[40] Bununla birlikte, travma sonrası ani ve total fasial paralizi gelişen hastaların konservatif tedavisi ile %63 oranında iyileşme bildirilen çalışmalarda mevcuttur.[42] Geç başlangıçlı, tam fasial paralizi gelişen hastalarda ise steroid tedavisi ve gözlem önerilmektedir.[42]

Cerrahi dekompresyon uygulanacak vakalarda mutlaka yüksek rezolüsyonlu BT ile hasarlanma bölgesinin ortaya konması ve seçilecek cerrahi yaklaşımın buna göre belirlenmesi önerilmektedir. Genikulat ganglionun proksimalindeki yaralanmalar için orta fossa yaklaşımı[40], genikulat ganglion bölgesine işitme koruyucu transmastoid/supralabirintin yaklaşım[47], geri kalan vakalarda ise transmastoid ya da bu yaklaşımın orta fossa yaklaşımı ile kombinasyonu önerilmektedir.[40]

2.D Hemifasial spazm: FS'in hiperaktif disfonksiyonu olarak tanımlanan hemifasial spazm; ipsilateral FS tarafından innerve edilen yüz kaslarındaki istemsiz, düzensiz, uyku sırasında da devam edebilen, tonik ve klonik kasılmalardır. Spazmlar genellikle yukarıda periorbital kaslardan başlayıp, zaman içerisinde buksinatör ve orbikularis oris kaslarına doğru ilerler.[48,49,50] FS'in kök giriş zonundaki vasküler bası nedeni ile oluştuğu düşünülen hemifasial spazmın; son dönemlerde sinirin daha distal bölümlerinin basısı ile de oluşabileceğini bildiren vaka sunumları yayınlanmıştır.[51,52,53] Prevelansı 10/100000 olan hemifasial spazm, genellikle orta-ileri yaş erişkinleri etkilemekte[54] ise de, nadiren genç erişkin ve çocuk hastalarda da görülebilmektedir.[55] Bazı vakalarda, ipsilateral kohlear ve trigeminal sinir disfonksiyonu hemifasial spazma eşlik edebilir. Tik konvulzif, hemifasial spazm ile birlikte görülen trigeminal nevralji vakalarını tanımlamaktadır.[56]

Yüksek çözünürlüklü MR görüntülemeler ile hem sorumlu damar, hem de FS eş zamanlı olarak görüntülenebilmektedir. FS basısından genellikle değişik serilerde %35-65 oranında bildirilen AİSA[50,57,58], nadirende PİSA, vertebral arter ya da baziller arter sorumludur.[19] Hemifasial spazmın medikal tedavisinde masaj, botulinum toksini, karbamazepin, gabapentin, baklofen gibi çeşitli ajanlar ve uygulamalar kullanılsa da bu tedavilerin hiç biri kalıcı başarı sağlayamamaktadır. Cerrahi tedavide; oldukça düşük riskli, yaşlı hastalar tarafından da kolaylıkla tolere edilen, düşük rekürrens oranları ile vakaların %90'ından fazlasında başarılı olan ve sorumlu damarın FS'den uzaklaştırılması esasına dayanan mikrovasküler dekompresyon uygulanmaktadır.[50] Cerrahiye bağlı komplikasyonlar arasında işitme kaybı, vertigo, FS fonksiyonlarında azalma, BOS kaçağı, aseptic menengit, bulantı ve başağrısı yer almaktadır.[50,51,57]

Mikrovasküler dekompresyon: Hastalar genel anestezi altında, çivili başlık ile baş sabitlenerek, supin ya da lateral pozisyonda opere edilir. Cerrahi sırasında VKS monitorizasyonu önerilmektedir.[57] Suboksipital, paramedian lineer ya da U şeklinde cilt insizyonunu takiben, yukarıda transvers sinüs ve lateralde sigmoid sinüs ile sınırlı retrosigmoid, suboksiptal kraniotomi/kraniektomi yapılır. Serebellumun superomedial retraksiyonunu takiben alt kranial sinirler üzerindeki araknoid açılarak glossofarengeal sinir bulunur ve beyin sapına doğru takip edilir. Glossofarengeal sinirin beyin sapı çıkış noktasının superiorunda FS ve VKS kompleksi bulunarak üzerindeki araknoid keskin diseksiyon ile açılır. Genellikle FS'in aksillasında gizlenmiş olan basıdan sorumlu damar, teflon implantlar ile FS'den uzaklaştırılır. Yerleştirilen teflonun hareketli olmadığından emin olmak, varsa kanama alanlarını görmek ve cerrahi sahayı temizlemek için dura kapatılmadan önce loj bolca irrige edilir. Dura sütüre edildikten sonra kraniotomi/kraniektomi esnasında açılan mastoid hava hücrelerinin üzeri kemik mumu ile kapatılır. Kemik flebin yerleştirilmesini takiben kas, cil altı ve cilt katlar halinde sütüre edilir.[57]

Vestibulokohlear sinir (VIII. kranial sinir)

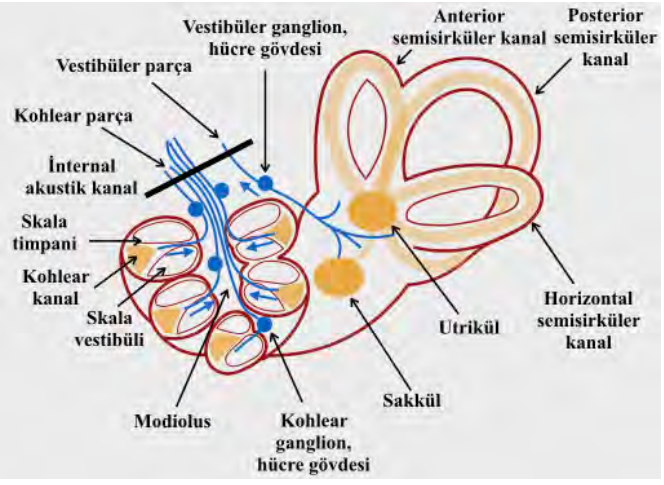
VIII. kranial sinir (KS VIII) olan VKS; aynı kılıf içerisinde seyreden ve iki farklı özel duyu lifi taşıyan vestibüler (denge/oryantasyon) ve kohlear (işitme) sinirlerden oluşmaktadır. VKS, kraniumu terk etmeyen tek kranial sinirdir.

- **Fonksiyonel anatomi**

İşitme ve denge sistemine ait duyu hücreleri (tüysü hücreler), temporal kemiğin petröz kısmında; birbiri ile bağlantılı tünellerden oluşan kemik labirent ile sarılı membranöz labirintin iç duvarında yer alır. Kemik labirent ve endolenf ile dolu membranöz labirent arasındaki boşluk, 'perilenf' olarak adlandırılan sıvı doludur.[59] Her bir membranöz labirent; bir adet kohlea, bir adet vestibül (utrikül ve sakkül) ve 3 adet semisirküler kanaldan oluşur **(Şekil 6)**. Primer duyu nöronlarının hücre gövdeleri vestibüler (Skarpa) ve spiral ganglionda yer alır.[2] Bu nöronların dendritik uzantıları tüysü hücrelere uzanırken; aksonları VKS'i oluşturur. Pontomedüller bileşkeden beyin sapına giren VKS, vestibüler ve kohlear çekirdeklerde son bulur.[4]

1. Vestibüler içerik

Her bir vestibül içerisinde; 1 adet utrikül, 1 adet sakkül ve 3 adet semisirküler kanal olmak üzere toplamda 5 adet duyu organı mevcuttur. Utrikül ve sakkül, membranöz labirintin birer uzantısıdır. Her ikisinde de özelleşmiş endotel hücreleri ile döşeli makula yer alır. Utrikülün makulası horizontal planda, sakkülün makulası ise vertikal planda oryante olmuştur. Utrikülden başlayıp, yine utriküle dönen ve üç farklı düzlemde yer alan semisirküler kanalların her biri 2/3 dairedir.

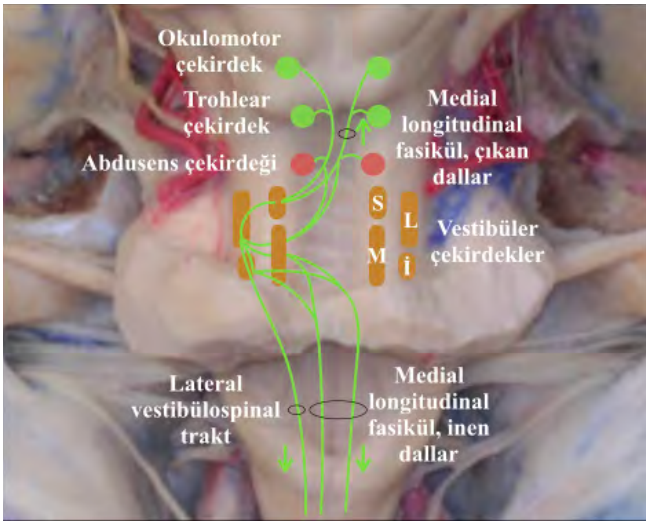


Şekil 6: Vestibulokohlear sinire ait membranöz ve kemik labirent.

Her bir semisirküler kanal 'ampulla' olarak adlandırılan genişlemeleri içerisinde transvers çıkıntılar (crista ampullaris) içerir.[2,4] Tüysü hücreler, krista ampullarisin epitelinde yerleşmiştir. Otolitik organlar olarak adlandırılan utrikül ve sakkül başın yer çekimine karşı hareketlerine, semisirküler kanallar ise rotasyonel hareketlerine duyarlıdır.[59] Makula ve ampulladaki tüysü hücrelerden salınan nörotransmitterler, hücre gövdeleri vestibüler ganglionda yerleşmiş primer duyu nöronlarının dentritik uzantılarını etkiler. Vestibüler ganglion, İAK'ın distal ucunda yer almaktadır. Ganglionun üst kısmından çıkan utrikuloampuller sinirin dalları olan utriküler, superior ampuller ve lateral ampuller sinirler sırası ile utrikül, superior ve lateral semisirküler kanalların; ganglionun alt kısmından köken alan sakküler ve posterior ampuller sinirler ise sakkül ve posterior semisirküler kanalın duyusunu taşır. Primer duyu nöronlarının aksonları vestibulokohlear siniri oluşturur.[2,4,59]

Vestibüler çekirdekler

Vestibüler çekirdek kompleksi; pontomedüller bileşkede, 4. ventrikül tabanında yerleşmiş; hipoglossal çekirdek rostralinden abdusens çekirdeğine kadar uzanan superior, medial, lateral (Deiter) ve inferior olmak üzere 4 adet çekirdekcikten oluşur[4] **(Şekil 7)**. İnferior, lateral ve superior vestibüler çekirdekler lateralde, medial vestibüler çekirdek ise medialde birer kolon oluşturur.[2] Vestibüler çekirdeklerin aksonları serebellum, medial longitudinal fasikül, spinal kord ve lateral lemniskusa uzanır.[59]



Şekil 7: Vestibulokohlear sinirin vestibuler parçasına ait santral duyu yolları.

İ: İnferior vestibüler çekirdek, L: Lateral vestibüler çekirdek, M: Medial vestibüler çekirdek, S: Superior vestibüler çekirdek

A. Medial vestibüler çekirdek: Tüm vestibüler çekirdeklerin en büyüğü olan medial vestibüler çekirdek, medulla oblongata seviyesindeki hipoglossal çekirdekten ponsun alt seviyesindeki abdusens çekirdeğine kadar uzanır. Medial vestibüler çekirdek, dorsalde stria medullaris tarafından çaprazlandıktan sonra rostralde superior vestibüler çekirdek ile birleşir.[2,59]

B. İnferior vestibüler çekirdek: Medial vestibüler çekirdek ile inferior serebellar pedinkül arasında yer alan inferior vestibüler çekirdek, tüm vestibüler çekirdeklerin en küçüğüdür. Medulla oblongatada nükleus grasilisin üst ucundan başlayıp, pontoserebellar bileşkede VKS'in beyin sapını terk ettiği noktaya kadar devam eder.[59]

C. Lateral vestibüler çekirdek: İnferior vestibüler çekirdeğin hemen üzerinde yer alan lateral vestibüler çekirdeğin büyük nöronları vestibülospinal traktın ana kaynağıdır. Yukarıda abdusens çekirdeği seviyesine kadar uzanan lateral vestibüler çekirdeğin rostral ucu, superior vestibüler çekirdeğin kaudal ucu ile devam eder.[2,59]

D. Superior vestibüler çekirdek: Medial ve lateral vestibüler çekirdeklerin superiorunda yerleşmiş olan superior vestibüler çekirdek, pons içerisinde tüm diğer çekirdeklerden daha yukarı seviyelere kadar uzanır.[59]

VKS'in vestibüler lifleri, pontomedüller bileşkede beyin sapına girdikten sonra superior, lateral ve medial vestibüler çekirdeğin rostral parçasına projekte olan çıkan dallar ile inferior vestibüler çekirdek ve medial vestibüler çekirdeğin kaudal kısmına projekte olan inen dallara ayrılır.[2] Çıkan dalların küçük bir kısmı direk inferior pedinkül aracılığı ile fastigial çekirdek, flokulonodüler lob ve uvulada sonlanmak üzere serebelluma projekte olur.[2,59] Vestibüler çekirdekler aynı zamanda; flokulus, nodulus ve uvuladan superior ve medial vestibüler çekirdeklere, anterior vermisten lateral vestibüler çekirdeğin arka yarısına, fastigial çekirdekten inferior ve lateral vestibüler çekirdeklerin ön kısmına uzanan afferent lifler alır.[2,59] Benzer şekilde vestibüler çekirdeklerden köken alan sekonder vestibüler lifler de, pontin retiküler çekirdeklere ve medial longitudinal fasikül aracılığı ile oküler kasların motor çekirdeklerine projekte olur.[2,59] Lateral vestibüler çekirdeğe ait aksonlar, medial longitudinal fasikül ile spinal korda taşınır.

Medial longitudinal fasikül: Özellikle medial ve superior vestibüler çekirdeklerden köken alan liflerin oluşturduğu medial longitudinal fasikülün çıkan dalları, esas olarak ekstraoküler kasların motor çekirdeklerine (okulomotor, trohlear, abdusens) uzanır **(Şekil 7)**. Burada taşınan sekonder vestibüler lifler konjuge göz hareketlerinde önemli rol oynar.[2] Medial longitudinal fasikülün çaprazlaşmış lifleri abdusens siniri çekirdeğine bilateral, okulomotor sinir çekirdeğine ise asimetrik uzanır. Trohlear sinire uzanan lifler büyük oranda çaprazlaşmıştır.[2] Superior vestibüler çekirdekten köken alıp medial longitudinal fasikül içerisinde yer alan çaprazlaşmamış lifler ise hem trohlear sinire hem de okulomotor sinire projekte olur. Bu çekirdeğin periferik kısımlarından köken alan lifler, ventral tegmental yol ile karşı taraf okulomotor sinir çekirdeğine uzanarak kontralateral superior rektus kasının innervasyonuna katılır. Fizyolojik olarak ekstraoküler kaslara ait motor çekirdeklere projekte olan vestibüler yolların çaprazlaşmış lifleri uyarıcı, çaprazlaşmamış lifleri ise inhibe edici etkiye sahiptir.[2,59] Ayrıca, her bir semisirküler kanalın ampullasına ait sinirlerin uyarılması ile her iki gözde deviasyon olur. Horizontal kanal yolu ile ampuller sinirin uyarılması ise gözlerin karşı tarafa deviasyonuna sebep olur. Ampuller sinirin anterior kanal aracılığı ile bilateral uyarılması her iki gözde yukarı, posterior kanal ile uyarılması ise her iki gözde aşağı deviasyona sebep olur.

Vestibüler sinire ait liflerin nöroaksis üzerinde diğer tüm özel duyu liflerinden daha yaygın dağılımı, denge ve 3-boyutlu uzayda oryantasyon sağlama görevine hizmet etmektedir.[2,4,59] Bu görev için; eklem ve eklem kapsüllerinden posterior kolon aracılığı ile taşınan kinestetik duyu, kas ve tendonlardaki gerilme reseptörlerinden spinoserebellar trakt yolu ile taşınan santral impulslar, vestibüler uç organdan taşınan kinestetik duyu ve retinadan gelen görsel uyarılar gereklidir. Labirint başın pozisyon değişikliklerine duyarlı bir organdır. Vestibülospinal trakt ve pontin retiküler formasyonun inen lifleri ayrıca kas tonusu üzerine etkilidir.[2] Labirentin stimulasyonu ve hastalıkları ile vertigo, postural deviasyon ya da ayakta dururken ve yürürken dengesizlik oluşur. Vestibüler tutulumun en önemli göstergesi gözlerdeki ritmik istemsiz osülasyonlardır (nistagmus).[2,4,59]

Yapılan çalışmalarda, vestibüler sistem fonksiyonlarının temporal ve parietal loblarda yerleşmiş parietoinsular vestibüler korteks, santral sulkusta alan 3a, inferior parietal kortekste alan 7 gibi[5]; vestibüler, somatosensoriel ve vizüel uyarılar alan bir takım bölgeler aracılığı ile gerçeklestirildiği gösterilmiştir.[60] Bu uyarıların kortekse nasıl ulaştığı henüz kesinlik kazanmasa da, vestibüler çekirdeklerden posterolateral talamusa uzanan ve medial lemniskus içerisinde taşınan liflerin varlığı gösterilmiştir (ipsilateral vestibulotalamik trakt).[61]

2. Kohlear içerik

Mekanik ve elektriksel karakteristikleri açısından sesin yoğunluk ve frekansı, kohleada kodlanır. Sesin geldiği yönün ayırımı ise serebral koreks tarafından yapılır.[4] Havadaki ses dalgaları, dış kulak yolundan girerek timpanik zarda titreşim yaratır. Malleoulus, inkus ve stapes kemikleri tarafından

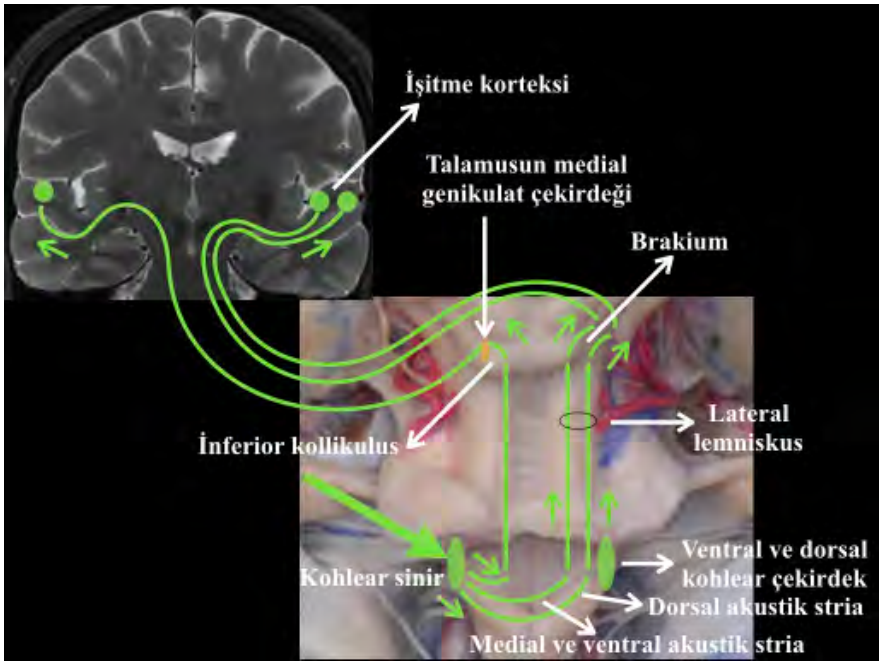
orta kulak boyunca taşınan ses dalgaları, kohleanın oval penceresine taşınır. Kohlea, kemik labirentin kohlear kanalı barındıran spiral parçasıdır ve vestibülün anteriorunda yer alır.[59] Kohlea, 'modiolus' adı verilen kemik merkezin etrafında 2.5 tur atar. Oval ve yuvarlak pencereler aracılığı ile orta kulak yoluna açılan kohleanın kanalı, membranöz labirintin bir uzantısıdır ve kohleayı skala vestibüli, skala timpani ve skala media (kohlear kanalın kendisi) olmak üzere üç bölüme ayırır[4] **(Şekil 6)**. Korti organı kohlear kanal içerisinde baziller membran üzerinde yer alır. Stapesin pistonvari hareketi ile skala vestibülideki perilenfe iletilen ses dalgaları, baziller membranın titreşmesine; dolayısı ile tüysü hücrelerin eğilmesine ve primer duyu nöronlarının uyarılmasına sebep olur.[2,4]

Primer duyu nöronlarının hücre gövdeleri, kohleanın modiolusunda yerleşmiş spiral gangliondadır.[2] Bu nöronların dentritik uzantıları korti organına uzanır iken, aksonal uzantıları kohlear siniri oluşturur.[4] Kohlear sinir, vestibüler sinirin lateral, dorsal ve hafifçe kaudalinden beyin sapına girer. Daha sonra inferior serebellar pedinkül ile vestibüler sinirden ayrılan kohlear sinir, pedinkülün lateral yüzü etrafında seyrederek kohlear çekirdeklerde sonlanır. Vestibüler sinir ise pedinkülün medial yüzünde seyreder.[59]

Kohlear çekirdekler:

A. Dorsal kohlear çekirdek: Dorsal kohlear çekirdek, 4. ventrikül tabanının en lateral bölümünde 'akustik tüberkül' olarak adlandırılan çıkıntıyı oluşturur. Dorsal kohlear çekirdekten çıkan dorsal akustik stria lifleri, hem dorsal hem ventral çekirdeğin bazı bölümlerinden çıkan intermediate akustik stria lifleri ile karşı tarafa geçip; lateral lemniskusa dahil olarak inferior kollikulusa projekte olur[2] **(Şekil 8)**.

B. Ventral kohlear çekirdek: Ventral kohlear çekirdekler, inferior serebellar pedinkülün ventorolateral yüzünde yer alır. Ventral kohlear çekirdekte yer alan ikincil nöronlara ait ventral akustik stria lifleri; retiküler formasyon, superior oliver çekirdekler ve trapezoid gövde çekirdeğinde sonlanır.[59] Daha sonra superior oliver ve tropozoid gövde çekirdekleri kontralateral lemniskusta seyreden üçüncül lifleri verir.[2,4,59] Kohlear çekirdeklere ait lifler daima kontralateral lemniskusta seyreder. Lateral lemniskus, mezensefalon seviyesine kadar çıkarak inferior kollikulusta sonlanır. İnferior kollikulus, brakium ile medial genikulat gövdeye projekte olan lifleri verir[2] **(Şekil 8)**.



Şekil 8: Vestibulokohlear sinirin kohlear parçasına ait santral afferent yollar.

• Topografik anatomi

VKS; pontomedüller sulkusun lateral ucunda, foramen Luschka'dan protrüde olan koroid pleksusun anterosuperioru ve flokulusun anteriorundan FS ile birlikte beyin sapını terkeder. Bu seviyede VKS'in çıkış noktası, FS'in çıkış noktasının 1-2 mm posterior ve superiorunda yer almaktadır[6,62] **(Şekil 1)**. FS ve VKS arasındaki mesafe beyin sapı çıkış noktaları seviyesinde en fazladır ve İAK'a yaklaştıkça azalır. Baziller arterden ayrılan AİSA'nın rostral dalı, FS ve VKS'in altında seyreder.[6] VKS, AİSA'nın labirintin dalı ve FS ile birlikte İAK'a girer.[62] Labirintin arter; kemik, dura ve İAK içerisindeki sinirleri besledikten sonra; iç kulak organlarını besleyen vestibüler, kohlear ve vestibulokohlear arter dallarını vererek son bulur. İAK içerisinde VKS, kanalı terk edene kadar FS'in posteroinferiorunda, labirintin arter ise her iki sinirin altında seyreder.[63] İnternal akustik meanın lateral kısmı transvers krest ile superior ve inferior bölümlere ayrılır. Fasial ve superior vestibüler sinirler bu krestin superiorunda yer alırken; kohlear ve inferior vestibüler sinirler inferiorunda yer alır. Superior vestibüler sinirin anteriorunda yer alan FS, meanın lateral ucunda yer alan vertikal krest (Bill barı) ile superior vestibüler sinirden ayrılır. Superior vestibüler sinir utriküler, horizontal ve superior ampuller siniri oluştururken; inferior vestibüler sinir, sakküler ve posterior ampuller sinir dallarını verir. Superior ve inferior vestibüler sinirler, İAK'ın distal ucunda, vestibüler ganglionda birleşir.[8]

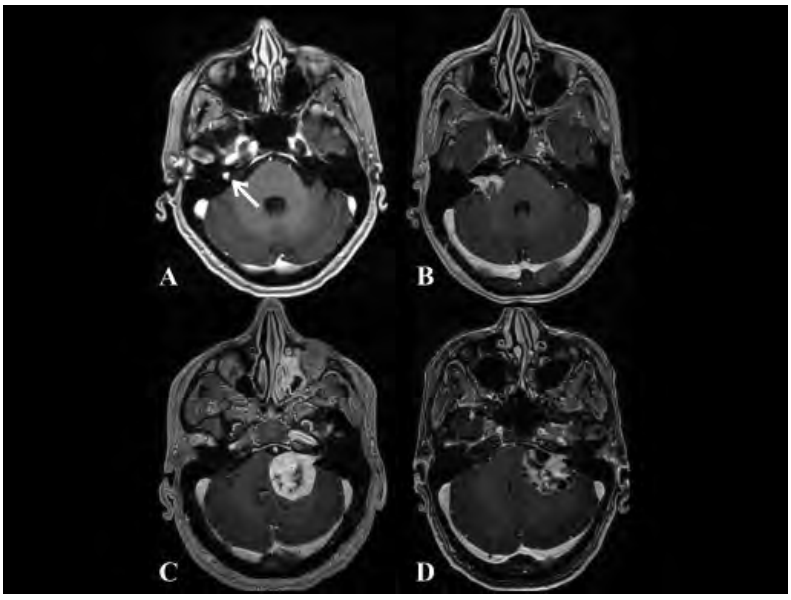
VKS'in fasiküler yapısı bireyler arasında çok çeşitlilik göstermektedir. Serebellopontin köşe seviyesinde vestibüler ve kohlear sinirler arasında belirgin bir klivaj olduğunu belirten çalışmalar olsa da[64,65,66]; histolojik çalışmalar vakaların ancak %70'inde bu planı gösterilebilmiştir.[65,66] Dolayısı ile, bu iki sinirin ayırt edilmesi için en güvenilir nokta İAK'ın lateral fundusudur.[64,67]

• Patoloji

1. Vestibüler schwannomalar: VKS'in en önemli patolojisi, genellikle superior vestibüler sinirin, nadirende inferior vestibüler ve kohlear sinirlerin İAK içerisindeki schwan hücrelerinden köken alan ve bening bir tümör olan schwannomadır.[68,69,70] VS tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır.[68] Glioblastoma ve menengiomaları takiben 3. en sık beyin tümörü olan VS'ın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte; nörofibromatozis 2, iyonize radyasyon ve yüksek ses maruziyeti ile ilişkisi kesinlik kazanmıştır.[69,70] Yavaş büyüyen tümörler olarak kabul edilen ve genellikle büyüme hızı 0.4-2.4 mm/yıl olan VS[71], nörofibromatozisli hastalarda daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve daha hızlı bir seyir izlemektedir.[72] Malign VS hemen daima nörofibromatozis tip 1 ile, bilateral VS ise nörofibromatozis 2 ile ilişkilidir.[73]

Son yıllarda, nöroradyolojik görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ve özellikle kontrastlı MR görüntülemenin yaygın kullanımı ile daha erken tanı konması, asemptomatik ya da küçük boyutlu lezyonların insidansında artışa neden olmuştur.[71,74,75] Ayrıca, MR ile VS tanısı konan hastaların %5-12'si insidental olarak saptanmakta[76], ancak tümörün büyüme hızı ve tedavi sonuçlarındaki çeşitlilikler bu vakaların tedavisi ile ilgili tartışmalara yol açmaktadır.[76,77]

VS, görüntüleme yöntemleri ile genellikle İAK ve serebellopontin köşe uzanımları olan, iyi sınırlı, nonkalsifiye kitle lezyonları olarak görülürler.[56] Tanı, postoperatif rezeksiyon kavitesinin değerlendirilmesi ve takip sürecinde en önemli görüntüleme yöntemi kontrastlı beyin MR incelemesidir. T1 ağırlıklı MR görüntülerde beyin dokusuna göre izointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens, yoğun kontrastlanan kitle lezyonları olarak saptanırlar.[73,78] VS tamamen İAK içerisinde lokalize olabileceği gibi büyüdükçe T1 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens kanama alanları, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintens kistik ve nekrotik alanlar içeren ve ekstrameatal alanda posterior fossaya uzanan lezyonlar olarak görülürlebilirler[78] **(Şekil 9)**. Aynı bölge menengiomalarından, İAK üzerinde ortalanmış yerleşimleri ve kanal içerisine olan uzanımları ile ayırt edilebilirler.[79] VS'ın ayırıcı tanısında, özellikle serebellopontin köşenin sırası ile ikinci ve üçüncü en sık yer kaplayıcı kitle lezyonları olan menengioma (%10) ve epidermoid tümörler (%6) ile daha nadir görülen araknoid kist, metastatik tümörler, lipoma ve lenfoma yer almaktadır.[80] Postoperatif dönemde de özellikle rekürrensin önlenmesi ve erken saptanması açısından düzenli MR takibi önerilmektedir.[81]



Şekil 9: A) Sağ intrakanaliküler vestibular schwannoma (beyaz ok). B) Sağ internal akustik kanaldan sağ serebellopontin köşeye uzanan, yaklaşık 2x1.5 cm boyutlarında (küçük) vestibular schwannoma örneği. C) Sol internal akustik kanaldan sol serebellopontin köşeye uzanan, yaklaşık 4x5 cm boyutlarında (büyük) vestibular schwannoma örneği. D) Sol internal akustik kanaldan sol serebellopontin köşeye uzanan, yaklaşık 4x5 cm boyutlarında kistik vestibular schwannoma örneği.

Hastalar klasik olarak işitme kaybı, kulak çınlaması ve dengesizlik şikayeti ile başvurmaktadır. Tek taraflı sensorinöral işitme kaybı vakaların %85'inde görülür ve %65'inde ilk şikayettir.[82] İşitme kaybı genellikle yavaş ve ilerleyici olsa da; hastaların yaklaşık %13'ünde ani işitme kaybı görülmektedir.[82] Semptomlar tümörün lokalizasyon ve boyutu ile ilişkili olduğundan, işitme sadece medial yerleşimli tümörlerde etkilenmemektedir. Vestibüler sistem vakaların %61'inde tutulur ancak dengesizlik %49'unda bir şikayet olarak karşımıza çıkmaktadır.[83] Serebellopontin sisterna içerisinde çevre nörovasküler yapıların bası altında kalması ile büyük tümörlerde başağrısı, fasial hipoestezi, fasial kuvvetsizlik ya da fasikülasyonlar, beyin sapı basısı ve hidrosefali bulguları başlangıç semptomu olabilse de bu durum günümüzde oldukça nadirdir. Trigeminal sinir hastaların %9'unda, alt kranial sinirler %2.7'sinde, abdusens siniri %1.8'inde basıya bağlı etkilenmektedir.[83] Diplopi, tat duyusu değişiklikleri, ataksi, otalji ve bulantı nadir görülen semptomlar arasında yer almaktadır.[84] Günümüzde VS tedavisinde; konservatif yaklaşım, radyocerrahi ve mikrocerrahi yer almaktadır. Tedavi yöntemine karar vermede hastanın yaşı, fonksiyonel durumu, işitmenin durumu, tümör boyutu ve lokalizasyonu önemlidir.[85]

Ekstrakanaliküler uzanımı olmayan tümörler 'intrakanaliküler', ekstrakanaliküler uzanımı <20 mm olan tümörler 'küçük', ekstrakanaliküler uzanımı 20-30 mm olan tümörler 'orta', ekstrakanaliküler uzanımı >30 mm olan tümörler 'büyük' olarak kabul edilmektedir[85] **(Şekil 9)**.

Konservatif tedavi, hastaların vestibulokohlear semptomlarının düzenli monitorize edildiği; periodik MR görüntülemeleri ile de tümör büyümesinin dökümente edildiği 'bekle ve görüntüle' olarak bilinen gözlemci yaklaşımı ifade etmektedir. Özellikle, küçük ve asemptomatik tümörlerde giderek artan oranda konservatif tedaviye yönelim mevcuttur.[75,87] Konservatif tedavi sürecinde büyüme gösteren VS oranları değişik çalışmalarda %6-73[87] ve %15-85[88] olarak bildirilmiştir. Tümörlerin %15-25'i devamlı büyüme gösterirken; %8-22'si regrese olmaktadır.[87,88] Bununla birlikte, 20 mm'den küçük VS'larda tümör boyutu, semptom sayısı ve şiddeti ile orantılı değil iken[89], 20 mm'den büyük VS'lar hemen her zaman kohlear ve vestibuler disfonksiyon ile ilişkilidir.[90] Ayrıca, VS hastalarında tedavi ya da tümör büyümesinden bağımsız olarakta işitme zaman içerisinde giderek kötüleşebilmektedir. Bu durumun, iç kulakta gelişen iskemi ya da tümörden sızan proteinlere bağlı olduğu düşünülmektedir.[91] Malesef hastaların yaklaşık %20'si tümör olan kulakta tam işitme kaybı olsa dahi bunu farketmemektedir.[83] Dolayısı ile bazı yazarlara göre işitme kaybı VS'ın doğal seyrinin bir parçasıdır ve gözlem süreci içerisinde

tehlike altındadır.[92] Yirmidört aylık takip süresinde 193 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, takip başlangıcında vakaların %58.9'unda saptanan fonksiyonel işitme; tedavi anında ancak %39.8'inde saptanabilmiştir.[91] Diğer bazı yazarlar ise, işitmedeki bu gerileme hastaların yaşam kalite skorunda belirgin kötüleşmeye yol açmadığı için[91], konservatif tedaviyi güvenli ve hasta dostu bir yaklaşım olarak nitelendirmektedir. Mikrocerrahi ve radyocerrahi oldukça ciddi komplikasyonlara neden olabileceğinden[75]; özellikle küçük tümörlü, minimal semptomatik, ileri yaş ve genel sağlık durumu başka bir tedaviyi kaldıramayacak durumda olan hastalarda ya da sadece hasta tercihine bağlı olarak konservatif tedavi önerilebimektedir.[77,93] Ayrıca, insidental VS tanı anında semptomatik olanlara göre daha küçük olma eğilimindedir.[75] Bu tümörler genellikle daha bening bir seyir izleyip nadiren tedavi gerektirirdikleri için konservatif tedaviye de uygundurlar.[75] Bununla birlikte, kistik VS'lar orantısız bir büyüme gösterebilirler ve daha yakın takip edilmelidirler.[87,94]

Konservatif tedavi altındaki hastaların %43'ü ilk 5 yıl içerisinde kalıcı tedavi gerektirmektedir. Hastaların %75'inde bu durum semptom progresyonu ve tümördeki büyümeye bağlıdır.[86] Dolayısı ile hasta tümörün doğal seyri, ilerleyen dönemlerde tedavi ihtiyacı doğabileceği ve tüm tedavi yöntemlerine ait komplikasyonlar konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirmeli; karar, hasta-doktor işbirliği ile verilmelidir.

Konservatif tedavide, 1. ve 6. ay kontol MR'larından sonra yıllık MR kontrolü önerilmektedir. Uzun dönem takipler için ilk 2 yıl yılda bir daha sonra 5 yılda bir[94], ilk 5 yıl yılda bir daha sonra 7, 9 ve 14. yıllarda[71], ya da devamlı yıllık MR takibi[77] gibi değişik görüşler olsa da; ortak fikir büyümenin genellikle takibin erken yıllarında ortaya çıkacağı yönündedir. Gözlem ile takibin tabiki dezavantajları da mevcuttur. Örneğin; MR pahalı bir tetkik metodudur ve yıllar içerisinde hastalar takipten çıkabilir ya da nadiren de olsa uzun yıllar stabil kaldıktan sonra tümör yüksek hızla büyümeye gidebilir. Gözlem sonrası cerrahi gerektiren hastalar genellikle daha yaşlı olacağından, yandaş hastalıkları cerrahi tedaviyi daha riskli hale getirebilir. Aynı zamanda gözlem süresi sonunda hastalar artık işitme koruyucu cerrahi için uygun olmayabilir ve FS'in korunması güçleşebilir.[81]

Cerrahi tedavi, en sık kullanılan tedavi şeklidir ve en iyi tümör kontrolü mikrocerrahi ile sağlanmaktadır.[86] Özellikle 25 mm'den büyük, posterior fossa uzanımı ile beyin sapı bası bulguları olan ve hidrosefaliye yol açan vakalarda en iyi tedavi seçeneği olarak görülmektedir. İAK için tanımlanmış pek çok yaklaşım olsa da, günümüzde temel olarak retrosigmoid (lateral suboksipital), translabirintin ve orta fossa yaklaşımları tercih edilmektedir. (Bu yaklaşımlar 'köşe tümörlerine yaklaşım' başlığı altında ayrıntılı olarak anlatılacaktır). Cerrahi tedavide amaç; kitlenin total çıkarılması ve bu aşamada hastanın nörolojik fonksiyonlarının korunmasıdır. Bu nedenle, tüm cerrahi yaklaşımlar genel anestezi altında, orbikularis okuli ve orbikularis oris kaslarına yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile devamlı FS nöromonitorizasyonu eşliğinde gerçekleştirilir. İşitme koruyucu yaklaşımlarda, dış kulak yolu ve vertekse yerleştirilen elektrotlar ile beyin sapı işitsel yanıtları monitorize edilir.[81] VS'lı hastaların preoperatif ve postoperatif FS ve işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çoğu klinik tarafından sırası ile House-Brackman fasial sinir derecelendirme sistemi[95] **(Tablo 2)** ve Gardner-Robertson işitme sınıflaması[96] kullanılmaktadır **(Tablo 3)**. House-Brackman derecelendirme sistemine göre grade I ve II 'iyi FS fonksiyonu', Gardner-Robertson işitme sınıflamasına göre saf ses odyometri değeri <50 dB ve ses ayırımı ≥%50 değerleri 'işe yarar işitme' olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi teknik seçiminde tümör boyutu, lokalizasyonu, preoperatif işitme durumu, hastanın fonksiyonel durumu ve cerrahın tercihi önemlidir.[97] En tecrübeli ellerde bile subtotal rezeksiyonu takiben %10-20 olan mortalite oranları, mikrocerrahinin gelişimi ve cerrahi tecrübenin artması ile son yıllarda %1'in altına inmiştir.[98]

Retrosigmoid yaklaşım, özellikle büyük tümörlerin cerrahisinde posterior fossaya hakimiyet, küçük ve medial lokalizasyonlu tümörlerin cerrahisinde ise işitmenin korunabilmesine imkan veren, çok yönlü bir koridor sağlamaktadır[79,97,99] **(Şekil 10A-D)**. Petröz kemiğin arka yüzüne parallel bir bakış sağlayan retrosigmoid yaklaşım ile hem tümörün serebellopontin sisterna içerisindeki parçasına; hemde VKS ve FS'in beyin sapı çıkış zonlarına ulaşmak mümkündür.[100] Tümör hacminin sisterna içerisinde

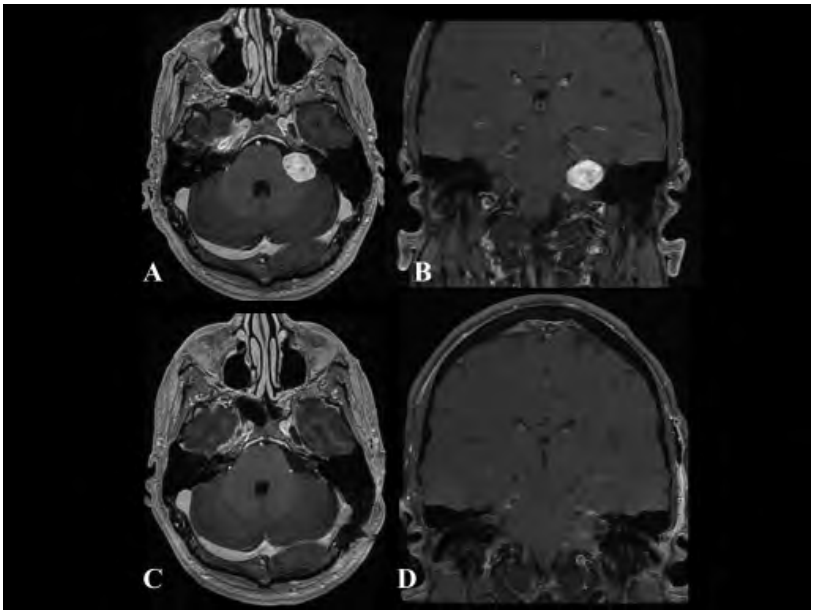
geniş yer kapladığı ve işitmenin korunabilme ihtimalinin olduğu her boyuttaki vestibüler schwannoma vakası için uygulanabilen ve beyin cerrahlarının tekniğe aşinalığı nedeni ile de yaygın olarak kullanılan retrosigmoid yaklaşımın en önemli dezavantajları; serebellar retraksiyon gerektirmesi, intradural transmeatal drilleme yapılmadan İAK'ın yeterince görülememesi ve İAK'ın distalinde, FS ve kohlear sinirin yeterince görülememesi halinde rezidüel tümör kalma ihtimalinin artmasıdır.[81,97,101]

Tablo 2: House-Brackman fasial sinir fonksiyonları klinik derecelendirmesi

Grade	Tanım	Klinik Bulgular
1	Normal	Tüm kaslarda normal fonksiyon
2	Hafif disfonksiyon	Simetri ve tonusun normal olduğu hafif kuvvetsizlik. Eforla gözler tam kapanıyor. Alında hafif-orta hareket, ağızda hafif asimetri mevcut.
3	Orta disfonsiyon	Belirgin ancak kozmetiği bozmayan asimetri, alında hafif-orta hareket, ağızda tam eforla hafif kuvvetsizlik mevcut. Gözler eforla tam kapanıyor.
4	Orta-ağır disfonksiyon	Belirgin kuvvetsizlik ve asimetri, alında hareketsizlik, ağızda tam eforla asimetri mevcut. Gözler eforla tam kapanmıyor.
5	Ağır disfonksiyon	Sadece minimal hareket ve istirahatte belirgin asimetri mevcut. Alında hareket yok. Gözler tam olarak kapanmıyor.
6	Tam felç	Hareket yok

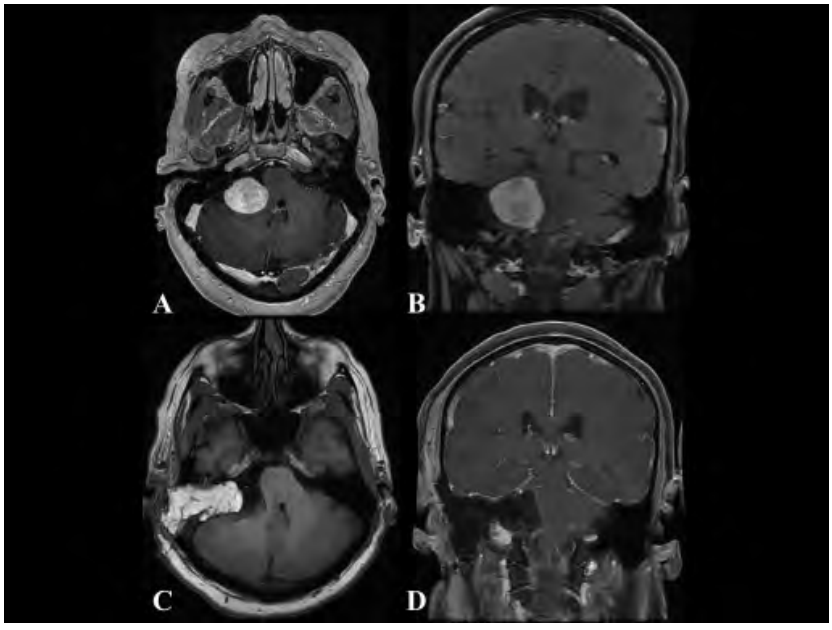
Tablo 3: Gardner-Robertson modifiye işitme skalası

Derece	Tanım	Saf Ses Odyometri (dB)	Ses Ayırımı
I	İyi-Mükemmel	0-30	70-100
II	İşe yarar	31-50	50-69
III	İşe yaramaz	51-90	5-49
IV	Zayıf	91-100	1-4
V	Sağır	0 (ölçülemiyor)	0



Şekil 10: Solda sensörinöral işitme kaybı ile başvuran ve yapılan preoperatif tetkikler ile işitmesi 'işe yarar' olarak değerlendirilen 36 yaşında erkek hastaya ait preoperatif kontrastlı beyin MR incelemesinde; A) Aksiyal ve B) koronal görüntülerde solda internal akustik kanaldan serebellopontin sisternaya uzanan, 3x2 cm boyutlarında, yoğun ve homojen kontrastlanan, vestibüler schwannoma ile uyumlu kitle lezyonu görülüyor.Aynı hastanın retrosigmoid işitme koruyucu yaklaşım ile opere edildikten sonra çekilen kontrastlı beyin MR incelemesinde; C) aksiyal ve D) koronal kesitlerde kitlenin total olarak eksize edildiği görülüyor.

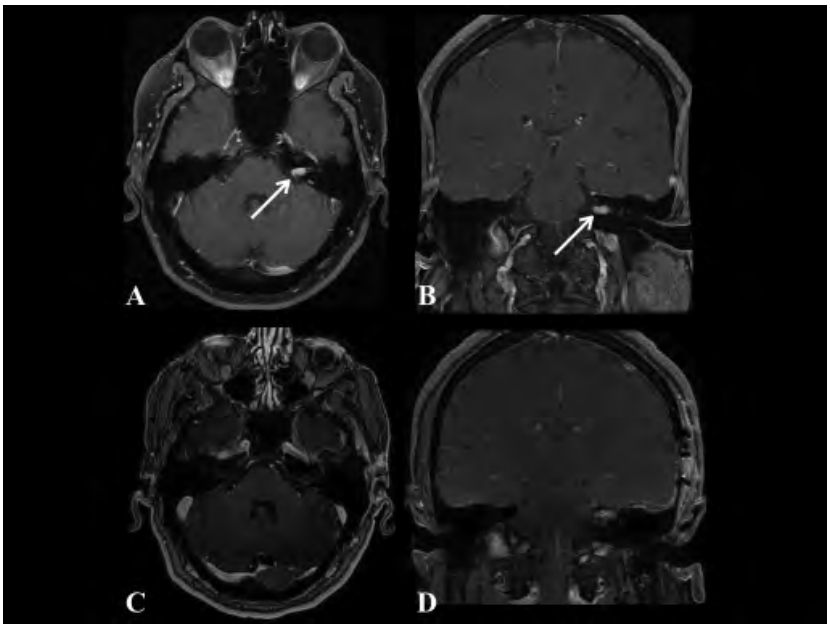
Özellikle büyük ya da İAK'ın fundusuna uzanan[102,103] tümörlerin eksizyonunda oldukça iyi bir görüş açısı sağlayan translabirintin yaklaşım, işitmenin yetersiz olduğu ya da işitmeyi korumanın mümkün olmadığı hastalarda tercih edilmektedir[97] **(Şekil 11A-D)**. Tümör boyutu bu yaklaşımda kısıtlayıcı bir faktör değildir.[97] Ancak ipsilateral rezidüel işitmenin sakrifiye edilmesi, yağ grefti alınması için batın gibi ikinci bir cerrahi alan gerektirmesi ve beyin cerrahlarının nispeten daha az aşina olduğu bir teknik olması translabirintin yaklaşımın en önemli dezavantajlarıdır.[97,104]



Şekil 11: Sağda sensörinöral işitme kaybı ile başvuran ve yapılan preoperatif tetkikler ile işitmesi 'işe yaramaz' olarak değerlendirilen 63 yaşında kadın hastaya ait preoperatif kontrastlı beyin MR incelemesinde; A) Aksiyal ve B) koronal görüntülerde sağda internal akustik kanaldan serebellopontin sisternaya uzanan, 3,5x2,5 cm boyutlarında, yoğun ve homojen kontrastlanan, vestibüler schwannoma ile uyumlu kitle lezyonu görülüyor. Aynı hastanın translabirintin yaklaşım ile opere edildikten sonra çekilen kontrastlı beyin MR incelemesinde; C) aksiyal kesitlerde kitlenin total olarak eksize edildiği ve ameliyat sonunda loja yerleştitilen yağ greftine ait hiperintensite görülüyor. D) Koronal yağ baskılı kesitlerde kitlenin total olarak eksize edildiği görülüyor.

Orta fossa yaklaşımı, özellikle küçük boyutlu tümörlerin tanısının artması ile yakın dönemde popülerlik kazanmıştır. Orta fossa tabanı boyunca İAK'a yukarıdan ulaşma imkanı sağlayan, subtemporal ve extradural bir yaklaşım olan orta fossa yaklaşımı; İAK içerisinde yerleşmiş, 5 mm'den daha az posterior fossa uzanımı olan tümörler için önerilen ve işitmenin en iyi korunduğu tekniktir[81,97] **(Şekil 12A-D)**. Ancak, İAK'ın saptanabilmesi için belirteçlerin bu yaklaşımda silik olması, disseksiyonda FS'in erken dönemde ortaya çıkarak cerrah ile tümör arasında kalması; sonuçta afazi, epilepsi ve stroke gibi komplikasyonlara yol açabilecek temporal lob retraksiyonu gerektirmesi ve intrameatal FS oryantasyonunun diğer yaklaşımlara göre daha az olması orta fossa yaklaşımının en önemli dezavantajlarıdır.[81,97]

Cerrahi tedavide tüm yaklaşımlar için genel total rezeksiyon oranı %93-100, rekürrensı oranı %1.8'dir. Lateral İAK diseksiyonunun körleme yapıldığı işitme koruyucu yaklaşımlarda, fundusta reziduel tümör kalma ihtimali daha yüksektir.[81] Bununla birlikte, tüm İAK görülerek tümörün fundustan beyin sapına kadar FS'den disseke edilmesine imkan sağlayan translabirintin yaklaşım ile rekürrens oranları çok daha (%0.3) düşüktür.[105] Ayrıca, kohlear sinirin sakrifiye edilerek alınması da reziduel tümör ihtimalini azaltmaktadır. Cerrahi yöntemden bağımsız olarak postoperatif 10. yıldan sonra rekürrens oranı azalmaktadır.



Şekil 12: Sol kulakta çınlama şikayeti ile başvuran 34 yaşında erkek hastaya ait preoperatif kontrastlı beyin MR incelemesinde; A) Aksial ve B) koronal görüntülerde solda internal akustik kanal içerisinde 5x10 mm boyutlarında, yoğun ve homojen kontrastlanan, vestibüler schwannoma ile uyumlu kitle lezyonu görülüyor (beyaz ok). Aynı hastanın işitme koruyucu orta fossa yaklaşımı ile opere edildikten sonra çekilen kontrastlı beyin MR incelemesinde; C) aksiyal ve D) koronal kesitlerde kitlenin total olarak eksize edildiği görülüyor.

VS cerrahisinde ana hedeflerden biri FS fonksiyonlarının korunmasıdır. FS fonksiyonları, retrosigmoid ve translabirintin yaklaşımlar ile %90, orta fossa yaklaşımı ile %80 oranında korunabilmektedir.[106,107] Yaklaşımlar arasındaki farkın, retrosigmoid ve translabirintin yaklaşımlarda FS'in İAK içerisinde cerrahın karşısına vestibüler sinirden daha sonra ve daha lateralde çıkması; orta fossa yaklaşımında ise tümör ile cerrah arasında kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.[81] Ayrıca, tümörün 20 mm'den küçük olması ya da intraoperatif FS nöromonitorizasyonu uygulanması da FS fonksiyonlarının korunabilme ihtimali artmaktadır.[108]

Postoperatif fasial disfonksiyon gelişmesi durumunda, özellikle cerrahiden sonraki ilk 6-12 ay içerisinde progresif olarak iyileşme beklenmeklidir. Retrospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre erken postoperatif dönemde %62.1 olan iyi FS fonksiyon (House-Brackmann grade 1-2) oranı, 6. ve 12. aylarda sırası ile %85.3 ve %89.7 olarak belirtilmiştir.[109] Bununla birlikte, genellikle 12. aydan sonra sinirin fonksiyonu belirgin değişiklik göstermemektedir. Cerrahın tecrübesi de özellikle ilk 20-60 hastanın FS fonksiyonunun korunma oranını önemli ölçüde etkilemektedir.[110]

İşitmeyi korumanın hedeflendiği cerrahilerde başarı oranı yaklaşık %36-50'dir.[111] İşitmenin korunmasında en önemli faktörler preoperatif işitme eşik değerleri, tümör büyüklüğü ve tümörün lateral uzanımı ile vestibül arasındaki mesafedir.[102,113] Tümör ile İAK fundusu arasındaki mesafenin 3 mm'nin altında olduğu; çok lateral yerleşimli, vestibül ve kokleaya uzanan[81] ya da 20 mm'den büyük tümörlerde işitmenin korunabilme ihtimali azalmaktadır.[114] İntraoperatif beyin sapı işitsel potansiyellerinin monitorizasyon da işitmenin korunma ihtimalini arttırmaktadır. Cerrahi sırasında bu potansiyellerdeki değişiklikler uyarıcı olmalı ve bazal değere geri dönene kadar cerrahi manipülasyon durdurulmalıdır.[81] Orta fossa yaklaşımı, kohlea ve kohlear sinirin vasküler beslenmesinin daha iyi korunmasına bağlı olarak[81] küçük tümörlerde işitmenin korunabilmesi açısından en güvenli yöntemdir.[115]

İşitme kaybı ve FS hasarından sonra en sık görülen cerrahi komplikasyon BOS kaçağıdır (%6-10).[98] Translabirintin yaklaşım ile %27'ye kadar çıkabilen BOS kaçağı riski sanıldığının aksine retrosigmoid yaklaşım ile artmamaktadır.[116] BOS kaçağı ile uzamış hastane yatışı ve reoperasyon ihtimali artmakta, postoperatif dönemde %1-3 olan menejit riski %22'ye kadar çıkmaktadır.[117] Translabirintin ve orta fos-

sa yaklaşımları sonrasında BOS kaçağı durumunda genellikle rinore görülürken; retrosigmid yaklaşım sonrası rinore ve insizyonel BOS kaçağı eşit oranlarda görülmektedir. Vakaların %60-70'i yatak başı sütürasyon, baskılı pansuman ve yatak istirahati gibi konservatif tedavilerden fayda görmekte iken; bu tedavilere yanıt vermeyenlerin %30-70'inde BOS kaçağı lomber drenaj ile tedavi edilebilmektedir. Bununla birlikte, dirençli vakalarda en yüksek başarı oranı cerrahi ile sağlanmaktadır.[118]

Preoperatif dönemde herhangi bir şikayeti olmayan hastaların yarısından çoğu postoperatif dönemde tinnitus hissetse de, çoğunlukla bu durum iyi kompanse edilmektedir.[81] Ayrıca, preoperatif elektronistagmografide saptanan vestibüler fonksiyon ile doğru orantılı olan postoperatif dengesizlik ve vertigo genellikle ameliyattan sonraki 6-9. aylarda tama yakın düzelmektedir.[81]

Vasküler komplikasyonlar, vakaların yaklaşık %1.2'sinde görülmekte ve %83'ü hemorajik olan bu komplikasyonların %19'u mortal seyretmektedir.[98] Vasküler yaralanma oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da retrosigmoid yaklaşımda, orta fossa ve translabirintin yaklaşımlara göre daha yüksek oranda görülmektedir.[98]

Başağrısı postoperatif dönemde cinsiyet, yaş ve cerrahi süresinden bağımsız olarak %65'e varan oranlarda görülebilmektedir. Özellikle retrosigmoid yaklaşım sonrası duranın çok sıkı dikilmesi, ense kasları ile dural adezyonlar oluşması ve drilleme sonrası lojda kalan kemik tozları postoperatif dönemde başağrısı sebebi olabilmektedir.[115] Translabirintin ve orta fossa yaklaşımları sonrasında azalmış BOS basıncı, adale spazmı ve dural irritasyona bağlı olduğu düşünülen erken postoperatif başağrısı ise nadiren kalıcı olmaktadır (%10).[119] Cerrahi sırasında duranın devamlı irrigasyon ile nemli tutulması, gerekirse duraplasti yapılması, lojun kemik tozlarından temizlenmesi ve özellikle kemik flebin yerine geri yerleştirilmesi postoperatif başağrısı oranlarında azalma sağlamaktadır.[115,119]

VS cerrahisinin mortalitesi %1'in altındadır ve genellikle nörovasküler yaralanmalara bağlıdır.[81] Miyokard enfarktı, pnömoni, pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi genel medikal komplikasyonlar tüm diğer cerrahi girişimler ile benzer oranlarda görülmektedir. Mortalite ve diğer kranial sinir disfonksiyonları açısından translabirintin, retrosigmoid ve orta fossa yaklaşımları arasında belirgin fark saptanmamaktadır.[115]

Radyocerrahi, konservatif tedavi ile %20 oranındaki cerrahi tedavi gereksinimini %4.6'ya düşürmektedir. Özellikle küçük-orta boyutlu, primer ve reziduel VS'ın tedavisinde, FS ve trigeminal sinir disfonksiyon oranlarının düşük, işitmeyi koruma oranlarının yüksek oluşu ve %95'in üzerindeki tümör kontrolü ile kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir.[34,120,121,122] Radyocerrahide amaç; ileri yaş, fonksiyonel ve tibbi durumu cerrahi tedaviyi kaldıramayacak ya da çok küçük tümörlü asemptomatik hastalarda, tümör kontrolü ile birlikte FS fonksiyonlarının ve fonksiyonel işitmenin korunmasıdır. Tüm tümörlerin 1/4'ünün kistik komponent içerdiği ve ekstrameatal uzanımın ortalama 28 mm olduğu bir çalışmada; radyocerrahi ile ilk 1 yıl içerisinde %45, ortalama 66 aylık takip sonunda toplamda %82 oranında tümör kontrolü bildirilmiştir.[120] Radyocerrahi ile tedavi sonrası FS disfonksiyonu için tümör boyutu, tümör merkezine uygulanan radyasyon dozu ve daha önceki rezeksiyon hikayesi en önemli belirleyicilerdir. 12-13 Gy'lik uygulama dozlarında, fasial ve trigeminal disfonksiyon oranları sırası ile %1 ve %3 olarak bildirilmektedir.[121,122] Fonksiyonel işitme, orta-küçük boyutlu VS'larda %50-90 oranında korunabilmektedir.[34,121,122]

Büyük schwannomalarda, cerrahi total rezeksiyon sonrasında dahi rekürrens oranları %7-11[123,124] iken; subtotal rezeksiyonu takiben bu oran %53'e kadar çıkmaktadır.[124,125,126,127] Ayrıca, tekrar büyüme ihtimali reziduel tümör miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.[126] Bu nedenle, nörolojik fonksiyonların korunduğu planlanmış subtotal cerrahiyi takiben radyocerrahi uygulaması bazı yazarlar tarafından büyük VS'in tedavisinde önerilen bir başka seçenektir. Bu yaklaşım ile, tümör kontrolü %79-100[123,128,129,130], FS fonksiyonunun korunma oranı ise %85.7-95 olarak bildirilmektedir.[123,128,129] Ancak, büyük VS'ların planlanmış subtotal rezeksiyonu sonrası radyocerrahi uygulaması ile ilgili literatür henüz küçük vaka serilerinden ibarettir ve uzun dönem sonuçlar beklenmelidir.

2. İntralabirintin schwannomalar: İntralabirintin schwannomalar; iç kulakta labirint içerisinde, kohlear ya da vestibüler sinirin schwan hücrelerinden köken alan ve İAK'da yerleşmiş klasik VS'lardan çok daha nadir görülen, sporadik ya da nörofibromatozis ile ilişkili bening tümörlerdir.[130] Hastaların %99'unda işitme kaybı gelişmektedir. MR görüntülemenin yaygın kullanımı ile bu lezyonların insidansi da artmaktadır. Çoğu hasta bekle ve görüntüle yaklaşımı ile takip edilebilse de, genellikle kulak burun boğaz hekimleri tarafından düşük morbidite ile cerrahi olarak rezeke edilmektedirler.[80]

3. Vasküler bası: Baziller arterin bir dalı olan AİSA, serebellopontin sisterna içerisinde VKS ile yakın ilişki içerisindedir.[131] Normal popülasyonda, VKS ile temas eden AİSA lupları post-mortem çalışmalarda %12[132], CT sisternografi çalışmalarında %7[133], MR çalışmalarında %14-34[131,134] olarak bildirilmiştir. VKS ve çevre vasküler yapılar ile olan asemptomatik fiziksel teması bazı yazarlar tarafından normalin bir varyantı olarak kabul edildiğinden[131,135], otolojik semptomlara (sesorinöral işitme kaybı, tinnitus, vertigo) yol açan vasküler bası literatürde halen tartışmalıdır. Bununla birlikte, VKS'in arterial bası altında kalması sonucu hastalarda gelişen otolojik şikayetler mikrovasküler dekompresyondan fayda görebilmektedir.[136] Literatürde vasküler lup varlığı ile otolojik semptom özellikle de tinnitus varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Pulsatil tinnitus ile VKS'e bası yapan vasküler lup birlikteliği, işitme kaybı ve nonpulsatil tinnitus ile birlikteliğinden 80 kat daha sık görülmektedir.[137] Ayrıca, tek taraflı işitme kaybı olan hastalarda normak kulak ile karşılaştırıldığında, patolojik kulakta 2 kat daha fazla oranda vasküler bası olduğu gösterilmiştir. Ancak, mikrovasküler dekompresyonun özellikle tinnitus tedavisindeki başarısı; trigeminal nevralji, hemifasial spazm ya da glossofarengeal nevraljideki başarısı ile kıyaslandığında oldukça düşüktür. Bu durum, tinnitus tanısında nerovasküler kompresyon için yeterli tanı kriterlerinin olmaması ve doğru hasta seçiminin yapılamaması ile açıklanmaktadır.[138]

VKS'in, mikrovasküler dekompresyonunda İAK dekomprese edilmekte[139] ya da komprese eden vasküler yapı ile kranial sinir arasına Teflon/silikon konmaktadır.[140]

4. Superfisyal siderozis: Superfisyal siderozis, genellikle tekrarlayan kafa travması; ya da anevrizma, arteriovenöz malformasyon veya kavernoma gibi vasküler lezyonlara bağlı tekrarlayan subaraknoid kanamaların bir sonucu olarak leptomeninkslerde siderin birikimi ile karakterizedir.[78] Hemosiderin özellikle kranial sinirlerin sisternal segmentlerini kaplamaktadır ve VKS hemosiderine oldukça duyarlıdır. Superfisyal hemosiderozis vakalarında, sensörinöral işitme kaybı hemen daima mevcuttur. Tedavide öncelikle kanama odağının saptanarak cerrahi olarak ekarte edilmesi, takiben de yağda çözünüen bir demir şelatörü olan deferiprone tedavisi önerilmektedir.[141]

Köşe tümörlerine yaklaşım

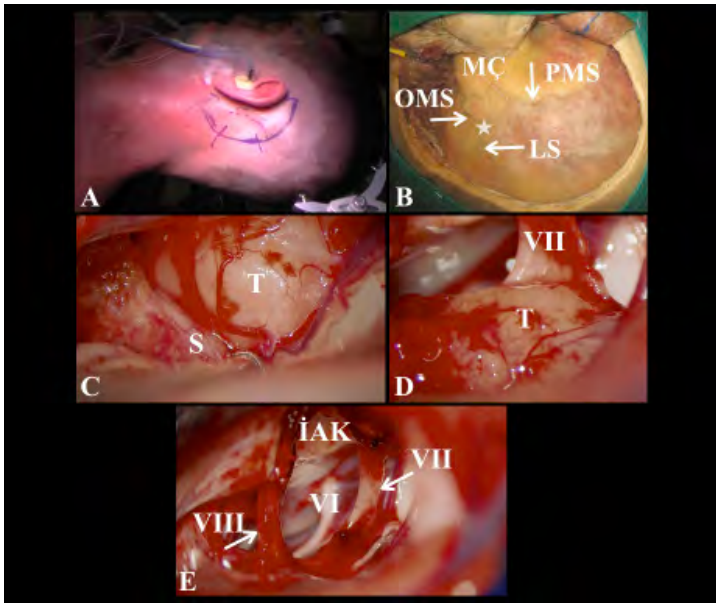
Serebellopontin köşe tümörleri tüm intrakranial tümörlerin yaklaşık %6-10'unu oluşturmaktadır.[68] Bu bölümde, lezyonların %80'ini oluşturan VS'lara cerrahi yaklaşımlar göz önüne alınarak sırası ile retrosigmoid yaklaşım, translabirintin yaklaşım ve orta fossa yaklaşımı tartışılacaktır.

- **Retrosigmoid Yaklaşım**

Hasta supin pozisyonda, baş çivili başlık ile sabitlenerek, hafif fleksiyonda ve lezyonun karşı tarafına dönük olarak opere edilir. Cerrahi süresince somatosensoriel uyarılmış potansiyeller, motor uyarılmış potansiyeller, beyin sapı uyarılmış işitsel potansiyelleri ve FS monitorizasyonu uygulanır. Gerekli steril saha temizliği ve örtümünü takiben; dış kulak yolunun yaklaşık 4 cm posterioruna, vertikal ya da C şeklinde insizyon yapılır **(Şekil 13A)**. Cilt ve ciltaltı dokular kesilerek flep öne doğru devrilir. Periost insizyonunu takiben, aşağı yönlü görüşü arttırmak amacı ile sternokloidomastoid kası kesilerek retrakte edilebilir. Suboksipital kraniotominin ilk deliği lambdoid, parietomastoid ve oksipitomastoid sütürlerin birleşim noktası olan asterionun hemen altına açılır **(Şekil 13B)**. Transvers ve sigmoid sinüslerin birleşim noktası sıklıkla bu klavuz noktanın hemen altındadır.[142] İkinci delik, sigmoid ve transvers sinüslerin posterior sınırına hakim olmak amacı ile oksipitomastoid sütür üzerinde, mastoid çentiğin en posterior noktasına açılır.[143] Bu klavuz delikler birleştirilerek üstte transvers sinüsün alt kenarı, lateralde sigmoid sinüsün posterioru ve altta oksipital kemiğin skuamoz parçasının inferio-

ru ile sınırlı, yaklaşık 4x4 cm'lik bir kraniotomi yapılır. Postoperatif BOS kaçağını önlemek amacı ile kraniotomi sırasında açılan mastoid hava hücreleri, kemik mumu ile kapatılmalıdır. Dura artı ya da tabanı sigmoid sinüs olan bir C şeklinde açılır. Özellikle küçük tümörlerde, temporal kemiğin arka yüzü ile serebellumun petrozal yüzü arasındaki plan boyunca sağlanan intradural görüşü artırabilmek içinserebellumun az da olsa medial retraksiyonu gereklidir[104,143] **(Şekil 13C)**. Ayrıca; serebellomedüller sisterna üzerindeki araknoid açılarak yapılan BOS drenaji ile, hem serebellumun petrozal yüzünü rahatlatıp temporal kemikten uzaklaşmasını kolaylaştırmak; hemde medialde FS ve VKS'in beyin sapı çıkış zonlarını görebilmek mümkündür. Büyük hacimli tümörlerde, ilk aşamada tümörün tamamını görmek mümkün değildir. Bu durumda, öncelikle tümör kapsülü açılarak içeriği boşaltımalı, hacmi azaldıkça beyin sapından uzaklaşarak; laterale doğru yer değiştirmesi sağlanmalıdır. Retrosigmoid yaklaşımda, tümör tarafından laterale itilmiş olan vestibüler sinir, sıklıkla anteriore doğru yer değiştirmiş olan FS ve kohlear sinirden daha önce cerrahın karşılaşına çıkar.[144] Fasial sinirin tümör tarafından sisterna içerisinde ne yöne itildiğini önceden kesin olarak tahmin etmek mümkün olmasa da, geniş vaka serileri ile hastaların yaklaşık %78'inde tümör kapsülünün ön yüzünde, en sık olarak orta 1/3'te seyrettiği gösterilmiştir.[62]

Tümörün internal dekompresyonunu takiben, İAK'a yeterli görüşün sağlanabilmesi için arka duvarının drillenmesi ve kanal durasının açılması gerekir. Subarkuat arter AİSA'in bir dalıdır ve internal akustik meanin posterior duvar durası üzerinde seyreder. Drilleme öncesi bu arter sakrifiye edilebilir.[62] İşitmenin korunabilmesi için kanal drillenirken; lateral yerleşimli posterior semisirküler kanalın anterior semisirküler kanal ile ortak krusu, inferolateral yerleşimli vestibül ve endolenfatik kese mutlaka korunmalıdır. Ancak, petröz kemik içerisinde labirintin yapıları lokalize etmeye yarayacak herhangi bir anatomik belirteç olmadığından drilleme esnasında bu yapılar risk altındadır. Bu nedenle, tümörün fundusa kadar uzandığı vakalarda dahi kanalın 1-2 mm lateralinin drillenmeyerek sağlam bırakılması önerilir.[145,146] Ayrıca, İAK'ın retrosigmoid yaklaşım öncesi yüksek çözünürlüklü BT ile incelenmesi de faydalı olacaktır. Drilleme esnasında vestibüler yapıların güvende olabilmesi için BT görüntüleri üzerinde; posterior semisirküler kanal ortak krusu, sigmoid sinüs medialinden İAK fundusuna çekilen hayali çizginin lateralinde yer almalıdır.[146] Posterior duvar drillendikten sonra kanal durası açılarak vestibüler sinirler, anterosuperior yerleşimli FS ve inferolateralindeki kohlear sinirler bulunarak disseke edildikten sonra stimülatör ile fasial sinir doğrulanır[144] **(Şekil 13D)**. Tümörün disseksiyonu esnasında kohlear sinir dallarında gerilime bağlı kopma olmaması için yön medialden laterale doğru olmalıdır.[62,104,147] Tümörün sinirlerden kanal içerisindeki disseksiyonu tamamlandıktan sonra, sisternal parçanın diseksiyonuna başlanır. Medialde tümör beyin sapından sıyrılarak; FS ve VKS'in kök giriş zonları bulunur ve FS stimülatör ile doğrulanır.[144]



Şekil 13: Retrosigmoid yaklaşım ile vestibüler schwannoma rezeksiyonuna ait intraoperatif görüntüler (sol). A) Hasta supin pozisyonda, baş çivili başlık ile sabitlenmiş, hafif fleksiyonda ve lezyonun karşı tarafına dönük. B) Retrosigmoid suboksipital kraniotomide yol gösterici anatomik belirteçler (kadavra diseksiyonu-sol). LS: Lambdoid sütür, MÇ: Mastoid çentik, OMS: Oksipitomastoid sütür, PMS: Parietomastoid sütür, Yıldız: Asterion C) Serebellumun superomedial retraksiyonu ile tümör ortaya konuyor. S: Serebellum, T: Tümör D) İnternal akustik kanal posterior duvarı açıldıktan sonra, rezeksiyonunun ilerleyen aşamalarında tümör (T) ve tümör tarafından anteriora itilmiş olan fasial sinir (VII) ilişkisi. E) Tümör çıkartıldıktan sonra rezeksiyon kavitesinin görünümü (serebellopontin sisterna). VI: Abdusens siniri, VII: Fasial sinir, VIII: Vestibulokohlear sinir.

Retrosigmoid yaklaşımda, mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri arter ve venlerin kaybıdır. Serebellar arterler tümöre yapışık ya da tümör tarafından itilmiş olabilir. Örnegin, sisterna içerisinde FS ve VKS'in altında seyreden AİSA genellikle tümör tarafından inferiora itilir. AİSA, FS ve VKS'in üzerinde seyrettiği vakalarda tümör tarafından anteriora, sinirlerin arasından geçmesi durumunda ise ileriye doğru itilir.[62] Bu nedenle, tümörün üzerinde seyreden ya da tümör tarafından gerilmiş ve itilmiş her arter dikkatle kapsülden sıyrılmalıdır. Özellikle, AİSA'in VKS ile İAK'a giren dalı 'labirintin arter' mutlaka korunmalıdır. Sakrifiye edilecek ven sayısı da minimum olmalıdır. Superior petrozal venin kesilmesinin herhangi bir klinik sorun yaratmadığını bildiren çalışmalar olsa da[148], bu venin obliterasyonuna bağlı işitme kaybı, serebellum ve beyin sapında fatal hemorajik enfarkt ve ödem gibi nadir ve ciddi komplikasyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır.[149]

Tümör tüm çevre nöral ve vasküler yapılardan tamamen disseke edilerek çıkarıldıktan sonra yapılan kanama kontrolünü takiben irrigasyon ile cerrahi saha kan ve kemik tozlarından temizlenir **Şekil 10E)**. Dura, BOS kaçağını önlemek amacı ile su geçirmez şekilde dikilir. Kranioplasti sonrası sırası ile kas, galea, cilt ve ciltaltı dokular sütüre edilerek operasyona son verilir.

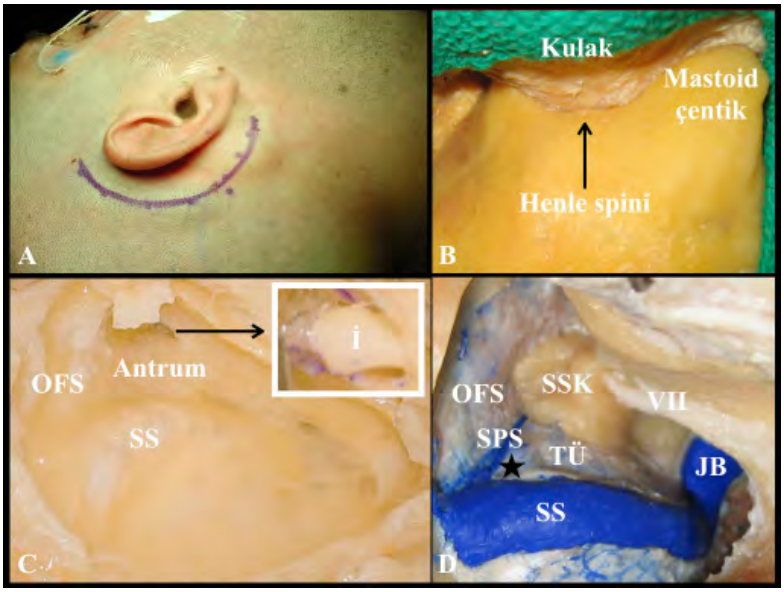
- **Translabirintin yaklaşım**

Translabirintin yaklaşımda, İAK ve serebellopontin köşeye mastoidektomi ve labirintektomi yapılarak ulaşılır.[149] Ayrıca superior, inferior ve lateralindeki kemiklerinde kaldırılması ile İAK'ın çevresi 270 derece ortaya konmuş olur.[103,143] Sigmoid sinüs, superior petrozal sinüs, juguler bulb ve labirint arasında serebellopontin köşe ile yüzleşen dura 'Trautman üçgeni' olarak adlandırılır[149] **(Şekil 14D)**. Translabirintin yaklaşımda kemik yapı, Trautman üçgeni ve İAK'da tümörün lateralinde seyreden kranial sinirleri ortaya koymak amacı ile uzaklaştırılır.[149]

Hasta supin pozisyonda, baş lezyonun karşı tarafına dönük ve zigomatik ark yere paralel olacak şekilde opere edilir. İnsizyonun planlanması ile; transvers sinüs, sigmoid sinus ve tümör lokalizasyonu için yön gösterici olması açısından nöronavigasyon kullanılabilir ancak bu durumda ekipmanın yerleştirilmesi için hasta çivili başlığa alınmalıdır.[103] Cerrahi sırasında somatosensoriel uyarılmış potansiyeller, motor uyarılmış potansiyeller ve FS monitorizasyonu uygulanır.[150]

Postaurikuler kıvrımın yaklaşık 2 cm arkasına; mastoid uç, sigmoid sinüs, sigmoid-transvers sinüs bileşkesi ve orta kranial fossa durasını ortaya koyacak şekilde, pinnanın üzerinden başlayıp mastoid ucun altına kadar uzanan C şeklinde cilt insizyonu yapılır[103,149] **(Şekil 14A)**. Cilt flebi dış kulak yolunun arka sınırı görülene kadar öne doğru devrilir. Öncelikle cerrahi sonunda kullanılmak üzere temporal adaleden büyük bir fasial graft alınır. Mastoid üzerindeki fasya, yumuşak dokular ve periost, tercihen koter kullanılmadan, bistüri ile yapılan T insizyonu takiben kaldırılarak retrakte edilir.[150] Emissar venlerin etrafındaki periost kalıntıları kemikten iyice temizlenir ve venlerin üzeri kemik mumu ile kapatılır.[149,150] Bu aşamada cerrahi sahanın sınırlarını aşağıda mastoid tip, arkada sigmoid sinüs ve önde Henle spini oluşturmaktadır **(Şekil 14B)**. Drillemeye yüzeyin yaklaşık 15 mm derininde yer alan ve mastoid antrumu çevreleyen kemik kısım için yol gösterici olan Henle spininin hemen arkasından başlanır.[150] Dış kulak yolu boyunca kortikal kemik drillendikten sonra temporal çizgi boyunca dril ile horizontal bir insizyon yapılır. Bu iki insizyonun bileşkesi mastoid antrumu üzerinde yer almaktadır.[151] Mastoidektomide klasik olarak tegmen, sigmoid sinüs ve dış kulak yolunun arka sınır skeletonize edilir.[80,103] Derin yapıların görüşünün azalmaması için antruma girmeden önce mastoid kemikte genişçe bir kortikal alan drillenmiş olmalıdır.[100] Mastoid antrum ortaya konduktan sonra inkus ve lateral semisirküler kanal bulunur ki bu da temporal kemik disseksiyonuna başlamak için anahtardır[152] **(Şekil 14C, D)**. Sigmoid sinüs durası üzerinde geriye kalan kemik yapı elmas dril ucu ile drillenir. Orta fossa durasını ortaya koymak için tegmen ve superior petrozal sinüs üzerindeki petröz çıkıntı yeterince inceltildikten sonra rongeur ile alınır. Mastoidektomi sınırları boyunca yeterli kemik dokunun alınmış olması çok önemlidir. Örneğin, sigmoid sinüsün kolaylıkla retrakte edilebilmesi için sinüs durasının arkasındaki 1-2 cm'lik kemiğin alınması gereklidir. Ayrıca, superiorda orta fossa durası üzerinde kemik doku kalmamalı, dış kulak yolunun posteriorunda da yaklaşık 1 mm kalınlığında kemik doku kalacak şekilde drilleme yapılmalıdır[102,150] **(Şekil 14D)**.

Tam mastoidektomi uygulandıktan sonra labirint seviyesine kadar orta fossa durası, sinodural açı, sigmoid sinüs ve posterior fossa durası üzerindeki tüm kemik doku alınmış ve bu yapılar ortaya konmuş olur[96] **(Şekil 14D)**. İAK'a ulaşmak için labirent skeletonize edildikten ve juguler fossa ortaya konduktan sonra elmas dril ucu ile horizontal kanaldan başlayarak her üç semisirküler kanal drillenerek alınır ve total labirintektomi yapılır.[96] Superior semisirküler kanalın drillenmesi sırasında subarkuat arterin açılması ile bu bölgeden kanama olabilir.[151] Superior yüzü skeletonize edilen juguler bulb bu yaklaşımın alt sınırını; temporal dura, superior petrozal sinüs ve tentorium ise üst sınırını oluşturur **(Şekil 14D)**. FS'in mastoid (vertikal) segmenti, sinirin üzerinde sadece ince bir kemik tabaka kalacak şekilde stilomastoid foramene doğru elmas dril ucu ile skeletonize edilir.[152] Kanalın fundusunda FS'in bulunabilmesi için İAK'ın üzerindeki kemiğin alınması ve vertikal krestin ortaya konması önemlidir.[150] İAK'ın inferiorunda, medial belirteç olarak kohlear akuadaktın ortaya konması ve bunu takiben boşalan BOS, medial yönde yeterli kemik drillemesinin yapıldığının bir göstergesidir.[150] Çoğu VS'nın köken aldığı superior vestibüler siniri lokalize edebilmek için falsiform krest ortaya konmalıdır. Superior vestibüler sinir kesilebilir ve bu durum sadece geçici vertigo gibi minimal bir morbidite ile sonuçlanır.[143]

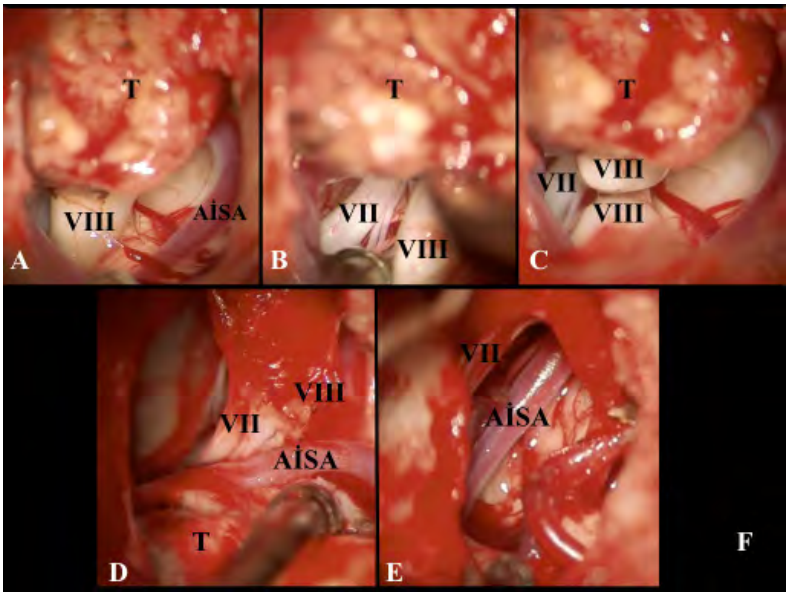


Şekil 14: Translabirintin yaklaşıma ait intraoperatif ve kadaverik görüntüler (sağ). A) Postauriküler kıvrımın yaklaşık 2 cm arkasına; mastoid uç, sigmoid sinüs, sigmoid-transvers sinüs bileşkesi ve orta kranial fossa durasını ortaya koyacak şekilde, pinnanın üzerinden başlayıp mastoid ucun altına kadar uzanan C şeklinde cilt insizyonunun sınırları (intraoperatif). B) Kadavra diseksiyonunda, dış kulak yolunun arka sınırı görülene kadar cilt flebi öne devrildikten sonra, drillemeye başlamadan önce mastoid antrum için anatomik belirteç olarak kullanılan Henle spini. C) Kadavra diseksiyonunda, mastoid antrum ortaya konduktan sonra bulunan inkus (sağ üst köşe). İ: İnkus, OFS: Orta fossa durası, SS: Sigmoid sinus. D) Kadavra diseksiyonunda, tam mastoidektomi uygulandıktan sonra labirint seviyesine kadar ortaya konmuş olan yapılar. JB: Juguler bulb, OFD: Orta fossa durası, SPS: Superior petrozal sinüs, SS: Sigmoid sinüs, SSK: Semisirküler kanallar, TÜ: Trautman üçgeni, VII: Fasial sinir, Yıldız: Sinodural açı.

İAK'ın ortası hizasında posterior fossa durası açılır. İnsizyon porus akustikus seviyesinde superior ve inferiora doğru genişletilir.[96] Özellikle büyük tümörlerde, FS'in nadir posterolateral lokalizasyonda olması ihtimaline karşı önce dura üzerinden sitümulasyon yapılması önerilir.[150] Herhangi bir FS aktivitesi olmaması durumunda dura güvenle açılabilir demektir. Dura açılışı esnasında tümör üzerindeki damarların ve posteriorda hemen dura altında yerleşik petrozal venlerin de hasarlanmamasına dikkat edilmelidir.[96] Kanal içerisinde tümörün bir kısmı FS'den disseke edilebilir ancak bu kısım genellikle rezeksiyonun sonuna bırakılmalıdır.[150] Rezeksiyona tümörün sisternal parçası ile başlanmalı, tümörü tam olarak görebilmek için öncelikle genel bir disseksiyon yapılmalı ve mobilitesini arttırmak amacı ile öncelikle iç kısmı boşaltılmalıdır.[150] Böylece kitle kısmen beyin sapından disseke edilebilir ve kranial sinirler medialde görülebilir **(Şekil 15A, Şekil 15B)**.

Diseksiyonun ilk aşamasında tümörün lateral sınırındaki araknoidi korumak önemlidir. Bu araknoidin tümör kapsülünden uzaklaştırılması ile çevre dokulardan tümör kapsülünün sıyrılması için uygun plan elde edilmiş olur.[150] Serebellar hemisfer üzerindeki araknoidin korunması petrozal venlerin de korunmasına yardımcı olur. Serebellum uzaklaştırıldıkça tümör ile arasına yerleştirilen kotonoidler ile plan korunmalı; disseke edilen araknoidin tekrar tümör yüzeyine yapışması engellenmelidir. Amaç tümör etrafında çevresel bir disseksiyon sağlamaktır.[151] Tümörün içini boşaltmak için öncelikle yüzeyi koagüle edilir ve sonrasında makas ile kesilir. Sonrasında merkezine ulaşılarak kitle, hipofiz rongeurları ya da ultrasonik aspirator yardımı ile dekomprese edilir.

Translabirintin yaklaşımda işitme zaten sakrifiye edildiğinden; VKS beyin sapında bulunup, koagule edilerek kesilebilir.[143] Öncesinde sitümulator ile kesilecek sinirin FS olmadığından emin olunmalıdır. VKS'in kesilmesi ile kitlenin beyin sapından disseksiyonu ve dolayısı ile de internal dekompresyonu kolaylaşmış olur[143] **(Şekil 15C,D)**. Tümör medialden laterale doğru disseke edilerek FS'den sıyrılır.[149] Bu şekilde tekrarlayan disseksiyon ve internal dekompresyon işlemlerinden sonra kalan küçük tümör parçası da makas ile kesilerek alınır.[151] Sonuçta tümörün sadece fundus seviyesinde ve kesilmiş olan superior vestibüler sinirin derininde yer alan FS'e yapışık kısmı kalır[150] **(Şekil 15B)**. Araknoid bıçakları ile tümör FS'den keskin disseksiyon ile sıyrılır. Bu aşamada, künt disseksiyon FS üzerinde gerilim ve çekilmelere neden olacağı için önerilmez.



Şekil 15: Translabirintim yaklaşım ile vestibüler schwannoma rezeksiyonuna ait intraoperatif görüntüler (sol). A) Sisternal parçası dekomprese edildikten sonra tümörün (T) köken aldığı vestibulokohlear sinir (VIII) ve inferiora itilmiş olan anterior inferior serebellar arter (AİSA) ile ilişkisi. B) Köken aldığı vestibulokohlear sinir (VIII) ekarte edildikten sonra tümörün (T) anteriora itilmiş olan fasial sinir (VII) ile ilişkisi. C) Sisternal parçası dekomprese edildikten ve köken aldığı vestibulokohlear sinir (VIII) kesildikten sonra tümörün (T) fasial sinir (VII) ile ilişkisi. D) İnternal akustik kanal içerisinde tümörün (T) fasial sinir (VII), kesilmiş olan vestibulokohlear sinir (VIII) ve anterior inferior serebellar arter (AİSA) ile ilişkisi. E) Tümör çıkartıldıktan sonra rezeksiyon kavitesinin görünümü. AİSA: Anterior inferior serebellar arter, VII: Fasial sinir.

Çok büyük tümörlerde normal anatomi bozulmuş olabilir. Bu nedenle öncelikle tümörün alt polünü; buradan da aşağıdan yukarıya doğru, sırası ile glossofarengeal, vagal ve aksesuar sinirleri bulmak önemlidir. Foramen Luschka seviyesinde, FS ve VKS'in hemen ventralinde yer aldığı flokulus ile koroid pleksus saptanabilir[143] **(Şekil 1)**.

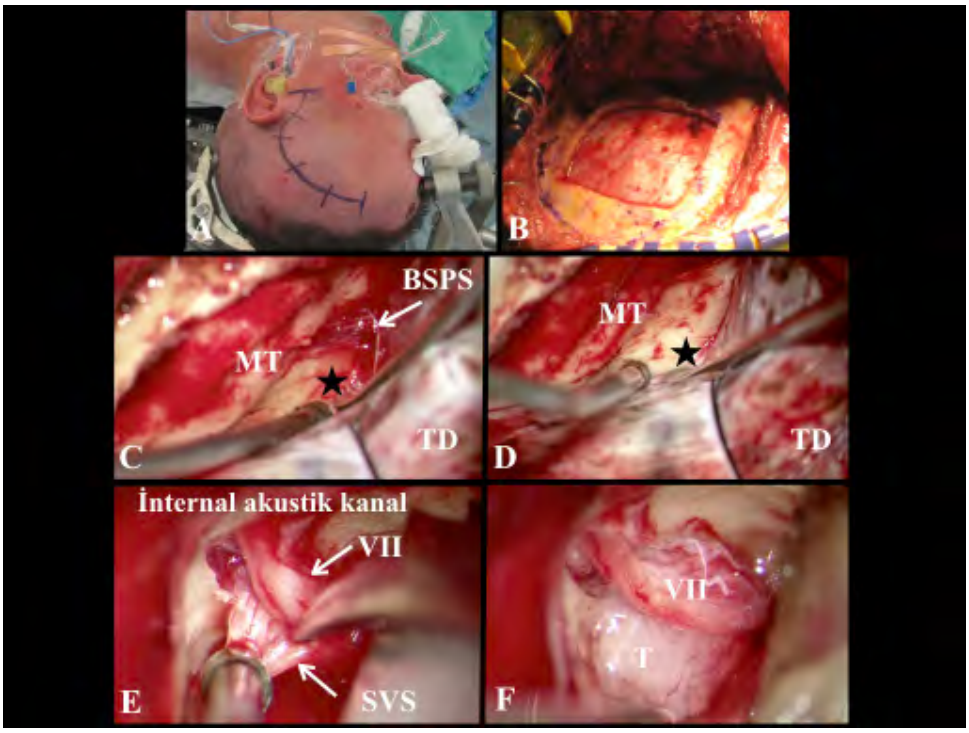
Translabirintin yaklaşımın en sık komplikasyonlarından biri olan BOS kaçağını önlemek için kapanış kısmına özen gösterilmelidir. Burada en önemli manevralardan biri fasial reses açılarak inkusun alınmasını takiben, tensor timpani kası kesilerek ortaya konan östaki borusu orifisinin kas ile doldurulup tıkanmasıdır.[150] Batın bölgesinden alınan büyük yağ greftleri ile mastoid defekt doldurulur. Fasia

grefti mastoid antrum, FS'in mastoid ve timpanik segmentleri, fasial resesin tüm hava hücreleri ve zigomatik oluğu örtecek biçimde serilir. Bu aşamada sentetik yağ tabakaları ve fasial greft arasında BOS kaçağını önlemek amacı ile doku yapıştırıcıları kullanılabilir. Periost, kas ve cilt dokuları katlar halinde kapatılır. Cilt genellikle aralıksız sütüre edilerek operasyona son verilir.[151]

• Orta fossa yaklaşımı

Hasta supin pozisyonda, çivili başlık ile sabitlenen baş lezyonun karşı tarafına dönük ve yere parallel olarak operasyona alınır.[96,143] Steril saha temizliği ve örtümünü takiben cerrahın tercihine bağlı olarak düz vertikal**,** kulak önünden başlayan ters soru işareti veya geniş ve tabanı posteriorda U ya da S şeklindeki insizyonlardan biri kullanılabilir[80,96,143] **(Şekil 16A)**. Cilt flebi kaldırıldıktan sonra, ameliyatın sonunda kullanılmak üzere temporal fasiadan yaklaşık 5x8 cm boyutlarında greft alınır. Temporal adale anteroinferiora doğru devrilirken zigomanın kökü belirlenir ve burası orta kranial fossa tabanını için belirteç olarak kullanılır. Zigomanın temporal kökünü ortalayacak ya da kabaca 2/3'ü dış kulak yolunun anteriorunda, 1/3'ü posteriorunda ve mümkün olduğunca inferior yerleşimli olacak şekilde 4x4 cm'lik kraniotomi yapılarak kemik flep kaldırılır[80,96,143,153] **(Şekil 16B)**. Kraniotominin inferior kenarı yeterince aşağıya inmemiş ise kemik dış kulak yoluna kadar drillenir.[80,143] Kemik flebin kaldırılmasından sonra duranın kemikten disseksiyonu başlar. Bu disseksiyon büyük superfısyal petrozal sinir ve genikulat ganglionu hasarlamamak amacı ile posteriordan anteriora ve lateralden mediale doğru yapılmalıdır **(Şekil 16C)**. Mastoid tegmen üzerinde başlayıp mediale doğru ilerleyen disseksiyon ile petröz çıkıntıya ulaşılır ve superior petrozal sinüs, petröz çıkıntıdan disseke edilir **(Şekil 16D)**. Diseksiyon anteriorda superior semisirküler kanalın üzerinde yer alan arkuat eminense kadar devam eder. Bu disseksiyonun ön sınırını lateralde foramen spinozum ve medialde genikulat ganglion oluşturur.[80,96,143,153] Diseksiyon sırasında fasial hiatustan çıkan büyük superfisyal petrozal sinir belirlenir. Büyük superfisyal petrozal sinir ve arkuat eminens/superior semisirküler kanal, İAK'ın belirlenmesi için en önemli yol göstericilerdir. İAK'ın planı, arkuat eminens/superior semisirküler kanal ve büyük superfisyal petrozal sinirden çizilen çizgilerin kesişimi ile oluşan açı ikiye bölünerek tahmin edilebilir.[80,96] Petröz çıkıntı boyunca drilleme yapmak, İAK'ın güvenle bulunmasına yardımcı olur.[80] Superior semisirküler kanallar her zaman petröz çıkıntıya diktir. Bu nedenle, arkuat eminens üzerindeki drilleme petröz çıkıntıya parallel olmalıdır. Mastoid tegmenin drillenmesi ile superior semisirküler kanal ortaya konmaya başlar. Daha sonra petröz çıkıntının anteromedialinin drillenmesi ile de İAK'a ulaşılır. Bu drilleme sırasında, FS labirintin segmentinin 1-2 mm anteriorunda yer alan kohlea ve posteriorda yer alan labirint korunmalıdır.[80,153] İAK durası medialde ortaya konduktan sonra drilleme laterale doğru devam eder. Burada superior semisirküler kanal, genikulat ganglion, vestibül ve kohleanın dura ile yakın komşuluk içinde olduğu unutulmamalıdır. Laterale doğru drilleme vertikal krest (Bill barı) bulununa kadar devam eder. İAK 270 derece skeletonize edildikten sonra, dura açılır. Kohlear sinir ve superiorundaki FS bulunarak stimülator ile doğrulanır ve vestibuler sinirler kesilir[143] **(Şekil 16E)**. FS tipik olarak tümör tarafından anterosuperiora, kohlear sinir ise anteroinferiora doğru komprese edilmiş olacaktır **(Şekil 16F)**. Superior vestibüler sinirden köken alan tümörler dura açılır açılmaz cerrahın karşısına çıkar. İnferior vestibuler sinirden köken alan tümörlerde ise, superior vestibüler sinir tümörün superiorunda görülür.[80,143] Disseke edilerek hacminin posterior kısımdan azaltılmaya başlaması ile kohlear sinir ve FS arasındaki tümör volümü de azaltılmış olur. Kohlear sinir üzerine mekanik stres oluşturmamak amacı ile FS ve kohlear sinir üzerinde diseksiyon medialden distale doğru olmalıdır. Tümör eksizyonu sırasında arterial yapılar da korunmalıdır. Medialde AİSA'e ait bir lup bulunabilir ve yaralanması durumunda kohleanın beslenmesi bozulacağından hasta da işitme kaybı gelişebilir.[143,154]

Tümörün eksizyonunu takiben yapılan kanama kontrolü ve İAK çevresindeki hava hücrelerinin kemik mumu ile kapatılmasından sonra, defekt temporal adale ve abdominal yağ grefti ile doldurulur. Ameliyatın başında alınan temporal fasya, orta fossa tabanı üzerine serilir. Kemik flep yerleştirildikten sonra kas, cilt altı ve cilt katlar halinde kapatılır.[80,143,154]



Şekil 16: Orta fossa yaklaşım ile vestibüler schwannoma rezeksiyonuna ait intraoperatif görüntüler (sol). A) Hasta supin pozisyonda, baş lezyonun karşı tarafına dönük ve yere parallel olarak çivili başlık ile sabitlenmiş. Kulak önünden başlayan ters soru işareti şeklindeki cilt insizyonu. B) 2/3'ü dış kulak yolunun anteriorunda, 1/3'ü posteriorunda ve mümkün olduğunca inferior yerleşimli olacak şekilde yapılan kraniotomiyi takiben duranın görünümü. C) Duranın kemikten diseksiyonu ile ortaya konan büyük superfisyal petrozal sinir (BSPS), mastoid tegmen (TM) ve arkuat eminensin (yıldız) görünümü. TD: Temporal dura. D) Duranın ilerleyen diseksiyonu ile ortaya konan petröz çıkıntı. TM: Mastoid tegmen, TD: Temporal dura. E) İnternal akustik kanal durası açıldıktan sonra kesilen superior vestibüler sinir (SVS) ve fasial sinir (VII) ile ilişkisi. F) Superior vestibüler sinir kesildikten sonra tümör (T) ile fasial sinir (VII) ilişkisi.

KAYNAKLAR

1. Phillips CD, Bubash LA. The facial nerve: Anatomy and common pathology. Semin Ultrasound, CT MRI 2002;23(3):202-217.
2. Carpenter MB. Core text of neuroanatomy, in Satterfield TS (eds): 4th ed. Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins; 1991.
3. Rhoton AL Jr, Kobayashi S, Hollinshead WS. Nervus intermedius. J Neurosurg 1968;29(6):609-618.
4. Wilson-Pauwels L. Cranial nerves. Shelton Conn (eds): 3rd ed. People's Medical Pub. House; 2010.
5. May M, M. Schaitkin BM. 1st ed. New York: Thieme; 2000.
6. Rhoton AL Jr. The cerebellopontine angle and posterior fossa cranial nerves by the retrosigmoid approach. Neurosurgery 2000;47(3 Suppl):93-129.
7. Bernardo A, Evins AL, Visca A, Stieg PE. The intracranial facial nerve as seen through different surgical windows. Neurosurgery 2013;72(2 Suppl Operative): 194-207.
8. Bergström B. Morphology of the vestibular nerve: I. Anatomical studies of the vestibular nerve in man. Acta Otolaryngol 1973;76(2):162-172.
9. Kolagi S, Herur A, Ugale M, Manjula R, Mutalik A. Suboccipital retrosigmoid surgical approach for internal auditory canal-a morphometric anatomical study on dry human temporal bones. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2010;62(4):372-375.
10. Kim HS, Kim DI, Chung IH, Lee WS, Kim KY. Topographical relationship of the facial and vestibulocochlear nerves in the subarachnoid space and internal auditory canal. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19(6):1155-61.
11. Myckatyn TM, Mackinnon SE. A review of facial nerve anatomy. Semin Plast Surg 2004;18(1):5-12.
12. Ho ML, Juliano A, Eisenberg RL, Moonis G. Anatomy and pathology of the facial nerve. AJR Am J Roentgenol 2015;204(6):612-619.
13. Fisch U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve: Pathologic findings in Bell's palsy. Arch Otolaryngol 1972;95(4):335-341.
14. Osawa S, Rhoton AL Jr, Seker A, Shimizu S, Fujii K, Kassam AB. Microsurgical and endoscopic anatomy of the vidian canal. Neurosurgery 2009; 64(5 Suppl 2):385-412.

15. Proctor B, Nager GT. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1982;97:33-44.
16. Brazis P, Masdeu J, Biller J. Localization in clinical neurology. 6th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer Health; 2011.
17. Grimm SA, Chamberlain MC. Brainstem Glioma: a review. Curr Neurol Neurosci Rep 2013;13(5):346.
18. Jallo GI, Biser-Rohrbaugh A, Freed D. Brainstem gliomas. Child's Nerv Syst 2004;20(3):143-153.
19. Párraga RG, Possatti LL, Alves RV, Ribas GC, Türe U, de Oliveira E. Microsurgical anatomy and internal architecture of the brainstem in 3D images: surgical considerations. J Neurosurg 2016;124(5):1377-1395.
20. Giliberto G, Lanzino DJ, Diehn FE, Factor D, Flemming KD, Lanzino G. Brainstem cavernous malformations: anatomical, clinical, and surgical considerations. Neurosurg Focus. 2010;29(3):E9.
21. Porter R, Detwiler P, Spetzler R. Surgical approaches to the brain stem. Operative Techniques in Neurosurgery 2000;3(2):114-123.
22. Quiñones-Hinojosa A, Chang EF, Lawton MT. The extended retrosigmoid approach: an alternative to radical cranial base approaches for posterior fossa lesions. Neurosurgery. 2006;58(4 Suppl 2):208-214.
23. Bricolo A. Surgical management of intrinsic brain stem gliomas. Operative Techniques in Neurosurgery 2000;3(2):137-154.
24. Recalde RJ, Figueiredo EG, de Oliveira E. Microsurgical anatomy of the safe entry zones on the anterolateral brainstem related to surgical approaches to cavernous malformations. Neurosurgery 2008;62(3 Suppl 1):9-17.
25. Mussi AC, Rhoton AL Jr. Telovelar approach to the fourth ventricle: microsurgical anatomy. J Neurosurg 2000;92(5):812-823.
26. Nemet AY, Vinker S. Considerations and complications after Bells' palsy. J Clin Neurosci 2015;22(12):1949-1953.
27. Kyoshima K, Kobayashi S, Gibo H, Kuroyanagi T. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. J Neurosurg 1993;78(6):987-993.
28. Veillon F, Taboada LR, Eid MA, Riehm S, Debry C, Schultz P, Charpiot A. Pathology of the facial nerve. Neuroimaging Clin N Am 2008;18(2):309-320.
29. Raghavan P, Mukherjee S, Phillips CD. Imaging of the facial nerve. Neuroimaging Clin North Am 2009;19(3):407-425.
30. McRackan TR, Wilkinson EP, Rivas A. Primary tumors of the facial nerve. Otolaryngol Clin North Am 2015;48(3):491-500.
31. Latack JT, Gabrielsen TO, Knake JE, Kemink JL, Graham MD, Gebarski SS, Yang PJ. Facial nerve neuromas: radiologic evaluation. Radiology 1983;149(3):731-739.
32. Xu F, Pan S, Bambakidis NC. Intracranial facial nerve schwannomas: current management and review of literature. World Neurosurg 2017;100:444-449.
33. Minovi A, Vosschulte R, Hofmann E, Draf W, Bockmühl U. Facial nerve neuroma: surgical concept and functional results. Skull Base 2004;14(04):195-200.
34. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. J Neurosurg 2005;102(Suppl):195-199.
35. Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, Yoshimoto M, Mori Y, Yoshida J. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10-year follow up. J Neurosurg 2005;102(1):10-16.
36. McMonagle B, Al-Sanosi A, Croxson G, Fagan P. Facial schwannoma: results of a large case series and review. J Laryngol Otol 2008;122(11):1139.
37. Ross L, Drazin D, Eboli P, Lekovic GP. Atypical tumors of the facial nerve: case series and review of the literature. Neurosurg Focus 2013;34(3):E2.
38. Künzel J, Zenk J, Koch M, Hornung J, Iro H. Paraganglioma of the facial nerve, a rare differential diagnosis for facial nerve paralysis: case report and review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;269(2):693-698.
39. Dutcher PO Jr, Brackmann DE. Glomus tumor of the facial canal: a case report. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1986;112(9):986-987.
40. Liu Y, Han J, Zhou X, Gao K, Luan D, Xie F, Wang X, Zong G, Ding L. Surgical management of facial paralysis resulting from temporal bone fractures. Acta Otolaryngol 2014;134(6):656-660.
41. Ghorayeb BY, Yeakley JW, Hall JW 3rd, Jones BE. Unusual complications of temporal bone fractures. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987;113(7):749-753.
42. Diaz RC, Cervenka B, Brodie HA. Treatment of temporal bone fractures. J Neurol Surg B Skull Base 2016;77(05):419-429.
43. Cannon CR, Jahrsdoerfer RA. Temporal bone fractures: Review of 90 cases. Arch Otolaryngol 1983;109(5):285-288.
44. Aguilar EA 3rd, Yeakley JW, Ghorayeb BY, Hauser M, Cabrera J, Jahrsdoerfer RA. High resolution CT scan of temporal bone fractures: Association of facial nerve paralysis with temporal bone fractures. Head Neck Surg 1987;9(3):162-166.
45. Jäger L, Reiser M. CT and MR imaging of the normal and pathologic conditions of the facial nerve. Eur J Radiol 2001;40(2):133-146.
46. Hato N, Nota J, Hakuba N, Gyo K, Yanagihara N. Facial nerve decompression surgery in patients with temporal bone trauma: analysis of 66 cases. J Trauma2011;71(6):1789-1792.
47. May M. Total facial nerve exploration: transmastoid, extralabyrinthine, and subtemporal indications and results. Laryngoscope 1979;89(6):906-917.
48. Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. J Neurosurg 1977;47(3):321-328.
49. Dou NN, Zhong J, Zhou QM, Zhu J, Wang YN, Xia L, Yang XS, Ying TT, Zheng XS, Li ST. The mechanism of hemifacial spasm: a new understanding of the offending artery. Neurol Res 2015;37(2):184-188.
50. Samii M, Günther T, Iaconetta G, Muehling M, Vorkapic P, Samii A. Microvascular decompression to treat hemifacial spasm: long-term results for a consecutive series of 143 patients. Neurosurgery 2002;50(4):712-719.
51. Chang WS, Kim HY, Chung SS, Chang JW. Microneurovascular decompression in patients with hemifacial spasm caused by vascular compression of facial nerve at cisternal portion. Acta Neurochir 2010;152(12):2105-2111.
52. Ryu H, Yamamoto S, Sugiyama K, Uemura K, Miyamoto T. Hemifacial spasm caused by vascular compression of the distal portion of the facial nerve. J Neurosurg 1998;88(3):605-609.
53. Han IB, Chang JH, Chang JW, Huh R, Chung SS. Unusual causes and presentations of hemifacial spasm. Neurosurgery 2009;65(1):130-137.
54. Jo KW, Kong DS, Park K. Microvascular decompression for hemifacial spasm: long-term outcome and prognostic factors, with emphasis on delayed cure. Neurosurg Rev. 2012;36(2):297-302.
55. Tan EK, Chan LL. Young onset hemifacial spasm. Acta Neurol Scand 2006;114(1):59-62.
56. Maurice-Williams RS. Tic convulsif: the association of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. Postgrad Med Jo 1973;49(576):742-745.
57. Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Shields PT, Larkins MV, Jho HD. Microvascular decompression for hemifacial spasm. J Neurosurg 1995;82(2):201-210.
58. Loeser JD, Chen J. Hemifacial spasm. Neurosurgery 1983;13(2):141-146.

59. Williams, Warwick, Dyson, Bannister: Gray's Anatomy 38. edition, Churchill Livingstone, 1989.
60. Brandt T, Glasauer S, Stephan T, Bense S, Yousry TA, Deutschländer A, Dieterich M. Visual-vestibular and visuovisual cortical interaction: new insights from fMRI and pet. Ann N Y Acad Sci 2002;956(1):230-241.
61. Zwergal A, Buttner-Ennever J, Brandt T, Strupp M. An ipsilateral vestibulothalamic tract adjacent to the medial lemniscus in humans. Brain 2008;131(11):2928-2935.
62. Rhoton AL Jr, Tedeschi H. Microsurgical anatomy of acoustic neuroma. Neurosurg Clin N Am 2008;19(2):145-174.
63. Nager GT. Origins and relations of the internal auditory artery and the subarcuate artery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1954;63(1):51-61.
64. Terasaka S, Sawamura Y, Fukushima T. Topography of the vestibulocochlear nerve. Neurosurgery 2000;47(1):162-168.
65. Silverstein H, Norrell H. Retrolabyrinthine vestibular neurectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 1982;90(6):778-782.
66. Silverstein H. cochlear and vestibular gross and histologic anatomy (as seen from postauricular approach). Otolaryngol Head Neck Surg 1984;92(2):207-211.
67. Schefter RP, Harner SG. Histologic study of the vestibulocochlear nerve. Ann Otol Rhinol Laryngol 1986;95(2):146-150.
68. Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, Jackler RK. The prevalence of "incidental" acoustic neuroma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131(3):241.
69. Berkowitz O, Iyer AK, Kano H, Talbott EO, Lunsford LD. Epidemiology and environmental risk factors associated with vestibular schwannoma. World Neurosurg 2015;84(6):1674-1680.
70. Preston-Martin S, Thomas D, Wright W, Henderson B. Noise trauma in the aetiology of acoustic neuromas in men in Los Angeles County, 1978-1985. Br J Cancer 1989;59(5):783-786.
71. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, Thomsen J. The natural history of vestibular schwannoma. Otol Neurotol 2006;27(4):547-552.
72. Slattery WH 3rd, Fisher LM, Iqbal Z, Oppenhiemer M. Vestibular Schwannoma Growth Rates in Neurofibromatosis Type 2 Natural History Consortium Subjects. Otol Neurotol 2004;25(5):811-817.
73. Swartz JD. Pathology of the vestibulocochlear nerve. Neuroimaging Clin N Am 2008;18(2):321-346.
74. Stangerup SE, Tos M, Thomsen J, Caye-Thomasen P. True incidence of vestibular schwannoma? Neurosurgery 2010;67(5):1335-1340.
75. Schmidt RF, Boghani Z, Choudhry OJ, Eloy JA, Jyung RW, Liu JK. Incidental vestibular schwannomas: a review of prevalence, growth rate, and management challenges. Neurosurg Focus 2012;33(3):E4.
76. Selesnick SH, Deora M, Drotman MB, Heier LA. Incidental discovery of acoustic neuromas. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120(6):815-818.
77. Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP. Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm. Laryngoscope 2005;115(3):450-454.
78. De Foer B, Kenis C, Van Melkebeke D, Vercruysse JP, Somers T, Pouillon M, Offeciers E, Casselman JW. Pathology of the vestibulocochlear nerve. Eur J Radiol 2010;74(2):349-358.
79. Yiping Li, Kutluay Uluç, Başkaya MK. Surgical management of cerebellopontine angle meningiomas. Current management of CNS meningiomas, in Veeravagu A, Chang SD (eds). Nova Publishers, USA, 2015.
80. Frisch CD, Eckel LJ, Lane JI, Neff BA. Intralabyrinthine schwannomas Otolaryngol Clin North Am 2015;48(3):423-441.
81. Bennett M, Haynes DS. Surgical approaches and complications in the removal of vestibular schwannomas. Neurosurg Clin N Am 2008;19(2):331-343.
82. Chandrasekhar SS, Brackmann DE, Devgan KK. Utility of auditory brainstem audiometry in diagnosis of acoustic neuromas. Am J Otol. 1995;16:63-67.
83. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. Neurosurgery 1997;40(1):1-10.
84. Selesnick SH, Jackler RK, Pitts LW. The changing clinical presentation of acoustic tumors in the MRI era. Laryngoscope 1993;103(4):431-436.
85. Babu R, Sharma R, Bagley JH, Hatef J, Friedman AH, Adamson C. Vestibular schwannomas in the modern era: epidemiology, treatment trends, and disparities in management. J Neurosurg 2013;119(1):121-130.
86. Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E, Yamaura A. Conservative management, gamma-knife radiosurgery, and microsurgery for acoustic neurinomas: a systematic review of outcome and risk of three therapeutic options. Neurol Res 2003;25(7):682-690.
87. Nikolopoulos TP, Fortnum H, O'Donoghue G, Baguley D. Acoustic neuroma growth. Otol Neurotol 2010;31(3):478-485.
88. Yoshimoto Y. Systematic review of the natural history of vestibular schwannoma. J Neurosurg 2005;103(1):59-63.
89. Flint D, Fagan P, Panarese A. Conservative management of sporadic unilateral acoustic neuromas. J Laryngol Otol 2005;119(06).
90. Myrseth E, Moller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life. Neurosurgery 2006;59(1):67-76.
91. Hajioff D, Raut VV, Walsh RM, Bath AP, Bance ML, Guha A, Tator CH, Rutka JA. Conservative management of vestibular schwannomas: third review of a 10-year prospective study. Clin Otolaryngol 2008;33(3):255-259.
92. Breivik C, Varughese J, Wentzel-Larsen T, Vassbotn F, Lund-Johansen M. Conservative management of vestibular schwannoma—a prospective cohort study. Neurosurgery 2012;70(5):1072-1080.
93. Bakkouri WE, Kania RE, Guichard JP, Lot G, Herman P, Huy PT. Conservative management of 386 cases of unilateral vestibular schwannoma: tumor growth and consequences for treatment. J Neurosurg 2009;110(4):662-669.
94. Martin TP, Senthil L, Chavda SV, Walsh R, Irving RM. A Protocol for the conservative management of vestibular schwannomas. Otol Neurotol 2009;30(3):381-385.
95. House JW. Facial nerve grading systems. Laryngoscope 1983;93(8):1056-1069.
96. Gardner G, Robertson JH. Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1988;97(1):55-66.
97. Sweeney AD, Carlson ML, Ehtesham M, Thompson RC, Haynes DS. Surgical approaches for vestibular schwannoma. Curr Otorhinolaryngol Rep 2014;2(4):256-264.
98. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Rutkowski MJ, Fang S, Cheung SW, Parsa AT. Beyond audiofacial morbidity after vestibular schwannoma surgery. J Neurosurg 2011;114(2):367-374.
99. Cıkla U, Kujoth GC, Başkaya MK. A stepwise illustration of the retrosigmoid approach for resection of a cerebellopontine meningioma. Neurosurg Focus 2014:36(1 Suppl):1
100. Charabi S, Klinken L, Tos M, Thomsen J. Histopathology and growth pattern of cystic acoustic neuromas. Laryngoscope 1994;104(11):1348-1352.
101. Li Y, Ondoma S, Başkaya MK. Posterior Fossa Surgery, in Munnameni P, Wang M, Strayer A (eds). CRC Press/Taylor & Francis Group, USA.
102. Mamikoglu B, Wiet RJ, Esquivel CR. Translabyrinthine approach for the management of large and giant vestibular schwannomas. Otol Neurotol 2002;23(2):224-227.

103. Fayad NJ, De la Cruz A, Nelson RA. Temporal bone surgical dissection manual. 3rd ed. Los Angeles, California: House Ear Institute; 2006.
104. Haynes D, Bennett M. Surgical approaches and complications in the removal of vestibular schwannomas. Otolaryngol Clin North Am 2007;40(3):589-609.
105. Shelton C. Unilateral acoustic tumors: how often do they recur after translabyrinthine removal? Laryngoscope 1995;105(9):958-966.
106. Rabelo de Freitas M, Russo A, Sequino G, Piccirillo E, Sanna M. Analysis of hearing preservation and facial nerve function for patients undergoing vestibular schwannoma surgery: the middle cranial fossa approach versus the retrosigmoid approach – personal experience and literature review. Audiol Neurotol 2012;17(2):71-81.
107. Falcioni M, Fois P, Taibah A, Sanna M. Facial nerve function after vestibular schwannoma surgery. J Neurosurg 2011;115(4):820-826.
108. Sun M, Oh M, Safaee M, Kaur G, Parsa A. Neuroanatomical correlation of the House-Brackmann grading system in the microsurgical treatment of vestibular schwannoma. Neurosurg Focus 2012;33(3):E7.
109. Sampath P, Holliday MJ, Brem H, Niparko JK, Long DM. Facial nerve injury in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery: etiology and prevention. J Neurosurg 1997;87(1):60-66.
110. Buchman CA, Chen DA, Flannagan P, Wilberger JE, Maroon JC. The learning curve for acoustic tumor surgery. Laryngoscope 1996;106(11):1406-1411.
111. Harsha WJ, Backous DD. Counseling patients on surgical options for treating acoustic neuroma. Otolaryngol ClinNorth Am 2005;38(4):643-652.
112. Arts HA, Telian SA, El-Kashlan H, Thompson BG. Hearing preservation and facial nerve outcomes in vestibular schwannoma surgery: results using the middle cranial fossa approach. Otolo Neurotol 2006;27(2):234-241.
113. Oghalai JS, Buxbaum JL, Pitts LH, Jackler RK. The effect of age on acoustic neuroma surgery outcomes. Otol Neurotol 2003;24(3):473-477.
114. Colletti V, Fiorino F. Is the middle fossa approach the treatment of choice for intracanalicular vestibular schwannoma? Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132(3):459-466.
115. You YP, Zhang JX, Lu AL, Liu N. Vestibular schwannoma surgical treatment. CNS Neurosci Ther 2013;19(5):289-293.
116. Hoffman RA. Cerebrospinal fluid leak following acoustic neuroma removal. Laryngoscope 1994;104(1):40???58.
117. Selesnick SH, Liu JC, Jen A, Newman J. The incidence of cerebrospinal fluid leak after vestibular schwannoma surgery. Otol Neurotol 2004;25(3):387-393.
118. Selesnick S, Liu J, Jen A, Carew J. Management options for cerebrospinal fluid leak after vestibular schwannoma surgery and introduction of an innovative treatment. Otol Neurotol 2004;25(4):580-586.
119. Schaller B, Baumann A. Headache after removal of vestibular schwannoma via the retrosigmoid approach: a long-term follow-up-study. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128(3):387-395.
120. Milligan BD, Pollock BE, Foote RL, Link MJ. Long-term tumor control and cranial nerve outcomes following Gamma Knife surgery for larger-volume vestibular schwannomas. J Neurosurg 2012;116(3):598-604.
121. Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Maitz A, Voynov G, Lunsford LD. Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(1):225-230.
122. Hasegawa T, Fujitani S, Katsumata S, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J. stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: analysis of 317 patients followed more than 5 years. Neurosurgery 2005;57(2):257-265.
123. Park CK, Jung HW, Kim JE, Son YJ, Paek SH, Kim DG. Therapeutic strategy for large vestibular schwannomas. J Neurooncol 2006;77(2):167-171.
124. Pollock BE, Lunsford LD, Flickinger JC, Clyde BL, Kondziolka D. Vestibular schwannoma management. J Neurosurg 1998;89(6):944-948.
125. Van de Langenberg R, Hanssens PE, van Overbeeke JJ, Verheul JB, Nelemans PJ, de Bondt BJ, Stokroos RJ. Management of large vestibular schwannoma. Part I. Planned subtotal resection followed by Gamma Knife surgery: radiological and clinical aspects. J Neurosurg 2011;115(5):875-884.
126. Bloch D, Oghalai JS, Jackler RK, Osofsky M, Pitts LH. The fate of the tumor remnant after less-than-complete acoustic neuroma resection. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(1):104-112.
127. Kameyama S, Tanaka R, Kawaguchi T, Honda Y, Yamazaki H, Hasegawa A. Long-term follow-up of the residual intracanalicular tumours after subtotal removal of acoustic neurinomas. Acta Neurochir 1996;138(2):206-209.
128. Iwai Y, Yamanaka K, Ishiguro T. Surgery combined with radiosurgery of large acoustic neuromas. Surg Neurol 2003;59(4):283-289.
129. Yang S, Kim D, Chung H, Park S, Paek S, Jung H. Evaluation of tumour response after gamma knife radiosurgery for residual vestibular schwannomas based on MRI morphological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(4):431-436.
130. Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma): American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, INC. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113(3):179-180.
131. Carpentier DJ, Lynch N, Fisher A, Hughes D, Willatt D. MR imaged neurovascular relationships at the cerebellopontine angle. Clin Otolaryngol Allied Sci 1996;21(4):312-316.
132. Reisser C, Schuknecht HF. The anterior inferior cerebellar artery in the internal auditory canal. Laryngoscope 1991;101(7 Pt 1):761-766.
133. Kanzaki J, Ogawa K. Internal auditory canal vascular loops and sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol Suppl 1988;105(sup447):88-93.
134. Sirikci A, Bayazit Y, Ozer E, Ozkur A, Adaletli İ, Cüce MA, Bayram M. Magnetic resonance imaging based classification of anatomic relationship between the cochleovestibular nerve and anterior inferior cerebellar artery in patients with non-specific neuro-otologic symptoms. Surg Radiol Anat. 2005;27(6):531-535.
135. Gultekin S, Celik H, Akpek S, Oner Y, Gumus T, Tokgoz N. Vascular loops at the cerebellopontine angle: is there a correlation with tinnitus? AJNR Am J Neuroradiol 2008;29(9):1746-1749.
136. Jannetta PJ. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. Ann Surg 1980;192(4):518-525.
137. Chadha NK, Weiner GM. Vascular loops causing otological symptoms: a systematic review and meta-analysis. Clin Otolaryngol 2008;33(1):5-11.
138. Pirayesh Islamian A, Lütjens G, Krauss JK. Microvascular decompression of the eighth cranial nerve for unilateral pulsatile tinnitus. Clin Neurolog Neurosurg 2014;117:102 106.
139. Møller MB, Møller AR, Jannetta PJ, Jho HD. Vascular decompression surgery for severe tinnitus: selection criteria and results. Laryngoscope 1993;103(4):421-427.
140. Okamura T, Kurokawa Y, Ikeda N, Abiko S, Ideguchi M, Watanabe K, Kido T. Microvascular decompression for cochlear symptoms. J Neurosurg 2000;93(3):421-426.
141. Cummins G, Crundwell G, Baguley D, Lennox G. Treatment of superficial siderosis with iron chelation therapy. BMJ Case Rep 2013;Jul 9;2013.
142. Haynes D, Thompson R, Ehtesham M, Carlson M, Sweeney A. Surgical approaches for vestibular schwannoma. Curr Otorhinolaryngol Rep 2014;2(4):256-264.

143. Ribas GC, Rhoton AL Jr, Cruz OR, Peace D. Suboccipital burr holes and craniectomies. Neurosurg Focus 2005;19(2):1-12.

144. Chamoun R, MacDonald J, Shelton C, Couldwell WT. Surgical approaches for resection of vestibular schwannomas: translabyrinthine, retrosigmoid, and middle fossa approaches. Neurosurg Focus 2012;33(3):E9.

145. Gharabaghi A, Samii A, Koerbel A, Rosahl SK, Tatagiba M, Samii M. Preservation of function in vestibular schwannoma surgery. Neurosurgery 2007;60:124-128.

146. Samii A, Brinker T, Kaminsky J, Lanksch WR, Samii M. Navigation-guided opening of the internal Auditory canal via the retrosigmoid route for acoustic neuroma surgery: cadaveric, radiological, and preliminary clinical study. Neurosurgery 2000;47(2):382-388.

147. Abolfotoh M, Dunn IF, Al-Mefty O. Transmastoid retrosigmoid approach to the cerebellopontine angle. Neurosurgery 2013;73(1 Suppli Operative):16-23.

148. McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Resnick D, Comey C. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. Neurosurg Focus 1999;90(1):1-8.

149. Cheng L. Complications after obliteration of the superior petrosal vein: are they rare or just underreported? J Clin Neurosci 2016;31:1-3.

150. Rhoton AL Jr. The temporal bone and transtemporal approaches. Neurosurgery 2000;47(3 Suppl):211-265.

151. Day JD, Chen DA, Arriaga M. Translabyrinthine approach for acoustic neuroma. Neurosurgery 2004;54(2):391-396.

152. Brackmann DE, Green JD Jr. Translabyrinthine approach for acoustic tumor removal. Neurosurg Clin N Am 2008;19(2):251-264.

153. Nickele CM, Akture E, Gubbels SP, Başkaya MK. A stepwise illustration of the translabyrinthine approach to a large cystic vestibular schwannoma. Neurosurg Focus 2012;33(3):E11.

154. Kirazlı T. Akustik nöroma cerrahisinde orta fossa yaklaşımı. Türk Nöroşirurji Dergisi 2007;17(2):69-72.

86

Alt Kranial Sinirlerin (9,10,11,12) Fonksiyonel ve Mikrocerrahi Anatomisi: Juguler Fossa Anatomisi

Halil Olgün Peker, Mustafa Kemal Başkaya

Glossofaringeal sinir (IX. kranial sinir)

IX. kranial sinir (KS IX), medulladan köken alır, juguler foramene girer ve buradan çıktıktan sonra, ekstrakranial olarak seyrine devam eder. Bu seyrinde; kulak arkası derisi, dil, farinks civarı ile karotis sinüs ve cismi duyusu yanında; farinks kasının ve parotisin parasempatik inervasyonu görevlerini üstlenir. Diğer kranial sinirlerden, duyu taşıma özelliğinin daha belirgin olması ve infratemporal fossa ile boynun derin bölgelerinde cerrahi diseksiyonunun daha zor olması ile ayrılmaktadır.

1. Anatomi

KS IX anatomisi seyrine uygun olarak, 1. sisternal, 2. intrajuguler, 3. ekstrakranial bölüm olarak sınıflandırılır.

1.1. Sisternal bölüm

KS IX, medulladaki çekirdeklerinden köken alıp, buradan ayrılıp, serebello-meduller sisternadaki seyri sonucunda juguler foramene girer. Sinirin, medulla oblangata ile juguler foramen arasındaki bölümü (serebello-meduller sisterna) sisternal bölüm olarak adlandırılır.

Medulladaki çekirdekleri 3 başlık altında toplanır:

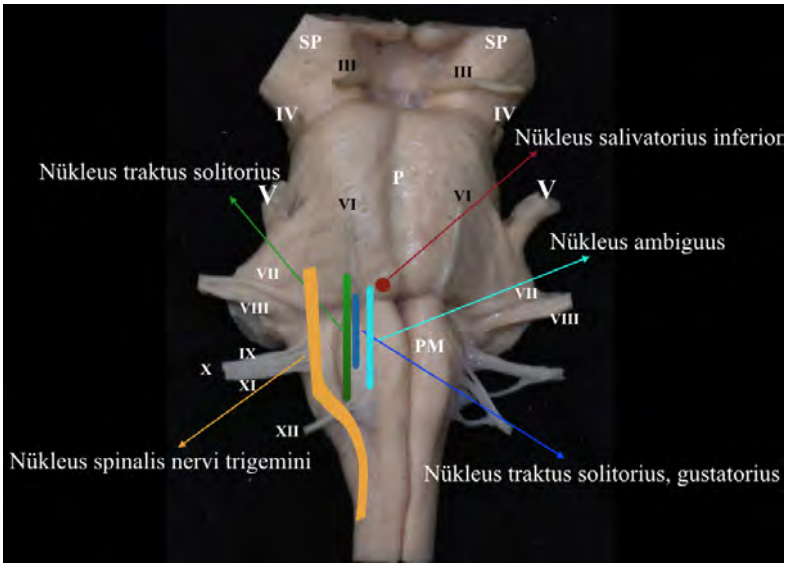
A. Duysal çekirdek: Nükleus spinalis trigemini (genel somatik affarent), nükleus traktus solitarius (genel viseral affarent) ve nükleus traktus solitarius rostral-gustatory (özel affarent) bölümüdür.

B. Motor çekirdek: Nukleus ambiguustur (özel viseral efferent).

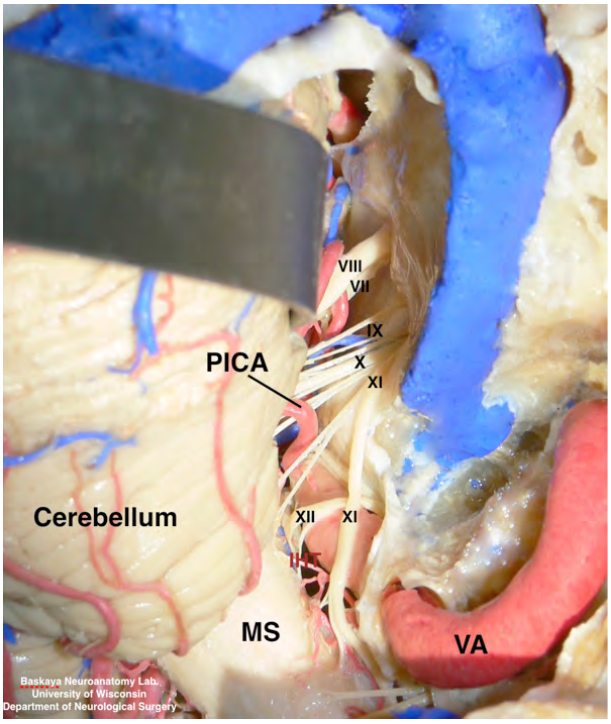
C. Parasempatik çekirdek: Nükleus ambiguus ve nükleus salivatorius inferiordur (genel viseral efferent) **(Şekil 1)**.[1]

KS IX, medullanın postolivary sulkusundan, inferior olivenin arka kenarı boyunca tek sıra lifler şeklinde medulladan ayrılır. Medulladan çıkan bu 3-5 lif, tek bir gövde haline gelir ve flokkulus ile foramen lusckadan çıkan koroid pleksusun önüne ve lateraline yönlenir.[2] Subaraknoid alanda 4. vent-

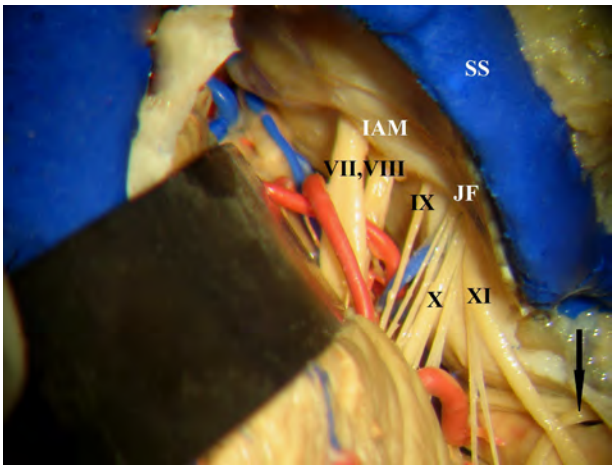
rikülün lateral resesisin koroid pleksusu ile flokkulus bir land-mark olarak kabul edilir.[3,4] Prejuguler alanda, KS IX için son yer glossofaringeal meatustur. Burası, juguler foramenin sigmoid bölümünün antero-medialinde yer alır ve KS IX, juguler foramene buradan girer[1,2] **(Şekil 2, 3, 4)**.



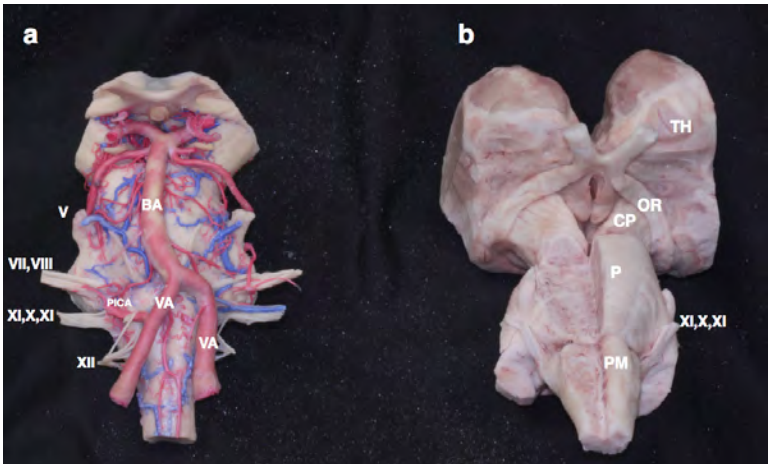
Şekil 1: Kadavra diseksiyonunda anterior beyinsapı: IX. kranial sinirin çekirdeklerinin anatomik lokalizasyonu. **SP:** Serebral pedinkül, **III:** Okulumotor sinir, **P:** Pons **IV:** Trohlear sinir, **V:** Trigeminal sinir, **VI:** Abdusens siniri, **VII:** Fasial sinir, **VIII:** Vestibulokohlear sinir, **PM:** Medulla oblongatada piramit **IX:** Glossofaringeal sinir **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII:** Hipoglossal sinir.



Şekil 2: Kadavra diseksiyonunda VII, VIII, IX, X, XI ve XII. sinirlerin sisternal seyirleri: Far lateral açılış sonrasında pontoserebellar açı ve juguler foramen girişinde kranial sinirlerin görünümü **VII:** Fasial sinir, **VIII:** Vestibulokohlear sinir, **IX:** Glossofaringeal sinir **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII**: Hipoglossal sinir, **PICA:** Posterior inferior serebellar arter, **VA:** Vertebral arter, **MS:** Medulla spinalis



Şekil 3: Kadavra diseksiyonunda, sağ taraf retrosigmod açılışla; alt kranial sinirlerin juguler foramene girmeden önceki seyri, juguler foramen, internal akustik kanal ve hipoglossal kanal girişi: **VII:** Fasial sinir, **VIII:** Vestibulokoklear sinir, **IX:** Glossofaringeal sinir, **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **SS:** Sigmoid sinus, **IAM:** Internal akustik kanal girisi, **JF:** Jugular foramen, Ok ise hipoglossal kanal girişi ile hipoglossal siniri gösteriyor.



Şekil 4: Kadavra diseksiyonunda beyinsapının arterler ve kranial sinirler ile ilişkisi:
V: Trigeminal sinir **VII:** Fasial sinir, **VIII:** Vestibulokohlear sinir, **IX:** Glossofaringeal sinir, **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII:** Hipoglossal sinir, **OR:** Optik radyasyon, **TH:** Talamus, **VA:** Vertebral arter, **BA:** Baziller arter, **P**: Pons, **CP:** Serebral pedinkül, **PM:** Medulla oblangatada piramit

Sisternal alanda KS IX için kabul edilen bir diğer land-mark ise inferior petrozal sinüstür. İnferior petrozal sinüs juguler bulbusun medialinden bulbusa dökülürken sinirin anteriounda yer alır.[4]

1.2. İntrajuguler bölüm

İntrajuguler bölüm, glossofaringeal meatustan juguler foramen çıkışına kadar olan bölümü içerir. Glossofaringeal meatus, bu sinirin intrajuguler foramene girdiği deliktir. Sinir, juguler foramene girdiği bu seviyede önce öne, daha sonra juguler forameni hedefleyerek aşağıya yönlenir. İntrajuguler sırt (intrajuguler ridge) denilen yapı; temporal kemiğin intrajuguler proçesinden juguler bulbusun medial kenarına kadar uzanan kemik yapıdır. Glossofaringeal sinir, bunun medial kenarı boyunca ilerler. Genellikle bu sırtın kenarı, medialden ileri doğru temporal kemiğin bitişik kısmına derin bir oluk yapar. Sinir bu olukta ya da etrafında oluşabilecek kemik kanal içinde juguler foramende ilerler. Glossofaringeal meatus ile vagal meatus (vagal ve aksesuar kranial sinirlerinin juguler foramene girdiği delik) dural bir septum ile ikiye ayrılır.[2,5] İntradural alanda, KS IX ile vagus sinirini ayırabilecek land-mark bu septumun proksimalidir.[2] Kohlear akuadakt, glossofaringeal meatusun girişine drene olur.

KS IX, juguler foramen içerisindeki seyri sırasında superior ve inferior ganglion olmak üzere iki genişleme yapar. Kohlear akuadaktın üzerinde superior ganglion bulunur. Temporal kemiğin intraju-

guler sırtının karotis sırtı ile karşılaştığı seviyede timpanik kanalikulus denen küçük bir kanal oluşur. Bu kanal, inferior glossofaringeal gangliondan köken alan timpanik dalı (Jacopson siniri) timpanik kaviteye doğru yukarı çıkarır. Bu sinir timpanik kavitenin müköz membranı, mastoit hücreleri ve östaki borusunu innerve eden timpanik pleksusu oluşturur. Timpanik kaviteden çıkan timpanik pleksus, lesser petrozal sinirini oluşturarak otik gangliondan parotis bezine kadar parasempatik inervasyonu sağlar.[2,5]

CS IX'un, juguler foramende tanımlanmış 3 tane daha land-markı vardır: Kohlear akuadakt açılış yeri, inferior timpanik kanalikulus, mastoit kanalikulus (vagus siniri bölümünde anlatılacaktır).[3]

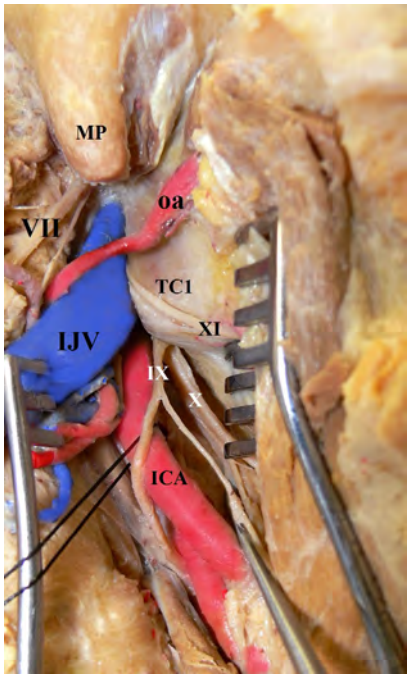
1.3. Ekstrakranial bölüm

Ekstrakranial bölüm, sinirin, juguler foramenden çıktıktan sonraki bölümünü kapsar. KS IX, kranial sinir X (KS X) ve kranial sinir XI (KS XI) ile birlikte, internal juguler venin medialinden juguler foramenden çıkar ve bundan sonra öne dönüp styloid proçesin derininde olan internal karotis arteri lateralden çaprazlayarak aşağıya iner.[2,6]

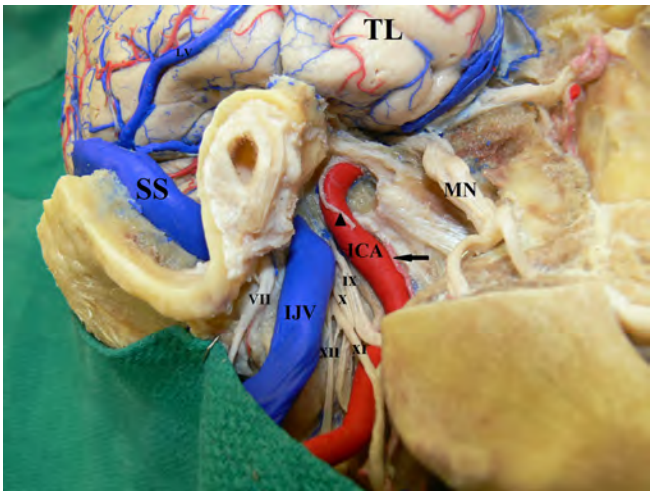
KS IX, styloid proçes ve styloid kasların postero-medialinden, stylomastoid foramenin ise medial yüzünden juguler forameni terk eder. Stylofaringeus kasının posteriorundan ilerleyerek bu kası innerve eder. Orta konstriktör (middle pharyngeal constrictor muscle) kası anteriordan çaprazlayak bu kasın innervasyonu için burada dal verir. Bu daldan sonra sinir, stylofaringeus kasının önüne ve lateraline daha sonra tekrar medialine yönlenir. Orta konstriktör kasın üstünde farinks duvarına gelir.

KS IX'dan küçük bir dal ile vagustan ayrılan küçük bir dal, Hering sinirini oluşturarak (karotis sinüs), karotis cisimdeki kemoreseptörler ile karotis sinüsteki baroreseptörleri innerve ederler.[2,5]

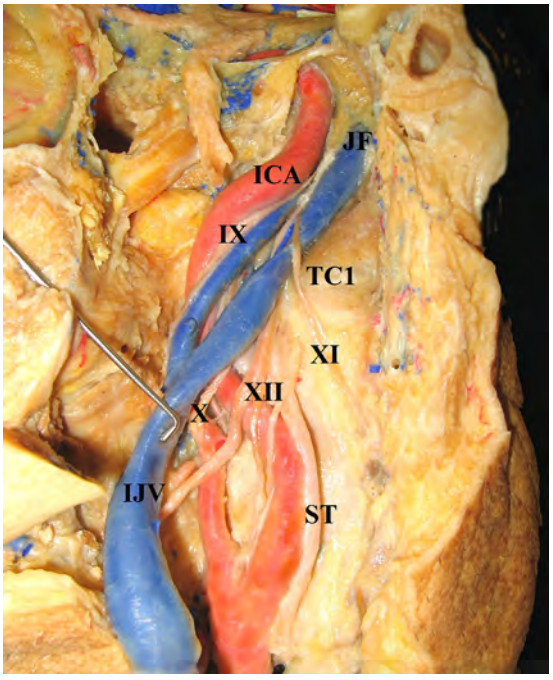
Antero-mediali styloglossus, laterali stylohioid ve postero-mediali stylofaringeus kas ile yapılan orta konstriktör kası seviyesinde bir 'styloid piramit' yapı oluşturulur. Orta konstriktör kası bu piramitin tabanında KS IX ve KS XI'ı ikiye ayırır. KS IX, KS XII, orta konstriktör kas ve fasial arter bu piramitte yer alan ana yapılardır. KS IX'un ekstrakranial land-markı olarak styloid piramit, atlasın transvers proçesi ve styloid proçes sıralanabilir[3] **(Şekil 5, 6, 7)**.



Şekil 5: Kadavra diseksiyonunda juguler foramen çıkışı: Sol taraf boyun diseksiyonu sonucu IX, X ve XI. kranial sinirlerin ekstranial seyri ve komşulukları **MP:** Mastoid proces**, ICA:** İnternal karotis arteri servikal segment, **JF:**Jugular foramen, **TC1:** C1 transvers proces, **IJV:** İnternal jugular ven, **IX:** Glossofaringeal sinir, **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **oa:** Oksipital arter, **VII:** Fasial sinir



Şekil 6: Kadavra diseksiyonunda juguler foramenin ekstrakranial ağzı ve alt kranial sinirler:
Stiloid procesin alınmasından sonra IX, X ve XI. kranial sinirin internal juguler ven ve internal karotis arteri ile komşulukları. **MN:** Mandibular sinir, **IJV:** Internal juguler ven, **VII:** Fasial sinir **IX:** Glossofaringeal sinir, **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII:** Hipoglossal sinir, **SS:** Sigmoid sinüs. Ok çıkan faringeal arteri, üçgen ise sempatik siniri göstermektedir.



Şekil 7: Kadavra diseksiyonunda internal karotis arteri, internal juguler ven ve alt kranial sinirlerin juguler foramen çıkışından sonraki komuşukları: **ICA:** İnternal karotis arter petroz bölüm, **JF:** Juguler foramen, **TC1:** C1 transvers proces, **IJV**: İnternal juguler ven, **IX:** Glossofaringeal sinir, **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII:** Hipoglossal sinir, **ST:** Sempatik Trank.

2. Fonksiyon

Sinirin fonksiyonları; genel somatik duyu, genel viseral duyu, özel duyu, viseral motor ve somatik motor komponent olarak 5 ana gruba ayrılır.

2.1. Genel somatik duyu

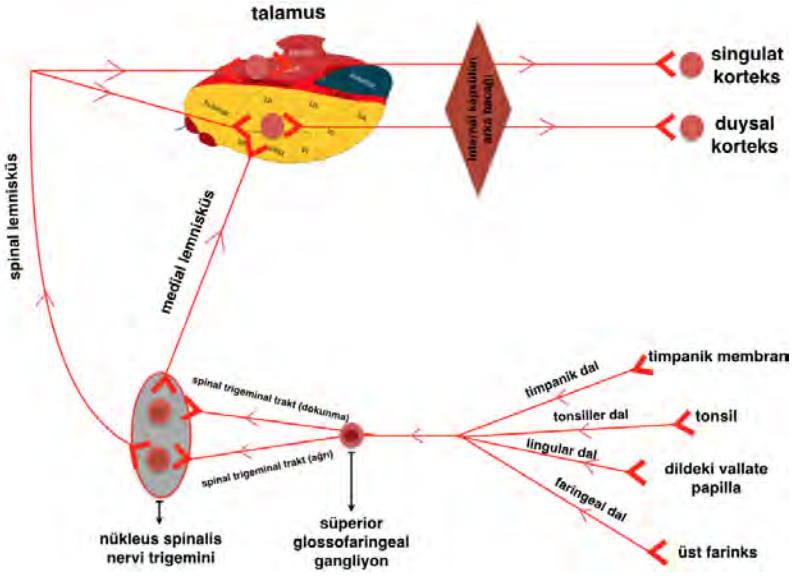
Genel somatik affarent (GSA) lifler ile genel somatik duyu taşınır. KS IX; dilin 1/3 arka kısmı, tonsiller, yumuşak damak, boğaz (fauces), uvula, timpanik membranın iç yüzünün mukozası, timpanik kavite, mastoit hava hücreleri, östaki borusu ve farinksin üst bölümünden genel duyu taşımaktadır.[5]

Faringeal dal içerisinden taşınan duyu lifleri, önce birleşip daha sonra ya superior konstriktör kasını (superior pharyngeal constrictor muscle) delerek ya da superior ve inferior konstriktör (inferior middle pharyngeal constrictor muscle) kasların arasından, farinksin üst bölümünü terk eder. Bu duyu lifleri; tonsiller, yumuşak damak, boğaz, uvula ve dilin arka 1/3'lük kısmından gelen tonsiler ve lingual dallar ile birleşerek; hücre gövdelerinin yerleştiği superior glossofaringeal gangliona doğru ilerlerler.[5]

Timpanik dal, timpanik pleksus aksonları ile genel duyu ve parasempatik liflerin birleşmesinden oluşur.[5]

Timpanik sinir içerisindeki ağrı duyusunu taşıyan aksonlar, medullaya girer, spinal trigeminal traktus ile aşağıya iner ve spinal trigeminal traktus nükleusunun kaudal bölümüne ulaşır. Bu nükleustan itibaren; ikincil nöronların aksonları medullada orta hattan karşıya geçer ve talamusun iki bölgesine projekte olurlar. Ventral medial posterior nükleustan (VMPN) çıkan nöronlar; ağrı yoğunluğu ve lokalizasyonu fonksiyonu için post-santral duysal kortekse projekte olurken, dorsal medial nükleustan çıkanlar ise ağrının emosyonel komponenti için singulat girusa projekte olurlar.[5]

KS IX'da dokunma duyusunu taşıyan aksonlar, medullaya girip pontin trigeminal nükleusta sinaps yapar. İkincil nöronlar medullanın orta hattında karşı tarafa geçerek, kontrlateral talamusta VMPN'daki nöronlarla sinaps yapar. Buradan çıkan talamik nöronlar, duysal kortekse projekte olurlar; ayrıca bu aksonlar gag refleksinin duyu bölümünü gerçekleştirmektedir. Tüm bu anlatılan duyular, uyanıklık halinin bilinçli kısmını oluşturur[5] **(Şekil 8)**.



Şekil 8: IX. kranial sinirin genel somatik duyu fonksiyonun, kortekse kadar olan akış şeması.

2.2. Genel viseral duyu

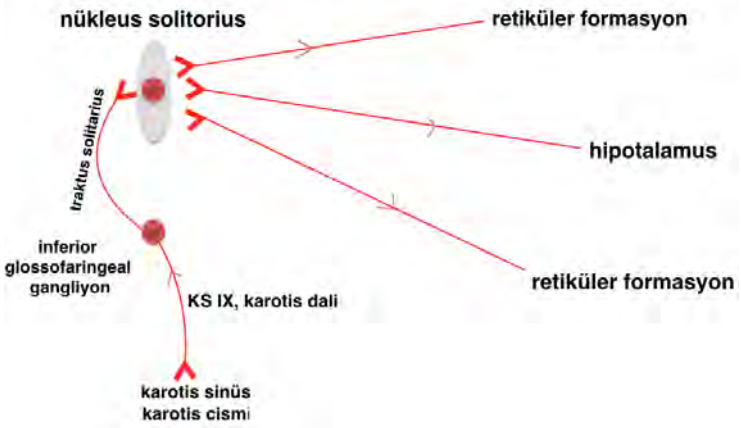
Karotis cismi (carotid body) üzerinde, vücutta dolaşan kandaki 0_2, $C0_2$ ve pH miktarını ölçen kemoreseptörler ile karotis sinüs (carotid sinus) duvarında bulunan kan basıncını ölçen baroreseptörler vardır.[5]

Karotis cismi, karotis komünis bifürkasyonunda yerleşmiş yaklaşık 36 mm çapında bir kemoreseptördür. Kandaki düşük 0_2, yüksek $C0_2$ ve düşük pH oranları, glossofaringeal sinirin dalı olan karotis dalının içindeki duysal sinyallerin sıklığında bir artışa yol açmaktadır. Uyum mekanizmasın tam net olarak açıklanmamasına rağmen; karotis cismindeki glomus tip 1 hücreleri, kandaki bu değişikliklere bağlı olarak eksitatör ya da inhibitör nitelikte nörotransmiterler salgılamaktadır. Buna cevap olarak ise; buradaki sinir sonlanmaları, glomus hücrelerinin 0_2, $C0_2$ ve pH duyarlığını değiştirmektedir.[5]

Karotis sinüs ise; internal karotis arterin karotis koministen köken aldığı yerde oluşturduğu bir genişlemedir. Beynin kan akımının büyük kısmını internal karotis arter sağladığı için kan basıncını

detaylı gözlem ve ayarlama işlemi burada yapılır. Bundan dolayı; internal karotisin adventisyasında, özellikle düşük kan basıncına refleks cevaplar üreten glossofaringeal sinirin sonlanmaları vardır.[5]

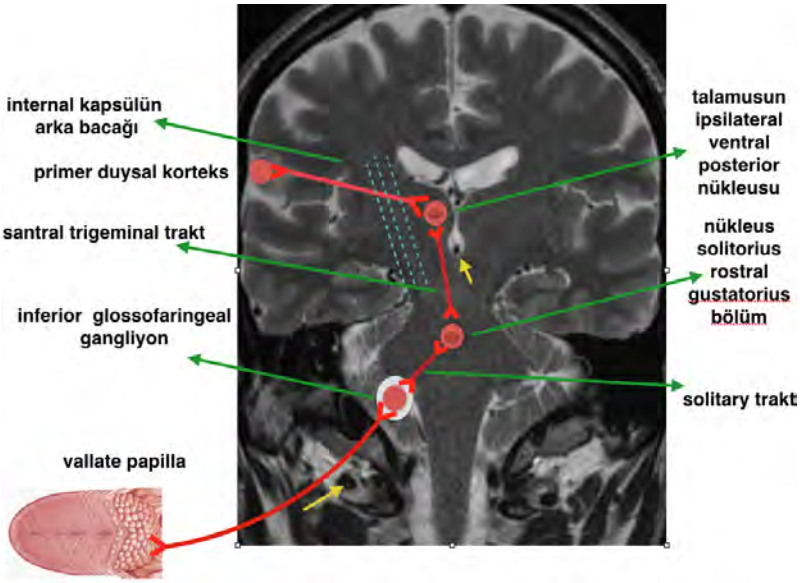
Bu kemoreseptör ve baroreseptörlerden çıkan viseral duyular, karotis arterine yakın biçimde, hücre gövdelerinin bulunduğu inferior glossofaringeal gangliona ulaşmak üzere karotis siniri içerisinde yükselir. Ganglionik nöronların santral proçesleri medullaya girer, solitorius nükleusunun orta 1/3 bölümündeki nöronlarla sinaps yapmak üzere solitorius traktus içerisinden aşağıya iner. Bu nükleustan itibaren, respirasyon, kan basıncı ve kardiak output kontrolü için uygun refleks cevaplar üretmek adına retiküler formasyon ve hipotalamus arasında bağlantılar yapılır[5] **(Şekil 9)**.



Şekil 9: IX. kranial sinirin genel viseral duyu fonksiyonun, retikuler formasyon ve hipotalamusa kadar olan akış şeması.

2.3. Özel somatik duyu

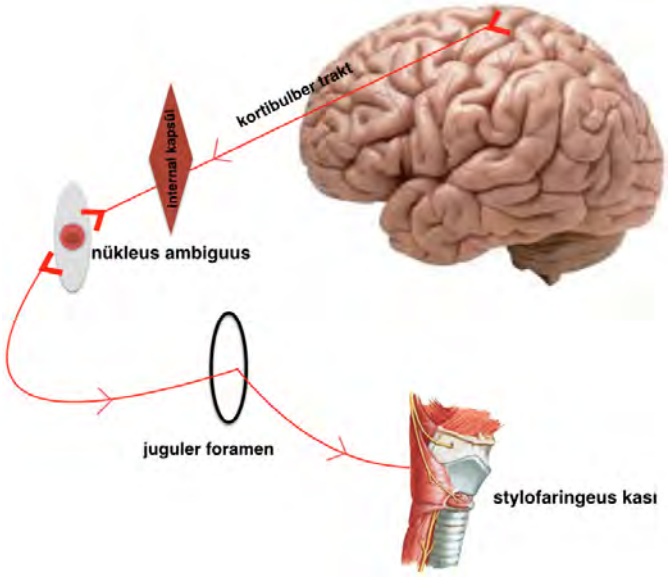
Özel somatik affarent (ÖSA) lifler ile genel somatik duyu taşınır. Dilin 1/3 arka kısmından vallate papilla ile taşınan tat duyusu özel viseral proçesle inferior glossofaringeal gangliona taşınır. Buradaki nöronların santral proçesleri, juguler foramenden geçerek medullaya girer, nükleus solitorius (gustatory nükleus)un rostral bölümü ile sinaps yapmak üzere traktus solitorius içinde yükselir. Nükleus solitorius içindeki hücrelerin aksonları, beyinsapındaki santral tegmentel trakt içinde yükselerek talamusun ipsilateral ventral posterior nükleuslarına ulaşır. Talamustan itibaren ise; internal kapsülün arka bacağından, tat duyusunun alındığı, post-santral girusun alt üçüncü bölümü ile komşu insuladan oluşan primer duyu merkezine ulaşmak üzere yukarı çıkar[5] **(Şekil 10)**.



Şekil 10: IX. kranial sinirin özel somatik duyu fonksiyonun, kortekse kadar olan akış şeması.

2.4. Özel viseral motor

Özel viseral efferent (ÖVE) lifler ile özel viseral motor duyu taşınır. Premotor asosiasyon merkezi ve diğer kortikal bölgelerden gelen cevapları değerlendirmek için, primer motor korteksteki üst motor nöronlar, kortikobulber lifler aracılığı ile impuls gönderir. Daha sonra bu nöronlar, internal kapsül ve pedinküller aracılığı ile nükleus ambiguusun rostral bölümündeki alt motor nöronlarla bilateral sinaps yapar. KS IX, medulladaki sisternal seyrinde, KS X köklerinin yukarısındaki olive ile inferior serebellar pedinkül arasındaki olukta 3-4 lif şeklinde yukarı çıkar. Daha sonra KS IX, KS X ile KS XI'in önünde, juguler foramen aracılığı ile posterior fossadan dışarı çıkar. Juguler foramenden itibaren, KS IX'un brankial motor aksonları, styloid proçese doğru boynun derin bölgelerinde aşağı iner. Bundan sonra stylofaringeus kasının arka kenarında öne doğru bir açı yaparak burada bu adeleyi innerve eden dallarını verir. Bu kas yutma ve konuşma sırasında farinksi yukarı kaldırmaktadır[5] **(Şekil 11)**.



Şekil 11: IX. kranial sinirin özel viseral motor fonksiyonun akış şeması.

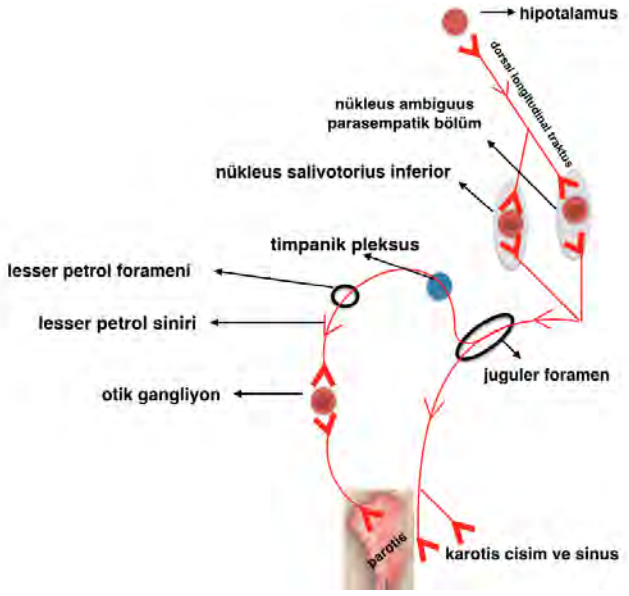
2.5. Genel viseral motor

Genel viseral efferent (GVE) lifler ile genel viseral motor duyu taşınır. Parasempatik motor liflerin preganglionik nöronları, parotis bezinin sekresyonunu sağlayan nükleus salivatorius inferior ile karotis sinüse ve cismine vazodilatatör lifler gönderen nükleus ambiguusta yerleşmiştir. Bu nükleus, dorsal longitudinal fasikül ile hipotalamus (korktuğumuzda ağzımızın kuruması gibi) ve olfaktor (yemek kokularını kokladığımızda ağzımızın sulanması gibi) sistemden gelen uyarılarla uyarılır. Nükleus solivatorius inferiordaki aksonlar, medulladaki KS IX'un diğer komponentlerine katılarak, juguler foramenden dışarı çıkarlar. Bu parasempatik motor liferi oluşturan timpanik sinir, inferior timpanik kanalikulüse çıkmak üzere inferior ganglionda glossofaringeal sinirin diğer dallarından ayrılır. Timpanik membranın derin yüzünde pleksus yapan timpanik kaviteye ulaşır. Orta kulak boşluğunun promontoryum bölgesine oturmuş timpanik pleksusu geçer. Bu pleksustan itibaren, viseral motor lifler, lessor petrozal sinirini oluşturur. Bu sinir, kafanın arkasında orta fossadaki temporal kemiğe ulaşmak üzere küçük bir kanal içerisinde ilerler. Lesser petrozal forameni ile kafatasını terkeder, foramen ovaleden geçip otik gangliona ilerler. Otik ganglionda sinaps yaptıktan sonra, post ganglionik lifler aürikülo-temporal lifler ile (V_3 sinirinin dalı) birleşerek parotis bezinin motor sekresyonu ve vazodilatatör uyarısı gerçekleşmiş olur.[5]

Nükleus ambiguus, hipotalamus ve retiküler formasyondan gelen motor liflerle uyarılır. Nükleus ambiguustan çıkan bu parasempatik aksonlar, KS IX'un diğer komponentleri ile medullada birleşip juguler foramen boyunca beraber seyrederler. Bu aksonlar, karotis sinüs ve cisminin preganglionik ak-

sonlarının bu karotis sinüs ve cisminin parasempatik ganglionuyla sinaps yaptığı yere kadar, KS IX'un dalı olan karotis siniri ile birlikte ilerler. Ana görevleri damarda vazodilatasyon gerçekleştirmektir.[5]

Karotis sinüs ve cismi; eksternal karotis arteri ve çevresinde bir çeşit sempatik motor pleksus tarafından innerve edilerek, vazokonstriksiyon görevi de üstlenirler[5] **(Şekil 12)**.



Şekil 12: IX. kranial sinirin genel viseral motor, parasempatik fonksiyonun akış şeması.

Gag refleksi ise; yumuşak damağa uyaran geldiğinde insanda öğürme şeklinde bir cevabın oluştuğu refleks cevaptır. Açıklanabildiği kadarı ile; üst farinksin uyarılması KS IX'un duyu liflerini uyarır, bu ayarılar nükleus spinalis trigemini ya da nükleus solitoriusun kaudal bölümünden geçerek nükleus ambiguusa gelir. Nükleus ambiguus cevap olarak ise; 3 farklı cevap gerçekleştirir:

1. Mastikatör nükleusun uyarılması ve V_3 (mandibuler sinir) aracılığı ile çenenin açılması,
2. KS X aracılığı ile faringeal konstrüksiyon yapılması,
3. Hipoglossal nükleusun uyarılması ve KS XII aracılığı ile dilin arkaya çekilmesidir.[5]

3. Arteriel beslenme

İntrakranial olarak sinir, %55 vertebral arter, %45 oranında ise baziller arterden çıkan medulla oblangatanın lateral fossula arteri denilen bir dalla beslenir. Beyinsapına yakın bölümde, sisterna içinde santral ve periferal arterioller de sinirinin beslenmesine katılmaktadır. Ayrıca eksternal karotis arterin, çıkan faringeal arter dalının, nöromeningeal gövdesinin, juguler dalı, juguler foramen içinde siniri beslemektedir.

Ekstrakranial olarak ise; çıkan faringeal arterin kollateralleri retrostyloid alanda siniri beslemektedir. Perikarotis pleksus ve oksipital arterin bazı dalları ise glomus karotikumu beslemektedir. Tonsiller bölgede ise; çıkan palatin arter, fasial arterin bir dalı, inen palatin arter, sifenopalatin arter ve maksiller arterin bazı dalları sinirin beslenmesine katkıda bulunur.[7]

4. Venöz drenaj

KS IX'un venöz drenajı; medulladan kaynaklandığı yerde; lateral medüller ven, retroolivary ven, transvers olivary ven, transvers meduller ven, inferior serebellar pedinkül veni ve birkaç küçük köprü veni ile gerçekleşmektedir. Juguler foramende ise; sigmoid sinüs ve inferior petrozal sinüsün internal juguler vene dökülmesiyle sağlanır.[2,8]

5. Patoloji ve tedavi

5.1. Prejuguler bölüm

Bu bölümde karşımıza çıkan en önemli klinik tablo glossofaringeal nevraljidir.[3,5,6] Dandy'nin geliştirdiği tanıma göre glossofaringeal nevralji; farinks ve dil kökünde oluşan, yemek yemekle ve yutmak ile şiddetlenen, boğaz ve kulağın derin bölgelerine yayılabilen paroksismal ağrı şeklidir.[9] Bu alanda posterior inferior serebellar arter[10] -anterior inferior serebral arter[11,12] basısı, baziller arter patolojileri, inflamasyon, chiari, nöroenterik kist, koroid pleksusun büyümesi ya da tümoral gelişimi glossofaringeal nevraljinin nedeni olabilir.[13,14,15]

Bradikardi ve arteryel hipertansiyon eşlik edip senkop ve konvülziyona yol açan kardiyovasküler tipi de vardır.[16]

Hastalığın tedavisi; ilaç tedavisi, radyo-cerrahi ve cerrahi tedavi olarak üç gruba ayrılabilir. İlaç tedavisinde; genel analjezikler ve antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin) ve gabapentin kullanılır. İlaç direnci, alerji ve ilaç verimsizliği tedavilerin etkinliklerini sınırlar.[17] Stereotaktik radyo-cerrahi tedavilerinin literatürde yayınlanmış vaka sayıları yetersizdir, güvenilirliği tartışmalıdır.[18,19]

Cerrahi tedaviler, perkütan ve kraniotomi ile yapılanlar olarak ikiye ayrılır.

1. Perkütan teknikte; radyofrekans rizotomi ve trigeminal traktotomi-trigeminal nukleotomi işlemleri yer alır.

2. Kranitomi ile yapılan teknikte ise; mikrovasküler dekompresyon (rizotomi /nörotomi ile kombine edilebilir) yöntemi bulunur.

Patel ve arkadaşları[20], glossofaringeal nevralji tedavisinde mikrovasküler dekompresyonun yerini anlatan 217 hastanın yer aldığı çalışmalarında, komple ya da belirgin ağrı kontrol oranlarının %90 olduğu sonucunu bulmuşlardır. Bu sonuçlara dayanak mikrovasküler dekompresyonun (izole boğaz ağrısı olan grupta en etkin) etkili bir tedavi modalitesi olduğunu vurgulamışlardır.

Rizotomi ile mikrovasküler dekompresyonu karşılaştıran bir çalışmada ise ağrı kontrolünün rizotomide çok az bir farkla daha iyi olduğu ancak kalıcı sinir disfonksiyonu açısından rizotominin daha kötü sonuçları olduğu belirtilmiştir[21].

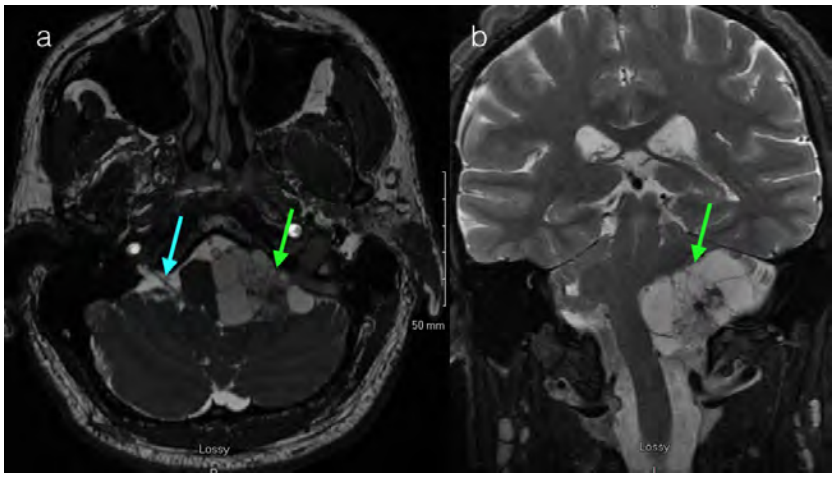
4.2. İntrajuguler bölüm

İntrajuguler bölümde görülebilecek patolojiler; glomus jugulare tümörü, meningioma, schwannoma, kordoma, rabdomyosarkoma, metastatik tümör, enfeksiyon ve kolesterol granulomlarıdır.[15,22,23,24]

Glomus jugulare tümörleri, bu bölümde en sık görülen antitedir.[3,5,6] Bu tümörler, juguler venin adventisyasındaki paragangliondaki esas hücrelerden (chief cells) gelişen benign karakterde, yüksek derecede vaskülarize bir tümördür.[25] Tümör presentasyonu çoğunlukla lokal kitle etkisine bağlıdır. Buna bağlı olarak boyunda ele gelen kitle, kulak çınlaması ve alt kranial sinir disfonksiyonu kliniği en sık gözükür.[9,26] Ana tedavi alt kranial sinir fonksiyonlarını koruyarak kitlenin cerrahi olarak grostotal eksizyondur. Radyocerrahi ise diğer bir tedavi modalitesidir.[25]

IX. sinir schwannoma seyrektir. Klinikte disfaji-gag refleksi azalması gibi tek bulgu ile karşımıza çıkabileceği gibi; işitme kaybı ve diğer kranial sinir felçleri şeklinde de görülebilmektedir.[27] Ana tedavi cerrahi olarak total çıkartılmasıdır.[28]

KS IX, sempatik trank, vagus ve fasial sinir ile bağlantılıdır. Alt kranial sinirler arasındaki anastomozlar vagusun superior ve inferior ganglionları tarafından innerve edilir.[6] Buna bağlı olarak alt kranial sinirlerinden birinin hasarı diğeri tarafından tolere edilebilir[29] **(Şekil 13)**.



Şekil 13: Alt kranial sinirleri komprese eden kistik vestibüler schwannoma:
A. Sol kulakta işitme kaybı ve şiddetli baş ağrısıyla başvuran 44 yaşında erkek hastanın çekilen aksial T2 ağırlıklı kranial MR görüntüsünde, mavi okla sağ taraf sağlıklı serebellomedullar sisternadaki IX, X ve XI kranial sinir kompleksi; yeşil okla ise kistik kitlenin, serebello-meduller sisternadaki IX, X ve XI sinir kompleksini; özellikle IX. kranial siniri ve medullayı baskı altına alması gözüküyor.
B. Hastanın koronal T2 ağırlıklı kranial MR görüntüsünde; yeşil okla, yaklaşık 4 cm kistik vestibuler schwannomanın, pontoserebellar açıdan başlayıp serebello-meduller sisternadaki IX, X ve XI. kranial sinir kompleksini komprese etmesi gözüküyor.

4.3. Ekstrakranial bölüm

Karotis endarterektomi sonrası KS IX hasarı gelişebilir.[30]

Styloid proçesin uzaması sonucu gelişen 9. sinir tuzak nöropatisi olan Eagle sendromu glossofaringeal nevraljiye yol açabilir.[31]

KS IX'un duyu lifleri farinksin arka duvarı boyunca uzandıktan sonra dilin arka 1/3 ünü innerve ederler. Bu lingual lifler tonsile bağlıdır. Tonsillektomi sonrası tat alma duyusunda değişiklikler görülebilir.[32]

Vagus siniri (X. Kranial sinir)

KS X, medulla oblangatadan köken alıp, juguler forameni geçtikten sonra; uzun ve çok işlevli ekstrakranial yolculuğunu boyun ve torako-abdominal alanda gerçekleştirerek tamamlar. Posterior fossa, timpanik membran, epiglot, farinks ve torako-abdominal viseral fasya gibi çok geniş bir alanın duyusunu alırken, fariks-larinks kasları ve torako-abdominal viseral tabakanın parasempatik innervasyonu gibi çok çeşitli motor fonksiyonları da gerçekleştirir. Vagus kelimesi latince göçebelikten gelmektedir. Vücutta en fazla işlevi olan ve en fazla bölüm gezen sinirdir.

1. Anatomi

Sinirin anatomisi; 1. sisternal bölüm, 2. intrajuguler bölüm ve 3. ekstrakranial bölüm olarak sınıflandırılır.

1.1. Sisternal bölüm

Sisternal bölümde, sinirin medulladan çıktığı yerden intrajuguler foramene kadar olan bölüm olan serebello-meduller sisterndeki seyri anlatılacaktır.

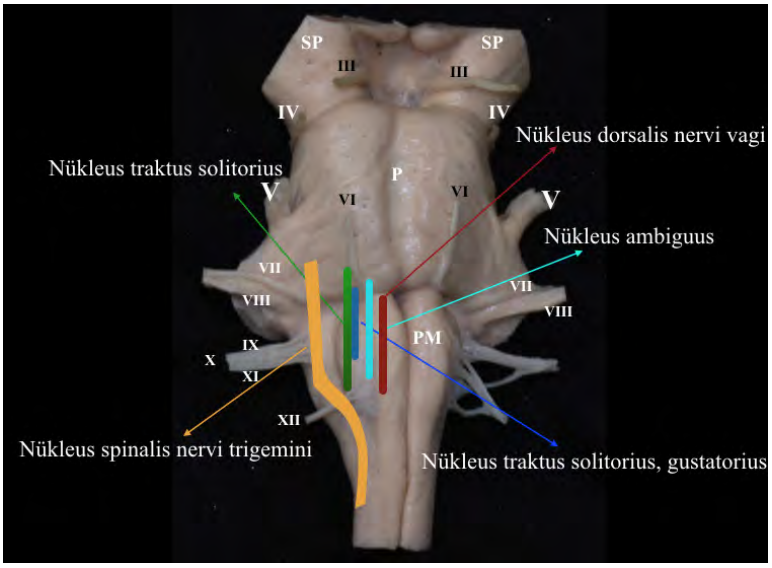
Vagus sinirinin çekirdekleri 3 başlık altında toplanmıştır.

A. Duysal çekirdek: Nukleus traktus solitorius ile nükleus spinalis trigeminidir.

B. Motor çekirdek: Nükleus ambiguustur.

C. Parasempatik çekirdek: Nükleus dorsalis nervi vagi ile nükleus ambiguustur.[1,5]

Sinir, medullayı olive ile inferior serebellar pedinkül arasındaki post oliver sulkustan 8-10 adet lif şeklinde, KS IX liflerinin çıktığı yere hafif kaudal olarak terk eder. Bu lifler, 2 adet alt ve üst sinir lifi gövdesi oluşturur. KS XI'in spinal bölümüne katılmak üzere medulla oblangatadan çıkan bazı lifler vagusun bu liflerine katılırlar. Sinir, bu sisterna içinde vagal meatusa kadar ilerler[1,2,5,6] **(Şekil 2,3,4,14)**. Dördüncü ventrikül tabanında dorsal vagal nukleusun olduğu vagal üçgen, sinirin medulladan çıktığı yeri göstemede bir landmark olarak kullanılabilir.[3]



Şekil 14: Kadavra diseksiyonunda anterior beyinsapı: X. kranial sinirin çekirdeklerinin anatomik lokalizasyonu. **SP:** Serebral pedinkül, **III:** Okulumotor sinir, **P:** Pons **IV:** Trohlear sinir, **V:** Trigeminal sinir, **VI:** Abdusens siniri, **VII:** Fasial sinir, **VIII:** Vestibulokohlear sinir, **PM:** Medulla oblongatada piramit **IX:** Glossofaringeal sinir **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII:** Hipoglossal sinir.

1.2. İntrajguler bölüm

İntrajuguler bölüm, vagal meatustan juguler foramenin çıkışına kadar olan bölümü tanımlar. Vagus siniri, juguler foramene, intrajuguler bölgenin sigmoid bölümünün antero-medialinde konumlanan vagal meatus denilen bir dural katlantının oluşturduğu boşluktan girer. Bu meatusa vagal sinir girdikten sonra, arkasından aksesuar sinir girmektedir. Dural meatus dural bir septum ile glossofaringeal meatustan ayrılır ve vagus siniri glossofaringeal sinirin inferiorunda kalır. Bu septumun proksimali, intradural alanda, vagus siniri ile glossofaringeal siniri ayırabilecek bir land-mark olarak kullanılır. Vagus siniri, juguler foramen içerisinde superior ve inferior ganglion olmak üzere iki genişleme yapar. Superior ganglion; lifler intrajuguler ağızda birleştikten sonra başlar ve ekstrakranial orifisin üstünde sona erir. İnferior ganglion ise juguler foramenin altında yer almaktadır. Superior ganglion seviyesinde vagus siniri, aksesuar sinir ile birleşir. Superior vagal ganglion seviyesinde, vagusun auriküler dalı (Arnold siniri) çıkar ve bunu inferior glossofaringeus gangliondan çıkan bir dal takip eder. Auriküler sinir, juguler bulbusun anterior duvarındaki oluktan laterale doğru çapraz yapıp juguler foramenin lateral duvarına ulaşır. Burada mastoit kanalikulüse girer. Fasial kanalın mastoit segmentine doğru çıkar, fasial sinir timpanomastoid fissürden geçip temporal kemikten çıkmadan önce lateralden fasial sinire dal verir.[2,5,6]

Vagus sinirinin ana gövdesi (superior ganglion) temporal kemiğin infrajuguler proçesin orta bölümünün altında öne ve içe doğru yönelir. Juguler foramenin intrakranial orifisinde, temporal kemiğin intrajuguler proçesi ganglionu sigmoid sinüsten ayırır. Çoğu vakada intrajuguler proçes seviyesi altındaki duranın altında glossofaringeal sinir ile vagal ganglion arasında fibröz band olmaz. Ayrıca juguler gangliondan posterior fossa durasını innerve eden meningeal dallar çıkar.[2,5,6]

KS X, juguler foramenden vertikal düzlemde çıkar ve buradan çıktıktan sonra aksesuar sinir ile yakın olarak seyreder. İki sinir, juguler foramenden çıktıktan sonra, KS IX'un arka tarafı ve internal

juguler venin postoro-medial duvarında seyreder. KS X, hipoglossal kanalın dış ağzını lateralden çaprazlar ve hipoglossal sinir onu medialden takip eder.[2,5,6]

1.3. Ekstrakranial bölüm

KS X, juguler foramenden çıktıktan sonra ektsrakranial alanda boyun, torakal ve abdominal olmak üzere üç bölümde dallar verir.

1.3.1. Boyun bölümü

1.3.1.1 Faringeal dal: Nodal gangliondan çıkarak, KS IX dalları ve eksternal laringeal sinir ile faringeal pleksusu oluşturur. Stylofaringeus ve tensor veli palatini kasları hariç yumuşak damak ve farinks kaslarını innerve eder.[5,6,33]

1.3.1.2 Superior laringeal sinir: Nodal ganglionun altından çıkıp farinks hizasında aşağıya iner ve internal ve eksternal laringeal sinirler olmak üzere iki dala ayrılır. Eksternal laringeal sinir diğer dala göre daha küçüktür ve inferior konstriktör ile krikotirioit kasları innerve eder. Ayrıca bu sinir, faringeal pleksus ve superior kardiak dallar arasında iletişim sağlar. İnternal laringeal sinir ise daha büyüktür ve epiglottan ve vokal kordun üstündeki müköz membranlardan duyu lifi taşır. Tirohioid membranı superior laringeal arter ile deler.[5,6,33]

1.3.1.3 Rekürren laringeal sinir: Sol rekürren laringeal sinir, sol arkus aortaya doğru çıkar, ligamentum arteriosumun altında kıvrım yapar ve sol trakeoözafagel sulkusta ilerler. Sağ rekürren laringeal sinir ise subklavian arter önünden çıkar, yukarı doğru kıvrım yaptıktan sonra medialinde kalarak trakeo-özafageal oluğa gelir. Her iki sinir de inferior konstriktör kası geçerek larinkse girer. Bu sinir, krikotiriot kası hariç tüm intrinsik laringeal kasları innerve eder. Ayrıca subglottis ve vokal kordların duyusunu alarak kardiak pleksusla birleşir.[5,6,33]

1.3.1.4 Superior kardiak dallar: Boyunda vagustan çıkan dallar internal serebral arteri takip ederek aorta gelirler ve burada kardiak pleksusu innerve ederler.[5,6,33]

1.3.2. Toraks bölümü

1.3.2.1 Superior kardiak dallar: 2 ya da 3 adet olmak üzere boynun alt ve üst seviyelerinden KS X'dan çıkan dallardır. Üst dallar küçüktür ve sempatik kardiak dallar ile birleşir. Alt dal ise 1. kaburganın altından boyun kökü seviyesinden çıkar. İnnominat arterin önünde giden sağ vagustan çıkıp kardiak pleksusun derin bölümlerine ilerler. Daha sonra arkus aortanın solundan aşağıya çapraz geçerek kardiak pleksusun supefisial bölümüyle birleşir.[5,6,33]

1.3.2.2 İnferior kardiak dallar: Sağ tarafta vagus gövdesinden ve rekürren sinirden çıkar. Sol tarafta ise sadece rekürren sinirden çıkar. Sağ ve sol dallar, kardiak pleksusun derin bölümünde sonlanır.[5,6,33]

1.3.2.3 Anterior bronşial dallar: Küçük, 2 ya da 3 adet akciğer bazalinin ön yüzünde ilerler. Sempatik dallarla birleşip anterior pulmoner pleksusu oluştururlar.[5,6,33]

1.3.2.4 Posterior bronşial dallar: Ön dallardan daha fazla sayıda ve büyüktürler. Akciğer bazalinin posterior yüzünde yerleşmişlerdir. Torasik ganglionun sempatik gövdesinden gelen lifler ile birleşip posterior pulmoner pleksusu oluştururlar.[5,6,33]

1.3.2.5 Özafageal dallar: Karşı taraf dallar ile özafageal pleksusu oluştururlar. Bu pleksustan dallar perikraniumun arkasına yönelir.[5,6,33]

1.3.3. Abdominal bölüm

1.3.3.1 Gastrik dallar: Mide ile ilgili dallardır. Sağ taraf vagus, midenin postero-inferior yüzünde posterior gastrik pleksusu, sol taraf vagus ise anterior yüzeyde anterior gastrik pleksusu oluşturur.[5,6,33]

1.3.3.2 Çölyak dallar: Genelde sağ taraf vagustan köken alıp çölyak pleksusa katılırlar. Çölyak pleksustan pankreas, dalak, böbrekler, böbreküstü bezleri ve barsaklara lifler gider.[5,6,33]

1.3.3.3 Hepatik dallar: Sol taraf vagustan çıkar, hepatik pleksustan karaciğere gider[5,6,33] **(Şekil 5, 6, 7)**.

2. Fonksiyon

KS X'un fonksiyonları; genel somatik duyu, genel viseral duyu, özel viseral duyu, özel viseral motor ve genel viseral motor komponent olarak 5 gruba ayırılır.

2.1. Genel somatik duyu

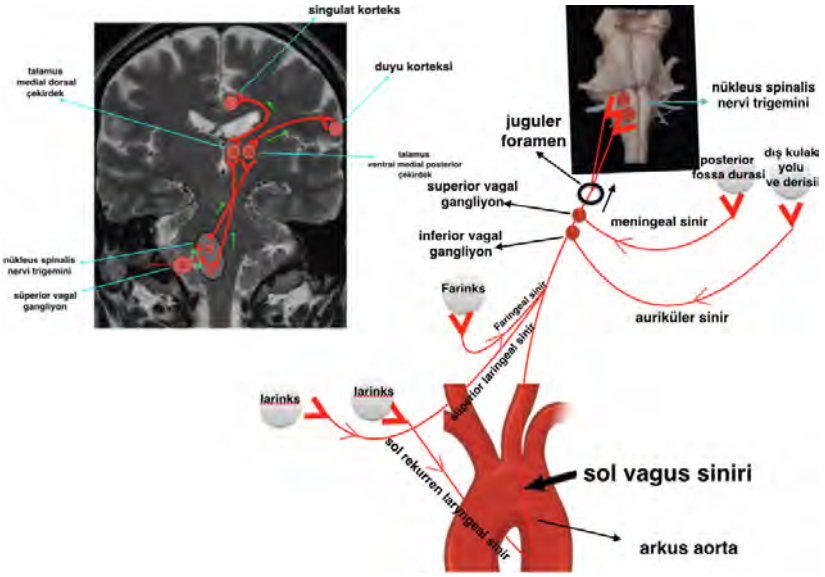
Genel somatik affarent lifler (GSA) ile genel somatik duyu taşınır. Genel somatik komponent ile; posterior fossa durası, timpanik membranın dış yüzeyi, konkalar, dış kulak yolu ile kulak kepçesinin derisi, larinks ve son olarak farinksin ağrı, dokunma ve ısı duyusu taşınır.[5]

Larinks ile vokal kordun üstündeki alanın genel duyusunu taşıyan lifler; internal laringeal sinir ile birlikte yukarı çıkarken; vokal kordun altı ile larinks arasındaki viseral duyuyu taşıyan lifler ise rekürren laringeal sinir ile çıkmaktadır. İnternal laringeal sinir; tirohioid membranı delerek farinksi terk eder ve bundan sonra superior laringeal siniri oluşturmak üzere, eksternal laringeal dal ile birleşir. Duyu lifleri, superior laringeal sinir ile inferior vagal gangliona ve dolayısıyla vagusa ulaşmak üzere yukarı çıkar.[5]

Timpanik membranın dış yüzü, konkalar, dış kulak yolu ve kulak arkası cildinin duyu lifleri ise auriküler dal ile taşınır. KS X'un aüriküler dalının dış kulak yolunda uyarılması, refleks olarak kusma, mide bulanması, hatta dorsal motor nükleus uyarılmasına bağlı olarak bayılma ile de sonuçlanabilir. Posterior fossa durasının duyusu, meningeal sinir ile taşınır. Periferal proçesler, juguler foramende hücre gövdelerinin bulunduğu superior vagal gangliona katılır. İnferior ve superior gangliondan çıkan santral proçesler yukarı doğru juguler foramenden geçerler. Juguler foramenden geçtikten sonra meningeal dalların duyu lifleri ile birlikte medullaya girer.[5]

Bu santral proçesler, juguler foramen aracılığıyla medullaya girer, spinal trigeminal trakt nükleusu ile sinaps yapmak üzere spinal trigeminal traktus ile aşağıya iner. Spinal trigeminal traktın nükleusundan ikincil aksonlar (second-order axons), talamusun ventral posterior nükleusuna ventral trigeminotalamik trakt ile projekte olurlar. Talamik nöronlar ise internal kapsül üzerinden serebral duyu korteksine taşınırlar.[5]

Ağrı duyusunu taşıyan ikincil aksonlar, medullaya girer, spinal trigeminal trakt ile aşağıya iner, spinal trigeminal nükleusun kaudal bölümüne gelir. Bu nükleustan itibaren; ikincil nöronların aksonları medullada orta hattan karşıya geçer ve talamusun iki bölgesine projekte olurlar. VMPN'tan çıkan nöronlar; ağrı yoğunluğu ve lokalizasyonu fonksiyonu için post-santral duysal kortekse projekte olurken, dorsal medial nükleustan çıkanlar ise ağrının emosyonel komponenti için singulat girusa projekte olurlar[5] **(Şekil 15)**.



Şekil 15: X. kranial sinirin genel duyu fonksiyonunun akış şeması.

2.2. Genel viseral duyu

Genel viseral affarent (GVA) lifler ile genel viseral duyu taşınır. Genel duyu taşınması bilinçli bir uyanıklık olmasa da iyi ya da kötü hissetme şeklinde bir uyanıklık sağlar.

Abdominal viseral tabaka etrafındaki pleksustan çıkan duyu lifleri, sol ve sağ gastrik venlerle birleşir. Bu sinirler, özafageal hiatustan geçerek (giriş); özfagusun etrafındaki sinir pleksusuyla birleşir. Kalp ve akciğerler etrafındaki pleksuslardan çıkan duyu lifleri de özfageal pleksus ile birleşerek sağ ve sol vagus içinde toraksa doğru çıkarlar.[5]

Epiglotun müköz membranından, dil kökünden, aryepiplotik kıvrımdan ve larinksin bir çok yerinden çıkan tüm duyu lifleri internal laringeal sinir ile taşınır. Vokal kordların altındaki viseral duyu ise rekürren laringeal sinir ile taşınır. Viseral ağrı ise sempatik sistem ile taşınmaktadır.[5]

Viseral duyu nöronlarının gövdeleri inferior vagal ganglionda bulunur. Periferal proçesler, arkus aortadaki baroreseptörler (mekano-reseptörler) ile aort cisimciğindeki kemoreseptörlerden (kandaki 0_2 basıncını ölçer) ve ayrıca dil, farinks, larinks, trakea, bronşlar, akciğerler, kalp, özafagus, mide ve bağırsaklardan imput almaktadır.[5]

Bu nöronların aksonları, medullaya girer daha sonra nükleus traktus solitoriusun kaudal bölümüne girmek üzere traktus solitarius ile aşağıya iner. Bu nükleustan itibaren, kardiyovasküler, respiratuar ve gastrointestinal sistemin refleks kontrollerini sağlamak üzere retiküler formasyon ve hipotalamus ile bilateral bağlantılar meydana gelir.[5]

2.3. Özel viseral duyu

Özel viseral afferent lifler (ÖVA) epiglotta tomurcuklanan tat duyusunu taşır.[1]

2.4. Özel viseral motor

Özel viseral efferent (ÖVE) lifler ile özel viseral motor duyu taşınır. Pre-motor, motor ve kortikal alanlardaki aksonlardan oluşan bilateral kortikobulber lifler, (beyinsapındaki nükleuslar ile korteks arasındaki bağlantıyı sağlar) medulladaki nükleus ambiguusta bulunan motor nöronlarla sinaps yapmak için internal kapsülden geçerek aşağıya iner. Nükleus ambiguus ayrıca, özellikle nükleus spinalis trigemini ve nükleus salivatory olmak üzere bazı beyinsapı çekirdeklerinden bazı refleks cevapları (öksürme-öğürme) başlatan duyu sinyallerini alır. Alt motor nöronların aksonları, nükeus ambiguustan çıkıp olive ile piramit arasından birkaç kök ile medullayı terk eder. Kaudal kökler glossofaringeal sinir ile yakın temasta seyreder. Sinir, juguler foramen aracılığı ile kafatasından çıkıp, farinksin konstriktör kası ile larinksin intrinsik kaslarını innerve eder.[5]

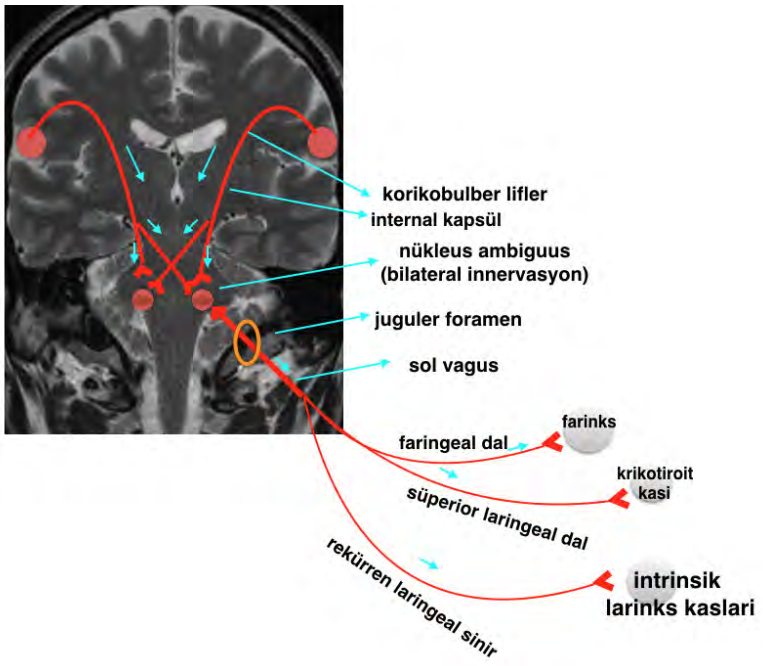
Brankial motor lifler, üç büyük dal ile vagustan ayrılır: Faringeal dal, superior laringeal ve rekürren laringeal sinir.[5]

Faringeal dal (farinksin birincil motor siniri), inferior ganglionu çaprazlar, internal ve eksternal karotis arterler arasından infero-medial olarak geçer. Orta konstriktör kasın üst sınırında farinkse girerek faringeal pleksusa girer. Bu pleksus, farinksin ve yumuşak damağın tüm kaslarını innerve eder (stylofaringeus ve tensor veli palatini kasları hariç). Bu innerve edilen kaslar; superior, inferior ve orta kontsriktör kaslar, levatör palatini, salfingofaringeus, palataofaringeus ve palatoglossustur.[5]

Superior laringeal sinir, inferior vagal gangliondan faringeal dalın distaline kadar dal alır. Farinkse doğru inerken; internal (duyu) ve eksternal (motor) laringeal sinirlere ayrılır. Eksternal laringeal dal; inferior konstriktör kası innerve ettikten sonra onu deler; ve oradan krikotiroit kasına ulaşır ve orada onu da innerve eder.[5]

Üçüncü en büyük dal olan rekürren laringeal sinir ise; sağ ve sol vücut yarımında farklı yollar kateder. Sağ taraf rekürren sinir; subklavien arterin önünden vagustan çıkar, arterin altında bir çengel yapıp arkasından trakea ve özafagus arasındaki oluktan yukarı çıkar. Sol taraf rekürren sinir ise; arkus aorta üzerinde sol taraf vagustan ayrılır; arkus aorta altında çengel yapıp trakea ve özafagus arasındaki oluğa ulaşmak üzere superior mediastende yukarı çıkar. Rekürren sinir, larinksin intrinsik kaslarını

(krikotiroit kası hariç) innerve etmek için, inferior konstriktör kasın inferior sınırından derine ilerler[5] **(Şekil 16)**.



Şekil 16: X.kranial sinirin özel viseral motor fonksiyonunun akış şeması.

2.5. Genel viseral motor

Genel viseral efferent (GVE) lifler ile genel viseral motor duyu taşınır. Vagus sinirinin parasempatik nöronlarının hücre gövdeleri, dorsal motor nükleusta yerleşmiştir. Bu hücreler, hipotalamus, olfaktor sistem, retiküler formasyon ve nükleus traktus solitariustan imput almaktadır. Dorsal vagal nükleus, 4. ventrikül tabanındaki vagal üçgende ve yanındaki santral gri maddede yerleşir. Burası vagusun motor sekresyon merkezidir. Bu nükleustan çıkan preganglionik lifler, spinal trigeminal trackt ve nükleustan geçip; vagus siniri içinde medullanın lateral yüzünde ilerler.[5]

Vagal preganglionik aksonlar, farinks ve larinks mukozasının sekresyonundan sorumlu, ganglionik nöronları aktive eder. Preganglionik aksonlar, önce faringeal pleksusu ondan sonra da faringeal ve internal laringeal dalları verir. Toraks içinde vagus siniri; büyük damarlar, akciğerler ve kalp etrafında bazı pleksuslara ayrılır. Kardiak preganglionik aksonlar kalbin ritmini düşürürken, pulmoner dallar bronkokonstriksiyon yapar. Özafageal dallar ise özafagus etrafındaki düz kasları kasarak peristaltik hareketlerin artmasını sağlar. Aksonlar, herbir organın duvarındaki ganglionlarda sinaps yapar.[5]

Özafageal pleksustan sol ve sağ gastrik sinir çıkar. Bu sinirler midenin düz kaslarının motor innervasyonu sağlar ve gastrik bezler aracılığı ile sekresyonu arttırır. İntestinal dallar ise; ince bağırsak, çekum, apandiks, çıkan kolon, transvers kolonun birçok bölümünde görevlidir. Bağısak duvarında, enterik sinir sistemi denilen; yarı bağımsız bağlantılardan oluşan otonomik nöronlar vardır. Bu sistem sempatik ya da parasempatik uyarı almadan çalışabilmektedir ve en önemli iki üyesi; myenterik plesus ile Aurbach ve Meissner submukozal pleksuslarıdır. KS X'un intestinal dalları, buradaki ganglionlarla sinaps yaparak; barsak motilitesi, sekresyonu ve absorbsiyonunu arttırmaktadır.[5]

3. Arteryel beslenme

KS X'un intrakranial beslenmesi, glossofaringeal sinir ile olan yakın komşuluktan dolayı benzerdir. Medulla oblangatanın lateral fossula arteri vagus sinirinin köklerini beslemek için dallar verir. Sinirin kafatasını terk ettiği yer olan juguler ganglion hizasında, çıkan faringeal arterin nöromeningeal dalından oluşan arterioller vagal sinirin beslenmesini sağlar.

Ekstrakranial olarak ise; juguler foramenin altındaki lateral faringeal alanda vagusun nodal ganglionu, vertebral arterin posterior meningeal arter dalından ve internal karotis arterin kollateralleri tarafından beslenir. Daha distalde ise tiro-servikal gövde ya da inferior tiroit arterden çıkan vagal arter tarafından beslenmektedir. Vagus sinirinin yanında vagal arter; çıkan servikal dal ve inen torasik dal olmak üzere iki dala ayrılır. Torasik bölümde ise vertebral arter, internal torasik arter, aorta, bronşial dallar, özafageal arter, superior firenik arter ve timik arterler (çocuklarda)den gelen dallar ile beslenme sağlanır. Superior laringeal sinir, superior tiroit arteri ve terminal dalları tarafından beslenir. Rekürren laringeal sinir ise inferior tiroit arterin kollateralleri ile beslenir.[7]

4. Venöz drenaj

KS X'un venöz drenajı; glossofaringeal sinirle benzer şekilde; medulla oblangatadan kaynaklandığı yerde; lateral medüller ven, retroolivary ven, transvers olivary ven, transvers meduller ven, inferior serebellar pedinkül veni ve birkaç küçük köprü veni ile gerçekleşmektedir. Juguler foramende ise; sigmoid sinüs ve inferior petrozal sinüsün internal juguler vene dökülmesiyle sağlanır.[2,8]

5. Patoloji ve tedavi

5.1. Prejuguler bölüm

KS X'un tek taraflı hasarı sonucunda; aynı taraf yumuşak damak, farinks ve larinksin felci sonucu; ses kısıklığı, dispne ve disfaji gelişir. Ses üretilirken, yumuşak damak sağlıklı tarafa yükselir, uvula sağlıklı tarafa deviye olur, lezyon tarafında palatal refleks kaybolur.

KS X'un viseral motor liflerinin hasar görmesi sonucu ipsilateral karotis refleksi kaybolur. Bununla beraber farinks ve larinksin innervasyonunun bozulması ile ipsilateral öksürük refleksi de kaybolur.

Vagus sinirinin bilateral lezyonlarında ise acil bir trakeostomi yapılmaz ise, farinks ve larinksin total felcine bağlı ani ölüm gerçekleşebilir. Larinksin total felci ile vokal kordlar orta hatta doğru toplanır ve inspirasyon sırasında abduksiyon gerçekleştirilemez. Özafagus ile midenin total atoni ve paralizi sonucu ağrı ve kusma gelişir; disfaji-disartri oluşur. Vagal inhibisyon olmadan kalp hızı irregüler karakterde hızlı atmaya başlar.[1,5,6]

Sisternal bölümde, bazı neoplazm çeşitleri (beyinsapı gliomu[33,34] gibi), vasküler hastalıklar (postero-inferior serebellar arter felci, anevrizması[35] gibi), inflamatuar -demiyelinizan hastalıklar (akut dissemine ensefalomyelit-ADEM[31] gibi) ve syringo-bulbia vagus siniri tulumu yaparak burada klinik oluşturabilirler.[36]

5.2. İntrajuguler bölüm

İntrajuguler bölümde KS X'u etkileyen tümöral patolojiler arasında en önemlisi glomus jugulare tümörüdür. Klinik yukarıda anlatılan bulgulardan oluşacaktır, tedavi sinir disfonksiyonu yapmadan total eksizyondur, radyocerrahi teknikleri de yine kullanılan modaliteler arasındadır[25] **(Şekil 15)**.

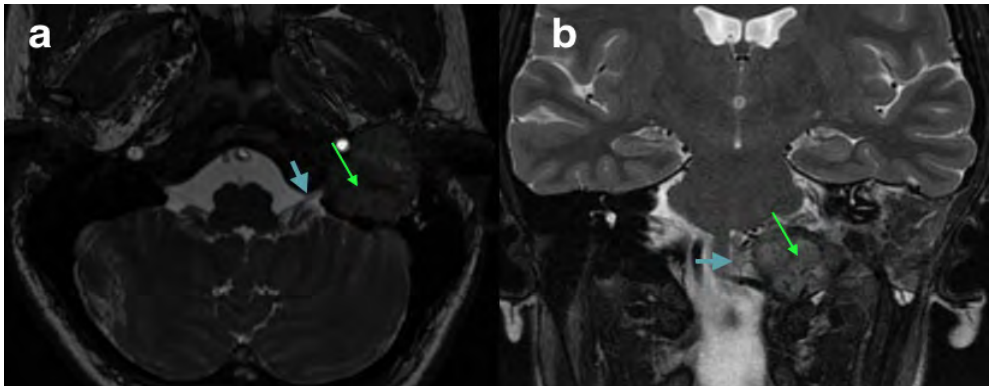
KS X'u foramende etkileyen bir diğer patoloji, juguler foramen schwannomalarıdır. Schwannomalarda klinik 4 gruba ayrılır: Kranial sinir bulguları, unilateral serebellar bulgular, nistagmus ve intrakranial basınç artışına bağlı oluşan bulgular olarak sayılabilir.[37] İntrakranial basınç artışına sekonder gelişen görme bozukluğu ve baş ağrısı en çok görülen semptomdur.[37] Ana tedavi prensibi olarak alt kranial sinir defisiti yapmadan cerrahi olarak total çıkarmaktır, radyocerrahi sonuçları limitlidir.[37]

Foramen jugularede karşımıza çıkacak diğer tümoral patolojiler; menenjioma, metastatik tümörler, kordoma ve kondrosarkoma olarak sınıflanabilir.[38]

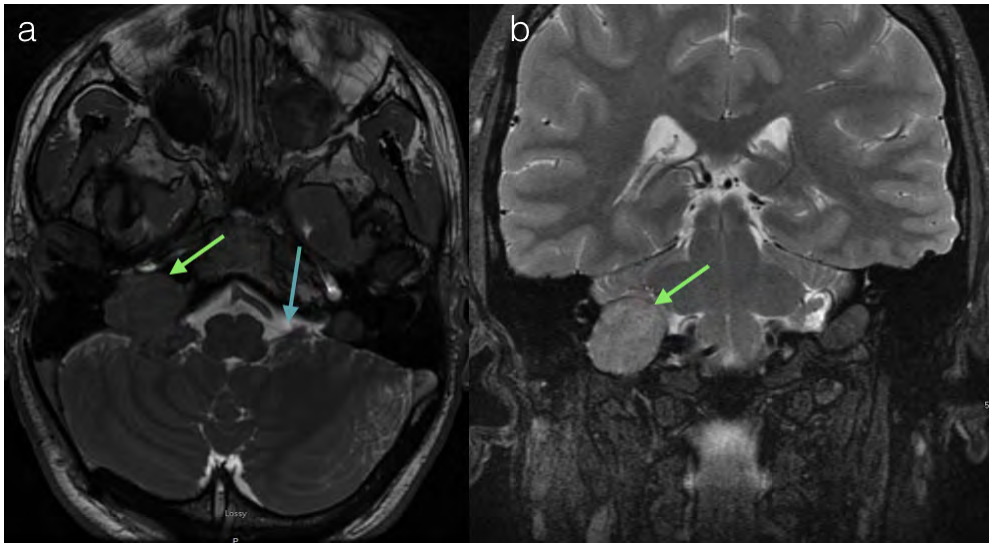
Travma (kafa tabanı kırığı gibi) ve iflamatuar proçesler (osteomyelit gibi) vagusu foramen içinde etkileyebilen diğer patolojilerdir.[33]

Juguler foramen içindeki tümör, vasküler lezyonlar, inflamatuar proçes ya da travma sonucunda KS IX, X ve XI paralizisi oluşabilir; buna Vernet sendromu adı verilir.[39]

Ayrıca literatürde, kranial ateşli silah yaralanmasına bağlı vagoglossofaringeal senkop denilen patoloji tanımlanmıştır[40] **(Şekil 17,18)**.



Şekil 17: Glomus jugulare tümörünün alt kranial sinirlere baskısı:
A-B: 31 yaşında bayan hastanın, işitme bozukluğu ve fasial paralizi şikayeti sonucu çekilen aksiyal ve koronal T2 ağırlıklı non-kontrast MR görüntüsünde; sisternal bölüm IX, X ve XI. kranial sinirlerin paraganglioma tarafından juguler foramen girişinde baskılandığı görülüyor.



Şekil 18: Alt kranial sinir schwannomu:
A: Denge bozukluğu ve kulak çınlaması şikayetleri olan 21 yaşında erkek hastanın çekilen aksiyal T2 ağırlıklı non-kontrast kranial MR görüntüsünde; mavi okla medulladan çıkan alt kranial sinirler; yeşil okla ise alt kranial sinir schwannoması gözüküyor.
B: Koronal T2 ağırlıklı kontrastlı kranial MR goruntusunde alt kranial sinir schwannomunun juguler foramene uzandığı dikkat çekmektedir.

5.3. Ekstrakranial bölüm

KS X'nun ana gövdesi, boyundaki seyri sırasında bazı patolojiler sonucunda hasar görebilir. Bu patolojiler sonucunda ipsilateral vokal kord paralizisi ve larinks kaslarında felç gelişmektedir.

Boyundaki bu patolojiler neoplastik, inflamatuar, vasküler ve iatrojenik olarak sınıflandırılabilir. Schwannomalar ve nörofibromlar bu tümöral nedenlerin başında gelir. Schwannomalar, radyorezistan oldukları için ana tedavi grostotal rezeksiyondur[41] **(Şekil 16)**. Diğer tümöral nedenler glomus vagale, squamoz hücreli karsinom, nazofarengeal karsinom, tiroit kanseri ve non Hodgkin lenfomadır.[33] Tümoral nedenler dışında idiopatik (özellikle tiroit, servikal disk ameliyatlarından sonra), inflamatuar (karotis kılıf absesi[42] gibi) ve vasküler nedenler (internal karotis arter diseksiyonu[43] gibi) sayılabilir.

Mediastende aort anevrizması, mediastinit, lenfadenopati, sarkoidoz, bronkojenik karsinoma ve non hodgkin lenfoma KS X'u etkileyebilmektedir.[33]

Superior laringeal sinir hasarında (tümör, travma, tiroid cerrahisi gibi), sinir duyu taşıma yönü baskın olduğu için çoğu zaman farkedilmeyebilir ancak krikotirioid kası innervasyonu yüzünden ses kısıklığı ile sonuçlanabilir.[45]

Unilateral rekürren sinir hasarı, vokal kordların paremedyan konuma gelmesi sonucu disfoni, aspirasyon ya da disfaji ile sonuçlanır. Bilateral hasarda ise inspiratuar stridor ile giden ağır dispne oluşur. Tiroit ameliyatları en çok suçlanırken, diğer iatrojenik nedenler arasında anterior servikal ameliyatları ve endotrakeal entübasyon sıralanabilir.[45] Rekürren sinir hasarı yapan diğer patolojiler idipatik[45], vasküler (arkus aorta-subklavien arter anevrizması[46] gibi) ve tümoral (akciğer tümörü[47] gibi) olarak sıralanabilir.

KS X stimülasyonu, ilaca dirençli epilepsi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi modalitesidir. Vagal affarent lifler, nükleus traktus solitoriusta sinaps yapıp buradan beyinsapındaki bazı çekirdeklere projekte olurlar: Lokus coeruleus ve raphe magnus. Bu bölgelerden salınan nöroepeinefrin ve seratonin nörotransmitterleri, serebral hemisferlerin limbik, retiküler ve otonomik sistemlerini etkilemektedir. Buna bağlı olarak bu vagal affarent sinapslarının yaptığı nörotransmitter salınımı ile, nöbet aktivasyonunun düzenlediği kabul edilir.[48]

KS X sitümülasyonun moleküler biyoloji acisindan mekanizması ise şu şekilde belirtilmiştir: Beyinsapı ve serebral korteks bölgelerinde yapılan bir çalışmada; KS X uyarılması, medüller vagal kompleks, lokus coeruleus ve birçok talamik-hipotalamik nükleusun içerisinde 'nöronal fos' (artan metobolik aktiveteyi gösteren bir belirteç) denilen bir maddenin ekspresyonunun arttığını görmüşler. Diğer bulgular ise; beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor) ve fibroblast büyüme faktörünün (fibroblast growth factor) hipokampüs ve serebral kortekste ekspiresyonun artması, nerve growth factor mRNA'nın hipokampüste yoğunluğunun azalması ve prefrontal kortekste nörepinefrin konsantrasyonunun artmasıdır. Sonuç olarak; vagus sinir stimülasyonunun, talamokortikal yollarla nöbetlerde yaptığı elektriksel aktivite düzenlenmesi bu bulgulara rağmen tamamen netlik kazanmamıştır. Çalışmaların hala devam ettiği diğer endikasyon alanları ise; depresyon, kalp yetmezliği, migren, romatoit artrit, inflamasyon ve uyku bozukluğu olarak sıralanabilir.[48]

Spinal aksesuar sinir (XI. Kranial sinir)

KS XI, foramen magnumdan gelen spinal kökleriyle birlikte medulladan çıkar, juguler foramene girer; daha sonra ekstrakranial olarak, intrinsik larinks kasları, sternokleidomastoit kası ve üst trapazius kasının innervasyonunda görev alır. Klinikte uygulamada tümoral oluşumlar, doğumsal anomaliler, foksiyonel bozukluklar ve cerrahi sonucu yaralanması gibi durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Tüm fonksiyonları motor fonksiyonlardan oluşan bir kranial sinirdir.

1. Anatomi

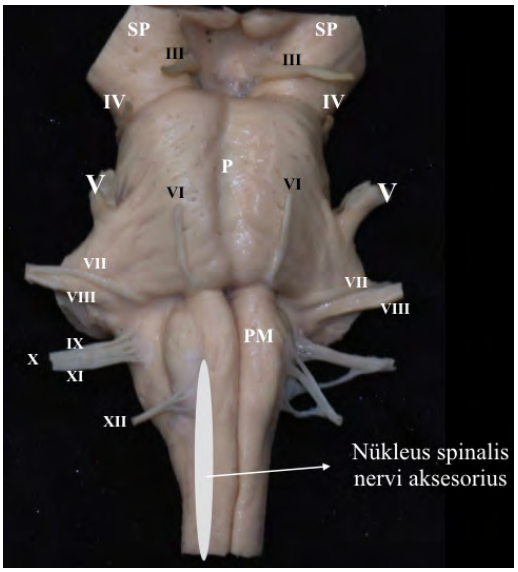
Sinirin anatomisi; 1. sisternal 2. intrajuguler 3. ekstrakranial bölüm olarak sınıflandırılır.

1.1 Sisternal bölüm

Bu bölümde, spinal ve kranial bölüm köklerinin juguler foramene girmeden önceki lateral meduller sisternadaki ve üst servikal alandaki tırmanış seyri anlatılacaktır.

Sinirin medulla oblangatada sadece motor çekirdeği vardır.

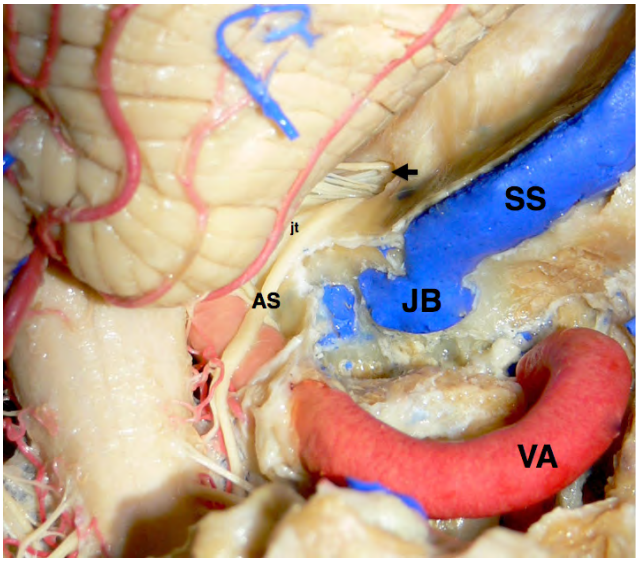
Motor çekirdekler: Spinal aksesuar sinirin, özel viseral efferent fonksiyonu (ÖVE) için köken aldığı yer, medulladaki nükleus ambiguus çekirdeğinin en kaudal seviyesidir. Genel somatik efferent fonksiyon (GSE) için köken aldığı çekirdek ise servikomedüller bileşkeden C5-6 seviyesine kadar olan, anterior horndaki spinal aksesuar çekirdeklerdir[1,5,6] **(Şekil 19)**.



Şekil 19: Kadavra diseksiyonunda anterior beyinsapı: KS IX çekirdeğinin anatomik lokalizasyonu. **SP:** Serebral pedinkül, **III:** Okulumotor sinir, **P:** Pons **IV:** Trohlear sinir, **V:** Trigeminal sinir, **VI:** Abdusens siniri, **VII:** Fasial sinir, **VIII:** Vestibulokohlear sinir, **PM:** Medulla oblongatada piramit **IX:** Glossofaringeal sinir **X:**Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII:** Hipoglossal sinir.

Spinal aksesuar sinirin, geleneksel olarak kranial ve spinal olmak üzere iki kökten oluştuğu kabul edilir. Kranial kökler, olivin lateralinden nükleus ambiguusun en kaudal tarafından çıkarlar. Buradan çıkan hücrelerin aksonları vagus liflerine kaudal olarak medullanın lateral yüzünde yükselirler. Spinal kökler ise servikal ilk 6 segmentin anterior hornundan bir kolon olarak çıkar. Bu kökler, dorsal ve ventral kökler arasında spinal kordun lateral yüzünden yükselip posterolaterale doğru bir açı yaparlar. Dendrikulat ligmanın arkasında bu spinal kökler bir ana gövde oluşturarak, dura içinde bazen gömülü olarak yükselir ve foramen magnumdan kafatasına girer. Spinal ve kranial kökler juguler foramene girmeden önce çoğunlukla tek bir gövde haline gelir (Bazı bireylerde dağınık kökler olarak girebilirler)[1,5,6,49,54] **(Şekil 1, 2, 11, 12)**.

Spinal aksesuar sinir, sisternal bölümde iki land mark ile tanımlanabilir: Birincisi vagal meatus ikincisi ise vertebral arterin dorso-lateral alanıdır[4] **(Şekil 2, 3, 4, 14, 20)**.



Şekil 20: Kadavra diseksiyonunda üst servikal bölüm, juguler foramen girişi ile juguler tüberkül: **AS**: Üst servikal bölümden tırmanıp juguler foramene giren aksesuar sinirin spinal kökleri, **SS:** Sigmoid sinüs, **jt:** Juguler tüberkül, **VA:** Vertebral arter, **JB:** Juguler bulbus. Ok ise juguler foramenin girişini gösteriyor.

1.2. İntrajuguler bölüm

Sinirin juguler foramen içindeki seyri intrajuguler bolum olarak sınıflandırılmıştır. Spinal aksesuar sinirin kranial ve spinal bölümleri juguler foramene vagal meatustan girer. Bu iki bölüm daha az sıklıkta dural septum tarafından ayrılabilir. Juguler foramenin dural orifisinde, sinir, KS X'dan genelde ayırt edilemez. Aksesuar sinir, subdural alana vagus gibi superior vagal ganglion seviyesinde girer ve vagusla sıkı baglantılar yapar. Sinir, foramen içinde vagusa göre lateral taraftan aşağı yöne ilerler.[2,5,6]

1.3. Ekstrakranial bölüm

KS XI'in juguler foramenden çıktıktan sonraki seyri, estrakranial bölüm olarak sınıflandırılmıştır. KS XI'in ekstrakranial seyrini anlatmak için ön ve arka üçgen tanımlamalarından bahsetmek gerekir. Juguler foramenden çıktıktan sonra sternokleidomastoit kasına kadar olan bölüm ön üçgen, sternokleidomastoit kasından çıkıp trapazius kasına gittiği alan ise arka üçgen olarak tariflenir. Spinal aksesuar sinir, juguler foramenden çıktıktan sonra, vagal gangliondan aşağıya oblik dönüş yapar. Bu dönüşü internal karotis arteri ile internal juguler ven arasında yapar ve internal juguler veni lateral yüzeyinden arkadan çaprazlar. KS XI, %30 oranında medial tarafta iner.[2] Sinir, atlasın transvers proçesini çaprazlayarak aşağıya iner ve oksipital arter tarafından çaprazlanır. Aşağı seyrini styloid proçes, styloid ve digastrik kaslarına medial yönde oblik olarak devam ettirir. Daha sonra sternokleidomastoit kasın içine girer (%20-30 altından geçer). Kasın içine girdiğinde oksipital arterin sternokleidomastoit dalıyla yakın temas içindedir. Spinal aksesuar sinir, sternokleidomastoit kasının, kleidomastoid bölümu ile üstünde kalan oksipital bölümünün arasından kasa girer. Kasın içerisinde, C2 ya da C2-3 servikal pleksustan gelen dallarla Maubrac ansasını oluşturur. Burada ayrıca 1 ila 4 adet dal vererek, sternokleidomastoit kasının motor innervasyonunu sağlar. KS XI, sternokleidomastoit kası, üst 1/3 bölüm ile alt 2/3'lük bölümün kesişme noktasından terk eder. Nervus aurikularis magnusun, sternokleidomastoit kasın posterior kenarını geçtiği nokta Erb noktası olarak bilinir ve bu noktanın altından genelde spinal aksesuar sinirin geçtiği kabul edilir.

KS XI daha sonra arka üçgene gitmek için, levator skapula kasının üstünde derin servikal fasyaya inerek posterior ve inferiora yönelir. Boyun cerrahisi sırasında buradaki yüzeyel seyri yüzünden sinirin hasar görme ihtimali yüksektir. Buradan sonra, sinirin ana gövdesi trapezius kasına girer. Bu sırada, küçük bir dal, bu giriş noktasının 2-3 cm yukarısından kasın inen bölümüne girer. Bu bölümde servikal dallar ile spinal aksesuar dallar arasında anastomozlar olabilmektedir. KS XI, trapezius kasının ön kenarının altından aşağıya fasya ile kas tabakası arasından iner. Burada mediale dönerek, omurga ile skapulanın medial kenarı arasında kaudale doğru ilerler. Burada trapezius kasının inen ve transvers parçalarını innerve etmek için 3 ya da 6 adet dal verir[49,50,52] **(Şekil 5, 6, 7)**.

KS XI aşağıdaki yerlerde cerrahi olarak tespit edilebilmekte ve bu yerler land-mark olarak kullanılabilmektedir[49,50,54]:

1. İnternal juguler ven,
2. Atlasın transvers proçesi,
3. Spinal aksesuar sinirin anterior trapezius kasın altından geçtiği yer ile klavikula arasındaki mesafe,
4. Nervus aurikularis magnusun, sternokleidomastoit kasın posterior kenarını geçtiği nokta olan Erb noktası,
5. Trapezius kasının anterior sınırı suladığı yerdeki superfisyal servikal ven noktası,
6. Oksipital arterin sternokleidomastoit dalı bölgesi.

2. Fonksiyon

KS XI, alt motor nöronlarının hücre gövdeleri spinal kordda yerleşmiştir. Aksonlar foramen magnum aracılığı ile kafaya girip, juguler foramenle kafatasından çıkıp sternokleidomastoit ve trapazius kaslarını innerve eder.

KS XI, özel viseral efferent (ÖVE) lifler ile branşial motor duyu taşır.

2.1. Özel viseral motor

Premotor asosiasyon korteksi ve diğer kortikal alanlardan gelen bilgiler, asosiasyon lifleri tarafından motor kortekse iletilir. Kortikal nöronların aksonları, kortikospinal traktus boyunca aşağıya iner, internal kapsülün arka yaprağından geçer, piramitin orta hattında çapraz yapar, lateral kortikospinal traktusta aşağı inerek aksesuar nükleusla sinaps yapar. Bu nükleus, ilk 5-6 servikal alanda anterior gri kolonun lateral yüzünde, kabaca nükleus ambiguus ile aynı sıradadır. Post-sinaptik lifler, bu aksesuar nükleustan itibaren, spinal kordda beyaz maddenin lateralinden birkaç kök olarak yükselir ve yukarıda aksesuar siniri oluşturur.

Bu kökler, dendrikulat ligamanın arkasından; spinal kord dorsal köklerinin ise önünden çıkar. Bu köklerden oluşan bir gövde olarak sinir, rostral ve lateral olarak yükselerek, vertebral arterin arkasında foramen magnuma çıkıp posterior fossaya ulaşır. Bu lifler KS X'dan gelen kaudal lifler ile bir süreliğine birlikte seyredip juguler foramende tekrar ayrılır. KS XI, juguler foramenden çıktıktan sonra styloid proçesin medialinden oblik olarak aşağıya inerek sternokleidomastoit kasın üst kısmına ulaşır. Bazı lifler burada sonlanırken, devam edenler arka kenarın ortasından çıkarlar. Sinir daha sonra boynun arka üçgenine geçer, levator skapula kasının hemen üstüne gider. Klavikulanın yaklaşık 5 cm altından trapezius kasının anterior sınırına geçer ve burada bu kası innerve eder.[5]

Kranial köklerin aksonlarının hücre gövdeleri, nükleus ambiguusun kaudal bölümünde yerleşmiştir. Bu aksonlar, spinal köklerin lifleriyle juguler foramende beraber ilerler ve daha sonra KS X'un kökleriyle birleşir. Bu birleşimden oluşan inferior laringeal sinirin intrinsik larinks kaslarını innervasyon görevi ayrıca anlatılmamıştır. Bu görev KS X bölümünde anlatılmıştır.[5]

3. Arteryel beslenme

İntrakranial olarak, spinal aksesuar sinirin kranial kökleri, posterior inferior serebellar arterin proksimal, distal ve rekürren dallarıyla beslenir. Spinal kökler ise çıkan faringeal arterin muskulospinal arter dalı, anterior spinal arterin dalları ve bazı posterior spinal arter dalları tarafından beslenir. Spinal ve kranial köklerin birleşerek tek gövde haline gelmesinden sonra, posterior inferior serebellar arterin distal dalı, KS XI'e eşlik ederek juguler foramen boyunca KS XI'in beslenmesini sağlar. Daha sonra, çıkan faringeal arterin dalı olan nöromeningeal trunk, KS XI beslenmesine katkı sağlar.

Ekstrakranial alanda ise; sinir sternokleidomastoit kası boyunca ilerlerken sinirin beslenmesi oksipital arterin sternokleidomastoit dalı ile oksipital ve lingual arter dalları ile olur.[7]

4. Venöz drenaj

KS XI'un venöz drenajı; glossofaringeal ve vagus siniri ile benzer şekilde; medulla oblangatadan kaynaklandığı yerde; lateral medüller ven, retroolivary ven, transvers olivary ven, transvers meduller ven, inferior serebellar pedinkül veni ve birkaç küçük köprü veni ile gerçekleşmektedir. Juguler foramende ise; sigmoid sinüs ve inferior petrozal sinüsün internal juguler vene dökülmesiyle sağlanır.[2,8]

5. Patoloji ve tedavi

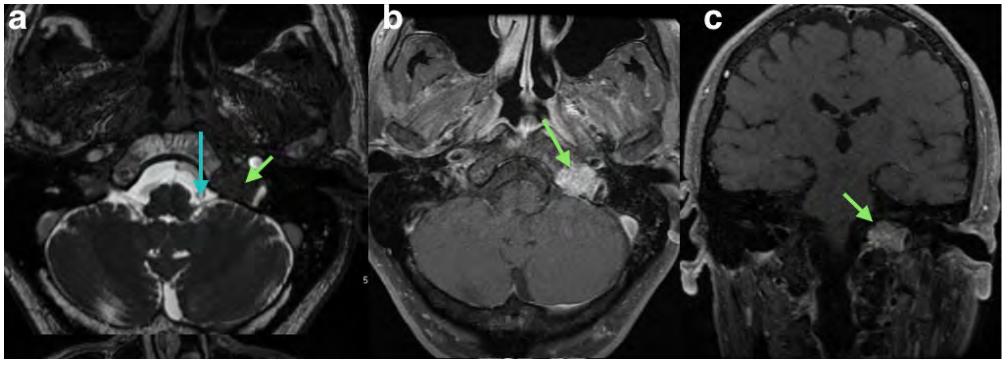
Normal şartlarda sternokleidomastoit kası kasıldığında baş karşı tarafa döner. Fakat, unilateral spinal aksesuar sinir hasarında, kafa her zaman anormal bir pozisyonda durmaz. Muayenede, ağrı, dirence karşı başın karşı tarafa döndürülmesinde zayıflık görülür. Üst trapezius kas felcinde ise skapulanın aşağı ve dışa rotasyonu ile düşük omuz gelişir.[1,5,6]

5.1. Prejuguler bölüm

Spinal aksesuar sinir, juguler foramene girmeden önce, kranial ve spinal alanda; motor nöron hastalığı, siringomyeli, poliomyelitis, amyotrofik lateral sklerozis, vertebral ya da posterior inferior serebellar arter oklüzyonuna bağlı Wallenberg sendromu, intrinsik spinal kord tümörleri, posterior fossa meningiomları ya da metastaik tümörleri ve kafa tabanı metastatik tümörleri gibi patolojilerinden etkilenebilmektedir.[33,55]

5.2. İntrajuguler bölüm

İntrajuguler alanda, glomus jugulare tümörleri, schwannomalar ve meningiomlar KS XI patolojisine yol açmaktadır. Çoğu zaman, foramende KS XI etkilendiğinde, KS IX, KS X hatta hipoglossal kanaldan çıkan KS XII de etkilenmektedir. Çok nadir de olsa, yüksek enerjili travmalar -kafa tabanı kırıkları gibi- siniri kanalda hasara uğratabilmektedir[33] **(Şekil 21)**.

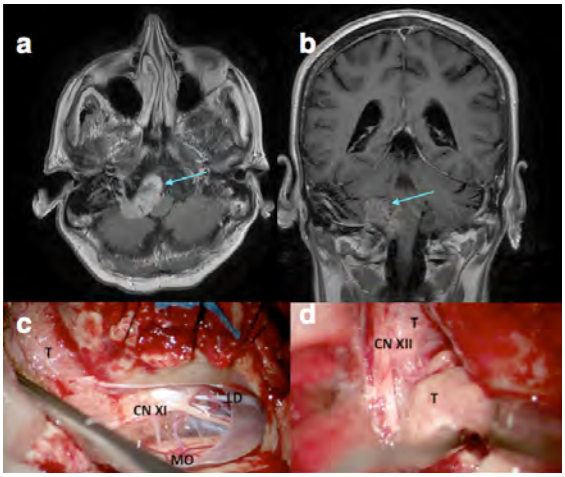


Şekil 21: Glomus jugulare tümörünün XI. Ve XII. kranial sinirlere baskısı:
A. 61 yasinda erkek hasta, konuşma ve işitme bozukluğu şikayetleri ile hastaneye başvuruyor, muayenesinde sol taraf trepezius ve deltoid kası güçsüzlüğü yanında dilde sola deviasyon saptanıyor. Hastanın aksiyel T2 ağırlıklı non kontrast kranial MR görüntüsünde,
B. Aksiyel T1 ağırlıklı kontrastlı ve
C. Koronal T1 ağırlıklı kontrastlı kranial MR görüntüsünde; glomus jugulare paragangliomasinin (yeşil ok), sol taraf IX, X ve XI. kranial sinirleri (mavi ok), juguler foramen girişinden itibaren baskı altına aldığı görülüyor.

5.3. Ekstrakranial bölüm

KS XI'in izole hasarı en çok ekstrakranial alanda, bu bölgenin içerisinde ise en çok boyun bölgesinde olmaktadır. İatrojenik sinir hasarının en sık nedeni arka üçgende yapılan lenf nodu biyopsileridir. Radikal boyun disseksiyonu, boyun travması ve radyasyon KS XI hasarına yol açan diğer nedenlerdir.[33,55]

Brakial pleksus hasarı sonucu gelişen omuz patolojisi tedavisinde, nörotizasyon için, supraskapular sinir ile spinal aksesuar sinir arasında yapılan anastomozlar kullanılmaktadır[56] **(Şekil 22)**.



Şekil 22: Prostat karsinomanın intradural foramen magnuma metastazı: Çekilen ameliyat öncesi, sonrası ve ameliyat sırasındaki görüntüleri:
A-B: 68 yaşındaki erkek hasta, progresif yutma bozukluğu ile hastaneye başvuruyor; muayenesinde ise gag refleksi ve öksürük refleksi kaybı ile belirgin atrofinin eşlik ettiği dilde sağ tarafa deviasyon tespit ediliyor.
A-B: Ameliyat öncesi, aksial ve koronal T1 ağırlıklı kontrastlı kranial MR görüntüde, antero-lateral foramen magnum kitlesinin, juguler foramene ve alt kranial sinirlere yaptığı kompresyon görülüyor.
C-D: Tümörün XI. ve XII. kranial sinirleri sardığı görülüyor.
T: Tümör, **CN XI:** XI. kranial sinir, **CN XII:** XII. kranial sinir, **MO:** Medulla oblangata, **LD:** Ligamentum dendikulatum

Hipoglossal sinir (XII. kranial sinir)

Medulla oblangatadan köken alıp, diğer alt kranial sinirlerin aksine; juguler foramene girmeyip hipoglossal kanala giren KS XII, dilin somatik iskelet kaslarını innerve etmek üzere ekstrakranial alanda dile doğru seyreder. Kafa çiftlerinin en distalde olanı ve sonuncu olanıdır. Dilin motor fonksiyonları üzerine odaklanmış bir sinirdir. İnsanoğlu için en önemli fonksiyonların başında gelen konuşma fonksiyonu ile diğer kranial sinirlerden ayrılır.

1. Anatomi

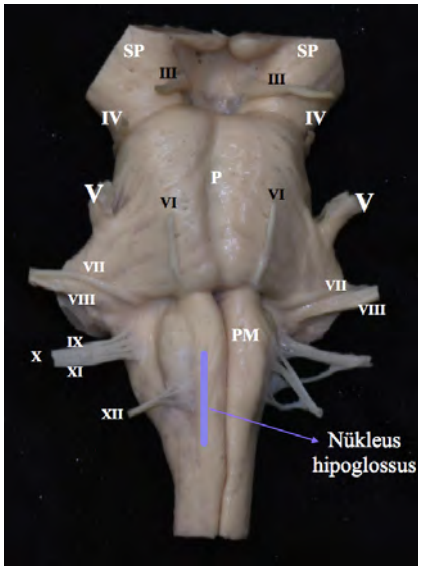
Sinirin anatomisi; köken aldığı 1. sisternal bölüm, 2. kanaliküler bölüm ve 3. ekstrakranial bölüm olarak sınıflandırılır.

1.1. Sisternal bölüm

Medulla oblangatadan başlayıp, premeduller sisternanın dorsolateral bölümü boyunca uzanıp hipoglossal kanala kadar giden kısım sisternal bölüm olarak sınıflandırılmıştır.

Sinirin sadece motor çekirdeği bulunmaktadır:

1.1.1. Motor çekirdek: Medullanın posterior-median bölümünde, 4. ventrikül tabanındaki hipoglossal eminensteki hipoglossal nükleustur[1] **(Şekil 23)**.



Şekil 23: Kadavra diseksiyonunda anterior beyinsapı: XII. kranial sinirin çekirdeğinin anatomik lokalizasyonu. **SP:** Serebral pedinkül, **III:** Okulumotor sinir, **P:** Pons **IV:** Trohlear sinir, **V:** Trigeminal sinir, **VI:** Abdusens siniri, **VII:** Fasial sinir, **VIII:** Vestibulokohlear sinir, **PM:** Medulla oblongatada piramit **IX:** Glossofaringeal sinir **X:** Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII:** Hipoglossal sinir.

Ayrıca hipoglossal nükleusun etrafında gri maddede, perihipoglossal nükleuslar denilen nükleuslar bulunur. Nukleus interkalatus hipoglossal ve vagusun dorsal motor nükleusu arasında yerleşir. Nükleus prepozitus ise hipoglossal nükleusun rostral tarafından nukelus abdusense kadar uzanır. Roller nükleusu ise KS XII köklerinin önünde yer almıştır.

Hipoglossal nükleusun hemen arkasında, periventriküler gri tabakada dorsal longitudinal fasikül bulunur. Burada viseral olarak hem inen hem de çıkan komponentler vardır.

KS XII, inferior olive kompleksin medialinden ilerleyerek, medial lemniskus ve medial longitudinal fasikulusun lateral kenarından geçerek, ventral olarak medullayı, piramit ve inferior oliv arasından terk eder.[1,2]

Kökler, pre-olivary sulkustan ayrıldıktan sonra, premedüller sisternde iki grup-demet oluşturmak üzere birleşirler. Bu gruplar sisterna içerisinde vertebral arterin arkasında laterokaudal ve lateral ola-

rak seyrederler.[1] KS XII'nin bu kökleri inferior olivin anterior kenarı boyunca tırmanıp vertebral arterin arkasına geçtikten sonra hipoglossal kanala girerler. KS XII'nin, sisternal bölümdeki land-markları; 4. ventrikül tabanındaki medial eminensin kaudal bölümündeki hipoglossal trigon[59], medulla oblangatanın pre-oliv sulkusu ile sinirin distal kolları[59] ve vertebral arterin arkasındaki köklerin yerleşimi olarak belirtilmiştir[57] **(Şekil 3, 4)**.

1.2. Kanaliküler bölüm

KS XII'nin hipoglossal kanal içindeki seyri kanaliküler bölüm olarak tanımlanmıştır**.**

KS XII'nin köklerinden oluşan iki grup, kanalın giriş ağzını kapatan iki odak oluşturur. Üst odak alt tarafın supero-medial-anterior kısmında kalır ve bu girişin bir kemik septumla bu iki demeti ayırdığı görülür. Sinirin bu iki demeti superomedial kadranda birleşir, çıkan faringeal arterin meningial dalı ve venöz pleksus ile birlikte kanal içerisinde ilerler. Bu venöz pleksus, foramen magnumdaki marjinal sinüs ile baziller venöz pleksus arasında köprü görevi yapmaktadır. Sinir demetleri durayı deldikten sonra antero-superior olarak yönlerini değiştirir ve çıkışa kadar düz ilerlerler. Anterior kondiler venden oluşan venöz pleksus bu iki sinir demeti tarafından çevrelenmiştir. Sinir demetleri kanalın giriş ağzında, supero-medial konumdayken oblik seyir yüzünden kanaldan infero-lateral olarak çıkarlar.[58]

1.3 Ekstrakranial bölüm

Hipoglossal kanaldan çıktıktan sonra; dile kadar olan seyir ekstrakranial olarak tanımlanmıştır. Sinirin ekstrakranial bölümü; inen, transvers-horizontal ve lingual olarak 3 bölüme ayrılabilir. İnen bölüm, hipoglossal kanaldan çıkıp dilin üzerindeki seyrine başlama noktasına kadar olan bölümü tanımlar. Hipoglossal foramenin çıkışı, kondilin 1/3 ön tarafının üstündedir. Sinir, juguler foramene göre inferolateral yönde hipoglossal kanaldan çıkar. Çıktıktan sonra, internal juguler venin medial ve internal karotis arterin posteromedyal yüzeyinden aşağıya iner. Daha sonra laterale dönerek vagusun arka kenarında aşağı yönde seyrine devam eder. Burada inferior vagal ganglionla fibröz bir bağlantı ile birleşir. Bu bağlantı kalktıktan sonra, aşağı inmeye devam eder. Hipoglossal sinir; vagusun nodal ganglionundan kaynaklanan lifler, superior servikal gangliondan kaynaklanan postganglionik sempatik lifler ve C1'in lifleri ile birlikte aşağı yönde ilerler. Hipoglossal sinir, önce C1 daha sonra C2 ve C3'ün sinirinin anterior primer kökleri ile birleşerek bir çengel oluşturur. Bu çengele ansa servikalis denir. Burada ilk olarak ansa servikalisin üst kökünü oluşturan dalı verir. İnternal karotis arterin önünden geçen ansa servikalisin üst köklerini takip ederek hipoglossal sinir bulunabilmektedir. Bu bir landmark olarak kullanılır. Daha sonra ikinci dal çıkar bu C2-3 ventral kökleriyle ansa servikalisin alt köklerini oluşturur. Ansa servikalisin bu alt ve üst kökleri internal juguler venin lateral, omohioid kasının ise üst karnın medialinde birleşirler. Bu servikal ansadan çıkan sinirler, sternohioid, omoyioid, sternotiroid, tirotiroid ve geniohiyoidden oluşan infrahioid kasları innerve eder ve baş fleksiyonunda görevlidir. Sinir, oksipital arterin etrafında döner ve dile doğru horizontal olarak ilerler. Buradaki oksipital arter diğer önemli bir land-marktır. Oblik olarak aşağıya iner, ansa servikalisin alt kökü tarafından takip edilerek bir daire yapar. KS XII'nin horizontal bölümü, dilde anteromedial ve superior yönlerde 's' şeklinde bir yolda ilerler. Digastrik tendon tarafından delinen styloid seviyesine kadar gelir. Mylohioid ve hipoglossus kasları arasında digastrik tendon ve styloid kasın derinlerine kadar anteriordan ilerler. Digastrik kasın arka karını seviyesinde KS XII, en fazla yüzeyel seyrettiği konumdadır ve bu nokta da land-mark olarak kullanılabilmektedir. Mylohioid kasın üstünden geçtikten sonra lingual bölüm başlar. Lingual bölümde ise mylohioid ve hipoglossus kasları arasında hipoglossus kasının üst bölümüne ulaşıncaya kadar ilerler. Önce dilin ekstrinsik kaslarını (genioglossus, hioglossus, styloglossus kasları) daha sonra intristik kaslarını (longitudinal, transvers, vertikal kaslar) innerve eden dallar verir[57] **(Şekil 6, 7)**.

2. Fonksiyon

KS XII, genel somatik efferent (GSE) lifler ile genel somatik motor duyu taşır.

Hipoglossal sinir; dilin tüm intrinsik ve ekstrinsik kaslarını (palatoglossus kası hariç) innerve eder.

2.1 Genel somatik motor

Dilin çok önemli iki fonksiyonu vardır. Filogenetik olarak eski olan; yemek ile yutma sırasında dil yardımıyla besinlerin ağızdan orofarinks girişine itilmesi ile filogenetik olarak daha yeni olan konuşma fonksiyonudur. Besinlerin ağıza girdikten sonra orofarinks girişine itilmesi cevabı, V. kranial sinir ile tat duyusunun taşınması ile başlar. V.,VII. ve IX. kranial sinir ile taşınan tat ve dokunma duyuları, ağızdan nükleus traktus solitarius, nükleus trigeminalis ve retiküler formasyonla hipoglossal nükleusa gelerek yutma, emme ve çiğneme şeklinde eylemler ile sonuçlanır.

Premotor asosiasyon korteksi ve diğer kortikal bölgelerden gelen bilgiler, assosiasyon lifleri ile motor kortekse gelir. Presantral motor korteksteki üst motor nöronlar, kortikobulber lifleri, internal kapsülün arka yaprağı ve genusu üzerinden kontrlateral hipoglossal çekirdeğe gönderir. Ayrıca, taktil uyaran ve tat (gustatory nükleus) duyusuna cevap olarak; nükleus traktus solitarius ve trigeminal duyu nükleusundan çıkan duyu lifleri hipoglossal nükleusa gelir. Bundan sonra ise yutma, emme ve çiğneme gibi refleks yanıtları oluşur.[5]

Hipoglossal nükleus, uzun, ince özellikte, vagusun dorsal nükleusu ile orta hat arasında; medullanın tegmentum bölgesinde yerleşmiştir. Rostral olarak uzanarak, 4. ventrikül tabanında hipoglossal üçgeni oluşturur. Hipoglossal nükleustan çıkan aksonlar, madial lemnüsküsün lateral yüzünden ventrale geçer; olive ile piramit arasındaki ventrolateral sulkustan çıkar. Bu kökler KS XII'yi oluşturarak, hipoglossal kanal ile kafayı terkeder. Kafatasını terk ettiğinde KS IX, X ve XI'in medial tarafındadır. Buradan çıktıktan sonra; internal juguler ile internal karotis arter arasından digastrik kasın arka karnına, oradan hipoglossus kasının lateral yüzünden mylohioid kasının arka kenarının üstünden geçerek dilin intrinsik ve ekstrinsik kaslarını innerve etmek üzere dallara ayrılır.

C1 spinal sinirinin anterior primer ramusu, KS XII'ye beraber kısa süreliğine ilerlemek için bazı lifler verir. Bunlar; ansa servikalisin superior köklerini oluşturmak üzere hipoglossal sinirden ayrılırlar. Bu çengel, C2 ve C3'ten çıkan inferior kökler ile tamamlanır. Burda oluşan ansa servikalis; infrahioid kasları (sternohioid, omoyioid, sternotiroid, tirotiroid geniohioid) innerve eder. Bu kaslar başın fleksiyonunda görevlidir.[5]

3. Arteryel beslenme

İntrakranial olarak, KS XII kökleri anterior spinal arter, posteroinferior serebellar arterden çıkan dallarla ya da vertebral arterden direk çıkan dallarla beslenir. Posterior meningeal arterden çıkan dallarla bu damarlar anastomoz yaparak büyük bir arteryel ağ oluşturur. Nöromeningeal gövdeden çıkan hipoglossal dal, hipoglossal kanal içinde sinire eşlik eder.

Ekstrakranial olarak ise, çıkan faringeal arter ile perikarotis pleksus siniri beslemektedir.[7]

4. Venöz drenaj

KS XII, kanaldan çıktıktan sonra, internal juguler ven ile internal karotis ven arasından aşağıya iner. Bundan sonra, vena komittan nervi hipoglossi ana fasial vene dökülür. Anterior ve posterior fasial ven, mandibular açı bölgesine yakın olarak, submandibuler bezin önünde, submandibuler ven ile birleşerek ana fasial veni oluştururlar. Bu ana fasial ven ise hioid kemiğin büyük kenarında internal juguler vene dökülür. KS XII'in venöz drenajı; önce tiro-lingo-fasial gövdeye daha sonra ise internal juguler vene dökülen vena komittans nervi hipoglossi tarafından gerçekleşir.[57]

5. Patoloji ve tedavi

KS XII'nin hasarı sonucunda; ipisilateral kas tonusu kaybı ve kas atrofisi ile sonuçlanan alt motor nöron paralizisi oluşacaktır. Dilin öne doğru protrüzyonunu sağlayan genioglossus kasının felci sonucu, dil protrüde yapılmaya çalışıldığında, lezyon tarafına deviye olacaktır. Dil protrüde olamayıp arka taraf havayolunu tıkayabilmektedir. Ayrıca artikülasyon ve besin çiğneme sorunu karşılaşabilecek diğer sorunlardandır.[1,6,57]

Hipoglossal palsi etyolojileri; post-operatif, idiopatik, primer neoplastik, metastatik, inflamatuar, radyasyon sonrası, travmatik, vasküler, konjenital, kistik ve motor nöron hastalığı şeklinde sıralanabilir. Bu nedenler arasında karotis endarterektomi en çok suçlanırken, radyasyon, Schwannoma, paraganglioma, difüz b hücreli lenfoma, prostat metastazı, baş ağrısı, kist, menengioma, kordoma, multipl myeloma, glomus jugulare cerrahisi sonrası, karotis arter diseksiyonu, amyotrofik lateral sklerozis, Arnold chiari, meme kanseri metastazı, nazofarengeal karsinoma C1 travmatik kırığı diğer etkenler olarak sayılabilir.[60]

5.1. Sisternal bölüm

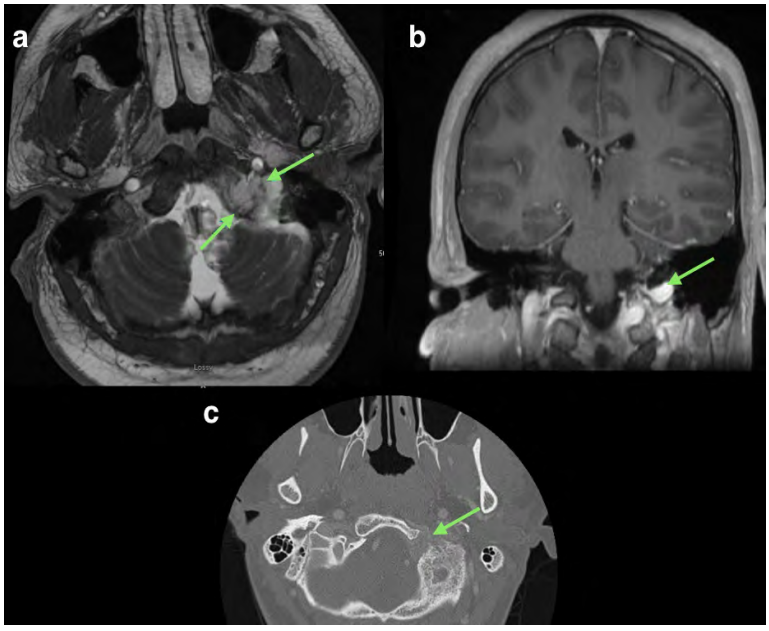
Vertebral arterin ya da anterior spinal arterin oklüzyonuna bağlı gelişen medial meduller sendromda hipoglossal nükleus hasarı gelişebilmektedir. Bu hasar sonucu kontrlateral hemipleji ile pozisyon-vibrasyon duyusu kaybı gelişir.

Ayrıca ön boynuz hücrelerini etkileyen hastalıklar olan motor nöron hastalığı, spinal musküler atrofi ve poliomyelit gibi hastalıklar ile inflamatuar patolojiler (infeksiyoz mononüklez gibi), neoplazmlar (beyinsapı gliomu gibi), demyelinizan hastalıklar (multipl skleroz gibi), nörodejeneratif hastalıklar (bulbus palsi gibi) ve siringobulbi gibi patolojiler sonucunda intramedullar hasara bağlı bilateral dil felci gelişir.[33]

5.2. İntrakanaliküler bölüm

Transkondiler cerrahi sırasında sinirin hasarlanması görülebilmektedir[57]. Sinir, hipoglossal kanala supero-medyal taraftan girmektedir.[58] Hipoglossal schwannoma, meningioma, kafa tabanı metastazı, juguler foramenden hipoglossal kanala büyüyen glomus jugulare tümörleri ve osteom hipoglossal siniri hipoglossal kanalda siniri etkileyebilmektedir. Travma (oksipital kondil fraktürü gibi), enfeksiyon (kafa tabanı osteomyeliti) ya da vasküler (vertebral arter diseksiyonu) gibi nedenler de KS XII hasarında yol açabilirler.

Ayrıca fasial sinir felcinde fasial sinir ile hipoglossal sinir anastomozları yapılabilmektedir. Bazı brakial pleksus hasarlarında hipoglossal sinir donör sinir olarak kullanlır[33] **(Şekil 24)**.



Şekil 24: Hipoglossal kanal epiteloid hemangiomu:
A. 16 yaşında, konuşma bozukluğu şikayeti ile hastaneye başvuran erkek hastanın muayenesinde dilde atrofi, fasikulasyon ve atrofi saptandı. Çekilen aksiyel T2 ağırlıklı non kontrast kranial MR görüntüsünde sol kondil ve hipoglossal kanalı çevrelemiş kitle gözüküyor.
B. Koronal T1 ağırlıklı kontrastlı MR görüntüsünde hiperdens kitle gözüküyor.
C. Aksiyel kranial BT görüntüsünde sol taraf hipoglossal kanalın erode olduğu gözüküyor.

5.3. Ekstrakranial bölüm

Karotis kılıf içerisinde; vasküler (internal karotis arter anevrizması), enflamatuar (boyun absesi, tüberküloz, romatoid artrit gibi), iatrojenik (karotis endarterektomi, internal juguler ven biopsisi, radyasyon sonrası), neoplazm (skuamoz hücreli karsinom, non hodgkin lenfoma, paraganglioma, şıwannoma, sarkoma gibi) ve travma (künt ya da kesici travma) gibi patolojiler sonucunda sinir etkilenebilmektedir.

Eğer infrahioid kaslar etkilenmiş ise lezyon, hipoglossal sinir ile C1 liflerinin birleşim yerinin distalindedir. Bu çenenin dirence karşı alt tarafa doğru hareket ettirilebilme testi ile muayene edilir.

Sublingual alan ya da dilde ise neoplazm (ağız tabanı ya da dil kökünden çıkan skuomöz hücreli karsinom gibi), infeksiyon (diş absesi) ve ağız içi cerrahi sonucu iatrojenik nedenler olarak suçlanmaktadır.[33]

Juguler foramen

Juguler foramen; kafa tabanında yerleşik olup, önemli damar ve kranial sinirlerin kafatası dışına çıktığı, irregüler yapıda olan bir kemik kanaldır. Derinde bir kanal olması, anteriordan karotis arter, lateralden fasial sinir, medialden hipoglossal arter ve inferiordan ise vertebral arter ile komşulukları bu bölgeye ulaşmayı zorlaştırır.

Anteromedial kenarı petroklival fissür ile temporal kemiğin petroz kısmı, posterolateral kenarı oksipitomastoid sütür, postoromedial kenarı ise oksipital kemiğin kondiler bölümünün juguler procesi tarafından oluşturur.[2,5]

Bu foramenin içinden geçen yapılar; sigmoid sinus, bulbus jugulare, inferior petrosal sinus, çıkan faringeal ve oksipital arterlerin meningeal dalları, KS IX, X, XI ve ganglionları, KS IX'un timpanik dalı (Jacobson siniri) ve vagusun auriküler dalı (Arnold siniri) ve kohlear akuaduktustur.[2,5]

Juguler foramen üç bölüme ayrılır: Sigmoid sinüsün drenajının alındığı sigmoid bölüm ile inferior petrozal sinüsün drenajının alındığı petrozal bölümler iki venöz bölümü, glossofaringeal, vagus ve spinal aksesuar sinirlerinn geçtiği intrajuguler bölüm ise nöral bölümü oluşturmaktadır. Sigmoid bölüm, kanalın posterolateralinde ve petrozal bölüme göre daha büyük yapıda olurken; petrozal bölüm ise anteromedial tarafta ve sigmoid bölüme göre daha küçük yapıdadır. Petrozal bölümde, vertebral venöz pleksus, petroklival fissür ve hipoglossal kanaldan drenaj alan bir venöz kavşak oluşur. Petrozal bölüm, ön tarafını KS IX, arka tarafını ise KS X ve KS XI'in yaptığı juguler bulbusun iç yüzünden sigmoid bölüme dökülür. İntrajuguler-nöral bölüm- ise, sigmoid ve petrozal bölümler arasında, oksipital ve temporal kemiklerin fıbröz - osseoz yapılarının oluşturduğı intrajuguler proçes seviyesinde, içerisinde KS IX, KS X ve KS XI'in ilerlediği kanal bölümüdür. Bu üç kranial sinir, juguler venin medial duvarına ulaşmak için bu intrajuguler proçesin medial tarafında durayı deler.[2,5]

1. Kemik yapı

Juguler foramen, temporal ve oksipital kemikler arasında bir boşluk olarak tanımlanabilir. Sağ foramen sol foramenden genelde daha büyüktür. Foramen, sigmoid sinüs ve inferior petrozal sinüs etrafında konumlanır. Kanalın uzun ekseni posterolateralden (oksipital kemik) anteromediale (temporal kemik) uzanır. Kanal, intrakranial ağızdan ekstrakranial ağıza giderken öne, mediale ve aşağıya ilerler. Kafatasının altından foramene bakılmaya çalışıldığında juguler bulbusun kubbesini yapan temporal kemik forameni kapattığı için foramen görülemez. Anteromedial kenarı petroklival fissür ile temporal kemiğin petroz kısmı, posterolateral kenarı ise oksipitomastoid fissür oluşturur. Oksipital ve temporal kemiklerden çıkan fibröz ya da osseoz bir kemik çıkıntı intrajuguler proçes denilen bir yapıyı oluşturur. Bu proçesin olduğu yer sigmoid ve petrozal sinüslerin birleşme yeridir. Ayrıca intrajuguler septum denilen bir kemik yapı ile sigmoid ve petrosal bölümler ikiye ayırılabilir. İntrajuguler proçesin temporal kemik tarafından oluşturulan kısmı, oksipital kemik tarafından oluşturulan kısma göre içeriye daha çok girerek karşı taraf oksipital kemikle birleşir. Bunun sonucunda büyük oval, lateralde olan sigmoid bölüm ile küçük medialde olan petrozal kemik foramlere ayrılmış olur. Temporal kemiğin

intrajuguler proçesinden öne doğru juguler bulbusun medial kenarına kadar juguler sırt denilen yapı oluşur. KS IX, bu sırtın medyal kenarı boyunca ilerler. KS IX, juguler foramende ilerlerken, bu sırtın medial kenarında bir oluk oluşturur ve bazen bu olukta ilerlerken, etrafında bir kanal oluşur. Yüksek kubbeli bir kanal olan juguler fossada, juguler bulbusun en üst noktasında bir çatı oluşur. Bu çatı genelde düz yapıdadır, sırt şeklinde ya da irregüler de olabilmektedir. Temporal kemiğin intrajuguler proçesinden başlayıp juguler foramenin petröz bölümünün anterior duvarına kadar uzanan, küçük, üçgen bir darlık olan 'piramit fossa' vardır. Perilenfatik kanal ile dura materin tübüler uzamasını içeren kohlear kanalikusun eksternal açıklığı, bu piramit fossanın anterior apeksine açılır. KS IX, kohlear kanalikulusun bu tepeye açıldığı yerin altından piramit fossaya girer. Postoromedial duvarı oluşturan oksipital kemiğin kondiler bölümünün juguler proçesi; oksipital kemiğin skuamoz parçası ile klivusu birbirine bağlar ve hipoglossal kanal tarafından delinir. Bu kanal kondilin arka yarımının üstünden laterale doğru uzanır. Bu juguler proçesin üst yüzünde, hipoglossal kanalın üstünde juguler tüberkül denilen oval bir çıkıntı vardır. Bu juguler tüberkül yüzeyi üzerinde KS IX, KS X ve KS XI'in çaprazladığı iz vardır. Sigmoid sinüsün terminal kısmı, bu juguler proçes yüzeyinde ilerler, çengel şeklinde oluk yapar ve mediale dönerek juguler foramenin sigmoid bölümüne girer.[2,5]

Juguler foramenin eksternal çıkışından birkaç mm içeride, foramenin lateral kenarında, oksipitomastoid sütürün çaprazladığı yerin arkasında mastoit kanalikulus denen bir küçük delik vardır. Medialden laterale doğru sigmoid bölümden bu kanalikulusa giden bir oluk vardır. KS X'un auriküler dalı (Arnold siniri), bu oluktan geçerek mastoit kanalikulusa girer. Arnold siniri, mastoit kemikte ilerledikten sonra kemiğin timpanomastoit sütürün inferolateral bölümünden terk eder. Temporal kemiğin intrajuguler sırtı ile karotis sırtın karşılaştığı seviyede yukarı doğru yönelmiş timpanik kanalikulus denen küçük bir kanal bulunur. Bu kanalda, inferior glossofaringeal gangliondan çıkan timpanik dal (Jakobson siniri) timpanik kaviteye çıkmak üzere ilerler.[2,5]

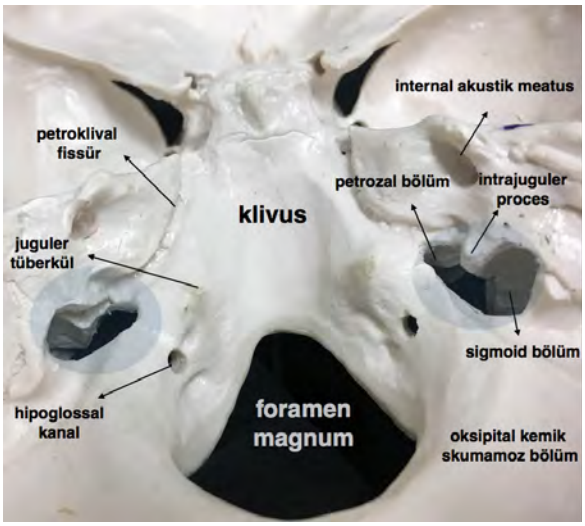
1.1. Kemik komşuluklar

Kemik komşuluklar intrakranial ve ekstrakranial olarak ikiye ayrılabilir.

İntrakranial olarak: Petrozal bölüm intrakranial tarafta porus akustikus internusun 5 mm altında, hipoglossal kanalın ise 5 mm üstünde yer alır. Foramenin lateral kenarı, sagittal planda internal akustik kanalın altında yer alır. Juguler tuberkül ise juguler foramenin medial kenarına yer alır. Temporal kemiğin petroz bölümünde yer alan otik kapsül ise semisürküler kanallar ile kohleayı içerir ve juguler bulbusun kubbesinin üstünde yer alır.

Juguler foramenin aşağısı ve medial tarafında oksipital kondil yer alır. Oksipital kemiğin kondiler bölümünden geçen hipoglossal kanal juguler foramenin medialinde yer alır. Hipoglossal kanalın intrakranial sonlanması, juguler tuberkülün altında, juguler foramenin petrosal bölümünün 5mm inferomedialinde ve petroklival fissürün alt bölümünün birkaç mm altındadır.[2,5]

Ektrakranial olarak ise juguler foramenin anterior kenarı; juguler foramen ve karotis kanalı ikiye ayıran karotis sırt denilen bir yapı ile yapılır. Timpanik kanalikulus karotis sırtın medialine ya da yakınına açılır. Stiloid proçes ve stilomastoid foramen juguler foramenın çıkış ağzının lateralide yerleşmiştir. Fasial sinir; stilomastoid forameni, juguler foramenin yaklaşık 5 mm lateralinden terk eder. Juguler foramenin anterior kenarı, temporomandibuler eklemin arka duvarını ile dış kulak yolunun anterior ve inferior duvarını yapan timpanik kemiğin altında yer alır. Timpanik kemiğin vaginal proçesi; karotis kanal ile juguler foramenin sigmoid bölümünü glenoid fossadan ikiye ayırır ve burası styloid proçesin kafatabanına tutunma yeridir. Kohlea ve semisürküler kanallar juguler bulbusun kubbesinin üstünde temporal kemiğin petroz bölümünde yer alır. Çoğu juguler foramen cerrahisine zorluk yaratabilen fasial sinir, aşağıya juguler bulbusun lateralinden mastoide doğru iner. Sigmoid sinüsün, vertikal eksenden horizontal eksene geçtiği yerde duranın iki katmanı arasında petröz kemiğin arka yüzünde endolemfatik sak yerleşir[2,5] **(Şekil 25)**.

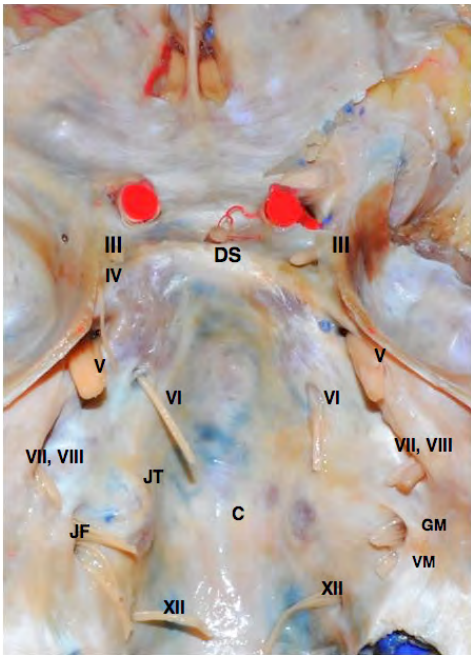


Şekil 25: Kafatası modelinde juguler foramen. Yanlarda temporal kemik ve arkada oksipital kemik ile komşuluğu olan juguler foramenin bölümleri ve sınırları görülmekte.

2. Dural yapı

Juguler foramen, intrakranial girişinde dura mater tarafından 3 bölüme ayrılır. Bunlar;

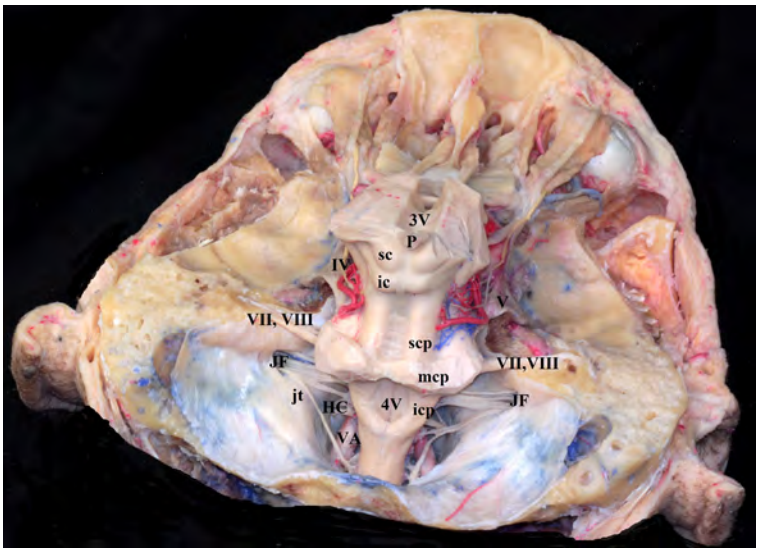
Antero-medial tarafta olan petrozal bölüm, postero-lateral tarafta olan sigmoid bölüm ve intrajuguler proçes seviyesinde bu iki bölümün arasında bulunan intrajuguler bölümdür. İntrajuguler bölümün üzerinde sigmoid bölümün antero-medialinde glossofaringeal meatus ve vagal meatus olmak üzere iki adet küçük delik bulunur. Glossofaringeal meatustan KS IX geçerken,vagal meatustan KS X ve KS XI geçmektedir. Glossofaringeal meatus ile vagal meatus bir dural septum ile ikiye ayrılır. İntradural alanda KS IX ile KS X ayırabilecek tek yer bu septumun proksimalidir. İntrajuguler bölümün üst ve lateral kenarları, glossofaringeal ve vagal meatusun çatısını yapan ince dural bir katlantı tarafından oluşturulur. Bu ince dural katlantıya juguler katlantı denir[2,5] **(Şekil 26)**.



Şekil 26: Kadavra diseksiyonunda kranial sinirlerin intradural alana giriş noktaları: **II:** Optik sinir, **III:** Okulomotor sinir, **DS:** Dorsum sella, **IV:** Trohlear sinir, **V:** Trigeminal sinir, **VI:** Abdusens siniri, **VII:** Fasial siniri, **VIII:** Vestibulokohlear sinir, **C:** Klivus, **JT:** Jugular tuberkul, **IX:** Glossofaringeal sinir, **X:**Vagus siniri, **XI:** Aksesuar sinir, **XII:** Hipoglossal sinir, **GM:** Glossofaringeal meatus, **VM:** Vagal meatus

3. Nöral yapı

KS IX, X ve XI, medullanın post-oliv sulkusundan çıktıktan sonra juguler foramene girer[2,5] **(Şekil 27)**.



Şekil 27: Kadavra diseksiyonunda juguler foramen girişinin, beyinsapının ve kafa tabanının arkadan görünüşü: **V:** Trigeminal sinir, **VII:** Fasial sinir, **VIII:** Vestibulokohlear sinir, **HC:** Hipoglossal kanal, **jt:** Juguler tüberkül, **3V:** 3. ventrikul, **4V:** 4. ventrikul, **IV:** Trohlear sinir, **VA:** Vertebral arter, **P:** Pineal bez, **sp:** Superior kollikulus, **ic:** İnferior kollikulus, **scp:** Superior serebellar pedinkül, **mcp:** Orta serebellar pedinkül, **icp:** İnferior serebellar pedinkül

3.1. KS IX

KS IX önce, glossofaringeal meautusa girmek için durayı deler. Durayı deldikten sonra öne ve aşağıya yönelerek juguler foramen içerisindeki seyrine başlar. Juguler foramende, kohlear akuadaktın açıldığı yerin altındaki piramit fossadan, intrajuguler sırtın medial kenarına giden olukta ilerler. Foramende sinir, superior ve inferior ganglion olarak iki genişleme oluşturur. Juguler foramenin eksternal orifisinde timpanik kanalikulusu geçip buradan timpanik kaviteye giden timpanik dalları verir (Jakobson siniri). Timpanik kaviteden çıkan timpanik pleksus, lesser petrozal sinirini oluşturarak otik gangliondan parotis bezine kadar parasempatik inervasyonu sağlar. Sinir juguler foramenden çıkıtkdan sonra öne yönelir, bundan sonra styloid proçesin altında olan internal karotis arterin lateralinden geçerek ilerler.[2,5]

3.2. KS X

Medulladan ayrılan kökler, glossofaringeal meatusun inferiorunda bulunan vagal meatustan juguler foramene girerler. KS XI, KS X'un arkasından meatusa girer. Vagal kökler intrakranial ağızda birleştikten sonra, sinir yaklaşık 2,5 mm uzunluğunda ekstrakranial ağıza kadar uzanan superior ganglion olarak genişler. İnferior ganglion ise foramenin ekstrakranial orifisinin altında yaklaşık 2,5 mm uzunluğunda bir genişlemedir.

Superior ganglion seviyesinde vagus aksesuar sinir ile yakın bir ilişki kurar. Superior vagal ganglion hizasında vagusun auriküler dalı (Arnold siniri) çıkar ve bunu dalın arkasından inferior glossofaringeus ganglion dalı gelir. Auriküler sinir, juguler bulbusun anterior duvarındaki oluktan laterale geçerek juguler foramenin lateral yüzüne ulaşır. Burada mastoit kanalikulüse girer. Fasial kanalın mastoit segmentine doğru tırmanır. Auriküler sinir; fasial sinir, timpanomastoid fissür üzerinden ilerleyip temporal kemikten çıkmadan önce, lateral taraftan ona çıkan bir dal verir.[2,5]

KS X'nun ana gövdesi (çoğunlukla superior ganglion olarak kabul edilir) temporal kemiğin infrajuguler procesinin orta bölümünün altında öne ve içe doğru hareketlenir.

KS X, juguler forameni vertikal olarak terk eder ve KS XI ile yakın temas halindedir. İki sinir juguler foramenden çıktıktan sonra, internal juguler venin postoromedial, KS IX'un ise arka yüzünde seyrederler. KS X, hipoglossal kanalın çıkış ağzını lateralden çaprazlar, bu sırada medialden KS XII onu takip etmektedir.[2,5]

3.3. KS XI

KS XI'in spinal ve kranial kökleri çoğunlukla vagal meatusa beraber girmektedir. Fakat; bazı insanlarda dural septumla bölünüp ayrı seyredebilirler. Spinal kökler, dura içinde, foramen magnuma doğru tırmanırlar. KS XI, juguler foramenin giriş ağzında çoğunlukla KS X'dan ayırt edilemez. KS X ile aynı kompartımandan duraya girer, onunla sıkı bağlar oluşturur ve superior ganglion seviyesinde onunla karışır. KS XI, juguler forameni terk ettikten sonra vagal gangliondan ayrılır. Bundan sonra internal juguler ven ile internal karotis arteri arasında oblik olarak aşağıya yönlenir.[2,5]

4. Arteryel yapı

Juguler foramenin arteryel bağlantılarını; internal karotis arterin üst servikal ve petröz bölümü ile eksternal karotis arterin posterior dalları ve vertebral arterin üst bölümü oluşturmaktadır.[2,5]

4.1. İnternal karotis arteri

İnternal karotis arteri, eksternal karotis arterin arkasından, internal juguler venin ise antero-medialinden çıkarak karotis kanalına girer. Kafa tabanı seviyesinde, internal juguler ven, karotis sırt tarafından internal karotis arterinden ayrılarak posteriora yönlenir. İnternal juguler ven ile internal karotis arteri arasında, medialde KS X ile KS XII, lateralde ise KS IX vardır. Karotis kanalına girdikten sonra, internal karotis arteri, etrafındaki venöz pleksus ve karotis sempatik sinirleri ile bir süre vertikal biçimde yükselir. Kohleanın altına ulaştıktan sonra sağa doğru bir açıyla antero-mediale döner ve daha sonra petröz apekse doğru horizontal olarak ilerler. Foramen laseryumun medial kenarında yukarı dönerek kavernöz sinüsün arka kısmına girer.[2,5]

4.2. Eksternal karotis arteri

Eksternal karotis arterden çıkan posterior grup, juguler foramen beslenmesinde görevlidir. Bu posterior grup dalları şunlardır:

Çıkan faringeal arter, juguler foramen etrafındaki meninklerin en önemli besleyicisi konumundadır. Genelde karotisten ayrıldığı seviye okspital arterin çıktığı seviyedir. Buradan çıktıktan sonra, internal ve eksternal arterler arasında yükselip, bu sırada komşu lenf nodlarına, kas ve sinirlere çok sayıda dal verir. Meningeal dalları, foramen laseryumdan geçerek orta fossanın durasını besler. Juguler foramen ya da hipoglossal kanal içinden geçenler ise posterior fossa durasını besler. KS IX'un timpanik dalıyla beraber timpanik kanalikulus üzerinden timpanik kaviteye giden dal vardır; inferior timpanik arterdir. Oksipital arterden çıkan meningeal dallar ise kondiler fossa ya da juguler fossa yoluyla posterior fossaya ulaşır. Bu dallar juguler foramen tümörlerinin beslenmesinde ciddi bir rol üstlenir.[2,5]

Eksternal karotis arterinin arka grup dallarından bir diğeri posterior aurikuler arterdir. Bu arter, digastrik kasın arka karnının üzerinden yükselip parotis ve stiloid proçes arasından geçerek mastoit proçes hizasında auriküler ve oksipital dallarına ayrılır. Bu arter, bazen oksipital arter ile aynı gövdeyi paylaşıp, juguler foramenin beslenmesini sağlayabilmektedirler.[2,5]

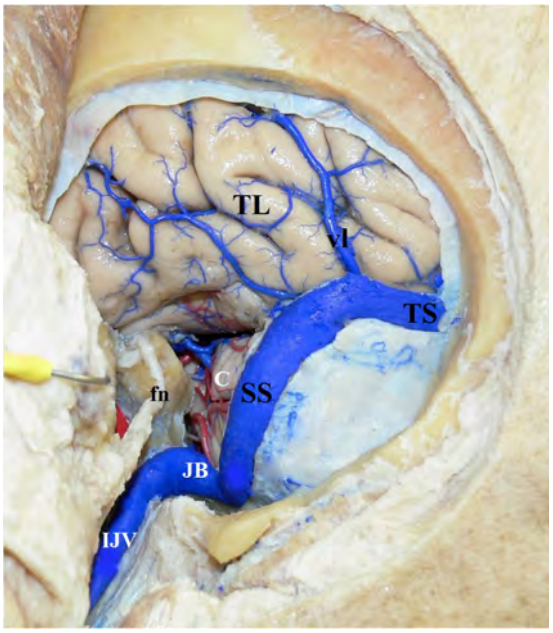
5. Venöz yapı

Juguler bulbus ve komşuluğundaki internal juguler ven, hem intrakranial hem de ekstrakranial venöz drenajlar alır. Buraya dökülen venöz yapılar şunlardır: Sigmoid sinüs, inferior petrozal sinus, vertebral venöz pleksus, hipoglossal kanalın venöz pleksusu, posterior kondiler emisser ven ve petroklival fissürün inferior açısında giden vendir.

5.1. Sigmoid sinus ve juguler bulbus

Juguler foramene açılan en büyük yapı sigmoid sinüstür. Sigmoid sinüs, önce sigmoid sulkus üzerinden aşağı yöne ilerler daha sonra oksipitomastoit sütürün çaprazından geçerek juguler foramenin

önüne doğru döner. Bundan sonra sinus, juguler bulbus seviyesinde, temporal kemiğin petröz bölümünden aşağıya yönlenir. Juguler bulbusun üst yüzü, iç kulak yolunun altında temporal kemiğin alt yüzünde bir çukur yapar. Juguler bulbusun kubbesi, iç kulak yolunun arka kenarı boyunca daha yukarılara uzanabilir. Sağ taraftaki juguler bulbus, sol taraftan genelde daha büyüktür. Juguler bulbus seviyesinden itibaren akış, internal juguler vene doğru aşağıya yönlendirilmiştir[2,5] **(Şekil 28)**.



Şekil 28: Kadavra diseksiyonunda juguler foramen venöz anatomisi: Total petrozektomi ve boyun diseksiyonu sonrası sigmoid sinüsün juguler foramene girişi ve daha sonra foramenden çıkıp internal juguler ven olarak seyri. **JB:** Juguler bulbus, **TL: SS:** Sigmoid sinus, **fn:** Fasial sinir, **IJV:** İnternal jugular ven, **ICA:** İnternal karotis arteri petroz segmenti, **sma:** stilomastoid arter, **IX:** Glossofaringeal sinir.

5.2. İnferior petrozal sinüs ve venöz kavşak

Juguler foramende drenajı alınan diğer yapılar; inferior petrozal sinüs ve venöz kavşaktır. Petroklival fissürde giden inferior petrozal sinüs, kavernöz sinus ve baziller venöz pleksusu üst tarafında birleştirir. İnferior petrozal sinus, juguler foramenin petrozal bölümüne girdikten sonra burada venöz kavşak oluşturur. Bu venöz kavşağa hipoglossal kanalın venöz pleksusu, inferior petroklival ven, vertebral venöz pleksus dalları ve posterior kondiler emisser ven dökülür. Bu kavşakta 2-3 mm çapında ana kanal ve daha küçük çapta olmak üzere birçok kanalcık vardır. KS IX ile KS X arasından juguler bulbun medial kenarına ya da ekstrakranial orifisin altından internal juguler vene açılır.[2,5]

İnferior petroklival ven, inferior petröz sinüsün adete ayna görüntüsüdür; kendisi petroklival fissürde ekstrakranial olarak seyrederken, petroklival sinüs ise dura içerisinde ilerlemektedir. Çoğunlukla inferior petröz sinüsün alt yarımındaki venöz kavşağa dökülen bu ven, bazı insanlarda juguler foramenin estrakranial ağzının altından buraya dökülmektedir.[2,5]

5.3. Köprü venleri

Bazı insanların serebellopontin açı bölgelerinde, dorsolateral medulladan sigmoid sinüsün alt yarımına kadar, KS IX, X ve XI posteriorunda bir köprü ven seyreder. Bu köprü ven daha az sıklıkta ise; medullanın ventralinden inferior petröz sinüsün alt kenarına bu alt kraniallerin önünde ilerlemektedir.[2,5]

6. Kas yapı

Juguler foramen cerrahisinde önemli land-mark kaslar; lateral boyunda yüzeysel yerleşen sternokleidomastoit, splenius kapitis, longissimis kapitis, levator skapula ve skalenius medius kaslarıdır. Digastrik kasın posterior karnı, ön tarafta, mastoit proçes ve longissimus kapitis kasının medialindeki

digastrik olukta yukarı çıkar. Sınırları digastrik kasın posterior karnı, dış kulak yolu ve mandibular ramus tarafından yapılan üçgen bölümde stiloid proçes ve ona tutunan kaslar bulunmaktadır. Atlasın transvers proçesine tutanan superior ve inferior oblik kaslar ile rektus kapitis posterior kasları suboksipital üçgenin sınırlarını oluşturur. Burada vertebral arter, atlasın arka kenarı boyunca seyreder. Rektus kapitis lateralis kası juguler foramenle ilgili en yakın ilişkisi olan kastır. Bu kas, atlasın transvers procesinden oksipital kemiğin juguler proçesine kadar, internal juguler venin arkasında seyreder.

Boynun arka bölümünde semisipinalis kasının altında yer alan kaslar ise; rektus kapitis posterior majör-minör ve superior oblik kaslarıdır.[2,5]

7. Patoloji ve tedavi

Juguler foramen patolojileri; glomus jugulare tümörü, nörinom, menenjiom, kordoma, kondrosarkom, metastatik tümörler (akciğer, meme ya da prostat kanserleri gibi), primitif nöroektodermal tümör, travma (kafa tabanı kırığı gibi), inflamatuar durumlar (dış kulak iltihabı, derin boyun absesi, paget, multipl myelom, fibröz displazi gibi) ve rabdomyosarkom şeklinde sınıflandırılabilir.[2,61,62,63] Glomus jugulare tümörleri, juguler foramande en sık görülen tümördür.[2,64,65,66,67] Glomus jugulare tümörü; juguler venin, juguler kubbedeki adventisyasından ya da Jakobson ve Arnold sinirlerinden kaynaklanır.[2] Bu iki sinirin timpanik kavite ya da mastoit içinde, glomus jugulare ile aynı tipte olanlarına glomus timpanikum tümörleri denir. Tümör kliniği, lokal kitle etkisine bağlı olarak boyunda kitle, kulak çınlaması ve alt kranial sinir disfonksiyonu şeklindededir.[26] Glomus jugulare tümörleri, genelde juguler foramende sınırlı kalmalarına rağmen; östaki borusu ile nazofarinkse ve kafa tabanına, karotis arter ile orta fossaya, juguler foramen ya da hipoglossal kanal ile posterior fossaya, tegmen timpani le orta fossa tabanına, iç kulak yolu ile ya da bu yolun etrafından serebellopontin açıya ve son olarak ise juguler foramenin ekstrakranial çıkışı ile servikomedullar bileşke ve üst servikal alana gidebilmektedir.[2] Alt kranial sinir disfonksiyonu gibi post operatif komplikasyonlardan kaçınıp gros-total cerrahi ile tümörün çıkarılması en önemli kürativ tedavi olarak yerini korumaktadır.[65,67] Radyocerrahi modalitesi de tümör büyümesini durdurmakta önemli bir yöntem olarak bu tümörlerin tedavisinde yer alır.[68]

Foramen jugulare schwannomları seyrek gözükmektedir, tüm intrakranial schwannomların sadece %2.9'unu oluşturur.[28] Genelde KS IX ve X olmak üzere XI ve XII'den kaynaklanabileceği gibi juguler foramen içindeki sempatik zincirden de kaynaklanabilirler.[69,70] En çok gözüken semptom işitme kaybı ve alt kranial sinir disfonksiyonudur (disfoni ve yutma güçlüğü)[69,71] Samii[28,69] ve arkadaşları bu tümörleri lokalizasyon ve büyüklüklerine göre ayırıp bunlara göre belirlenmiş total cerrahi tekniğinin küratif olduğunu belirtmişlerdir.

Juguler foramen cerrahileri 3 başlık altında toplanabilir:

1. Lateral Yaklaşımlar

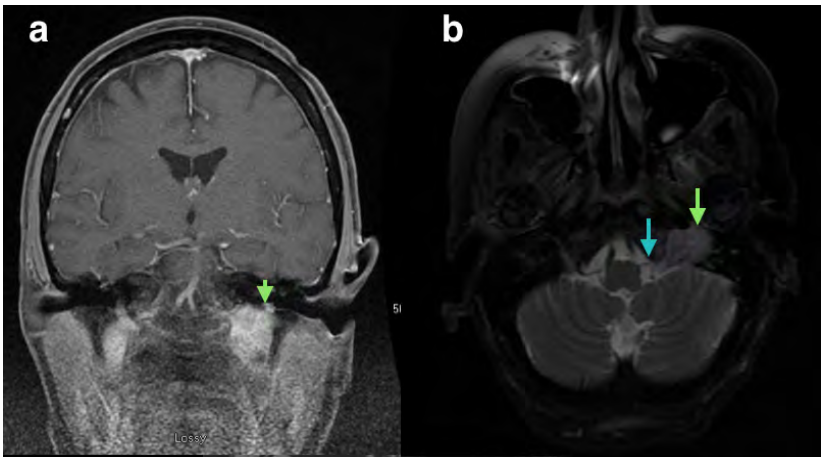
2. Posterior Yaklaşımlar

3. Anterior Yaklaşımlar

Lateral yaklaşımlarda, juguler foramen mastoit kemik üzerinden ulaşılmaya çalışılır. Juguler foramen otik kapsülün altında yer aldığı için ana prensip infralabirintin seyirdir. Örnek olarak translabirintin ya da transkohlear teknik gösterilebilir.

Posterior yaklaşımlarda ise hedef posterior fossa üzerinden juguler fossadır. Retrosigmoit, transkondiler ve far lateral teknikler bu grubun üyesidir.

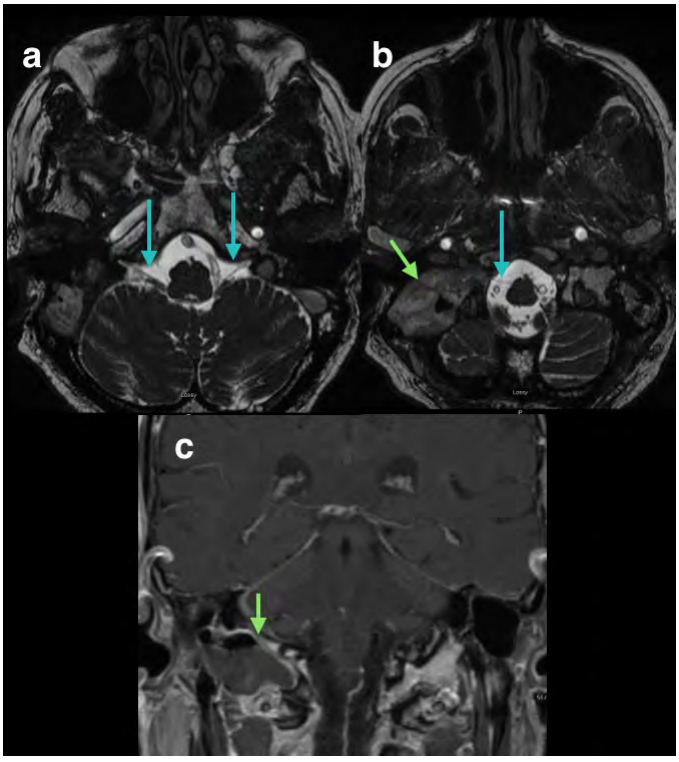
Anterior yaklaşımlarda ise timpanik kemik üzerinden juguler foramen hedeflenir. Bu grupta yer alan tekniklerin önemli üyesi ise pre-ariküler subtemporal infratemporal tekniktir[2,72] **(Şekil 29,30)**.



Şekil 29: Glomus jugulare tümörünün tüm alt kranial sinirlere baskısı:

A. 54 yaşında bayan hastada, yutma güçlüğü ve konuşma bozukluğu ile hastaneye başvuruyor, muayenesinde gag refleksi kaybı, ses kısıklığı, sol trapeziusta atrofi ve dilde atrofi saptanıyor. T1 ağırlıklı kontrastlı koronal ve

B. T2 ağırlıklı non kontrast aksiyal kranial MR görüntüsünde; IX, X, XI ve XII. kranial sinirlerin (mavi ok) paraganglioma (yeşil ok) tarafından uğradığı baskı görülüyor.



Şekil 30: Posterior fossadan juguler foramene uzanan epidermoid tümör:

A. 84 yaşında bayan hastanın, ciddi denge bozukluğu, sağ kulakta işitme kaybı ve tüm tedavi şekillerine dirençli bir kulak akıntısı olması üzerine çekilen aksiyel T2 ağırlıklı non kontrast kranial MR görüntülemesinde, IX, X, XI. kranial sinirler gözüküyor (mavi ok).

B. Aksiyel T2 ağırlıklı non kontrast Kranial MR görüntülemesinde, XII. kranial sinir (mavi ok) ve juguler foramen ile çıkışında alt kranial sinirleri komprese eden epidermoid tümör gözüküyor.

C. Koronal T1 ağırlıklı kontrastlı kranial MR görüntülemesinde, juguler foramen ve çıkışında epidermoid tümör gözüküyor (mavi ok).

KAYNAKLAR

1. Carpenter MC, Core Text of Neuroanatomy, 4.edition. Lippincott Williams & Wilkins, 134-144, 1991.
2. Katsuta T, Rhoton AL Jr, Matsushima T: The jugular foramen: microsurgical anatomy and operative approaches. Neurosurgery 41:149-201,1997
3. Ozveren MF, Türe U, Ozek MM, Pamir MN: Anatomic landmarks of the glossopharyngeal nerve: a microsurgical anatomic study. Neurosurgery (52): 1400-1410, 2003
4. Linn J, Morigll B, Schwarz F, NAidich T, SChmid U, Wieman M, BRuckman H, Yousry I, Cisternal segments of the glossopharyngeal, vagus, and accessory nerves: detailed magnetic resonance imaging- demonstrated anatomy and neurovascular relationships. J Neurosurg 110:1026-1041, 2009
5. Wilson-Puwels L, Stewart PA, Akesson EJ, Spacey SD, Cranial Nerves Function and Dysfunction, People's medical publishing house, third edition, 168-229, 2010.
6. Williams, Warwick, Dyson, Bannister: Gray's Anatomy 38. edition, Churchill Livingstone, 1094-1122, 1989
7. Hendrix P, Griessenauer JC, Foreman P, Loukas M, Fisher WS, Rizk E, Shoja MM, Tubbs S: Arterial Supply of the Lower Cranial Nerves: A Comprehensive Review. Clinical Anatomy 27:108-117, 2014
8. Rhoton AL Jr: The posterior fossa veins. Neurosurgery 47:69-92,2000
9. Dandy WE: Glossopharyngeal neuralgia (tic doloureux): Its diag- nosis and treatment. Arch Surg 15:198-214, 1927.
10. Resnick DK, Jannetta PJ, Bissonnette D, Jho HD, and Lanzino G: Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia. Neurosurgery 36:64-69, 1995
11. Ferrante L, Artico M, Nardacci B, Fraioli B, Cosentino F, Fortuna A: Glossopharyngeal neuralgia with cardiac syncope. Neurosurgery 36:58-63, 1995.
12. Kondo A: Follow-up results of using microvascular decompression for treatment of glossopharyngeal neuralgia. J Neurosurg 88:221-225, 1998.
13. Claes J: Nervus glossopharyngeus (N. IX). Acta Otorhinolaryngol Belg 40:207-214, 1986
14. Bruyn GW: Glossopharyngeal neuralgia. Cephalalgia 3:143-157, 1983
15. Jannetta PJ: Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. Ann Surg 192:518-525, 1980
16. Ferrante L, Artico M, Nardacci B, Fraioli B, Cosentino F, Fortuna A: Glossopharyngeal neuralgia with cardiac syncope. Neurosurgery 36: 58-63,1995.
17. Texeria MJ, Sİqueira RSDT, Bor-Seng-Shu: Glossopharyngeal neuralgia: neurosurgical treatment and differential diagnosis. Acta Neuroch.150:471-475,2008
18. Pollock BE1, Boes CJ: Stereotactic radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia: preliminary report of 5 cases. J Neurosurg 5: 936-939, 2011
19. Martínez-Álvarez R1, Martínez-Moreno N, Kusak ME, Rey-Portolés G: Glossopharyngeal neuralgia and radiosurgery. J Neurosurg 121:222-225, 2014
20. Patel A, Kassam A, HoroWitz M, Chang YF: Microvascular Decompression in the Management of Glossopharyngeal Neuralgia: Analysis of 217 Cases. Neurosurgery 50:705-711,2002
21. Dios RR, Gadol CA. Current neurosurgical management of glossopharyngeal neuralgia and technical nuances for microvascular decompression surgery.neurosurgical focus 34: 1-5, 2013.
22. Acosta C, Clark K: Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac arrest. Case report. J Neurosurg 32:706-707, 1970
23. Arbit E, Krol G: Percutaneous radiofrequency neurolysis guided by computed tomographi for the treatment of glossopharyngeal neuralgia. Neurosurgery 29:580-582, 1991
24. Dandy WE: Concerning the cause of trigeminal neuralgia. Am J Surg 24:447-455, 1993
25. Gottfriend RN, Liu KJ, Couldwell WT: Comparison of radiosurgery and conventional surgery for the treatment of glomus jugulare tumors, Neurosurgery focus17: 22-30,2004
26. Erickson D,Benign Paragangliomas: Clinical Presentation and Treatment Outcomes in 236 Patients.Clinical endocrinology&metabolism 86:5210-5216, 2001
27. Hakuba A, Hashi K, Fujitani K, Ikuno H, Nakamura T, Inoue Y: Jugular foramen neurinomas. Surg Neurol 11:83-94, 1979
28. Samii B, Babu RP, Tatagiba M, Sepehrnia A: Surgical treatment of jugular foramen schwannomas. J Neurosurg 82:924-932, 1995
29. Jackson CG, Cueva RA, Thedinger BA, Glasscock ME III: Cranial nerve preservation in lesions of the jugular fossa. Otolaryngol Head Neck Surg 105:687-693, 1991.
30. Forssell C, Kitzing P, Bergqvist D: Cranial nerve injuries after carotid artery surgery: A prospective study of 663 operations. Eur J Vasc Endovasc Surg 10:445-449, 1995
31. Eagle WW: Elongated styloid processes. Arch Otolaryngol 25:584-587, 1937
32. Ohtsuka K, Tomita H, Murakami G: Anatomical study of the tonsillar bed: The topographical relationship between the palatine tonsil and the lingual branch of the glossopharyngeal nerve [in Japanese]. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 97:1481-1493, 1994
33. Binder DK, Sonne DC, Fischbein NJ: Cranial Nerves: Anatomy, Pathology, Imaging. Thieme, 146-199, 2010
34. Sanchez T, Udvarhelyi GB: Pure motor hemiplegia and lower cranial nerve palsies in a primary medullary tumor with review of the literature. Surg Neurol.21: 557-561,1984
35. Sampath V,Gowda RM,Vinay RH,Preethi S: Persistent Hiccups (Singultus) as the Presenting Symptom of Lateral Medullary Syndrome: Indian J Psychol Med. 36: 341-343, 2014
36. Wind JJ,Bakhtian KD,Sweet AJ,Mehta UG,THAwani JP,Asthagiri AR,Oldfield EH,Lonser RR: Long-term outcome after resection of brainstem hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease J Neurosurg 114:1312-1318, 2011
37. Hakuba A, Hashi K, Fujitani K, et al: Jugular foramen neurino- mas. Surg Neurol 11:83-94, 1979
37. Kadri PAS,Mefty OA, Surgical treatment of dumbbell-shaped jugular foramen schwannomas Neurosurg Focus 17: 56-62, 2004
38. Vogl JT, Bisdas S, Differential Diagnosis of Jugular Foramen Lesions. Skull base 19: 3-16, 2009
39. Robbins KT, Fenton RS. Jugular foramen syndrome. J Otolaryngol 9:505-516, 1980
40. Link JM,Driscoll CLW,Esquenazi Y: Vagoglossopharyngeal-Associated Syncope Due to a Retained Bullet in the Jugular Foramen, Skull Base.20;105-109, 2010
41. Hill G, Holly S, David G, Neurogenic Tumors of the Cervical Vagus Nerve: Report of Four Cases and Review of the Literature, Neurosurgery 46:1498-1503,2000
42. Nithakumari AM, Girish R B. Carotid space infection: a case report. Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery 58:95-97, 2006

43. TT Jean Nguyen, Han Zhang, Peter T Dziegielewski, Robert Seemann Vocal cord paralysis secondary to spontaneous internal carotid dissection: case report and systematic review of the literature J Otolaryngol Head Neck Surg.; 42: 1-5, 2013
44. Tsai V, Celmer A, Berke GS, et al. Videostroboscopic findings in unilateral superior laryngeal nerve paralysis and paresis. Otolaryngol Head Neck Surg 136:660-662, 2007
45. Jung A,Schramm J,Lehnerdt K,Herberhold C:Recurrent laryngeal nerve palsy during anterior cervical spine surgery: a prospective study, J Neurosurg Spine 2:123-127, 2005
46. Hong Gun Bin, Myoung Sook Kim, Seok Chan Kim, Jong Bum Keun, Jong Ho Lee, Seung Soo Kim, Intrathoracic Aneurysm of the Right Subclavian Artery Presenting with Hoarseness: A Case Report J Korean Med Sci. 20: 674-676,2005
47. Kamel EM, Goerres GW, Burger C, von Schulthes GK -Recurrent Laryngeal Nerve Palsy in Patients with Lung Cancer: Detection with PET-CT Image Fusion—Report of Six Cases Radiology,Radiology. 224:153-156,2002
48. Lulic D, Ahmadian A, Baaj AA, Benbadis SR, Vale FL. Vagus nerve stimulation Neurosurg Focus 27:1-5, 2009
49. Tubbs RS, Salter EG, Wellons JC, Blount JP, Oakes J Superficial landmarks for the spinal accessory nerve within the posterior cervical triangle: J Neurosurg Spine 3:375-378, 2005
50. Overland J, Hodge JC, Breik O, Krishnan S: Surgical anatomy of the spinal accessory nerve:review of the literature and case report of a rare anatomical variant: The Journal of Laryngology & Otology 1:1-4,2016
51. Brinzeu A,Sindou M: Functional anatomy of the accessory nerve studied through intraoperative electrophisiological mapping: J Neurosurg 8:1-9,2016
52. Lloyd S, Accessory nerve: anatomy and surgical identification:The Journal of Laryngology & Otology 121, 1118-1125, 2007
53. Ryan S, Blyth P, Duggan N, Wild M, Al-Ali S: Is the cranial accessory nerve really a portion of the accessory nerve? Anatomy of the cranial nerves in the jugular foramen: Anatomical Science International 82, 1-7,2007.
54. Durazzo MD, Furlan JC, Teixeira GV, Friguglietti MUC,Kulcsar MAV,Magalhaes RP,Ferraz AR,Brandao LG: Anatomic Landmarks for Localization of the Spinal Accessory Nerve: Clinical Anatomy 22:471-475 2009
55. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Clinical Methods, 3. edition, Butterworths, 1990
56. Tubbs RS, Mortazavi MM,Shoja MM,Loukas M,Cohen-Gadol AA, Contralateral spinal accessory nerve for ipsilateral neurotization of branches of the brachial plexus: a cadaveric feasibility study:J Neurosurg 114:1538-1540, 2011
57. Bademci G,Yaşargil MG. Microsurgical anatomy of the hipoglossal nerve: Journal of Clinical Neuroscience 13 841-847, 2006
58. Katsuta T, Matsushima T, Wen HT, Rhoton, Jr AL Trajectory of Hipoglossal Nerve in the Hipoglossal Canal: Significance for the Transcondylar Approach: Neurol Med Chir (Tokyo) 40, 206-210, 2000
59. Yousry I, Moriggl B, Schmid UD, Wiesman M,Fesl G,Brückmann H,Naidich TP,Yousry TA, Detailed anatomy of the intracranial segment of the hipoglossal nerve: neurovascular relationships and landmarks on magnetic resonance imaging sequences: J Neurosurg 96:1113-1122, 2002
60. Stino AM, Smith BE, Temkit M, Reddy SN: Hipoglossal nerve palsy: 245 Cases: Muscle Nerve 23:1-23,2016
61. Jackson CG, Cueva RA, Thedinger BA, and Glasscock ME III: Cranial nerve preservation in lesions of the jugular fossa. Otolaryngol Head Neck Surg 105:687-693, 1991.
62. Samii M, Bini W: Surgical strategy for jugular foramen tumors, in Sekhar LN, Janecka IP (eds): Surgery of Cranial Base Tumors. New York, Raven Press, 1993, pp 379-387.
63. Guild SR: Glomus jugulare in man. Ann Otol Rhinol Laryngol 62:1045-1071, 1953
64. Vogl TJ, Bisdas S. Differential Diagnosis of Jugular Foramen Lesions: Skull Base19: 3-16. 2009
65. Ramina R, Maniglia JJ, Fernandes YB, Pashoal JR, Eilsticker LN, Neto MC, Borges G. Jugular foramen tumors: diagnosis and treatment. Neurosurg Focus 17:31-40, 2004
66. Nanda A, and Murray RD, Diverse Pathologies of the Jugular Foramen. World Neurosurg 82:1283-1290, 2014
67. Al-Mefty O, Teixeira A, Complex tumors of the glomus jugulare: criteria, treatment, and outcome, J Neurosurg 97:1356-1366, 2002
68. Gamma Knife radiosurgery for glomus jugulare tumors: a single-center series of 75 cases. İbrahim R, Ammori MB, Yianni J, Grainger A, Rowe J, Radatz M. J Neurosurg 8:1-10,2016
69. Samii M, Alimohamadi M, Gerganov V. Surgical Treatment of Jugular Foramen Schwannoma: Surgical Treatment Based on a New Classification: Neurosurgery 77:424-432, 2015
70. Komune N, Matsushima K, Matsushima T, Komune S, Rhoton Jr A, Surgical approaches to jugular foramen schwannomas: An anatomic study Head Neck. 38:1041-53, 2016
71. Sedney CL, Nonaka Y, Bulsara KR, Fukushima T. Microsurgical management of jugular foramen schwannomas. Neurosurgery 72:42-46, 2013
72. Patel SJ, Sekhar LN, Cass SP, Hirsch BE: Combined approaches for resection of extensive glomus jugulare tumors: A review of 12 cases. J Neurosurg 80:1026-1038, 1994.

87

Brakial Pleksus, Boyun ve Üst Ekstremitenin Fonksiyonel ve Mikrocerrahi Anatomisi

Muhammed Fatih Sarı, Nevhis Akıntürk

"To cure sometimes, to relieve often, to comfort always-this is our work.
This is the first and great commandment."
Bizim işimiz; bazen tedavi etmek, sıklıkla teselli etmek ve daima rahatlatmaktır.
Bu ilk ve en önemli emirdir.

Dr. Edward Livingston Trudeau (1848-1915)

1. Giriş

Brakial pleksusun embriyolojik gelişiminin, anatomisinin ve varyasyonlarının bilinmesi boyun, omuz ve aksiller bölgeye yapılacak cerrahi girişimlerde nöral yapıların hasarlanma riskini düşürür.[12]

Omuz ve boyun üzerine düşmeler, brakial pleksusa komşu kemiklerde kırık, ateşli silah yaralanmaları ve delici-kesici alet yaralanmaları brakial pleksusta zedelenmeye neden olmaktadır.[2]

Motorsiklet, kayak ve dağcılık kazaları, kolun bir yerde asılı kalması ve koldan çekilerek sürüklenme, doğum sırasında kol ve/veya omuzun zorlanması ile de brakial pleksus zedelenebilir.[12]

Trafik kazalarında takılı olan emniyet kemeri brakial pleksus lezyonlarına yol açabildiği gibi, ağır sırt çantasının uzun süre kullanımı çocuklarda ve askerlerde brakial pleksus lezyonlarına neden olabilmektedir.[92]

Ayrıca boyun tümörleri ve brakial pleksusu tutan tümörlerin cerrahisinde brakial pleksusun yaralanma riski vardır.[73]

Omuz ve kol bölgesiyle ilgili cerrahi girişim ve ortopedik uygulamalar için brakial pleksusun anestezisi tercih edilebilen bir yöntemdir fakat bunun için bölge anatomisi çok iyi bilinmelidir. Pnömotorax, n. laryngeus recurrens ve frenik sinir zedelenmesi; kanama gibi komplikasyonlar olabileceği akılda tutulmalıdır.[91]

2. Tarihçe

Brakial pleksus yaralanması ve eşlik eden üst ekstremite parezileri savaş tarihi kadar eskidir. Homeros'un (MÖ. 9.YY/İyonyalı ozan**)** İlyada (İllias) destanı brakial pleksus yaralanmasını tanımlayan ilk eserdir. İlyada (İllias) destanı 24 bölümde, 16 bin dize içerir. Kuşatması on yıl süren Troya (Truva) Savaşı'nın son 51 gününü anlatır.

Homeros İlyada (İllias) destanında ve 'Thucydides Peloponnez Savaşı Tarihi' isimli eserlerinde, o tarihlerde hasta populasyonunu oluşturan, iki tekerlekli savaş arabalarının yaralanmış sürücülerini tanımlamış ve üst ekstremitenin doğrudan ya da dolaylı olarak yaralanmasının yıkıcı doğasını çok iyi anlatmıştır.[94]

Savaş ve yaralanmalarla sonuçlanan diğer olaylar, maalesef modern çağda bu klinik antitenin incelenmesini arttırmıştır. Spinal kordun avulse olmuş sinirlerinin anatomik bulguları Flaubert tarafından 1827'de açıklanmıştır.[25] 1900 yılında Thorburn, endüstriyel bir kazada travmaya maruz kalmış kadında brakial pleksus elementlerinin intraoperatif bulgularını ve direkt tamirini bildirmiştir.[117]

Birçok yazarın erken operatif raporları, örneğin Clark ve arkadaşları veya Taylor'un raporladığı gibi, obstetrik felç durumunda, özellikle de olumsuz sonuçların ve karşılaşılan yüksek morbidite ve mortalite oranlarının bir sonucu olarak kötümser bir dönem başlattı.[9,110]

Son yüzyılın ikinci yarısında cerrahi ve anestezi tekniklerindeki gelişmeler yanında İkinci Dünya Savaşı sırasında çok sayıda yaralı asker, bu yaralanmaların cerrahi tedavisine büyük bir ilgi gösteren öncü cerrahları eski bir sorunun tekrar gözden geçirmesine teşvik etmiştir.

1947'de Seddon, uzun sinir greft interpozisyon uygulamasıyla traksiyon yaralanmalarının cerrahi düzeltme metodunu yayınladı.[99] Seddon'un rapor ettiği zayıf sonuçlara rağmen, bu lezyonların tedavisinde mikroskobun kullanılması ve Avusturya'daki Millesi ve İsviçre'deki Narakas gibi diğer cerrahların varlığı, dünya çapında birçok araştırmacıda ilgi uyandırdı. Ayrıca, elektromiyografi ve BT/myelografi gibi yeni tanısal yöntemlerin tanıtılması ve iyileştirilmesi de brakial pleksusun cerrahi tedavisini desteklemiştir.

Obstetrik brakial pleksus hasarının ilk bilinen dokümantasyonu Londra'lı bir doğum hekimi olan Smellie tarafından 1764'de yapılmıştır. William Smellie tarafından dökümante edilen bu olgu yüz gelişi ile dünyaya gelen ve bilateral brakial pleksus felci olan bir bebektir.[67,102]

Flaubert (1827) ve Malgaigne (1847) tarafından traksiyona bağlı brakial pleksus yaralanması vakaları bildirilmiş olsa da, traksiyon yaralanma teorisi Gerry ve Horsley tarafından geliştirildi.

Abd'li Ortopedist olan James H. Stevens (1871-1932) anatomi ile oluşturulan mekanik vektörleri dikkatli bir şekilde analiz eden ve gerçek kuvvetleri tahmin eden ilk kişidir. Stevens'in bilimsel incelemesi, üst ekstremite ve boyundaki çekişin biyomekanik özelliklerini ve brakial pleksusun yaralanmalarını tanımlamıştır.[105]

1872'de yayınladığı kitapta Boulogne'dan Cuillaume Benjamin Amand Duchenne obstetrik brakial pleksus felci olan bebeklerdeki tipik parmak ve elbileği fleksiyonu, hafif dirsek fleksiyonu, önkol pronasyonu, güçsüz ve titrek kol tablosunu ayrıntılı olarak tanımladı. Duchenne felcin sebebinin traksiyon olduğunu düşünüyordu. Duchenne obstetrik brakial pleksus felç patogenezinin bilimsel olarak analizini yapan ilk kişidir. Tedavide elektrik stimülasyonu kullanımını önermiştir.[16,67]

Wilhelm Heinrich Erb (1840-1921), 1874'de yetişkinlerde benzer bir felci tarif etti ve C5 ve C6 köklerinin traksiyonunun veya sıkışmasının yaralanmaya neden olabileceğini önermişti. C5 ve C6 köklerinin skalen kasları arasından çıktığı bölgedeki hasarına bağlı olarak deltoid, biceps, korakobrakialis ve brakioradialis kaslarında paralizi tablosu oluşur. Elektriksel uyarım ile sözü edilen kaslarda kontraksiyon oluşması ve diğer kasların hareketsiz kalması nedeni ile burası "Erb Noktası" olarak bilinir.[20,67]

Augusta Déjerine-Klumpke (1859-1927) ilk kadın nöroanatomisttir ve Paris bölgesinin ilk kadın doktorudur. C8 ve T1 köklerinin avülsiyonu sonrası oluşan tabloyu tanımlamıştır. Oftalmolog olan Johann Friedrich Horner (1831-1853) tarafından tanımlanmış göz bulgularının, alt köklerin avülsiyonu ve sempatik inervasyonun ortadan kalmasıyla olan bağlantısını irdelemiştir.[67]

Thorburn, 1900'de brakial pleksus bileşenlerinin doğrudan tamirini açıklayan bir makaleyi ilk yayınlayan kişi oldu[117] ve ilk nörotizasyonlar 1903 yılında Harris ve Low tarafından rapor edildi.[36]

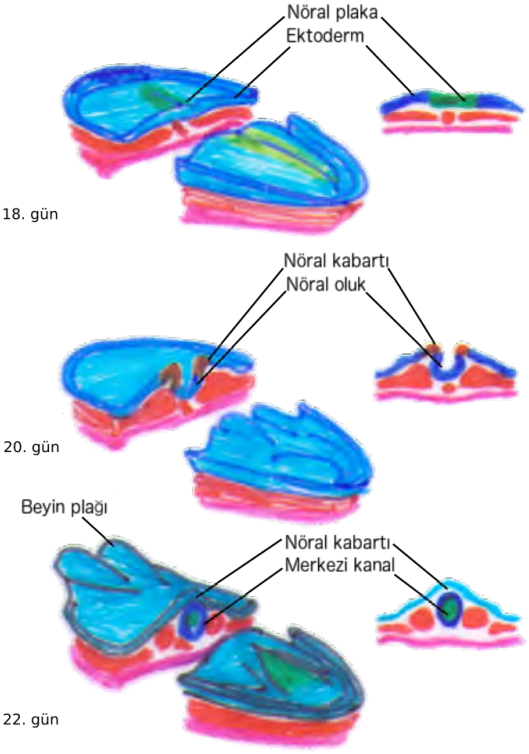
1920 yılında, Vulpius ve Stoffel muskülokutan ve aksiller sinir üzerine, pektoral sinirin bazı kullanılabilir fasiküllerini yönlendirdiler.[125] 1966'da Uluslararası Ortopedik Cerrahi ve Travmatoloji Birliği (SICOT) Paris toplantısında, lezyonların cerrahi onarımının neredeyse imkânsız olduğu ve gerçekleştirildiğinde bile yararlı bir sonuç garantisi vermeyeceği sonucuna varıldı.[94]

Mikrocerrahi tekniklerin uygulanması, yeni mikro-dikişler, sinir onarımında ve sinir yenilenmesinde yeni anlayışlar, Narakas, Millesi, Allieu, Brunelli, Gu, Terzis, Doi ve diğerler başka öncü cerrahlar rehberliğinde brakial pleksus yaralanmalarının cerrahi onarımında bir rönesans başlattı.[82]

3. Embriyoloji

İnsan sinir dokusunun tümü ektoderm kökenli olduğu gibi brakial pleksusu oluşturan sinir dokusu da ektoderm kaynaklıdır.[5,11,44,65] Üçüncü haftanın başında primitif düğümün önünde ve embriyo 4-6 somit evresindeyken, membrana kloaka-membran oropharingea hattında embriyonun ilk eksenini oluşturacak şekilde hipodermi oluşturacak hücre tabakasının Primitif düğümden (Hensen düğümü) başlayarak hipoderme doğru göç etmesiyle üçüncü germ tabakası mezoderm ve mezoderm içerisinde notokorda gelişir. Gelişen Notokordanın etkisiyle ektoderm kalınlaşma göstererek nöral plağı oluşturur. Nöral plak gelişiminde aktivin ve fibroblast growth faktörler (FGFs) ve transforming growth factor betanın (TGF-H) etkili olduğu düşünülmektedir.[11]

Kalınlaşan ektodermin oluşturduğu nöral plak notokordanın hemen üstünde bir kanal oluşturacak şekilde çöküntü yapar. Böylece nöral plak, embriyonun orta ekseninde sırasıyla nöral oluk ve nöral boruyu oluşturur. Nöral borunun ön açıklığı, nöroporus anterior (rostralis) ve kuyruk açıklığı, nöroporus posterior (kaudalis) sırasıyla kapanarak 4. haftanın sonunda nöral tüp yapısını alır **(Şekil 1)**. Nöral tüp duvarı bu evrede yalancı çok katlı nöroepitel yapısına sahiptir. Nöroepitelin proliferatif aktivitesiyle oluşan hücreler göç ederek kalıcı yerlerine yerleşip burada glia veya nöron hücrelerine farklılaşırlar.[11,44,65]



Şekil 1: Sinir sisteminin 18 ile 22. günler arası embriyolojik gelişiminde nöral yapıların oluşumu.

Nöral boru oluşum aşamasında nöroepitel ve notokorda çevresinde yer alan paraksiyel mezoderm içerisinde mezenşimal hücreler yoğunlaşarak segmental tarzda somitleri meydana getirirler. Nöral tüp

bu segementasyona uyum içerisinde somitlere uzantılarla bağlanarak spinal sinirlerin segmental çıkışlarını gerçekleştirirler. Nöral tüp ve ilişikteki noral krista hücreleri sinir sisteminin merkezi ve periferik kısımlarını geliştirirken, somitlerde vücudun örtü (dermatom), iskelet (sklerotom) ve kas (miyotom) sistemlerini oluşturacak şekilde odaklar oluştururlar.[11,44,65]

Nöral tüp kapanana kadar nöral tüpte anterior ve posterior porus bulunur ve nöral tüp bu zamana kadar amniyon boşluğuyla ilişkilidir. Nöral tübün nöroporus anterioru 25. gün (18-20 somit), nöroporus posterioru 27-28. günlerde (30-32 somit) kapanır.[44,65]

Nöral tüpün ventral bölümünde yer alan bazal plak hücrelerinden gelişen motor nöronların aksonları, kendi segmenetlerindeki somite uzanan demetler yapacak şekilde bir araya gelerek spinal sinirlerin ventral köklerini yaparlar. Nöral krista hücrelerinin oluşturduğu topluluklardan dorsal kök ganglionları gelişir. Bu hücrelerin merkezi uzantıları nöral tüpün dorsalinden girerek dorsal sinir köklerini oluştururlar. Dorsal ve ventral kökler birleşerek spinal sinirleri meydana getirir. Oluşan spinal sinir demeti dorsal ve ventral dalları yapacak şekilde ikiye ayrılır.[11]

Gelişim sürecinde motor aksonlar bağlantı kurdukları kendi segmentlerindeki somitte yer alan kas taslaklarına, miyotomlara bağlı olarak uzarlar. Dorsal kök ganglionlardaki nöronların duyusal lifleri ise somitlerin dermatom olarak adlandırılan deri bölgeleriyle bir bağlantı kurar.[11]

Spinal sinirlerin dorsal dallarını yapan demetleri sırt kasları taslakları içinde, vertebral eklemlere ve sırt derisine yayılacak şekilde büyür. Ön dallar ise üst ve alt ekstremiteleri ve vücut ön duvarını inerve eden liflerin meydana getirdiği karmaşık sinir pleksusları yapacak şekilde miyotomlarm gelişimini takip eder. Karmaşık pleksus oluşumları, sinir liflerinin, somitlerde bağlandıkları kas taslaklarının, gelişim sürecinde gerçekleştirdikleri yer değişikliklerine bağlı olarak başka liflerle kaynaşmalar ve ayrılmalar yoluyla meydana gelirler. Brakial pleksusun insanda gelişiminin başlaması, ekstremite gelişimine paralel gerçekleşir.[11]

İnsan embriyosunun üst ekstremite sinirlerinin erken dönemde gelişimi Carnegie Evrelemesine göre 13-21. evreler arasında şekillenir. Bu evrelendirme yönteminde embriyonun milimetre uzunluğu ve sahip olduğu somit sayısı esas alınır. Prenatal 26-28 günde (Carnegie 13. evre) nöral tüpün C5-T1 seviyesinde bazal plakta yer alan prematür motor nöron aksonlarının somitlerle bağlantı kurmasıyla başlar.[5,11]

13. evre; üst ekstremite sinirleri C5-T1 seviyelerinde medulla spinalisden çıkar.

15. evre; n.spinalisler üst ekstremiteye girmeye ve birleşerek brakial pleksusu oluşturmaya başlar.

16. evre; C4, C5, C6, C7, C8 ve T1 pleksusu şekillendirir. Pleksus kaudale doğru meyilli değildir. N. medianus, n. radialis ve n. ulnaris bu dönemde dirseğe ulaşır.

17. evre; n. medianus, n. radialis ve n. ulnaris bu dönemde el taslağına kadar uzanır.

18. evre; brakial pleksus kaudale doğru yönelir.

19. evre; brakial pleksus daha açık şekilde kaudale doğru eğilir.

21. evre; brakial pleksus görünür biçimde kaudale ve 1. kosta üzerine doğru yönelir. Yetişkindekine benzer şekilde üst ekstremite sinirlerinin uyum ve düzenlenmesi tamamlanır.[87,101]

Pleksuslarda sinir liflerinin segmentlere uygun olarak ve gidecekleri kaslara göre bir araya toplanması ve belirli bir periferik sinire girmesi, insan gövdesinde dağılan sinirlerin sayısını azaltmıştır. Pleksuslarda böyle bir düzenleme olmaması halinde yalnızca üst ekstremitelerde yüzlerce sinirin dağılması gerekebileceği öngörülebilir.[5,136]

4. Anatomi

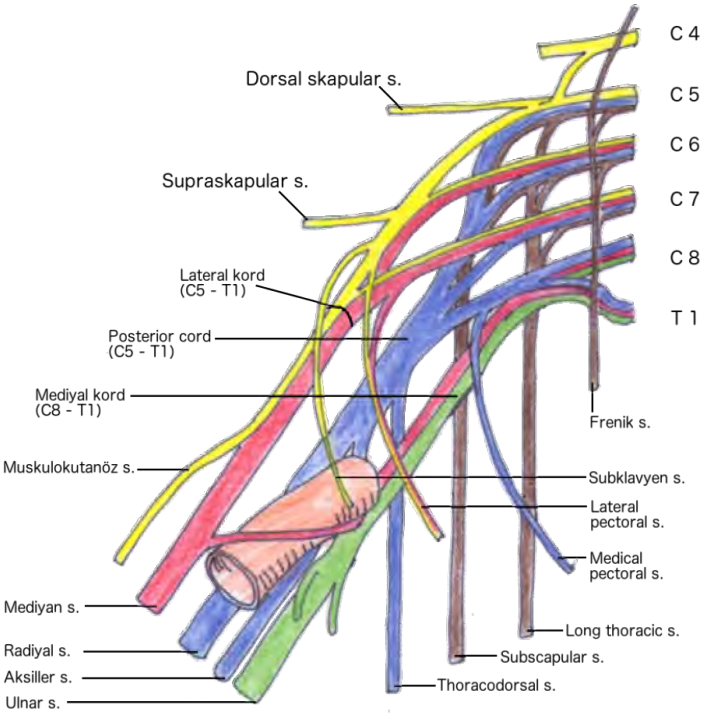
Brakial pleksus 5 sinir kökü, 3 trunkus, 6 dal (divizyon), 3 kord ve birçok sinir dalı içeren, spinal korddan başlayarak aksillar bölgeye kadar uzanan, üçgen şekilli bir sinir ağıdır. Ortalama uzunluğu, intervertebral foramenden başlayarak ortalama 15 cm'dir[23] **(Şekil 2)**.

Brakial pleksus, insanlar arasında farklı varyasyonlarının yanısıra aynı insanın sağ ve sol ekstremitesinde bile farklı bulunabilmesine karşın genel olarak C5, C6, C7, C8 ve T1 n. spinalislerin ramus ventralislerinin birleşmesi sonrası oluşmaktadır **(Şekil 2)**.

C4 ve T2 n. spinalislerin ramus ventralislerinden katılan spinal sinire göre brakial pleksus; pleksus pre-fiks (yüksek) veya pleksus post-fiks (alçak) adını alır. Pleksus pre-fikste C4'ten katılım söz konusudur. Bu tipte sıklıkla T2'den katılım yoktur. Pleksus post-fikste ise T2'den katılım vardır. C4'ten küçük bir katılım olur veya bulunmaz.[136]

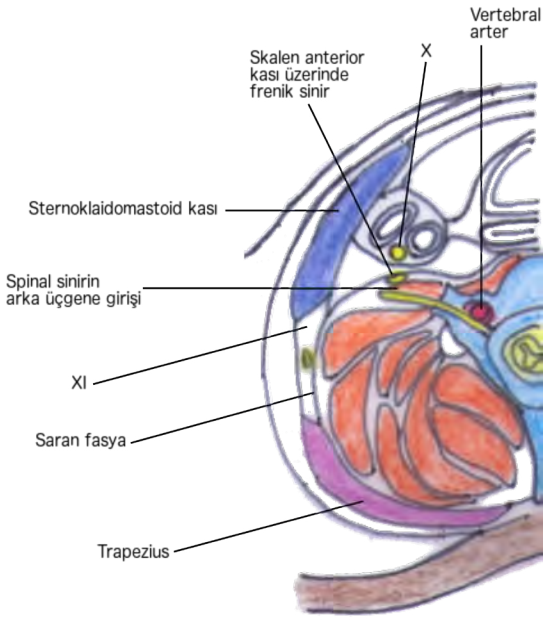
C4 n. spinalis ramus ventralisten %65 oranında brakial pleksus oluşumuna katılım olduğu (pleksus pre-fiks) bildirilmiştir. T2'nin ramus ventralisinden katılımın %30 oranında gerçekleştiği (pleksus post-fiks) ifade edilmiştir. C4 ve T2'den birlikte brakial pleksus oluşumuna katılımın %5-8 oranında meydana geldiği belirtilmiştir.[5]

Bu sinir ağından köken alan sinirler üst ekstremitenin motor, duyusal ve otonomik inervasyonunu sağlamaktadır.[136]



Şekil 2: Brakial pleksusun şematik görünümü

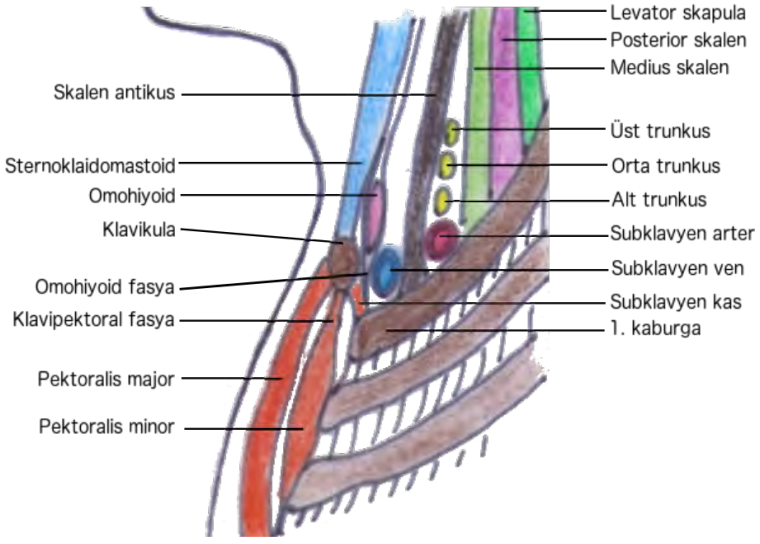
Brakial pleksus boyunda arka servikal üçgende yer alır. Bu üçgenin sınırlarını dış yanda m.trapeziusun ön kenarı, iç yanda m. sternocleilomastoideusun lateral alt kenarı ve aşağıda klavikula oluşturur. Brakial pleksus arka servikal üçgende platysma, servikal fasia ve deri ile örtülüdür. **(Şekil 3)**.



Şekil 3: Orta servikal bölgeden geçen aksiyel kesitte spinal sinirin arka üçgene girişi.

Brakial pleksus m. sternocleidomastoideusun dış kenarı ve klavikula arasındaki açıda palpe edilebilir. Burada nn. supraclaviculares, m. omohyoideusun venter inferioru, v. jugularis externa ve a. transversa collinin yüzeyinde bulunur.

Brakial pleksusu oluşturacak n. spinalislerin ramus ventralisleri, m. scalenus anterior ile m. scalenus medius arasından çıkar ve burada aynı kaslar arasından çıkan a. subclavianın üstkısmında yer alırlar. Trunkuslar a. subclavianın arkasında yer alırlar. Sonrasında brakial pleksus klavikula, m. subclavius ve a.v. suprascapularisin arkasından geçer, m. serratus anteriorun birinci kısımı ve m. subscapularis üzerinde uzanır[5,136] **(Şekil 4)**.



Şekil 4: Klavikula ortasından geçen sagital kesitte brakial pleksusun trunkusları

Fossa axillariste brakial pleksusun fasiculusları bulunur.

Fossa axillarisin ön duvarını; m. pectoralis minör ile fascia claviopectoralis ve bunların da önünde m. pectoralis majör,

arka duvarını; m. subscapularis ve m. latissimus dorsi,

medial duvarını; ilk dört kosta, m. intercostalisler ve m. serratus anteriorun üst bölümü,

lateral duvarını; humerus, m. coracobrachialis ve m. biceps brachinin caput brevesi oluşturur.

Fasciculus lateralis ve fasciculus posterior a. axillarisin 1. parçasının lateralindedir, fasciculus medialis ise arkasındadır.

Fasciculuslar sonra a. axillarisin 2. parçasını sarar ve buna göre lateral, medial, posterior olarak isimlendirilir.

Fossa axillarisin alt kısmında üst ekstremiteye dağılacak terminal dallarına ayrılırlar

Üst ekstremitelerin ön kısmında fleksör grup kaslar, arka kısmında ekstensör grup kaslar yer alır.

Fasciculus posterior ekstensör grup üst ekstremite kaslarını, fasciculus medialis ve fasciculus lateralis fleksör grup üst ekstremite kaslarını inerve eder.

Brakial pleksusun köklerinin m. scalenus anterior ve m. scalenus medius arasında; trunkuslarının trigonum cervicale posteriorda, divisionlarının klavikulanın arkasında ve fasciculuslarının fossa axillarisde bulunması önemlidir.[5]

Brakial pleksus proksimalden distale doğru nörovasküler kılıf da denen fascia cervicalis profunda ile sıkıca sarılmıştır. Bu kılıf verilen anestezik maddenin dağılımını sınırlandırır ve daha az anestezik maddeyle anestezi sağlanmış olur.[5,116]

C5, C6, C7, C8 ve T1 n. spinalislerin ramus ventralisleri m. scalenus anterior ve m. scalenus medius arasında bulunur. Vertebral kanal içinde herhangi bir ventral veya dorsal kökle bağlantıları yoktur. İntervertebral foramenden çıktıktan sonar aşağıya ve dışa doğru uzanarak birbirlerine yaklaşırlar ve supraklavikular fossada brakial pleksusu oluşturacak şekilde birleşirler. N. spinalisin ramus dorsalisi brakial pleksusa katılmaz.[5]

C5 ve C6'nın ramus ventralisleri m. scalenus mediusun lateral kenarını takip ederek trunkus superioru oluşturur.

C7'nin ramus ventralisi trunkus medius olarak olarak devam eder.

C8 ve T1'in ramus ventralisleri m. scalenus anteriorun arkasında birleşerek trunkus inferioru meydana getirirler.

Bu üç trunkus laterale doğru eğim yaparak hemen klavikulanın üstünde ve arkasında division ventralis ve division dorsalis olmak üzere iki dala ayrılırlar. Bu dallar değişik kombinasyonlar ile birleşerek üç adet fasciculus oluşturur.

Trunkus superior ve trunkus mediusun division ventralisleri a. axillarisin lateralinde fasciculus lateralisi meydana getirir.

Trunkus inferiorun division ventralisi aşağı inerek önce a. axillarisin arkasında, sonra medialinde fasciculus medialisi meydana getirir.

Her üç trunkusun division posteriorları önce a. axillarisin üstünde ve sonra arkasında fasciculus posterioru oluşturur.

Trunkusların ön ve arka dallarının oluşturduğu bu fasciculuslarda üst ekstremiteye dağılacak olan terminal dalları verirler.[5]

Brakial pleksus klavikula ile olan topografik ilişkisine göre iki bölümde incelenir.

1. Pars supraclavicularis
2. Pars infraclavicularis

Pars supraclavicularis; m. scalenus ile m. scalenus medius arasında olup m. omohyoideusun venter inferioru ve fascia cervicalis profunda tarafından örtülmüştür. Burada brakial pleksusun bazen önünden bazen de arkasından yukarıya doğru yükselen truncus thyrocervicalisin dalı olan a. cervicalis ascendens bulunur.[5,136]

Pars infraclavicularis ise; klavikulanın ve m. subclaviusun altından başlar. Hem kotlara hem de m. serratus anteriorun origosuna yaslanmıştır. Brakial pleksus fossa infraclavicularisde bulunan bu parçası m. pectoralis major ve m. pectoralis minör arkasında ve m. subscapularisin tendonu önündedir. Brakial pleksusun pars infraclavicularise ait oluşumları m. subscapularisin tendonuyla articulatio humeriden ayrılmıştır.[138]

Brakial pleksusun a. subclavia ve bunun devamı olan a. axillaris ile komşuluğu önemlidir ve bazı durumlarda klinik bulgulara ve sendromlara yol açabilir: A. subclavia, m. scalenus anterior ve m. scalenus medius arasında iken altta ve kısmen ön plandadır. Klavikulanın arkasından geçerken brakial pleksus orta kısmının önündedir. Fossa axillariste fasciculusların ortasında olup daha sonra n. medianusun iki kökünün arasından geçerek bu sinire komşu olarak seyreder. A. subclavia ve a. axillarisin ön ve iç yanında bulunan aynı isimli venlerin brakial pleksus ile olan komşuluğu biraz daha uzak olmakla birlikte benzerdir. V. subclavia m. scalenus anteriorun önünden geçtiği için bu kasın arkasından geçen a. subclaviaya göre brakial pleksustan biraz daha uzaktadır.

Brakial pleksus sempatik sistemin boyun bölümü ile iki yerde anastomoz yapar. Postsinaptik lifler, ganglion cervicale mediumdan ve ganglion stellatumdan gelir. Bu sempatik lifler üst ekstremitedeki kan damarları ve ter bezlerine dağılır.[5,136] Brakial pleksus omuz, kol, ön kol ve elin hem motor hem de duyu inervasyonunu sağlar.

Sinir gövdesi içinde motor sinir lifleri periferde ve duyu sinir lifleri merkezde yerleşmiştir. İnsanlarda brakial pleksusun ortalama 100.000-160.000 sinir lifi içerdiği tespit edilmiştir.[84]

Brakial pleksusdan ayrılan dallar genel olarak iki grupta incelenir.

1. Spinal sinirlerin ramus ventralisleri ve trunkuslar ile bunların dalları pars supraclavicularisde bulunur.

2. Fasciculuslar ile bunların terminal dalları pars infraclavicularisde bulunur.

1. SUPRAKLAVİKULAR BÖLÜMDEN AYRILAN DALLAR

A) Doğrudan servikal spinal sinirlerin ön dallarından ayrılanlar:

1. N. phrenicusa giden bir dal (C5)

2. M. longus colli ve scalen kaslara giden dallar (C5, C6, C7)

3. N. phrenici accesoriye giden bir dal (C5)

4. N. dorsalis scapula (C5)

5. N. thoracicus longus (C5, C6, C7)

B) Trunkuslardan ayrılan dallar

6. N. subclavius (C5, C6)

7. N. suprascapularis (C5, C6)

2. İNFRAKLAVİKULAR BÖLÜMDEN AYRILAN DALLAR

C) Fasciculuslardan ayrılan dallar:

a) Fasciculus posteriordan ayrılan dallar:

8. N. subscapularis superior (C5, C6)

9. N. thoracodorsalis (C6, C7, C8)

10. N. subscapularis inferior (C5, C6, C7)

11. N. axillaris (C5, C6)

12. N. radialis (C5, C6, C7, C8, T1)

b) Fasciculus lateralisden ayrılan dallar:

13. N. pectorolis lateralis (C5, C6, C7)

14. N. musculocutaneus (C5, C6, C7)

15. Radix lateralis nervi mediani (C5, C6, C7)

c) Fasciculus medialisden ayrılan dallar:

16. N. pectoralis medialis (C8, T1)

17. N. cutaneus brachii medialis (C8, T1)

18. N. cutaneus antebrachii medialis (C8, T1)

19. N. ulnaris (C8, T1)

20. Radix medialis nervi mediani (C8, T1)

Özetle brakial pleksusu oluştururken karışık spinal sinir köklerinin ön dalları (ventral rami) trunkusları oluşturur.

C-5, C-6 üst trunkusu (upper trunk),

C-7 orta trunkusu (middle trunk),

C-8, T-1 alt trunkusu (lower trunk) meydana getirir.

Klavikula altındaki seviyede trunkuslar, dallara (divizyonlar) ayrılır. Dallar aksillanın üstünde *fasciculusları* oluşturur. Oluşan üç ana kord (*fasciculuslar*) *pectoralis minor* kasının lateral komşuluğunda üst ekstremiteye giden ana sinir dallarını meydana getirir.

Fasikuluslar:

Fasiculus posterior, n. aksillaris ve n. radialisi

Fasciculuslateralisin medial dalı n. medianusun *lateral* bölümünü

Fasciculuslateralisin lateral dalı n. musculocutaneusu

Fasciculus medialisin medial dalı n. ulnarisi

Fasciculus medialisin lateral dalı ise n. medianusun *medial* bölümünü oluşturur.

Spinal sinirlerin ön dallarından (trunkuslar oluşmadan) ve trunkusların seviyesinden çıkan sinirler, brakial pleksusun *supraklavikular* bölümünden çıkar. Klavikular seviyenin altında ayrılan sinirler *infraklavikular* bölgeden çıkan sinirlerdir.[80]

Supraklavikular dallar

A. Servikal spinal sinirlerin ön dallarından ayrılan sinirler:[80]

Frenik sinire giden dal (C5)

Aksesuar frenik sinire giden dal (C5)

Dorsal scapular sinir (C5)

Longus colli-Scalen kaslara giden dallar (C5, C6, C7)

Uzun torasik sinir (C5, C6, C7)

B. Trunkuslardan ayrılan sinirler:

Supraskapular sinir (C5, C6)

Subklavius sinir (C5, C6)

İnfraklavikular dallar

Fasciculus medialisten ayrılan sinirler:[80]

Ulnar sinir (C8, T1)

Median sinirin medial kökü (C8, T1)

Medial pektoral sinir (C8, T1)

Medial brakial kutanöz sinir (C8, T1)

Medial antebrakial kutanöz sinir (C8, T1)

Fasciculus lateralisten ayrılan sinirler:[80]

Lateral pektoral sinir (C5, C6, C7)

Muskulokuten sinir (C5, C6, C7)

Median sinirin medial dalı (C5, C6, C7)

Fasciculus Posteriordan ayrılan sinirler:[80]

Aksiller sinir (C5, C6)

Radial sinir (C5, C6, C7, C8, T1)

Torakodorsal sinir (C6, C7, C8)

Üst subscapular sinir (C5, C6)

Alt subskapular sinir (C5, C6, C7)

Üst ekstremite hareketlerini sağlayan kaslar, innerve eden sinirler ve kökleri:[80]

A. Omuz fleksiyonu:

M. deltoideusun ön parçası, n. axillaris, (C5, C6)

M. pectoralis major, n. pectoralis lateralis, (C5, C6)

M. biceps brachii, n. musculocutaneous, (C5, C6)

M. coracobrachialis, n. musculocutaneous, (C6, C7)

M. brachialis, n. musculocutaneous, (C5, C6)

B. Omuz abduksiyonu:

M. supraspinatus, n. suprascapularis, (C5,C6)

M. deltoideus orta parçası, n. axillaris, (C5, C6)

C. Omuz adduksiyonu:

M. pectoralis major, n. pectoralis medialis, (C7, C8, T1)

M. latissimus dorsi, n. toracodorsalis, (C6,C7,C8)

M. teres major, n. subscapularis, (C5, C6,C7)

M. coracobrachialis, n. musculocutaneous, (C6, C7)

D.Omuz ekstansiyonu:

M. deltoideus arka parçası, n. axillaris, (C5,C6)

M. latissimus dorsi, n. toracodorsalis, (C6,C7,C8)

M. teres major, n. subscapularis, (C5,C6,C7)

M. triseps brachii uzun başı, n. radialis, (C6,C7,C8)

E. Omuz eksternal rotasyonu:

M. deltoideus arka parçası, n. axillaris, (C5,C6)

M. infraspinatus, n. suprascapularis (C5, C6)

M. teres minor, n. axillaris (C5, C6)

F. Omuz internal rotasyonu:

M. deltoideus ön parçası, n. axillaris, (C5,C6)

M. pectoralis major, n. pectoralis medialis, (C7, C8, T1)

M. latissimus dorsi, n. toracodorsalis, (C6,C7,C8)

M. teres major, n. subscapularis, (C5,C6,C7)

M. subscapularis, n. suprascapularis ve n. subscapularis, (C5, C6,C7)

G. Dirsek fleksiyonu:

M. biseps brachii, n. musculocutaneous, (C5, C6)

M. brachialis, n. musculocutaneous, (C5, C6)

M. brachioradialis, n. radialis, (C5,C6)

M. pronotor teres, n. medianus, (C6,C7)

H. Dirsek ekstansiyonu:

M. triceps brachii, n. radialis, (C6, C7, C8)

I. Önkol pronasyonu:

M. pronator teres, n. medianus, (C6, C7)

M. pronator quadratus, n. medianus, (C8, T1)

İ. Önkol supinasyonu:

M. biceps brachiinin kısa başı, n. musculocutaneous, (C5, C6)

M. brachialis, n. musculocutaneous, (C5, C6)

M. supinator, radial sinirin posterior interosseöz dalı, (C5, C6)

M. coracobrachialis, n. musculocutaneous, (C6, C7)

J. El bileği fleksiyonu:

M. abductor pollicis longus, radial sinirin posterior interosseöz dalı, (C7, C8)

M. fleksor carpi radialis, n. medianus, (C6, C7)

M. palmaris longus, n. medianus, (C8, T1)

M. fleksor carpi ulnaris, n. ulnaris (C7, C8)

M. fleksor digitorum superficialis, n. medianus, (C8, T1)

M. fleksor digitorum profundus, lateralini n. medianus (c8, t1), medialini n. ulnaris (C7, C8)

K. El bileği ekstansiyonu:

M. ekstensor carpi radialis longus, radial; C6, C7, C8)

M. ekstensor carpi radialis brevis, radial sinirin posterior interosseöz dalı, (C6, C7, C8)

M. ekstensor carpi ulnaris, radial sinirin posterior ınterosseöz dalı, (C7, C8)

M. ekstensor digitorum, radial sinirin posterior interosseöz dalı, (C7,C8)

M. ekstensor indicis proprius, n.radialis, (C7, C8)

L. Parmakların fleksiyonu:

i. MCP eklemden fleksiyon:

Mm. lumbricales 1-2: n. medianus

Mm. lumbricales 2-3: n. ulnaris

ii. Orta falankstan fleksiyon: m. fleksor digitorum superficialis, n.medianus (C7, C8, T1)

iii. Distal falankstan fleksiyon:

M. fleksor digitorum profundus 2. ve 3. parmak, n. medianus, (C7, C8, T1)

M. Fleksor digitorum profundus 4. ve 5. parmak, n. ulnaris (C7, C8, T1)

iv. 5. parmak proksimal falanks fleksiyonu: m. fleksor digiti minimi, n. ulnaris, (C8,T1)

v. Parmak proksimal falanks fleksiyonu: m. fleksor pollicis brevis, yüzeyel başı n. medianus, derin başı n. ulnaris, (C8,T1)

vi. Baş parmak distal falanks fleksiyonu: m. fleksor pollicis longus, n. medianus anterior interosseöz dalı, (C8, T1)

M. Parmakların ekstansiyonu:

i. 2-5. parmaklar MCP, distal ve proksimal falanks ekstansiyonları: m. ekstensor digitorum, radial sinirin posterior interosseöz dalı (C7, C8)

ii. Parmak ekstansiyonu m. ekstensor indicis proprius, n. radialis, (C7, C8)

iii. Parmak MCP ve proksimal falanks ekstansiyonu: m. ekstensor pollicis brevis, radial sinirin posterior interosseöz dalı, (C7, C8)

iv. Parmak distal falanks ekstansiyonu: m. ekstensor pollicis longus, radial sinirin posterior interosseöz dalı, (C7, C8)

v. 2-5. parmaklar distal ve proksimal falanks ekstansiyonu:

Mm. lumbricales 1-2: n. medianus

Mm. lumbricales 2-3: n. ulnaris

N. Parmakların abduksiyonu ve adduksiyonu:

i. 2-4. parmaklara abduksiyon ve adduksiyon: Mm. interossei dorsales-palmares, n.ulnaris

ii. 5. parmak abduksiyonu m. abduktor digiti minimi, n. ulnaris.

iii. Parmak abduksiyonu:

M. Abductor pollicis longus, radial sinirin posterior interosseöz dalı, (C7, C8)

M. Abductor pollicis brevis, n. medianus

O. Parmakların oppozisyon hareketi:

i. Parmak oppozisyonu m. opponens pollicis, n. medianus

ii. 5. parmak oppozisyonu m. opponens digiti minimi, n. ulnaris. (C8, T1)

Özetle üst ekstremite hareketlerinin servikal kök innervasyonları şöyledir:

Omuzun abduksiyon ve lateral rotasyonu: C5

Omuzun abduksiyon ve medial rotasyonu: C6-C7-C8

Dirsek fleksiyonu: C5-C6

Dirsek ekstansiyonu: C7-C8

Önkol pronasyon ve süpinasyonu: C6

Bilek fleksiyon ve ekstansiyonu: C6-C7

Parmakların fleksiyon ve ekstansiyonu: C7-C8

El intrinstik kaslarının hareketi: T1

Brakial pleksustan çıkan sinirler üst ekstremite hareketlerini sağladığı gibi duyusal inervasyonunu da yapar. Üst ekstremitenin segmental deri inervasyonu ekstremite gelişimindeki farklılık ve brakial pleksusun kompleksliliğiyle C4'ten T2'ye düzenlenmiştir. Bir spinal sinirin inerve ettiği kutanöz deri bölgesine ise *dermatom* denir.[80]

Üst ekstremite dermatom dağılımı özetle aşağıda ve **şekil** 5'de verilmiştir:

C4; omuz üzerindeki deri

C5; kolun radial kısmı

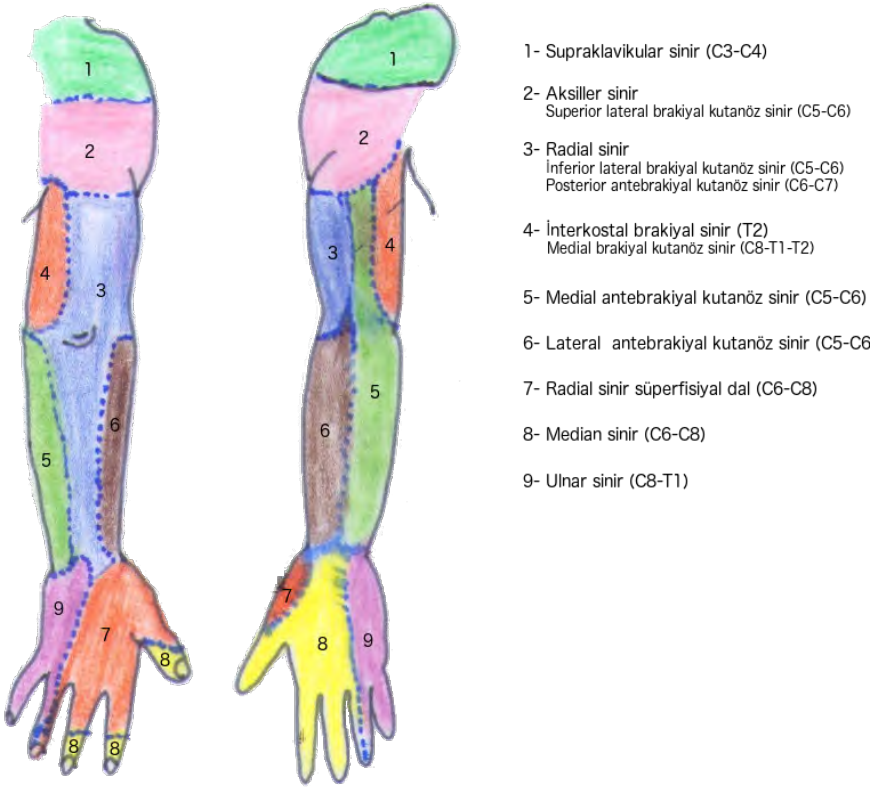
C6; ön kolun radial kısmı

C7; el derisi

C8; ön kolun ulnar kısmı

T1; kolun ulnar kısmı

T2; aksilla derisini inerve eder.



Şekil 5: Üst ekstremitenin *dermatom* sahaları ve bu bölgelerin duyusal inervasyonlarını yapan sinirler.

Brakial pleksusun tüm kökleri ayrıca postganglionik sempatik lifler taşınır ve bu sempatik liflerin her kökteki yoğunluk oranı değişiktir. Bu oranlar C5'de %1-9, C6'da %8-27, C7'de %15-25, C8'de %25-45 ve T1'de %15-30 arasındadır. Kabaca C5 kökünün en az ve C8 kökünün en fazla oranda postganglionik sempatik fasikül içerdiği söylenebilir.

C5 ve C6 kökleri postganglionik fasikülleri üst ve orta servikal gangliondan ve vertebral arter çevresindeki ağ aracılığıyla stellat gangliondan almaktadır. Stellat ganglion alt servikal ve birinci torakal sempatik ganglionun kombinasyonuyla oluşmaktadır.

C7 postganglionik fasikülleri stellat gangliondan ve vertebral arter çevresindeki ağdan almıştır.

C8 ve T1 postganglionik stellat gangliondan alır. Brakial pleksusun *scalenus anteriorve medius* kasları arasından geçtiği bölgede C5 ve C6 kökleri orta servikal sempatik gangliondan lifler almaktadır.[67]

Brakial pleksusa ulaşan yaygın bir vasküler şebeke vardır. C5-T1 arası kökler esas olarak subclavian arterden kaynaklanan derin servikal arterlerden beslenir. Üst ve orta trunkuslar posterior skapular arterden ve doğrudan subklavian arterden beslenir. Transvers servikal arter ve aksiller arter, medial ve lateral kordlara ulaşan dallar verir. Brakial pleksusu besleyen tüm bu vasküler şebeke öğeleri esas olarak ekstrafasiküler değil, intrafasiküler anastomozlar oluştururlar. Her fasikülün iyi ayırdedilebilen vasküler yapıları segmental organizasyonlar biçiminde içerdiği periferik sinirlere göre brakial pleksus, gerim ve kompresyona karşı daha duyarlıdır.[67]

5. Brakial pleksusun başlıca varyasyonları

1) Brakial pleksusa katılan spinal sinir sayısındaki varyasyonlar:

4. servikal spinal sinirin katkısı fazla olduğu zaman 2. torakal spinal sinirden katılım olmaz ve bu durumda pleksus yukarı pozisyondadır.

2. torakal spinal sinirden katılım çok olduğu zaman 4. servikalden katılım olmaz. Bu durumda pleksus aşağı pozisyonda olur.

Embriyoda birinci sinirlerin gelişme zamanı ve üst ekstremitelerdeki tomurcuğun pozisyonu ile pleksusa katılan sinirdeki varyasyonlar arasında uygunluk vardır.[5,136] Ayrıntılı brakial pleksus çalışması 1918'de "Kerr" tarafından yapılmıştır.[45]

"Kerr" trunkuslara katılan spinal kök varyasyonlarını 3 grup olarak tanımlamıştır:

Grup 1: C4'den katılım vardır.

Grup 2: C4'den katılım yok ancak C5'in tam katılımı vardır.

Grup 3: C4'den katılım yok ve C5'den kısmen katılım vardır.

2) Trunkuslar ve fasikuluslarda görülen varyasyonlar:

Trunkus superior ve trunkus inferior oluşmayabilir. Bu gibi durumlarda trunkuslar oluşmadan ön ve arka dallarına ayrılmışlardır. Fasikuluslar direkt ön ve arka köklerden oluşabilir. Fasikuluslar trunkuslardan dal alabilir.[5,136]

3) Terminal dallarda görülen varyasyonlar:

N. musculocutaneusun n. medianusa dal verdiği sık görülür. N. musculocutaneus bazen 4. veya 7. servikal spinal sinirlerden dal alabilir. N. ulnaris fasciculus lateralisden sinir lifleri alabilir. N. axillaris ve n. radialis direkt olarak trunkuslardan veya proksimalden çıkabilir. N. radialis tüm segmentlerden dal alabilir.[5,136]

4) A. axillarisin komşuluğuna göre görülen varyasyonlar:

A. axillaris genellikle n. medianusun medial ve lateral kökleri arasından geçer ve n. medianusun üzerindedir. N. medianus arterin bir dalı tarafından delinmiş olabilir. Sinirler arterin etrafında sinir yumağı oluşturabilir.[5,136]

6. Brakial pleksusun biyomekaniksel özellikleri

Brakial pleksus servikal ve aksillar bölgeler arasında yer alır, seyri sırasında açısal değişikliklere uğrar. Spinal kökler foramene yaklaşırken düzeye bağlı olarak 2 ila 6 demet olarak toplanır. Intervertebral foramende dura perineuriuma ve duranın dışındaki epidural bağ dokusu spinal sinirin epineuriumuna dönüşür.

Ligamentum dentikulatum duramaterin periosta tutunduğu ve perineurium ile devamlılık gösterdiği intervertebral foramendeki ana tesbit noktasıdır aynı zamanda omuriliği spinal kanal içinde stabilize eder, ventral ve dorsal köklerin zarar görmesine engel olur.

Spinal sinirler foramenden çıktığında motor ve duyusal lifler birbirleri içine girmektedir ve histolojik kesitlerde bunlar ayırdedilemez.

Sinir kökleri intervertebral foramenden horizantale yakın açıyla çıkar, son tutunma noktası olan transvers çıkıntıdan ayrılıp daha dikey olarak distale ilerlerler. Brakial pleksusun foramenden çıktıktan sonra distale doğru ilerleyişinde oluşturduğu bu "Z" şekli, kökleri traksiyon kuvvetine karşı daha hassas hale getirmektedir.[67]

Üst köklerin transvers çıkıntı ve foramenler düzeyindeki yumuşak doku stabilizasyonu avülsiyonların üst köklere göre alt köklerde daha sık oluşmasını açıklayabilir.

Spinal sinirlerin frontal düzlemde, vertikal eksen ile yaptığı açılanma sinirlerin yaralanma mekanizmalarını, sinirlerin hasara yol açabilecek kuvvetlere karşı dayanıklılığını ve yaralanma şeklini etkilemektedir. Köklerin çıkış açıları üst köklerden alt köklere doğru gidildikçe azalır. Bu açılar C5'de ortalama 138°'den T1'de 85° kadar azalır. Üst trunkus ve üst trunkusa yakın yerleşimli sinirlerin etkilenimine neden olabilecek kuvvetler yerçekimi ile aynı yöndedir. Alt trunkus ve alt trunkusa yakın yerleşimli sinirlerin yaralanmasına neden olabilecek kuvvetler ise yer çekimi kuvveti ile ters yönlü olan kuvvetlerdir.[67]

Sinirlerin traksiyon kuvvetlerine karşı dayanıklılığını etkileyen bir başka faktör ise sinir köklerinin uzunluğudur. Kök uzunluğunda %6'lık bir uzama meydana getiren ani ve hızlı kuvvetler ile, kök uzunluğunda %15 kadar uzama meydana getiren yavaş ve uzun süreli uygulanan kuvvetler sinirlerde yaralanmalara neden olmaktadır[43] Traksiyona bağlı yapısal bozulma kısa sinir köklerinde uzun sinir köklerine göre daha çabuk ve belirgindir.

İnsan vücudunda en kısa sinir kökleri servikal bölgedeki sinirler iken en uzun sinir kökleri sakral bölgede bulunmaktadır. Bu özellik nedeniyle diğer köklere göre servikal köklerin traksiyon kuvvetine dayanıklılığı daha azdır. C7 kökünün, diğer servikal sinir köklerine göre en uzun kök olması nedeni ile traksiyon kuvvetlerine karşı daha dayanıklı olduğu belirtilmiştir.[43]

Brakial pleksusun oluşumuna katılan sinir köklerinin uzunlukları şöyledir:[67]

C5-C6-C7 üstte 15 mm, altta 11 mm

C8 üstte 17 mm, altta 12 mm

T1 üstte 25 mm, altta 17 mm

Brakial pleksus yaralanmasında hasarın oluşmasında pleksusa olan mesafe kadar travmanın şiddeti ve yönü de önemli rol oynar. Genellikle hasar nedeni dikey yönde traksiyon ve kompresyondur. Travma sırasında omuz eklemi sabitken baş hareket eder veya omuz eklemi çıkarsa kolun vücuttan daha uzağa hareket etmesine yol açar.[4,78]

Kolun pozisyonuna göre servikal kökler değişik derecelerde gerilme kuvvetine maruz kalır. Kol sarkıkken C5 ve C6 köklerinde, kol yana açılmışsa en fazla C7 olmak üzere tüm köklerde, kol yukarı bir pozisyondaysa C8 ve T1 köklerinde büyük bir gerilme oluşacaktır.

Gerilme gücü sınırlı ise bazı kökler sağlam kalabilirken gerilme gücü şiddetliyse tüm köklerde kopma meydana gelebilir.[4,78]

Periferik sinir sisteminde, sinirlerin birçok nöron ve bu nöronların uzantıları olan aksonların bir araya gelerek oluşturduğu fasiküller şeklinde ilerlemektedir. Her bir sinir lifi, akson, nörilemma ve bu yapıları dışarıdan saran endonöriyum adı verilen konnektif doku tabakasından oluşur. Fibriller bir araya gelerek demetler şeklinde ilerler ve bu demetlere fasikül adı verilir. Fasiküller perinörium tarafından çevrelenir. Kan-sinir diffüzyon bariyeri oluşturan perinöriyum güçlü bir bağ doku içeriğine sahiptir. Tüm sinir katmanlarını sıkıca saran ve fasikülleri bir arada tutan tabaka ise epinöriyumdur. Perinöriyum traksiyon kuvvetlerini karşılarken, epinöriyum kompresyon kuvvetlerini daha iyi karşılamaktadır.[43] Sinir köklerinde perinöriyum olmaması, köklerin traksiyon kuvvetlerine karşı dayanıklılığını azaltır ve sinir yaralanmasında bir etken olabilir.[3]

Sinirleri saran konnektif dokuların yoğunluğu sinirin dış kuvvetlere karşı dayanıklılığını, yaralanma mekanizmasını ve iyileşme potansiyelini etkileyen faktörlerden biridir. Brakial pleksusun bütününde bağ dokusu nöral dokudan daha fazla yer tutar. Brakial pleksusun nöral doku içeriği yaklaşık %32, konnektif doku içeriği ise %68'dir. Konnektif doku içereğindeki artış, yaralanmaya neden olabilecek kuvvetlere karşı sinirin direncini artırır, fakat ayrıca yaralanma sonrasında gelişebilecek fibrozisi de artırıp iyileşmeyi geciktirir.

Konnektif doku içeriği yüksek olan sinirler, konnektif doku içeriği daha az olan sinirlerle karşılaştırıldığında iyileşme potansiyelleri daha düşüktür.[43]

Üst köklerin transvers çıkıntılardan ayrılmadan stabilizasyonunu sağlayan transversoradiküler ligamentler, bu köklerin avülsiyon yaralanmalarına karşı dayanıklılığını artırır. Bu nedenle alt köklerde, üst köklere göre daha fazla avulsiyon yaralanması görüldüğü düşünülmektedir. Zor doğumlarda kraniuma uygulanan ve servikal lateral dönüşe neden olan kuvvetler üst trunkus düzeyinde gerilmeye neden olurken, servikal traksiyona neden olabilecek kuvvetler ise omuriliğin aşağı-yukarı hareketi nedeni ile omurilik ile transversoradiküler ligamentler arasında gerilime yol açarak sinir köklerinin kopmasına sebep olabilir.[67]

Brakial pleksusun genel topografik organizasyonunda proksimalden distale gidildikçe fasiküllerin çapı küçülür ve fasikül sayısı artar. Brakial pleksus içinde fasiküllerin yüzey kesitlerinin alanı 0.0001 ila 8 mm^3 arasında değişmektedir.

Trunkus ve kordlar düzeyinde fasiküllerin iç topografisinin ayırımı çok zordur. Çok sayıda, küçük ve birbirlerine benzer fasikül içerdiğinden zorunlu olmadıkça trunkuslar ve divizyonlar düzeyinde fasiküler diseksiyon yapılmamalıdır.[67]

Brakial pleksusun prefiks veya postfiks bazı özellikleri değişmez. Brakial pleksus içinde saf motor veya saf duyu fasikülleri yalnızca dallanma noktalarında veya spinal sinirlerde bulunabilir. Diğer bölgelerde sinirler büyük ölçüde mikst tiptedir. Eğer brakial pleksus prefiks tipte ise C5 brakial pleksusun %15'inden fazlasını, T1 ise %13'den azını destekler. Prefiks pleksusta üst trunkus posterior kordun yarısından fazlasını oluştururken, alt trunkus posterior kordun %15'inden azını destekler ve üst trunkus alt trunkusdan daha büyüktür.[67]

Prefiks pleksusta lateral kord C8'den inervasyon almaz ve muskulokutanöz sinirin %8'den daha azı *C7* den desteklenir.

Spinal sinirler, üst trunkusun anterior ve posterior divizyonları, supraskapular ve muskulokutanöz sinirler monofasiküler organizasyon gösterirken, üst trunkusun posterior divizyonu bifasiküler organizasyon gösterir. Üst ekstremite sinirleri eklem düzeylerinde fasikül sayıları lokal bir artış gösterir.[67]

C6, C7 ve C8 köklerinin herbiri brakial pleksusun nöral dokusuna %24 oranında katkıda bulunurken C5 ve T1 %14'er oranında katkıda bulunur. Brakial pleksusdan nöral çıkışın %22 kadarı median sinire, %21'i radial sinire, %14'ü ulnar sinire, %8'i muskulokutanöz sinire ve %4'ü medial kutanöz sinire ulaşır.[67]

7. Sınıflama

Brakial pleksopatiler birçok şekilde sınıflandırılabilir. Tutulan anatomik bölgelere göre sınıflandırılması en faydalı olanıdır: Örneğin supraklaviküler (kökler ve trunkuslar), retroklaviküler (divizyonlar) ve infraklaviküler (kordlar ve terminal sinirler) gibi. Bu yaklaşım anatomik açıdan basittir ve aynı zamanda insidans, şiddet, prognoz ve lezyon tipi bu bölgeler arasında farklılık gösterdiği için klinik olarak ciddi bir şekilde faydalıdır.[23,131]

Genellikle supraklaviküler pleksopatiler daha sık görülürler, daha sık olarak kapalı traksiyona bağlıdırlar (uzun süren lezyonlar oluşabilir), genellikle daha şiddetlidirler (oluşmaları için daha fazla kuvvet gerekir) ve tipik olarak daha kötü bir sonuçla ilişkilidirler.[57]

Supraklaviküler pleksus daha ileri düzeyde üst (C5 ve C6 kökleri ve üst trunkus), orta (C7 kökü ve orta trunkus) ve alt (C8 ve T1 kökleri ve alt trunkus) bölümlerine ayrılır ve bu da klinik açıdan yine faydalı bir ayırımdır. Üst pleksopatileri olan hastalar daha fazla tam bir şekilde iyileşme eğilimi gösterirler çünkü bu lezyonlar genelde daha sık olarak demyelinizan iletim bloğuna bağlıdırlar, innerve ettikleri kaslara daha yakın lokalizasyonda bulunurlar ve ekstraforaminaldirler (yani cerrahi olarak erişilebilirlerdir).[23]

İnfraklaviküler pleksusu etkileyen lezyonlar insidans, şiddet, prognoz veya lezyon tipi açısından anlamlı bölgesel farklılıklar göstermedikleri için bu pleksus alt bölümlere ayrılmaz.[23)]

Tüm periferik sinir yaralanmalarında olduğu gibi brakial pleksus yaralanmasında da kullanılan sınıflandırmalardan kısaca bahsedilecektir.

Seddon H. J., sinir yaralanmalarını hasarın şiddetine göre nöropraksi, aksonotimezis ve nörotmezis olarak üç sınıfa ayırmıştır.[99]

Nöropraksi: En hafif tiptir. Geçici iletim bloğu ile birlikte lokal miyelin kaybı olabilir. Sinir devamlılığında kesilme yoktur. Tuzak nöropatilerde görülen hasar tipidir. Fonksiyon kaybı kısa sürelidir ve genellikle 6-8 haftada geri dönmektedir.

Aksonotimezis: Sinir etrafındaki konnektif dokular olan perinöriyum ve epinöriyumun korunup akson ve çevresindeki miyelin kılıfta komplet kesinin görüldüğü tablodur. Yaralanma noktasının distalinde Wallerian dejenerasyon oluşur ve bu komplet denervasyonla sonuçlanır. Yaralanmadan 2-3 hafta sonra elektrofizyolojik testlerde denervasyon bulguları izlenir. İyileşme oranlan yüksektir, çünkü sinir çevresindeki hasarlanmamış konnektif dokular bir kafes görevi görerek, hedef organın reinnervasyonu için aksonların filizlenmesine kllavuzluk eder. Aksonal filizler endonöral tüpler boyunca günde 1-2 mm uzanım göstermektedir.

Nörotmezis: En ciddi yaralanmadır. Sinir, konnektif doku tabakalarını ve aksonu içine alacak şekilde bölünmüştür. Cerrahi tedavi olmaksızın iyileşemez. Cerrahinin başarısı hastanın yaşına, tedavi zamanlamasına, cerrahi tedavinin şekline, yaralanma seviyesine bağlıdır. Klinik tablo akut dönemde aksonotimezisden farksızdır ve ayırt edilemez. Elektrofizyolojik testlerde rejeneresyon olup olmamasına göre aksonotimezis ile nörotimezis ayırt edilebilir.

Sunderland S. 1951'de aslında Seddon'un sınıflamasını modifiye ederek periferik sinir yaralanmaları için yeni bir sınıflama tanımladı:

Birinci derece: Morfolojik veya patolojik bir degişiklik yok. Lezyon çevresinde Wallerian dejenerasyon yoktur. Sinir baskı altındadır. (Nöropraksi) Birkaç hafta içerisinde tam ve hızlı iyileşme beklenir.[4,140]

İkinci derece: Lezyon distalinde akson bütünlüğü bozulmuş ve birkaçgünde motor ve duyu lifterin iletisi yoktur. Wallerian dejenerasyon olur. Aksoplazma akımını önleyen basının ortadan kalkmaması halinde akson ölür, ancak endonöral tüpler sağlamdır (Aksonotmezis). Birkaç ay içerisinde tam fonksiyonel iyileşme beklenir.[4,140]

Üçüncü derece: Endonöryum ve aksonda hasar nedeniyle hiçbir motor ve duyu ileti yoktur. Wallerian dejenerasyon ve akson sayısında azalma vardır. Kendiliğinden iyileşme olsa bile mutlak nörolojik kayıp vardır.

Dördüncü derece: Akson, endonoryum ve perinoryumda hasar vardır. Fasikül yapısı düzensizdir. Wallerian dejenerasyon ve akson sayısında azalma yanında şiddetli fibrozis vardır. Lezyonun distalinde hiçbir motor ve duyusal iyileşme olmaz. Sınırlı fonksiyonel iyileşme olur. En iyi tedavi yönterni cerrahi rezeksiyon ve onarım olarak belirtilmiştir.[4,140]

Beşinci derece: Sinir gövdesinin tamamında hasar vardır. Skar dokusundan kaynaklanan nöroma ile karşılaşılır. Çok sınırlı rejenerasyon ve iyileşme sözkonusudur. Cerrahi tedavi ile fonksiyonel kazanım yetersizdir.[4,140]

Travma sırasında ortaya çıkan enerjinin boyutu brakial pleksus yaralanma derecesini değiştirmektedir. Düşük enerjili, omuz üzerine düşme gibi yaralanmalarda çoğunlukla nöropraksi (Sunderland 1. derece) veya değişik derecelerde aksonometsiz (Sunderland 2-4. derece) gözlenebilmektedir. Araçtan veya motorsikletten hızla fırlama gibi yüksek enerjili travmalarda ise pleksusun bir segmentinde yırtılma (Sunderland 5. derece) veya sinir köklerinin kopması görülebilir.[4,78]

Sunderland sınıflaması sinir yaralanmasını keskin bir sınırla değerlendirmesine rağmen prognoz için önemli olan fibrozisi hiç belirtmediğinden fibrozis değerlendirilmesi için Millesi fibrozis sınıflaması kullanılır.[4,78]

Millesi fibrozis sınıflaması:[4,78]

Tip A fibrozis: Epifasikiiler epinoryumun (Epinoryumun yüzeyel tabakası) fibrozisidir. Tip A fibrozis Sunderland'in birinci (lA), ikinci (IIA) ve üçüncü derece (IIIA) lezyonu ile birlikte olabilir. İzlem; epifasiküler epinörotomi veya nörektomi tedavi seçenekleridir.

Tip B fibrozis: Epifasiküler epinöryuma ilave olarak interfasiküler epinoryumda fibrozis vardır. Tip B fibrozis Sunderland'in birinci (IB), ikinci (IIB) ve üçüncü derece (IIIB) lezyonu ile birlikte olabilir. Bu vakalarda epifasiküler epinörektomiye ek olarak aynı zamanda kısmi interfasiküler epinörektomi de yapılmalıdır.

Tip C fibrozis: lntrafasiküler fibrozis ve endonöral dokuda kayıp söz konusudur. Fasiküller fibrotik olduğundan bu vakalarda rejenerasyon gerçekleşmez. Tip C fibrozis sadece Sunderland III.derece yaralanmalarda (IIIC) oluşur.Tedavide fibrotik fasiküllerin rezeksiyonu ve sinir greftleme ile devamlılığın yeniden oluşturulması gerekir.

Dördüncü derece lezyonlarda sinir dokusunun devamlılığı skar dokusu tarafından sağlanıyorsa derece IV-S (S: Skar), yaralanma sonrası devamlılığı sağlayan bağ dokusunda akson filizleri varsa derece IV-N (N: Nöroma) lezyondan bahsedilir.[4,78]

Narakas cerrahi eksplorasyon yöntemleri temelinde yetişkin hastalarda brakial pleksus lezyonlarını 5 düzeye ayırarak tanımlamıştır.[67,83]

Düzey 1: Ventralve dorsal köklerin avülsiyonu

Düzey 2: a. Spinal köklerin ventral dallarının foramen dışındaki lezyonları

Düzey 2: b. Trunkus lezyonları

Düzey 3: Retroklaviküler lezyonlar

Düzey 4: Kordların distal kesim lezyonları

Düzey 5: Üst ekstremite sinirlerinin proksimal lezyonları

Düzey 1 lezyonlarda köklerin omurilikten avülsiyonu parsiyel veya total olabileceği gibi, motor ve duyu köklerini ayrı ayrı veya birlikte etkileyebilir. Spinal sinirlerin foramenler dışında kopması yani düzey 2 lezyonlar, C5, C6 ve C7 köklerinde C8 ve T1 köklerine göre daha sıktır.[67,83]

Yüksek enerjili yaralanmalarda C8 ve T1 kökleri düzey 1 lezyonlar gibi avülsiyon seklinde olur. Retroklavikuler lezyonlar posterior kord ve/veya lateral kordda fonksiyonel ve anatomik bütünlüğün bozulmasına neden olur. Bu düzeyde medial kord hemen hemen hiç etkilenmez.[67,83] 4. düzey lezyonlar kordların distal kesimlerinin ve 5. düzey lezyonlar suprascapular sinir veya muskulokutanöz sinir gibi brakial pleksusdan kaynaklanan sinirlerin proksimal lezyonlarıdır.[67,83]

A. Brakial pleksus değerlendirmesi

i. Klinik değerlendirme:

Diagnostik ve prognostik özelliklere sahip olan lezyon lokalizasyonunu (özellikle proksimal yayılımını) ve şiddeti (tam veya tam olmayan) belirlenmesi için detaylı bir klinik değerlendirme hayati bir önem taşır. Başlangıçtaki ve daha sonraki semptomlar, olayın başlangıcını çevreleyen durumlar (Sırt çantası kullanımı; şiddetli omuz ağrısı ve ardından kas güçsüzlüğü ve erimesi; postmedian sternotomi; aksiller veya skalen blok anestezisi) ve tıbbi özgeçmiş sorgulanır.[23]

Travma durumunda, darbe anındaki kol pozisyonu ve ayrıca eşlik eden yaralanmalar (örneğin skapular, klaviküler veya humeral fraktür; glenohumeral dislokasyon; skapulotorasik disosiyasyon vb.) etkilenmesi en olası olan kas liflerini düşündürür.[141]

Brakial pleksopatilerin çoğu akson kaybı niteliğinde olduğu için nörolojik muayene çoğunlukla güçsüzlüğü ve sensoriyel kaybı ortaya çıkarır. Supraklaviküler lezyonlarda, sensoriyel ve motor kayıp paterni segmental ve sırasıyla dermatomal ve miyotomal olurken, infraklaviküler pleksopatiler bir veya daha fazla terminal sinirin tutulumunda gözlenenlere benzer non-segmental paternler oluşturur.[23]

Horner sendromunun bulunması veya frenik, dorsal skapular ya da uzun torasik sinirin tutulumu proksimal bir prosesi işaret eder ve kötü bir prognozu düşündürür. Kutanöz trofik değişiklikler, sudomotor anomaliler ve vazomotor anomaliler gibi kutanöz trofik değişiklikler de saptanabilir. Kök avülsiyonu ile güçlü korelasyon gösteren klinik bulgular anestetik bir ekstremitede şiddetli ağrıyı ve Horner sendromunu içerir. Travmatik pleksopatilerle karşılaşıldığı zaman spinal aksesuar sinir, servikal pleksus ve frenik sinir fonksiyonunun da değerlendirilmesi gerekir.[23]

ii. Radyolojik değerlendirme:

Kullanılan radyolojik prosedürler durumun aciliyeti, şüphelenilen etiyolojiyi ve lezyon yeri gibi bazı koşullarla ilişkilidir. Servikal omurga, skapula, klavikula, humerus, omuz ve göğsün düz grafileri eşlik eden yaralanmaları ve açık yaralanma varsa yabancı cisimleri değerlendirir. Frenik sinir disfonksiyonu (yükselmiş diyafram gibi), vasküler travma (mediastinal genişleme vb) veya akciğer bozukluğu (pnömotoraks, hemotoraks) bulguları aranır.[23,70]

Brakial pleksus yaralanmasıyla ilişkili radyolojik bulgular,kök avülsiyonu yaralanmaları görülen servikal omurganın laterale eğilmesi ve transvers proses, proksimal birinci kosta veya komşu kemik fraktürleri; uygun şekilde tedavi edilmeyen klavikula orta-şaft fraktürleriyle birlikte görülen nonunion veya aşırı/yaygın kallus oluşumu; infraklaviküler pleksopatilerle birlikte görülen humeral fraktür veya glenohumeral dislokasyon; neoplastik veya radyasyon hasarıyla kemik ya da akciğer anormallikleri ve gerçek nörojenik torasik outlet sendromu (TOS) ile birlikte görülen uzunlamasına C7 transvers prosesleri veya rudimenter servikal kostalar olarak özetlenebilir.[23,70]

Bilgisayarlı tomografi (BT) eksikliklerine ve dezavantajlarına rağmen (monoplanar görüntüleme, ışın sertleştirme artefaktları, düşük doku ayırımı vb) kemik değişikliklerinin ve akut kan koleksiyonlarının tanımlanmasında yararlıdır.[26] Çok ince kesitli (2 mm) BT myelografi, sinir kökü avülsiyonundan şüphelenildiğinde aksiller oryantasyonlu preganglionik kök elemanlarını görüntüleyebilir.[103] Meninksler nöral foramenden çekildikleri zaman kontrastla dolu meningeal bir divertikulum gözlenebilir.

Servikal oluktaki boya sütununun genişliğinde, daralma (spinal kord ödemi) ve kalınlaşma (spinal kord atrofisi) açısından değerlendirilir ve intraspinal kanal da kitleler açısından değerlendirilir. Deforme dural poşlar, kötü manşon (sleeve) dolması ve kord ödemi veya atrofisi kök avülsiyonu ile güçlü korelasyon gösteren bulgulardır.[57,103]

Persistan defisitleri olan hastalarda araknoidit riskini azaltmak için bu çalışmalar genellikle semptom başlamasından 4-6 hafta sonra gerçekleştirilir.[57,103] Diğer çalışmalarda olduğu gibi yalancı pozitif (örneğin ekstraforaminal yaralanmalar, kök hasarı olmadan meningeal yırtıklar vb) ve yalancı negatif sonuçlar (örneğin iyileşmeden sonra ve dural poşun skarlaşması) meydana gelebilir. BT myelografinin güvenilirliği en fazla C8 ve T1 avülsiyonları içindir.[37]

Non-invazif olması, radyasyon içermemesi, multiplanar görüntüleme özelliği, kemikle bozulmaması ve özellikle dokuları ayırt edebilme özelliği manyetik rezonans görüntülemeyi (MR) daha distal brakial pleksus görüntülemesi için en seçkin modalite haline getirir. Proksimal brakial pleksus değerlendirmesi için yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen, MR ile BT-myelografiyi karşılaştıran yeni bir çalışmada MR'ın avülsiyon yaralanmaları için daha az hassas olduğu bulunmuştur.[6,23] Maalesef, birden çok kesitler ve planlar gerektiği zaman çekim süresi ciddi düzeyde olabilmektedir. Manyetik rezonans myelografi, beyin omurilik sıvısının (BOS) T2 ağırlıklı görüntülerinin 3-boyutlu rekonstrüksiyonuyla intraspinal ve intervertebral foraminanın myelograma benzer görüntülerini sağlayan yeni bir tekniktir.[23,119]

C5 veya C6'yı tutan travmatik meningoseller ve yaralanmalar görüntülenebilir. Bu teknik noninvazif olması, kontrast madde gerektirmemesi, görece hızlı ve multiplanar olması sebebiyle proksimal brakial pleksus elemanlarının değerlendirilmesi için yararlı bir yardımcı haline gelebilmiştir.[128]

Manyetik rezonans nörografi, difüzyon nörografiyi veya T2-bazlı nörografiyi kullanarak periferik sinirleri görüntüleyebilir.[23,24] Difüzyon nörografisinde doku ayırımı, T1 veya T2 farklılıklarından çok su

difüzyon farklılıklarını yansıtır. Doku parlaklığı, o dokudaki protonların bir diğeriyle tam olarak aynı hızda ve aynı fazda dönebilme derecesiyle belirlenir. Bir sinirde bulunan su molekülleri longitüdinal olarak difüze oldukları için dik bir manyetik alan gradiyentinin uygulanması bu moleküllerin uniform (tek düze) ve değişmeyen bir alan gücüne imkan vererek sinirin çevresindeki diğer herhangi bir dokuya göre giderek daha parlak bir hale gelmesine sebep olur. Bu teknik maalesef hasta hareketlerine çok hassastır.[23,24] Ayrıca, sagittal görüntüler pleksus elemanlarına gerçek anlamda dik olmadıkları için bu elemanların tanımlanması ve değerlendirilmesi zor olabilmektedir.[74]

T2-bazlı nörografide ise T2 tartımı (weighting), hem yağ hem de kan süpresyonu (baskılanması) ve ayrıca voksel kısalması intranöral fasiküllerin görüntülenmesine izin verir. Bu teknikler nöral lezyonları lokalize edebilseler de en iyi biçimde, klinik veya elektrodiagnostik bulgularla spesifik bir bölgeye yönlendirildikleri zaman işe yararlar. MR nörografi uygun koşullarda, sinir kesintilerini ve top nöromaları (örneğin üst trunkus bozulması), sinir defleksiyonlarını (örneğin fibröz bir bantın sebep olduğu alt trunkus açılanması) ve primer sinir tümörlerini (schwannomalar gibi) tanıyabilir.[23,24]

iii. Vasküler değerlendirme

Brakial pleksus hasarı, subklavian veya aksiller damar hasarını izleyebilir (anevrizmalar, psödoanevrizmalar, hematomlar gibi). Bu yüzden bilhassa pleksopati penetran bir yaralanmayı takip ettiğinde, primer bir damar yaralanmasıyla birlikte bulunduğunda veya primer damar yaralanmasına bağlı olarak meydana geldiğinde veya muayenede radial ya da karotid nabzın bulunmadığı veya yaralanma yerinde genişleyen bir kitle, morarma ya da trill saptandığında çoğunlukla arteriografik çalışmalar gerekir.[23,57,103,128]

Nörovasküler yaralanma oluşturmak için gereken distraktif kuvvet izole nörolojik hasar oluşturmak için gerekli olandan daha büyük olduğu için, sinir yaralanması eşzamanlı vasküler tutulum ile birlikte olduğunda sinir iyileşmesi açısından prognoz daha kötüdür.[23,57,103]

iv. Brakial pleksusun elektrodiagnostik değerlendirmesi.

Brakial pleksopatilerin elektrodiagnostik değerlendirmesi, saptanan lezyonun şiddeti ve lokalizasyonunun belirlenmesi için önemlidir. Elektrofizyolojik çalışmalarda kontralateral karşılaştırılmalı sinir motor ve duysal iletim çalışmaları ve iğne EMG çalışmaları gereklidir.[23] Sinir iletim çalışmalarında akson-kayıplı brakial pleksopatinin en yararlı göstergeleri sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli (SNAP) amplitütleridir. SNAP anormalliklerinin paterni pre- ve post-ganglionik lezyonları ayırt edebilmenin dışında lokalize edici değere de sahiptir.

Birinci hafta boyunca, motor sinir iletim çalışmasında birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitütleri en düşük değerlerine ulaşmadan önce hem aksonal hem de demyelinizan iletim-bloğu lezyonlarını lokalize edebilir; daha sonra ise sadece demyelinizan iletim bloğu lezyonlarını lokalize edebilirler ve bu da iki prosesin ayırt edilebilmesine izin verir.[23]

Motor sinir iletim çalışmasının bir diğer kullanım alanı lezyon şiddetinin tahmini hesaplanmasıdır. Reinnervasyondan önce, BKAP amplitüdü ile motor liflerin sayısı arasındaki ilişki yaklaşık olarak lineerdir. Bu durum, etkilenen lif yüzdesini hesaplamak için yan-yana BKAP karşılaştırmalarına izin verir. Bozulan her bir aksonun ürettiği çok büyük sayıdaki fibrilasyon potansiyellerinden dolayı motor akson kaybının en hassas göstergesi iğne EMG'dir. Bu hassasiyet, bir lezyonun proksimal yayılımının belirlenmesi açısından vazgeçilmezdir. Ayrıca, tek tek motor ünite aksiyon potansiyellerini (MUAP'ları) çalıştığı için klinikte kas hareketi olmadığında bütünlüğü belirleyebilir ve erken reinnervasyonu tanımlayabilir.Proksimal lokalizasyonlu demyelinizan bir iletim-bloğu lezyonunun varlığını da tanımlayabilir.[23]

Bir elemanın BKAP ve SNAP alanları, o elemanın içinde bulunan sensoriyel ve motor liflerle ve bu liflerin sinir iletim çalışması ile değerlendirilip değerlendirilemediği ile belirlenir.[22]

Bölgelerin elektrodiagnostik değerlendirmesi.

Tipik olarak, brakial pleksusu tutan lezyonlar pleksusun bütün elemanlarını etkilemezler yani bölgeseldirler ve bu nedenle de bütün pleksusun tamamının elektrodiagnostik teste tabi tutulması gerekmez. Sinir iletim çalışmasının ile ilgili bir yaklaşım brakial pleksusu sadece 5 sensoriyel sinir iletimini (LABC; baş parmaktan ve işaret parmağından median kayıt; yüzeysel radial; ve küçük parmaktan yapılan ulnar kayıt) taramaktır.[23]

Supraklavikular pleksusun elektrodiagnostik değerlendirmesi.

Üst pleksus:

Üst pleksus C5 ve C6'dan çıkan sinir liflerini içerir.

Baş parmaktan yapılan median ve lateral antebrachial kutanöz sinir iletim çalışmaları, C6 dorsal kök ganglionu, post-ganglionik liflerini ve üst trunkusu güvenilir bir şekilde değerlendirir.

Relatif anormalliklerin (yani %50'yi aşan yan-yana farkların) tanımlanabilmesi için bu çalışmaların kontralateral olarak yapılması gerekebilir. İşaret parmağından yapılan median ve yüzeysel radial sinir iletim çalışmaları daha az güvenilir olmakla birlikte (olguların sırasıyla %60'ında ve %20'sinde) bu üst-pleksus elemanlarını değerlendirir.[22] Muskulokutanöz (bicepsi kaydeden) ve aksiller (deltoidi kaydeden) motor sinir iletim çalışmaları bütün üst pleksus elemanlarını değerlendirir. Omuz kuşağının, C5,6-radial, C5,6-aksiller ve C6-median sinir ile innerve edilen kasların iğne EMG çalışması yararlıdır ve levator scapulae, rhomboidler, serratus anterior ve spinati kaslarının değerlendirilmesi lezyonun proksimal yayılımının değerlendirilmesine yardımcı olur.

Orta pleksus:

Orta pleksus C7'den çıkan sinir liflerini içerir. Orta ve işaret parmaklarından kaydedilen median sinirin duyusal liflerinin %70-80 ve yüzeyel radial sinirin duyusal liflerinin %40'ı orta pleksusdan geçmektedir. Bu iki sinirin duyusal iletim çalışmaları orta pleksusu değerlendirmede faydalıdır.[22]

Extensor digitorum communis (EDC) veya anconeusdan kaydedilen radial motor sinir iletim çalışması buna eklenebilir ama hiçbiri orta pleksusu tek başına değerlendirmez.

İzole orta pleksopatiler nadir oldukları için[22] tanımlanmaları daima komşu üst ve alt pleksusların taranmasını gerekmektedir.

Alt pleksus:

Alt pleksus C8 ve T1'den gelen lifleri içerir.

Küçük parmaktan kaydedilen ulnar duyusal sinir iletim çalışması C8 dorsal kök ganglionunu, post-ganglionik liflerini ve alt trunkusu değerlendirir. Medial antebrachial cutaneous sinir iletim çalışması buna denk gelen T1 yapılarını değerlendirir. Dolayısıyla bu iki çalışma pre-trunkus düzeyde birbirini tamamlayıcıdır. Alt trunkus lezyonlarında tipik olarak her ikisi birden eşit derecede etkilenirken bu lezyonların tutulumu daha proksimal yerleşimli lezyonlarla daha uyumsuzdur.[23]

Ulnar [abductor digiti minini (ADM)'den kaydedilen] ve median [abductor pollicis brevis (APB)'den kaydedilen] motor sinir iletim çalışması ve ayrıca radial Motor sinir iletim çalışması [extensor indicis proprius (EIP)'den kaydedilen] alt pleksusu değerlendirir. Radial motor sinir iletim çalışması alt trunkus lezyonlarından etkileyenmeyebilir ancak tutulumu bir medial kord lezyonunu ekarte ettirir.

Bu 3 motor sinir iletim çalışması alt pleksusun trunkus öncesi düzeyini farklı şekilde değerlendirir: Radial sinir iletim çalışması sadece C8 kökünü değerlendirir; ulnar sinir iletim çalışması baskın olarak C8 kökünü ve median sinir iletim çalışması sadece T1 kökünü değerlendirir.[22]

İnfraklavikular pleksusun elektrodiagnostik değerlendirmesi

Lateral kord:

Lateral kord lezyonları tipik olarak üç median ve lateral antebrakial kutanöz sensoriyel sinir aksiyon potansiyelini uniform bir şekilde etkiler.

Motor sinir iletim çalışmalarında muskulokutanöz birleşik kas aksiyon potansiyeli anormal olabilir ama aksiller de korunmuştur. İğne EMG'deki anomaliler, muskulokutanöz ve C6,7-median sinir lifleriyle innerve edilen kaslara sınırlıdır. C5,6-radial ve C5,6-aksiller sinir lifleriyle ve anterior primer ramuslardan (uzun torasik ve dorsal skapular sinirler) üst trunkusdan (supraskapular sinir) gelen liflerle innerve edilen kaslar üst pleksopatinin ayırt edilmesinde yardımcı olur.[23]

Posterior kord:

Bu elemanı değerlendiren tek sensoriyel sinir iletim çalışması yüzeysel radialdir. Motor sinir iletim çalışmasında aksiller ve radial birleşik kas aksiyon potansiyellerinden biri kaydedilir. İğne EMG'de aksiller, radial ve torakodorsal sinir lifleriyle innerve edilen kaslar yararlıdır.[23]

Medial kord:

Ulnar ve medial antebrakial kutanözsensoriyel sinir aksiyon potansiyeli ile ulnar ve median birleşik kas aksiyon potansiyelleri kaydedilir. Extensor indicis propriusdan kaydedilen radial birleşik kas aksiyon potansiyeli daha proksimal bir prosesi taramak için kullanılır.

C8, T1-median ve C8,T1-ulnar sinir lifleriyle innerve edilen kasların iğne EMG'si yardımcıdır.[23]

Terminal sinirler:

Median, radial, ulnar, muskulokutanöz ve aksiller sinirleri değerlendirmek için güvenilir sensoriyel ve motor sinir iletim çalışmaları mevcuttur. İğne EMG'de bu sinirlerle innerve edilen kaslar örneklenir. Bu terminal sinirlerden yayılan proksimal dalların yokluğu, brakial pleksusun terminal bir sinir lezyonunun daha distal, proksimal lokalizasyonlu periferik sinir lezyonundan klinik veya elektrodiagnostik yöntemlerle ayırt edilmesinin imkansız olduğu anlamına gelir.[23]

B. Brakial pleksusun bölgesel lezyonları

· ***Supraklavikular pleksopatiler***

a. Üst pleksus:

En sık yaralanan brakial pleksus bölgesi üst pleksustur ve genellikle kapalı traksiyona bağlıdır.[128] Bu pleksopatiler; Burner sendromu, sırt çantası paralizisi ve klasik postoperatif paralizidir.

Burner sendromu:

Ani, zorlamalı omuz teması omuz ile başın ayrılmasına yol açtığı zaman üst pleksus traksiyonu meydana gelebilir. Ağrı ve paresteziler eşlik ediyorsa *burner* terimi kullanılır. Bu yaralanmalar dövüş sporlarıyla uğraşan erkeklerde daha yaygındır ve bütün spor yaralanmaları içinde en yaygın olanlarıdır. Ağrı genellikle ani başlangıçlıdır, keskin ve yanıcı niteliktedir ve parestezilerle birlikte distalde üst ekstremiteye ve çoğunlukla baş parmağa kadar yayılır. Bu semptomlar çoğunlukla birkaç dakika sürer, ama güçsüzlük varlığında daha uzun sürer. Bazı oyuncular birden çok Burner geçirse de kalıcı nörolojik disfonksiyon nadirdir. Semptomlar uzun sürdüğü zaman elektrodiagnostik değerlendirme endikasyonu vardır. Burner sendromunda elektrodiagnostik anormallikler bulundukları zaman tipik olarak bir üst-pleksus dağılımında seyrek fibrilasyon potansiyelleri ile sınırlıdır.[23]

Sırt çantası (okul çocuğu) paralizisi:

Tipik olarak unilateraldir. Sırt çantasının veya benzeri bir eşyanın sırta takılması esnasında veya sonrasında ağrısız güçsüzlük ile seyreder. Çoğunlukla, aynı dağılım bölgesinde sensoriyel tutulum da vardır. Sırt çantasının doğrudan basısı ile ilgili sinir lifi kompresyonu ile gelişir. Risk faktörleri taşınan yükün ağırlığını, taşınan eşyanın kendi karakteristik özelliklerini (metal bir çerçeve içerip içermemesi vb) ve taşıma süresini içerir.[17] Altta yatan bir anomalinin (örneğin vertebral anomali, servikal kosta) veya geçirilmiş lokal yaralanma varlığında daha yaygın olabilir.[137]

Sırt çantası takılmasından sonra geçici bir güçsüzlük öyküsü ortaya çıkarılabilir. Hastaların üçte ikisinde lezyonlar baskın bir şekilde demyelinizan iletim bloğu şeklindedir.[131] Bu durumda, sensoriyel sinir iletim çalışmaları normaldir ve lezyon lokalizasyonu ve şiddeti motor sinir iletim çalışması ve iğne EMG ile belirlenir. Demyelinizan bir prosesten bekleneceği gibi, tedavi konservatiftir ve iyileşme birkaç ay içinde olur. Akson kaybının baskın olduğu olguların üçte birinde iyileşme daha uzun sürer ve tam iyileşme olmayabilir.[23]

Klasik postoperatif paralizi:

İlk kez 1894 yılında tanımlanmıştır. Operasyondan hemen sonraki dönemde karakteristik olarak unilateral bir üst pleksopati şeklinde veya daha seyrek olarak üst pleksusu orantısız bir şekilde etkileyen daha diffüz bir supraklavikular pleksopati şeklinde seyreden bir traksiyon veya bası yaralanmasıdır.[23,131]

Orta ve alt pleksuslar etkilendikleri zaman daha hızlı iyileşerek geride izole bir üst pleksopati bırakırlar. Klinik olarak primer şikayet ağrısız güçsüzlüktür; parasteziler de saptanabilir. Bu antite hastanın pozisyonu, anesteziye bağlı kas tonusu kaybı ve bilinç kaybı gibi birçok faktörle ilişkilidir. Predispozan faktörler arasında Trendelenburg pozisyonu; üst ekstremitenin 90 dereceyi aşan abduksiyonu; abduksiyon, ekstansiyon ve eksternal rotasyon pozisyonunda kol tahtası kısıtlamasını; ve başın kontralateral ve eksternal rotasyonunu içerir.[132] Cinsiyet veya yaş grubu yatkınlığı söz konusu değildir. Altta yatan fizyopatoloji tipik olarak demyelinizan iletim bloğudur; çok daha seyrek olarak akson kaybı baskındır.[23,131,132] Eşlik eden akson kaybı yoksa üst pleksusu değerlendiren sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli genellikle normaldir.

Aksiller (normal) ve supraklavikular fossa (hiç olmayan veya düşük amplitüt) stimulasyon yerleri arasındaki birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüt uyuşmazlıkları üst pleksus lifleri boyunca demyelinizan bir iletim bloğunu gösterir. Supraklavikular fossa stimulasyonuyla hiç olmayan veya düşük amplitütlü bir aksiller birleşik kas aksiyon potansiyeli görülür ama bu sinir infraklavikular olarak uyarılamadığı için bir amplitüt uyumsuzluğu beklenemez. Demyelinizan iletim bloğu lezyonlarında hızlı ve tam bir iyileşme beklenir ve bu yüzden konservatif tedavi uygulanır.[23,131,132]

Orta pleksus:

İzole orta pleksopatiler nadirdir. 417 brakial pleksopatiyi kapsayan bir incelemede cerrahi olarak tanımlanan sadece bir tane olgu saptanmıştır.[22] Orta pleksus tutulumu daha tipik olarak, eşlik eden üst ve alt pleksus tutulumu ile birlikte meydana gelir. Üst pleksopatilerde olduğu gibi, orta pleksopatilerin de en sık rastlanan sebebi kapalı traksiyondur.[131]

Alt pleksus:

Supraklavikular pleksopatiler arasında, alt pleksopatiler üst pleksopatilerden daha daha seyrektir.[21] Alt pleksus için eğilim gösteren bozukluklar arasında gerçek nörojenik TOS, median sternotomi sonrası brakial pleksopatisi ve Pancoast sendromu yer alır.

Alt pleksusu etkileyen kapalı traksiyon yaralanmasının yüzdesi üst ve orta pleksopatilerde olduğundan daha düşüktür.[128] Avülsiyon yaralanması supraklavikular pleksusun bu bölgesinde daha sıktır.[23]

***TORASİK OUTLET SENDROMU (TOS)*:**

Torasik Çıkış Sendromu, torakal servikal ve aksiller bölgelerde nörovasküler yapıların dıştan basısı sonucu oluşabilen, boyun, omuz ve kolda ağrıya yolaçan, muayenesi zor, tetkikleri genellikle normal, tanı ve tedavisi birçok zorluklar içeren ve hatta bazı hekimlerce varlığı tartışmalı bir klinik antitedir. 20-50 yaş aralığında ve kadınlarda daha sık görülür. Nörojenik etkilenme kadınlarda vasküler etkilenme erkeklerde daha sık izlenmektedir.[41]

TOS üç önemli yapı içermektedir: 1. brakial pleksus 2. subklavyen arter 3. subklavyen ven

Vertebradan pektoralis major a kadar olan bölgede 18 adet kompresyon tanımlanmıştır.

Basıyı yapan oluşumlar; klavikula, klavikula kırıkları, 1. kosta ve skalen kaslar, kosta anomalileri, C7 ve interskalen kaslar arası fibröz bant, travma, tümör olarak özetlenebilir.[139]

Brakial pleksus trunkuslarını ve subklavian damarları içeren nörovasküler demet, boyundan aksilla ve proksirnal kola doğru ilerlerken 3 önemli ve dar aralıktan (interskalen üçgen, kostaklaviküler aralık ve subpektoralis minör) geçer ve bası bunlardan herhangi birinde olabilir.

1. Skalen üçgen: Anterior skalen kasın ön kısmı, orta skalen kasın arka kısmı, birinci kostanın üst kenarı arasındadır. Sinir basısı sıklıkla burada olur. En önemli ve en proksimaldeki üçgendir. Brakial pleksus trunkuslarını ve subklavyen arteri içerir.

2. Kostaklavikular aralık: Klavikula ile birinci kosta tarafından çevrelenir. Ön sınır kostoklavikular ligaman, arka sınır ise orta skalen kasın kenarıdır. Bu aralıkta brakial pleksus, subklavian arter, subklavyen ven ve subklavius kası bulunur.

3. Pektoralis minor alanı: Pektoralis minor kasının ligamanının yapıştığı yerle bu kasın altındaki aralıktır. Buradaki basılarda aksiller-subklavyen semptomlar olur. Brakial pleksus bu tünelin içinde olduğundan kolun kaldırılması, abduksiyonu ya da korakoidin anormal depresyonu ile pleksus iyice gerilebilir.[41]

TOS'da beş klinik tablo tanımlanmıştır:[41,135]

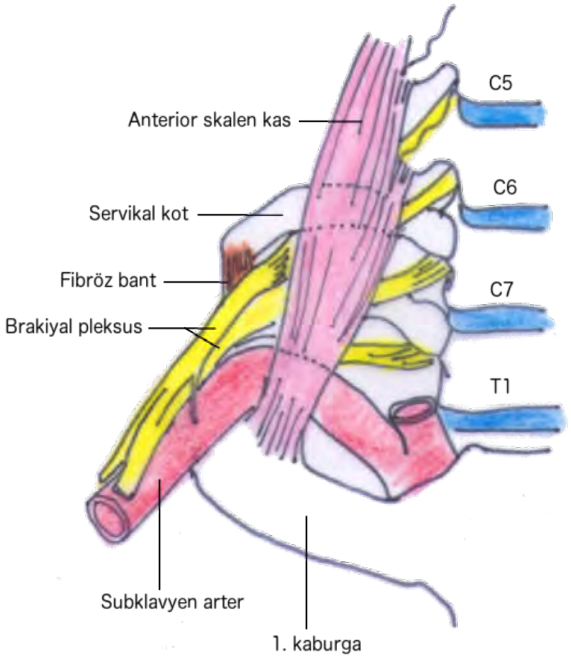
1. Major arteryel sendrom: Bir kemik anomali (servikal kosta) vardır. Arter duvarı hasarlıdır ve poststenotik dilatasyon olmuştur. Trombus ve buna bağlı bir distal emboli ile Reynaud fenomeni gelişebilir. Tedavisi mutlak cerrahidir.

2. Minör arteryel sendrom: Yetişkinlerin %80'inde kolları kaldırdığında, abduksiyona getirdiğinde ve dışa rotasyon yaptığıda radial nabız azalır veya kaybolur.

3. Venöz obstruksiyon sendromu: Genç yetişkinlerde üst ekstremitenin ardışık ve zorlu hareketlerinden sonra subklavyen veya aksiller venin spontan trombozu görülebilir. Kolda siyanoz, şişme ve ağrı olur. Brakial pleksus tutulumu yoktur.

4. Gerçek nörojenik torasik outlet sendromu: Herkes tarafından kabul gören TOS budur. Bası yeri skalen adele ile 1. kosta, 1. kosta ile klavikula veya pektoralis minor kası altındadır. Patoloji genellikle bir servikal kostadan gelen fibroz bandın brakial pleksusun alt trunkusunu sıkıştırmasıdır **(Şekil 6)**. En fazla etkilenen C8-T1'in dallarıdır. Sinir olarak en çok etkilenen ulnar sinirdir. Bu olgularda elin intrensek kaslarında güçsüzlük ve erime olur. İnferior trunkusun median sinire giden lifleri belirgin tutulduğundan tenar kaslar özellikle atrofiktir. Ön kolun medyalinde intermittan ağrı vardır. Tedavi için söz konusu bandın kesilmesl gerekir.

5. Kuşkulu nörojenik torasik outlet sendromu: Kol, skapula ve omuz bölgesinde açıklanamayan ağrısı olan geniş bir hasta grubunu içerir. Semptomlar çoğunlukla motorlu araç kazası gibi travmatik bir olay tarafından tetiklenir. Objektif nörolojik muayene ve elektrofizyolojik tetkikler sıklıkla normaldir. Hastaların nevrotik olabileceği akılda tutulup TOS semptomları olan hastaların duygusal durumları da iyi değerlendirilmelidir. Çoğu ameliyat bu grup hastalara yapılsa da ameliyat endikasyonu kuşkuludur.[41,135]



Şekil 6: Torasik outlet sendromu: Brakial pleksusu basılayan fibröz bant.

Hastanın yakınmaları ve bulguları, basıya uğrayan yapıya bağlı olarak değişir. Ağrı, yayılım, hipoestezi, parestezi, motor kayıp ve Tinel bulguları, üst ve alt trunkus innervasyon bölgelerine göre olur. Üst trunkus basılarında omuz ve dirsek, alt trunkus basılarında ise önkol ve elde bulgular görülür. Ağrı, genelde ulnar dermatomda hissedilir. Arter basıya uğradığında klaudikasyo-soğukluk, uyuşukluk, yorgunluk; venöz basılarda ise, ağrı, ödem, ağırlık ve siyanoz görülür.[139]

TOS tanısı subjektif ve fizik değerlendirmelere ve benzer duruma neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanmasına dayanan, klinik bir tanıdır. Torasik outlet sendromu tanısı için muayenede yapılan provokatif testler, radial nabızın kontrolü ile damar devamlılığını değerlendiren testleri içermektedir.[41,139]

Adson manevrası: Anterior skalen kasın vasküler basısını gösterir. Kol yana doğru açıkken radial nabız bulunur. Nabız takip edilirken hastanın başı ekstansiyona getirilir. Çenesi aynı tarafa çevrildiğinde nabızda azalma veya kaybolma testin pozitif olduğunu gösterir. Adson testi, %50 semptomsuz kişide pozitiftir.

Morley işareti: Baş ters tarafa çevrilir, çene yukarıya kaldırılır, derin soluk alınır, omuz posteriora yönlendirilir, eller uyluk üzerinde durur. C7 transvers çıkıntı basısını gösterir ve modifiye Adson testidir.

Halsted manevrası: Klavikula kosta arası basının belirtisidir. Sırt çantası taşıma pozisyonunda omuzlar arkaya ve aşağıya doğru hasta tarafından gerdirilir. Radial nabızın alınamaması durumunda test pozitif kabul edilir.

Wright testi: Wright'ın 1945'de tanımladığı hiperabduksiyon manevrasıdır. Derin nefes alınır, baş ters yöne çevrilir, kola abduksiyon ve eksternal rotasyon yaptırılır. Subkorakoid bası, aksiller arter basısını gösterir. Nabızın azalması pozitif bulgudur.

Allen belirtisi: Kol 90º abduksiyonda, dirsek bükük, kol dış rotasyonda, baş ters tarafa dönük, nabız kontrolü yapılır.

Roos belirtisi: Başta omuz 90° abdüksiyon ve dışa rotasyonda ve dirsek 90° fleksiyondayken eller başın üzerine kaldırılır ve hasta 3 dakika ellerini açıp kapatır. Bu sırada ağrı, zayıflık ve uyuşma olursa test pozitiftir.

Hastanın ayrıntılı fizik muayenesi sonrası servikal iki yönlü X-ray, EMG, üst ekstremite TOS Doppler US tetkikleri istenebilir. Doppler US pozitif ise, Doppler US destekli BT anjiyografi yapılabilir. İlk sonuçlar sonrası gerekirse boyun MR ve brakial pleksus MR de istenebilir.

TOS tedavisinde konservatif ve cerrahi seçenekler vardır. Yaygın olarak bir süre konservatif tedavi önerilmektedir. Konservatif tedavi olarak non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, aktivite kısıtlanması, lokal enjeksiyonlar, fizik tedavi ve yaşam alışkanlıklarını değiştirme (postür düzeltme, omuz güçlendirme, trapez, periskapular adaleler, yüzükoyun yatma) sayılabilir. NSAİ ilaçlar genelde etkisizdir. Konservatif tedavi aslında pektoral kuşak kaslarını güçlendirecek ve normal postürü yeniden sağlayacak şekilde kişiye özgü olarak oluşturulan fizik tedavi programları ve ek olarak, provokatif aktivite ve kol pozisyonlarının önlenmesine yönelik davranış degişiklikleridir.[41,139]

Tanısı konmuş hastalarda fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) ağrıyı arttırabilir; bu durumda tedavi sonlandırılmalıdır. FTR sonrası semptomların %10-20 hastada arttığı bildirilmiştir.[75,139]

TOS cerrahi sonrası görülen komplikasyonlar; uzun torasik sinir felci, şilotoraks, pleksus kesilmesi veya yaralanması, pnömotoraks, yetersiz 1. kot eksizyonu, kostokalviküler sendrom gelişmesi, subklaviyen arter yaralanması, frenik sinir felci, T1 kök avulsiyonu, kozalji sendromu, interkostobrakial sinir tam veya kısmi felci, hammock sendromu, yetersiz gevşetme, skar dokusuna bağlı kronik nörit, hematom olarak sayılabilir. Aksiller yaklaşım sonrası revizyon ameliyatı gerekliliği, Narakas grubunda %30 oranında saptanmıştır. Kübital tünel sendromunun 8-12 ay sonra görülme oranı sıktır.[75,139]

Gerçek nörojenik torasik outlet sendromu (TOS)

Genç kadınlarda daha sık görülen ve yaklaşık milyonda 1 insidansa sahip olan gerçek nörojenik TOS servikal kosta ve bant sendromu olarak adlandırılır çünkü alt pleksusun C8 ve T1 lifleri, rudimenter bir servikal kostadan veya uzunlamasına C7 transvers prosesinden birinci kostaya uzanan gergin bir bantla gerilir ve açılanır. T1 lifleri C8 liflerinin altında uzandığı için daha fazla eğilirler ve buna bağlı olarak daha fazla hasara uğrarlar.[31] Bunun klinik ve elektrodiagnostik açılımları vardır. Klinik olarak hastalar, C8 güçsüzlüğünden daha çok T1 güçsüzlüğü ve tenar kas erimesi ve ayrıca kolun, ön kolun ve elin medial tarafı boyunca parestezi ve ağrı ile seyrederler. Benzer şekilde, medial antebrakial kutanöz sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli ile median birleşik kas aksiyon potansiyelleri (primer olarak T1 liflerini değerlendiren çalışmalar) ulnar sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli ve birleşik kas aksiyon potansiyelleri (primer olarak C8 liflerini değerlendiren çalışmalar) daha fazla etkilenirler. İğne EMG, en çok abductor pollicis brevis kasında belirgin olan alt-pleksus dağılımına sahip yavaş ilerleyen bir akson kaybı prosesini gösterir. Bu klinik ve elektrodiagnostik anomaliler paterni gerçek nörojenik TOS için esasen patognomoniktir.[22] Radyografik çalışmalar eşlik eden kemik anomalilerini görüntülemelerine rağmen bandı görüntülemezler. Bandın cerrahi olarak kesilmesi tipik olarak ağrıyı ve parestezileri geçirir ve kas güçsüzlüğü ve erimesini duraklatır.[30,128]

Kesin bir patojenezi, objektif klinik ve elektrodiagnostik bulguları olan ve cerrahi girişime iyi yanıt veren gerçek nörojenik TOS'un aksine tartışmalı nörojenik TOS'un kesin olmayan belirsiz bir patojenezi, daha az objektif klinik ve elektrodiagnostik özellikleri vardır ve cerrahi girişime tutarlı bir şekilde yanıt vermez.[133]

Tartışmalı nörojenik TOS, bazı taraflarının yaygın ve yeterince teşhis edilmeyen bir bozukluk olduğuna belirtenlerin yanında[95] pek çok hekim bunu ayrı bir antite olarak bile düşünmemektedir.[23]

Postoperatif tartışmalı nörojenik torasik outlet sendromu:

Tartışmalı nörojenik TOS hastaları cerrahi olarak, özellikle de transaksiller birinci kosta rezeksiyonu ile tedavi edildikleri zaman bazılarında, postoperatif tartışmalı nörojenik TOS adı verilen şiddetli brakial pleksopati gelişir.[134] Bunların çoğu tam olmayan (inkomplet) akson-kayıplı alt pleksopatilerdir ama daha yaygın hasar da meydana gelebilir. Bu hastalar genellikle şiddetli kozaljik el ağrısıyla ve etkilenen brakial pleksus elemanlarının dağılım bölgesindeki klinik defisitlerle seyreder. Cerrahi olarak travmatize olan elemanların cerrahi onarımından sonra ağrı iyileşebilse de el güçsüzlüğü tipik olarak iyileşmez.[23]

Postmedian sternotomi pleksopatisi (sternotomi sonrası pleksopati):

En yaygını koroner arter bypass cerrahisi olan median sternotomi gerektiren operasyonlardan sonra gelişen brakial pleksopatidir.[68]

Bu tip pleksopatinin klinik ve elektrodiagnostik özellikleri C8 anterior primer ramus tutulumunu düşündürür; daha seyrek olarak komşu elemanlar da tutulabilir. Öne sürülen etiyolojiler birinci torasik kostayı sorumlu tutmaktadır. Ya göğüs duvarı retraksiyonu klavikulayı retroklavikular boşluğa iterek birinci kostayı C8 anterior primer ramusunun içine doğru döndürür ya da birinci kostanın fraktürleri veya fraktüre uğrayan segmenti C8 anterior primer ramusunu sıkıştırır.[50] Her iki durum da, klinik ve elektrodiagnostik değerlendirmelerde C8 anterior primer ramusunu orantısız bir şekilde etkileyen bir alt pleksus traksiyon yaralanmasıyla sonuçlanır. Bu ramus median, radial ve ulnar sinirlerden çıkan motor lifleri içerdiği için sensoriyel lifleri sadece ulnar sinire gider. Bu yüzden, eşlik eden paresteziler ulnar bir nöropatiyi düşündürür. C8-median sinir (örneğin flexor pollicis longus kası) ve C8-radial sinir lifleri (örneğin extensor indicis proprius, extensor pollicis brevis) ile desteklenen kasların klinik değerlendirmesiyle yanlış tanıdan kaçınılır. Sensoriyel sinir iletim çalışmalarında, küçük parmaktan kaydı yapılan ulnar sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli yokluğu ya da düşük amplitütte olduğu ve normal bir medial antebrakial kutanöz sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli görülür; bunlar, ulnar bir nöropati ya da ganglionik veya postganglionik bir C8 kök lezyonu anlamına gelir. Motor sinir iletim çalışmasında, nadiren radial veya median birleşik kas aksiyon potansiyeli anomalilerinin (sırasıyla extensor indicis proprius ve abductor pollicis brevisden kaydedilen) eşlik ettiği izole ulnar birleşik kas aksiyon potansiyeli anomalileri görülebilir. Bu yüzden lokalizasyon tipik olarak iğne EMG'ye dayalı olarak belirlenir. C8-median sinir ile innerve edilen kaslardaki anomaliler mevcut olduğu zaman lezyonun medial kordda veya proksimalinde bulunduğunu gösterirken C8-radial sinir lifleri tarafından innerve edilen hastalarda anomaliler lezyonu alt trunkusa veya proksimaline konumlandırır. Ciddi derecedeki akson kaybı dominant eli tutmuyorsa veya kozaljik ağrı gelişmemişse kalıcı disabilite beklenmez ve bu yüzden genelde konservatif tedavi uygulanır.[23]

Pancoast Sendromu:

Akciğeri T1 anterior primer ramusundan ve alt trunkustan sadece plevra ayırdığı için akciğer hastalıkları alt pleksusu etkileyebilir. 1924 yılında Pancoast, kanserin akciğer apeksinden alt pleksusa doğrudan yayılımını tanımlamıştır.[89]

Bu sendrom akciğer kanseri olgularının yaklaşık %3'ünde meydana gelir ve bu yüzden en çok, çok fazla sigara içme öyküsü bulunan erkeklerde görülür.[93] Pancoast sendromu ayrıca diğer tümörlerle (benign veya malign), tümör rekürrensleriyle ve enfeksiyöz ya da enflamatuar bozukluklarla ilgili alt pleksopatilerle birlikte de görülebilir.[128]

Akciğer kanseri durumunda, omuz bölgesi ağrısı tipik olarak ilk ve en belirgin ağrıdır. Plevra, kosta, spinal kolon veya brakial pleksus tutulumunu yansıtabilir. Kanser posterior primer ramusları tuttuğu zaman interskapular ağrı gelişebilir. Omuz ağrısı yanıcı veya sıkıcı nitelikte olma, geceleri artma eğilimindedir ve kolun medial kenarı boyunca dirseğe ve daha seyrek olarak 4 ve 5.parmaklara yayılma eğilimi gösterir.[39]

Klinik defisitler, görüldükleri zaman, alt pleksus dağılımındadır. Kanser T1 kökünü veya inferior servikal sempatik ganglionu tuttuğu zaman Horner sendromu meydana gelebilir. Daha çok küçük hücreli olmayan karsinom şeklindeki neoplazinin ilk belirtisi genellikle Pancoast sendromudur ve tedavi yüksek bir kür oranıyla ilişkilidir.[66] Elektrodiagnostik çalışmalar prosesi lokalize ederek görüntüleme çalışmalarını yönlendirir. Şiddetli ağrı olması durumunda narkotik analjezikler ve radyasyon tedavisi gerekebilir.[23]

Diğer supraklavikular pleksopatiler

Avülsiyonlar:

Kökçükler (rootletler) konnektif dokuyla çevrili değildir ve bu yüzden gerilme (traksiyon) etkisiyle spinal korddan kolaylıkla avülsiyona uğrarlar. Yırtılan kökler rejenere olmadıkları veya cerrahi olarak onarılamadıkları için avülsiyonlar traksiyon yaralanmalarının en ciddi komplikasyonunu temsil eder. Ventral kökler daha küçük çapta oldukları, daha ince dura keseleri bulunduğu ve spinal kord boyunca dorsal köklerden daha fazla yayılım gösterdikleri için daha kolay bir şekilde avülsiyona uğrarlar.[23,107]

Brakial pleksus söz konusu olduğunda, alttaki 2 kök daha kolay avülsiyona uğrarken üstteki iki kök daha sık biçimde ekstraforaminal olarak rüptüre olur. Bu durum proksimal ankraj (bağlanma) yerlerindeki, intervertebral foraminalardan çıkış yerlerindeki ve uzunluklarındaki anatomik farklılıkları yansıtır. C5-T1 spinal sinirleri, transvers proseslerde intertransversalis kaslarının arasında uzanan kendilerine ait oluklardan geçerler. C5 ve C6 ile değişken bir şekilde C7 spinal sinirleri bu noktada fasia tarafından güvenli bir şekilde ankraje oldukları için tutunma yerleri ekstraforaminal iken C8 ve T1 spinal sinirleri spinal korda tutunurlar.[108]

Ayrıca, üst servikal köklerin oblik seyri onları avülse olmaktan çok ekstraforaminal olarak yırtılmaya daha açık hale getirirken T1 kökünün kısa seyri T1'i avülsiyona daha yatkın hale getirir.[1,23] Traksiyon kuvvetinin uygulandığı anındaki üst-ekstremite pozisyonu da bu konuda bir rol oynar. C5-C6 lifleri en fazla gövdenin kenarı boyunca üst ekstremiteye duyarlıyken C7 lifleri üst ekstremite yere paralel olduğunda ve C8-T1 lifleri omuz üzerindeki pozisyonda en hassas durumda olmaktadır. Yeterince güçlü traksiyon kuvvetleri ekstremite pozisyonu ne olursa olsun bütün kökleri avülse edebilir. Bir veya daha fazla fasikülün bütünlüğünü korumasıyla rüptürler inkomplet olabilir. Supraklavikular lezyonların yaklaşık olarak %15'i, özellikle üst servikal kök tutulumunun olduğu iki-düzeyli proseslerdir (pre-ganglionik ve post-ganglionik).[1,23] Eş zamanlı aksiller, muskulokutanöz ve supraskapular sinir yaralanmaları kendi bağlanma yerlerinde meydana gelebilir (sırasıyla quadrangular boşluk, korakobrachialis ve supraskapular veya spinoglenoid çentikte). Uzun torasik, dorsal skapular, torakodorsal ve pektoral sinir ile innerve edilen kaslar da dahil olmak üzere bütün üst ekstremite paralize olduğu zaman, özellikle Horner sendromunun varlığında komplet avülsiyon olasıdır. Olası avülsiyonun diğer göstergeleri şunları içerir: özellikle bir transver proses fraktürü (spinal sinir ankraj yeri) başta olmak üzere kemik yaralanması; uzun traktüs bulguları (spinal kordda yaralanma yapmaya yetecek şiddette hasar); anestetik bölgede zonklayıcı tarzda ağrıyla birlikte şiddetli yanıcı ağrı.[137] Ekstraforaminal rüptürleri cerrahi onarıma uygundur ama kök avülsiyonları değildir. Dahası, avülsiyon yaralanmalarının çoğu, insidansı avülsiyona uğrayan sinir köklerinin sayısıyla birlikte artan şiddetli ağrıyla ilişkilidir.[23,130]

Obstetrik brakial pleksopati

Obstetrik brakial pleksopati, tipik olarak omuz distosisi verteks doğumu engelleyerek omzun serbestleştirilmesi için başın ve boynun aşırı lateral deviasyonunu gerektirdiği zaman meydana gelen bir tür traksiyon yaralanmasıyla olur.[23,28,124]

Makat doğumdan sonra geliştiği zaman bu pleksopatide avülsiyon (çoğunlukla C5 ve C6, daha seyrek olarak C5-C7 köklerinin) ve bilateral tutulum (bir seride %22) riski artar.[28] Bu tür pleksopatinin sezaryan doğumlardan sonra da görülmesi, bu durumun basitçe kötü gerçekleştirilen doğumları takip etmediği anlamına gelir. Bildirilen risk faktörleri infantil makrozomi (maternal diyabetle sık görülen), kısa boylu anne, düşük veya orta forseps doğumlar, vakum ekstraksiyonu, fikse omuzlarla birlikte pasif kafa rotasyonu, multiparite, etnik arka plan ve daha önceden obstetrik brakial pleksopatili infant doğumu öyküsünü içerir. Fetal büyüme geriliği ve prematürite ise koruyucu olarak kabul edilmektedir. Bu tür pleksopatinin insidansı, 1000 canlı term doğumda 0.5 ile 2.6 arasında değişir[124] ve bildirildiğine göre giderek azalmaktadır.[23]

Obstetrik brakial pleksopatinin tanı ve tedavisinde en önemli kısım hastanın tam alınmış öyküsü ile başlayan iyi bir muayenesidir. Öyküde annenin yaşı, hamilelik süresi, hamilelik sayısı, doğumun şekli,

doğumda enstürman kullanılıp kullanılmadığı, bebeğin apgar skoru ve bebeğin kilosu öğrenilmeye çalışılır. Doğum sonrası tutulan ekstremite hareketsiz ve iç rotasyonda olup, moro refleksi alınamaz. Ağrılı uyaranlara cevap yoktur. Vasomotor etkilenmeye bağlı olarakilgili ekstremitede solukluk ve soğukluk vardır.[67,138]

Muayenede üst ekstremitedeki hareket ve duyu kaybının olası ipuçları aranarak nedeni belirlenmeye çalışılır. Herhangi bir konjenital farklılığın olup olmadığıincelenir. Obstetrik brakial pleksopatisi olan bebeklerin %10-15'inde klavikula kırığı da vardır. Kafatası, boyun omurgası, klavikula ve humerus proksimalinde ödem-ekimoz ve anormal harekete bakılır. Erb-Duchenne tipi paralizide omuz addüksiyon ve iç rotasyondayken, el bileği ve el fonksiyonları normaldir. Klumpke tipi paralizi de ise el bilek ve parmak fleksörlerinde, elin intrensek kaslarında fonksiyon kaybı vardır. Sempatik zincir etkilenmişse Horner sendromu tabloya eklenebilir.[67,138]

Beş farklı sinir lifi tutulum paterni açıklanmıştır:[23]

(1) C5-C6 (Erb palsisi, yaklaşık %50);

(2) C5-C7 (Erb-plus palsisi; garson bahşiş pozisyonu; kolun adduksiyonu ve internal rotasyonu, ön kolun ekstansiyon ve pronasyonu, bileklerin ve parmakların fleksiyonuyla birlikte; yaklaşık %35);

(3) C5-T1, parmak fleksiyonunun biraz korunmasıyla,

(4) C5-T1, sallanan kol ve Horner sendromuyla birlikte

(5) C8-T1, elin izole paralizisi ve Horner sendromuyla birlikte (Klumpke palsisi; hemen hemen hiç görülmemekte).[124]

Ekstraforaminal olarak bağlanan C5-C7 liflerini etkileyen yaralanmalara eşlik eden postganglionik lezyonlar daha sık görülürken spinal kordda bağlnan C8-T1 liflerini etkileyen lezyonlarda avülsiyon daha sıktır.[103]

Obstetrik brakial pleksopati ilk olarak 1764 yılında tanımlanmış olmasına rağmen yönetimi hala tartışmalı bir konudur.[76] Bu lezyonlar karışık demyelinizan ve aksonal olanlardan pür akson kaybına (avülsiyon) kadar değişebilir ama genelde erişkinlerde meydana gelen traksiyon yaralanmalarından genelde daha az şiddetlidir. Pek çok inceleme olguların %90'dan fazlasında biraz spontan bir iyileşme olduğunu bildirse de doğal seyri bilinmemektedir. Cerrahi girişimin uygulanmadığı 2 İsveç çalışması, hastaların %20-25'inde ömürlerinin geç döneminde ciddi bozukluğun bulunduğunu bildirmiştir.[23,124]

Obstetrik brakial pleksopatinin ayrıcı tanısında klavikula kırığı, humerus kırığı, humerus osteomiyeliti, omuzun septik artriti ve neonatal tetrapleji akılda tutulmalıdır.[138] Obstetrik brakial pleksopatinin tedavisinde farklı ekollerin değişik gözlem ve deneyimleri nedeniyle özellikle erken dönemde tedavi için karar vermek çok güçtür.[67,138]

Tedavide 4 yaklaşım söz konusudur:[138]

1. Konservatif tedavi: Spontan sinir iyileşmesi için uygun şartların sağlanması, eklem kontraktürlerinin önlenmesi, ekstremitenin korunması amaçlanır. İlk 3 hafta egzersizden kaçınılır. Egzersiz yapılırken nazikçe yapılmalıdır. Traksiyon ve immobilizasyon araçlarının kullanımı eklem yüzeyinde deformasyona ve hatta omuzda subluksasyona neden olabileceğinden kontrendikedir.[138] Bebeklerin %90-95'inin ilk 3-6 ayda iyileştiğini ve fizik tedavinin yeterli olduğunu belirten yayınlar vardır. Total pleksus tutulumunda, klumpke tipi pleksopatide, horner sendromu varlığında prognoz kötüdür.[138]

2. Palyatif cerrahi tedavi: Konservatif tedavi sırasında uygulanabilmektedir. Bebeğin hızlı bir büyüme gelişme süreci vardır. Bu süreçte internal rotator ve adduktor olan kaslar (Subskapular, teres major ve latissumus dorsi) eksternal rotator ve abduktor kaslardan (İnfraspinatus ve teres minor) daha önce innerve olmaları veya travmadan daha az etkilenmeleri nedeniyle dominat hale gelir, eksternal rotator ve abduktor kasların dengeleyici kuvveti yetmediğinden bebekte internal rotasyon ve adduksiyon kontraktürü gelişebilir.[138]

İlk bulgular bebek 5 aylıkken başlar. Subskapular ve teres major kaslarının kontraktürüne bağlı humeroskapular hareketler giderek kısıtlanır. Omuz subluksasyonu veya dislokasyonu gelişebilir.

Omuz çıkığında açık redüksiyon ve tendon transferi; subskapular kontraktüre bağlı aşırı internal rotasyon durumunda 8. ayda origo gevşetmesi (Carliotz operasyonu) yapılabildiği bildirilmiştir. Yücetürk 6 vakasına Carliotz operasyonu uyguladığını, yeterli sonuç alamayıp revizyon yaptığını raporlamış ve teres majorun uzatılmasını ayrıca aksilladaki fasial bantların açılmasını önermiştir.[138]

Tam pasif eklem hareketi ve ekstremitenin 3 hafta immobilizasyonu sağlanması, 6 aydan büyük çocuklarda her iki ay için fazladan 1 hafta daha ilave edilmesi önerilmiştir. 1 yaş ve üzeri 6 hafta immobile olması ve sonrasında fizik tedaviye 2 yaşına kadar devam edilmesi tavsiye edilmiştir.[138]

3. Cerrahi tedavi: En önemli endikasyon cerrahın bilgi birikimi, tecrübesi ve ekipman yeterliliğidir.

Hasta yakınlarına ayrıntılı bilgilendirme yapılıp onam alınmalıdır. 5 ay içinde dirsek fleksiyonu başlamayan bebeklerde cerrahi endikasyonu vardır.[138]

Pleksusta belirgin hasar veya köklerde kopma düşünülüyorsa cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır. Total paralizili bebeklerin %20'inin daha azında tüm köklerin kopuk olduğu bildirilmiştir. Sağlam kalan kökler tamir için kullanılabilmekte, sağlam kök yoksa karşı tarafın C7, lateral pektoral sinir, komplikasyonları bilinmek kaydıyla interkostal sinir ve frenik sinir kullanılabilmektedir. İnterkostal sinir ve frenik sinirin birlikte kullanılması kontrendikedir.[29,138]

İzole C8-T1 hasarında intrensek fonksiyon kaybını düzeltmek zor olduğundan cerrahi endikasyon tartışmalıdır ama çocuklardaki sonuçların yetişkenlere göre daha iyi olduğu bildirilmiştir.[29,138]

Cerrahi sırasında fonksiyenel önem, proksimal kaslarda reinnervasyonun daha başarılı olması, erişkinlerde omuz abduksiyonunun kas ve tendon transferiyle sağlanmaması gibi bazı nedenlerle bazı tamirlere öncelik verilmektedir.[138]

Dirsek fleksiyonu için biseps/brakialis yeniden innervasyonu; omuz stabilizasyonu, abduksiyon ve eksternal rotasyon fonksiyonu için supraskapular sinir yeniden innervasyonu, kolun göğüse adduksiyonu için pektoralis major sinir yeniden innervasyonu, dirsek altı C6-C7 dermatom duyusu için lateral kordun yeniden innervasyonu, el bileği ekstansiyonu ve parmakların fleksiyonu sağlamak için lateral ve posterior kordun yeniden innervasyonu öncelikli olmalıdır.[138]

Çoğu zaman iyileşme kanıtları için bekleme (bekle-gör) tedavisi uygulanır ancak bu yaklaşımın süresi tartışmalıdır. Cerrahi onarım ilk bir yıl içinde uygulandığı zaman en iyi sonuçları verse de gözlem dönemi genellikle 3 ila 9 ay veya biraz daha uzun bir süre arasında değişir.[103] Bu dönemde fizik tedavi uygulanır. Öngörülebilir şekilde, C8-T1 sinir lifi tutulumunun prognozu daha yüksek avülsiyon hasarının eşlik etme insidansından dolayı daha kötüdür.[23]

Bölgesel yatkınlıkları olan infraklavikular pleksopatiler:

İnfraklavikular pleksus bozuklukları çok daha az bölgesel yatkınlığa sahiptir. Kord düzeyinde, lenf nodlarına yönlendirilen radyasyon (çoğunlukla meme kanseri olan kadınlarda) infraklavikular pleksusu ve özellikle de lateral kordu etkileme eğilimindeyken orta-şaft klavikula fraktürleri daha sık bir şekilde medial kordu etkilerler.[23]

Terminal sinir düzeyinde, median sinir karakteristik olarak medial brakial fasial kompartman sendromundan ilk ve en çok etkilenen sinirdir ve radial sinir de koltuk değneği felçlerinden daha sık bir şekilde etkilenir. Beş terminal sinir içinde muskulokutanöz sinir, rekürrent anterior omuz dislokasyonunu düzeltecek operatif prosedürlerden veya korakoid proses yakınında gerçekleştirilen diğer prosedürlerden daha sık bir şekilde etkilenir.[128] Glenohumeral dislokasyonlar ve proksimal humeral fraktürler, ankor (çapa, tutunma) yeri ile orijin noktası arasındaki kısa mesafeden dolayı en sık şekilde aksiller siniri etkilerler[69] ama sinir tutulumu genellikle fark edilmeden kalır.

Supraklavikular nöropatiler daha seyrektir ve bulundukları zaman çoğunlukla aksiller nöropatilerle birlikte bulunurlar; muskulokutanöz nöropatiler en seyrek olanlardır.[130] Bu traksiyon yaralanmaları fokal demyelinizasyondan total akson kaybına (örneğin sinir rüptürü, brakial pleksustan avülsiyon gibi) kadar farklılık gösterebilir.[23]

Diğer infraklavikular pleksopatiler:

Medial brakial fasial kompartman sendromunu ilk kez 1966 yılında Staal ve arkadaşları tanımladılar.[23,104]

Klavikuladan dirseğe kadar uzanan ve brakial pleksusun terminal sinirlerini ve aksiller damarları barındıran medial brakial fasial kompartman medialde, kolu çevreleyen brakial fasiaya uzanan iki fasial uzantıyı ayırdığı yerde medial intermuskuler septum tarafından oluşturulur. Brakial pleksusun 5 terminal siniri muskulokutanöz, aksiller, radial, ulnar ve median sırasıyla söz konusu kompartmadan çıkar. Median sinir karakteristik olarak ilk, en şiddetli ve çoğu zaman izole bir şekilde etkilenir. İzole ulnar veya radial nöropatiler nadirdir ve diğer mononöropatiler tanımlanmamıştır. İki sinir tutulduğu zaman en sık rastlanan kombinasyon median ve ulnar sinirler olur.[121] Radial, aksiller ve muskulokutanöz sinirler daha seyrek olarak etkilenirler. Bildirildiğine göre, kompartman içinde lokalize lezyonlar (örneğin hematomlar, anevrizmalar, psödoanevrizmalar ve kitle etkisi yapan diğer lezyonlar) intrakompartmantal basıncın yükselmesine sebep olarak sinir lifi mikrosirkülasyonunu engeller ve klinik disfonksiyona neden olur. Median sinir orantısız olarak etkilendiği göz önüne alınırsa basınç artışının intrakompartmanal sinirleri uniform etkilemediği yani uniform olmadığı söylenebilir. Ancak fraktürlerle birlikte görülen kompartman sendromları fraktür yerinin yakınında en fazla olan basınç gradiyenti ile birliktedir ve bir hematomun yakınında lokalize olan sinirler daha büyük basınçlara maruz kalabilirler.[23] Aksiller arteriyogramlar da ise, median ve ulnar sinirler kanülasyon noktasında aksiller arterin yakınında seyrettikleri için[86], bir hematom gelişmesi bu iki siniri daha uzak sinirlerle orantısız bir şekilde etkiler ve hematomla ilişkili yüksek basınçlar bu nöropatilerin yüksek insidansla görülmesini açıklayabilir. Klinik olarak hastalar, etkilenen sinirlerin dağılım bölgesinde ağrı veya parestezilerle ve kısa süre sonra benzer veya daha geniş bir dağılım alanında güçsüzlük sergilerler. Hızlı bir cerrahi girişim olmadan iyileşme olasılığı düşüktür. Dolayısıyla bu lezyonlar erken tanınmalı ve acil bir şekilde dekomprese edilmelidir. Yeni bir çalışmada, cerrahi eksplorasyonun semptom başlamasından itibaren ilk 4 saat içinde yapılması durumunda komple iyileşme olasılığının 8.3 kat daha yüksek olduğu.[7,23] Elektrodiagnostik test uygulaması bu sendromdan kaynaklanan nöropatileri lokalize ve karakterize etmede yararlı olmalarına rağmen akut koşullarda rolleri yoktur.[23]

C. Brakial pleksusun bölgesel olmayan lezyonları

Nevraljik amyotrofi (Parsonage-turner sendromu).

Bu bozukluk için birçok isim öne sürülmüş olmasına rağmen Nevraljik amyotrofi (NA) terimi iki tipik özelliği yansıttığından tercih edilmektedir.[23]

NA baskın bir şekilde motor sinir, özellikle de daha proksimal lokalizasyonlu motor sinir tercihi söz konusu olduğundan sıklıkla uzun torasik, supraskapular ve aksiller sinirleri tutar. Anterior interosseöz ve muskulokutanöz sinirler ve infraspinatus, pronator teres kaslarına özgün kaslara giden sinir dalları de sıklıkla etkilenir. Frenik ve medullar kranial sinirler (özellikle spinal aksesuar sinir) ve aynı zamanda özgün sinir kökleri de tutulabilir. Proksimalde, sinir liflerinin somatotropik bir düzenlenmesi vardır. Bu yüzden, NA en sık olarak bir mononöropati veya multipl mononöropati şeklinde seyretmesine karşın bu durum bazen brakial pleksus içindeki daha proksimal bir lezyonu da yansıtabilir.[23,106]

Brakial pleksusta en sık olarak üst trunkus etkilenir.[18] Muskulokutanöz birleşik kas aksiyon potansiyeli ve lateral antebrakial kutanöz sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli anormalliklerine biceps güçsüzlüğü eşlik ettiği ve baş parmaktan kaydedilen median sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli normal olduğu zaman, üst pleksopatiden daha çok muskulokutanöz bir nöropati daha olasıdır.[22] Tam tersine, işaret ve orta parmaklardan kaydedilen normal median sensoriyel sinir aksiyon potansiyeli ve normal bir median birleşik kas aksiyon potansiyeli tesbit edilmişken lateral antebrakial kutanözve median

(baş parmaktan kaydedilen) anormal sensoriyel sinir aksiyon potansiyelleriyle median nöropati ekarte edilir ve üst pleksopati olasılığı daha yüksektir. Bilateral NA simültane (eş zamanlı) veye sekansiyal (ardışık) olabildiği gibi simetrik veya asimetrik olabilir. Daha önceden etkilenmiş olan bir ekstremitede nüks ettiği zaman aynı veya başka sinirleri tutabilir.[23,130,131]

Klinik başvuru sebebi, genellikle gece başlayan ani ve büyük acı veren omuz veya üst ekstremite ağrısıdır. Ağrı en sık olarak omzun lateral tarafında veya periskapular bölgede lokalizedir ancak lokalizasyonu tutulan sinire göre değişebilir ve en çok omuzda (aksiller sinir), skapulada (supraskapular sinir), lateral toraksta (uzun torasik), antekubital fossada (anterior interosseöz sinir) veya lateral kol ve ön kolda (muskulokutanöz sinir) belirgin olabilir. Ağrı proksimale veya distale yayılabilmekle birlikte ağrıyı boyun hareketinden daha çok omuz hareketleri şiddetlendirir. Doğası tanınmadığı zaman gereksiz prosedürler gerçekleştirilebilir.[23]

Şiddetli ağrı tipik olarak 7-10 gün sonra geçer veya yerini daha persistan künt bir ağrıya bırakır. Bu aşamada gerçek güçsüzlük ve ayrıca ciddi kas erimesi belirginleşir. Etkilenen kişilerin yaklaşık %50'si geçirilmiş enfeksiyon, alışık olunmayan derecede ağır ekzersiz, doğum, travma veya invazif bir tıbbi veya dental prosedür gibi öncü olaylar bildirir. Bu triadın (haberci olay, şiddetli ağrı, güçsüzlük ve erime) genellikle gözlenmesine rağmen bireyler arasında ciddi farklılıklar vardır.[19] Sensoriyel sinir iletim çalışmaları lezyonun lokalize edilmesinde yardımcıdır. Motor sinir iletim çalışmaları etkilenen sinirlerin şiddetini tanımlar ve bu sebepten dolayı bazal prognozlandırıcı olarak ve daha sonraki karşılaştırmalar için faydalıdır. İğne EMG akson-kaybı prosesine uygun olarak akut ve kronik motor akson kaybını gösteren bulguları gösterir. Bunların zamanlaması, çalışmanın zamanlamasını yansıtır.[131]

Tsairis ve arkadaşları 1.yılda %36, 2.yılda %75 ve 3.yılda %89'luk iyileşme oranları bildirmişlerdir.[120] İyileşme lezyon şiddetini, lokalizasyonunu ve konnektif doku tutulum derecesini yansıtır ve en iyi şekilde seri klinik ve elektrodiagnostik değerlendirmelerle belirlenir. Başlangıçtaki ağrı için narkotikler de dahil olmak üzere analjezikler gerekebilir. O anda kısa süreli kortikosteroidler yararlı olabilir.[23]

Kronik ağrı durumunda nöropatik ağrı ilaçlar (gabapentin, trisiklik antidepresanlar vb) eklenir. Germe ve güçlendirme ekzersizleri endikedir. Sporadik NA'nın aksine, kromozom 17'ye lokalize edilen son derece nadir bir familyal formu dismorfik bulgularla (hipotelorizm, yüksek arklı damar, sindaktili gibi) ilişkilidir ve sık olarak nüks eder.[23,127]

Primer neoplastik brakial pleksopatiler:

Neoplastik brakial pleksopatiler brakial pleksustan köken alan primer tip ve pleksusun dışından köken alan sekonder tip şeklinde sınıflandırılabilir. Primer brakial pleksus tümörleri nadir ve genellikle iyi huyludur. Bunlar içinde en çok görülenler sinir kılıfı tümörleridir. Birçoğu, üst veya orta pleksusu proksimal olarak etkileyen soliter schwannomalar veya nörofibromalardır.[23,130]

Soliter schwannomalar kök düzeyinde daha sık olarak sensoriyel kökleri tutan yavaş büyüyen, kapsüllü tümörlerdir. Nöral foramenin içinden geçerek büyüdükleri ve her iki uca uzandıkları zaman dambıl şeklinde görülürler.[35] Hastaların çoğu ağrısız kitle ile seyreder ve çoğunda, bazen hareketle veya palpasyonla şiddetlenebilen paresteziler bulunabilir. Motor semptomlar ventral kök veya spinal kord kompresyonunu takiben gelişebilir. Bu lezyonlar MR görüntülemede eliptik veya küresel şekilde, T1'de kaslarla izodens ve T2'de hiperindens, parlak/canlı biçimde kontrast tutan şekilde görülürler ve çoğu zaman içeri giren, dışarı çıkan veya deplase olmuş fasiküllerle birliktedir.[72] Patolojik olarak tek bir fasikülden köken alırlar (pleksiform schwannomalar multipl fasiküllerden çıkar) ve kalın kapsüllüdürler. Cerrahi olarak çıkarıldıklarında nadiren nüks ederler.

Soliter intranöral nörofibromalar benign, yavaş büyüyen, kapsülsüz tümörlerdir. Nöral kılıftan köken alırlar. İnkomplet bile olsa eksizyondan sonra rekürrens olağan değildir.[35] Bu tümörler nörofibromatozis tip 1'in bir parçası olarak meydana geldikleri zaman bölgesel bir tercihleri yoktur ve daha sık olarak multipl ve pleksiform olurlar, eksizyondan sonra nüks ederler ve malign sinir kılıfı tümörleri gibi ağrı veya klinik defisitlerle seyrederler.[103,128]

MR görüntülemede fuziform veya pleksiform şekilli, T1'de kaslarla izodens ve T2'de hiperdens olarak görülürler ve kontrast tutarlar. Schwannomaların aksine deplase fasiküller nadirdir.[72]

Malign sinir kılıfı tümörleri de novo olarak veya malign transformasyon sonucunda-çoğunlukla pleksiform bir nörofibromada, daha seyrek olarak soliter intranöral bir nörofibromadan ve nadiren bir schwannomadan-köken alırlar. Hastalar çoğunlukla, uygun şekilde dağılım gösteren klinik defisitlerle ilişkili/birlikte ağrılı, büyüyen kitlelerle seyrederler. Yüksek derecede malign doğaları 5 yıllık sağkalım oranına yansır (%10-50).[90] Bu tümörler MR görüntülemede daha az çepeçevredirler ve fasial planlar boyunca uzandıkları görülebilir.Tamamlayıcı çalışmalar CT taramalarını, anjiyogramları ve myelogramları içerir.[72,90] Gelecekte, MR nörografi bu lezyonların gösterilmesinde yardımcı olacaktır.[23]

Sekonder neoplastik brakial pleksopatiler:

Brakial pleksusu sekonder olarak tutabilen neoplastik prosesler (çoğunlukla meme veya akciğer kanserleri) bunu ekstrinsik kompresyon veya komşu yapılardan infiltrasyon ya da metastaz yoluyla yaparlar.

Kanser aksiller lenf nodlarını tuttuğu zaman medial kordu veya yakınındaki (medial brakial kutanöz, medial antebrakial kutanöz, ulnar veya median) sinirleri infiltre edebilir. Hastaların çoğu şiddetli veya persistan omuz ve üst ekstremite ağrısıyla seyreder ve bunu tabloya uygun klinik defisitler izler. Sempatik tutulum durumunda üst ekstremite sıcak ve kuru hale gelir ve bazen Horner sendromu gelişebilir. Brakial pleksustan yayılım durumunda semptom dağılımı artar.[23]

Düz filmlerin, kemik taramalarının (sintigrafi) ve CT-myelografinin (epidural metastazlar bulunduğu zaman) malignite veya metastatik hastalık kanıtlarını gösterebilmelerine rağmen neoplastik pleksopatileri değerlendirmek için en seçkin radyografik prosedür MR görüntülemedir. Elektrodiagnostik test yapılması, lezyon lokalizasyonu yoluyla bu çalışmaları yönlendirebilir. Neoplastik prosesler brakial pleksusu genellikle alttan invaze ettikleri için T1 liflerinin elektrodiagnostik değerlendirmesi zorunludur. Başlangıçta, T1 sensoriyel lif infiltrasyonunun tek elektrodiagnostik belirtisi medial antebrakial kutanözsensoriyel sinir aksiyon potansiyeli anormallikleri olabilir.[23,100]

Radyasyonla indüklenen brakial pleksopati:

Periferik sinir sistemi radyasyon hasarına görece dirençli olmasına rağmen hasarın insidansı yüksek total dozla, büyük fraksiyon boyutlarıyla ve kısa süreli uygulamalarla artar. Dolayısıyla, daha uzun sürelerde uygulanan düşük dozlar daha güvenlidir.[23,71]

Bu pleksopatiler, on yıllar önce aksiller lenf nodu zinciri radyasyon terapisi almış olan meme kanserli kadınlarda daha sık şekilde gözlenir.[115] Radyasyonla indüklenen brakial pleksopatiler tipik olarak üç lateral parmağın bir veya daha fazlasını etkileyen parestezilerle (yani lateral kord dağılımı) ve ardından parestezilerin yayılması ve sonra güçsüzlükle seyreder.[129] Bu lezyonlar tipik olarak kesintisiz bir şekilde ilerleyicidir.Paresteziler lateral parmakları etkilediği için elektrodiagnostik test yapılmazsa karpal tünel sendromundan şüphelenilebilir. Başlangıçtaki elektrodiagnostik belirtiler radyasyonla ilişkili olduklarında tipik olarak motor sinir iletim çalışmalarında demyelinizan iletim bloğunu ve iğne EMG'de myokimik deşarjları ve fasikülasyon potansiyellerini içerir.[23,32] Özellikle tümör rekürrensi düşünülüyorsa paraspinal kaslar çalışılır çünkü paraspinal fibrilasyon potansiyelleri tümör rekürrensinden çok radyasyon tedavisiyle daha sık bir şekilde görülür. Çoğu demyelinizan iletim bloğu lezyonlarının aksine, radyasyon tedavisiyle ilişkili olanlar uzun sürelidir ve tipik olarak akson kaybına dönüşürler. Akson kaybı ilerledikçe ekstremite sonunda işlevsiz hale gelir ve bu da bu lezyonların vahim prognozunu açıklar.[23]

Radyasyon tedavisinin geç etkileri muhtemelen, radyasyonla indüklenen fibrozise bağlı mikro-sirkülatuar bozukluk ile ilişkilidir. Radyasyon tedavisi nadiren, tipik olarak malign olan sinir kılıfı tümörleri de oluşturabilir.[23]

Neoplastik pleksopatinin radyasyonla indüklenen pleksopatiden ayırt edilmesi önemlidir. Neoplastik pleksopatilerde klinik olarak, başlangıçta ağrı ve Horner sendromu insidansı çok daha yüksek-

ken radyasyon pleksopatilerinde izole paresteziler baskındır.[63] Radyasyon tedavisi için tipik olan elektrodiagnostik anormalliklerin gözlenebilmesine rağmen bunların varlığı eşlik eden tümör rekürrensini reddettirmez. MR görüntülemede nodüler kontrast tutulumu şiddetli neoplastik tutulumu düşündürdüğü gibi kitle varlığı da neoplastik tutulumu düşündürür.[23] Ama maalesef, biyopsiyle birlikte cerrahi eksplorasyon bile tanı koydurmayabilir.[63] Gelecekte MR nörografi kullanılarak rekürrent kanserin radyasyon değişikliklerinden ayırt edilmesi mümkün olabilecektir.[24] Reversibl brakial pleksopatiler de radyasyon tedavisini izleyebilir.[23] Radyasyonu takiben gelişen pleksopatiler için efektif bir tedavi bulunmamasına karşın nöroliz şiddetli ağrıyı geçirebilir ancak bu daha fazla klinik defisitle sonuçlanabilir.[131]

Travmatik brakial pleksopatiler:

Bunlar tipik olarak, birçoğu yüksek hızlı yaralanmaları (motorlu araç kazaları, özellikle motorsiklet kazaları) veya spor ya da iş yaralanmalarını takip eden kapalı traksiyondan kaynaklanır. Kapalı traksiyon yaralanmalarının çoğu supraklavikular pleksopatiler, tipik olarak brakial pleksusun başın ve omzun zorlu ayırımını izleyen elongasyonunu takip eden üst pleksopatiler oluşturur.[23,77]

Alt pleksus traksiyon yaralanmarı daha seyrek görülür ve çoğunlukla üst ekstremitenin gövdeden zorlu ayrılmasını takiben gelişirler. İnfraklavikular pleksusu etkileyen traksiyon yaralanmaları, genelde infraklavikular pleksopatilerde olduğu gibi daha sık olarak kemik ve kan damarı yaralanmalarıyla birlikte görülür.[62]

Açık traksiyon yaralanmaları daha seyrektir ve genellikle ateşli silah veya motorlu testere kazalarından kaynaklanırlar. Penetran yaralanmalar en sık şekilde infraklavikular pleksusu etkiler. Düşük hızlı yaralanmalar (örneğin bıçak batması, düşük hızlı atış vb), hasar gecikmiş bir şekilde meydana gelmemişse (örneğin damar yaralanmasını takip eden hematom veya psödoanevrizma formasyonu) doğrudan temasla hasar oluşturur.[130]

Yüksek hızlı atışın yarattığı basınç dalgaları ve kavitasyon, hızın küp kuvveti ile orantılı kontüzif ve traksiyon kuvvetlerinin etkisiyle brakial pleksusa dolaylı bir şekilde zarar verir.[23,57] Bu kuvvetler brakial pleksusu seyrek olarak bozmalarına karşın oldukça uzun süreli olabilirler.[57]

Transekte edici yaralanmalar kesici (bıçak veya cam) veya künt (metal fragmanları, pervane veya motor bıçakları, motorlu testereler, hayvan ısırmaları) olabilir. Kompresyon yaralanmaları genellikle klavikula ile birinci kosta arasında meydana gelir. Klavikula divizyonların üzerinde uzandığı için bu yaralanmalar distal trunkusu, divizyonu ve proksimal kord elemanlarını etkileme eğilimindedir. Komprese durumda, kontralateral baş hareketi kökler ve trunkuslar üzerinde traksiyon kuvvetleri oluştururken aşağıya doğru veya lateral kol hareketi traksiyon kuvvetlerini kordlar üzerine yerleştirir.[23]

Travmatik brakial pleksopatilerin tedavisi yaralanma tipini, lokalizasyonunu, şiddetini ve kronikliğini yansıtır. Kapalı yaralanmaların çoğu bütünlük içindeki lezyonlarla ilişkilidir ve o anda iyileşme olasılığını veya gereken cerrahi onarımın türünü belirlemek imkânsız olduğu için konservatif bir şekilde tedavi edilirler. Konservatif yönetim fizik tedavi ile seri klinik ve elektrodiagnostik değerlendirmeleri içerir. Fokal lezyonları bulunan hastalar 2-3 ay sonra (daha uzun süreli lezyonlar için 4-5 ay sonra) iyileşme bulguları göstermiyorlarsa cerrahi eksplorasyon adayı olurlar.[103]

Yüksek enerjili yaralanmalar veya total ya da totale-yakın paralizi ile ilişkili olan yaralanmalar için daha kısa gözlem dönemleri (3 hafta ila 3 ay) düşünülebilir.[38]

Humeral fraktür veya glenohumeral dislokasyonu takip eden infraklavikular pleksopatilerin çoğu, bütünlük içinde şiddetli bir lezyon veya rüptür yoksa konservatif bir şekilde tedavi edilir.[128] Keskin laserasyonlar çoğunlukla primer uç-uca nörorafi ile primer olarak onarılır (72 saat içinde) çünkü skarlaşmanın başlamasından önce değerlendirilmeleri daha kolay olur ve retraksiyonla uzunluklarında bir kayıp olmaz.[23,57,103]

Diğer akut girişim endikasyonları şiddetlenen ağrı veya nörolojik disfonksiyonu, hematom formasyonunu, eşlik eden kemik veya damar yaralanmalarını ve kompartman sendromunu içerir.[103] Künt laserasyonlarda onarım, nöromanın proksimal ve distal uzantıları değerlendirilebilir oluncaya kadar ertelenir.[23,57,103]

Yüksek hızlı atışlarla hasara uğrayan etkilenmiş brakial pleksus elemanları seyrek olarak bozulduklarından bu lezyonlar başlangıçta (2-4 ay) konservatif şekilde yönetilir ve iyileşme göstermeyen olgularda cerrahi girişim uygulanır. Genellikle, rezeksiyon ve greft yerleştirme gerekir.[57]

İyatrojenik brakial pleksopati:

İyatrojeink brakial pleksopatiler bütün brakial pleksopatilerin yaklaşık %7-10'unu teşkil ederler ve büyük çoğunluğu bütünlük içindeki künt lezyonlardır.[23,57]

Birçok iyatrojenik brakial pleksopati operasyonları ve diğer tıbbi prosedürleri izlerler ve hastanın pozisyonu (örneğin klasik postoperatif paralizi) veya uygulanan belirli prosedür (median sternotomi gibi) gibi çok sayıda faktörle ilişkilidirler. Bazı iyatrojenik brakial pleksopatiler daha önce de tartışıldığı gibi belirli brakial pleksus bölgelerine veya elemanlarına predispozisyon gösterir. Muskulokutanöz sinirin, sıklıkla konjuvan tendon olarak da adlandırılan yapının içinde lokalize olması bu alanda gerçekleştirilen prosedürlere duyarlı hale getirir.[23]

Diğer travmatik pleksopatiler gibi iyatrojenik brakial pleksopatiler de pleksusu doğrudan (sütür veya ekipmanların yanlış yerleştirilmesi, yerinden çıkması, eleman transeksiyonu, enjeksiyon hasarı vb) veya dolaylı bir şekilde (psödoanevrizma veya hematom oluşumu gibi) etkiler ve bu yüzden her zaman akut bir şekilde ortaya çıkmazlar. Orta-şaft klavikula kırıklarında pleksus keskin kemik kenarlarıyla akut bir şekilde hasara uğrayabilir veya daha sonra hipertrofik kallus, non-union veya subklavian bir psödoanevrizma tarafından hasara uğratılabilir.[23]

Cerrahi olarak yerleştirilen vidalar daha sonra gevşedikleri, yerlerinden ayrıldıkları ve yakındaki vasküler yapılara zarar vererek hematom veya psödoanevrizma oluşturdukları zaman, vidanın yerleştirilmesinden uzun zaman sonra pleksus yaralanması meydana gelebilir.[23,132]

Tedavi diğer travmatik brakial pleksopatilerde olduğu gibi yaralanma tipini ve lokalizasyonunu, şiddetini ve kronikliğini yansıtır. Yanlış yerleştirilen sütürler veya ekipmanlar durumunda, sorumlu parça çıkartılır ve eleman onarılır; keskin transeksiyonlarda tipik olarak akut uç-uca onarım uygulanır ve künt transeksiyonlarda tedavi genellikle nöroma formasyonuna izin verecek kadar bir süre ertelenir. Malpozisyon ile ilişkili olan ve sternumun yarılmasını içeren prosedürleri takip eden yaralanmalar konservatif bir şekilde tedavi edilirler. Keskin yaralanmalarda cerrahi onarım tipik olarak ilk 72 saat içinde gerçekleştirilirken künt yaralanmalarda tipik olarak birkaç hafta ertelenir.[23,57]

D. Prognoz

Bir brakial pleksus yaralanmasının prognozu lezyon lokalizasyonunu ve şiddetini yansıtır. İzole demyelinizasyon oluşturan bozukluklar remyelinizasyondan sonra iyileşir. Bu, genellikle 2-8 hafta içinde gerçekleşen bir prosestir. Ancak belirli durumlarda örneğin radyasyon pleksopatilerinde demyelinizasyon sıklıkla akson kaybına dönüşür. Demyelinizasyon uzun sürerebilir ve multifokal motor nöropati gibi tedaviye sıklıkla yanıtsızdır.[23]

Brakial pleksopatilerin büyük bir çoğunluğu izole akson kaybıyla ilişkilidir ve iyileşmeleri açısından prognoz reinnervasyon potansiyellerini yansıtır ki bu da lezyonun tamlığını ve denerve kas liflerinden uzaklığını ve ayrıca eşlik eden konnektif doku tutulumunun derecesini yansıtır. Komple lezyonlar kollateral filizlenme yoluyla reinnervasyona uygun değillerdir çünkü kollateral filizlenme için filizlenmenin olacağı etkilenmemiş sinir liflerinin bulunması gerekir. Denerve kas liflerinden 50-60 cm daha uzakta lokalize olan lezyonlar, ayda 2.5 cm hızda gerçekleşen proksimodistal akson ilerlemesi yoluyla reinnervasyona uygun değillerdir çünkü kas lifleri denerve durumda 20 ila 24 aydan daha uzun bir süre boyunca canlı kalamazlar.[23]

Lezyon yerindeki konnektif doku (endoneurium, perineurium ve epineurium) bozulması aksonun ilerlemesini engelleyen fibrozis oluşumuna yol açar.[98,108] Malesef, fibrotik engel derecesini değerlendirecek elektrodiagnostik belirtiler bulunmamaktadır ve tek klinik manifestasyon zamanın geçmesi yani iyileşmenin olmamasıdır.

Sensoriyel ve motor fonksiyonlar geri döndüğünde bile persistan ve yanıtsız ağrı meydana gelebilir. Analjezikler, nöropatik ağrı ilaçları, transkutanöz elektriksel sinir stimulasyonu (TENS) üniteleri, stellate ganglion blokları, dorsal kolon stimülasyonu ve çeşitli cerrahi prosedürler (örneğin nöroliz, sempatektomiler, stellate ganglionektomiler, ampütasyon, kordotomiler ve dorsal kök giriş zonu ablasyonları) nadir olmayan bir şekilde etkisiz olmaktadır.[130]

Supraklavikular lezyonlarla ilişkili operatif sonuçlar tipik olarak üst pleksopatiler için (daha muhtemel olarak ekstraforaminal; denerve organlara daha yakın olan) en olumludur; en az da alt pleksopatiler için olumludur (daha muhtemel olarak avülsiyon; denerve organlardan daha uzak olan); karışık üst ve orta pleksopatiler içinse bu ikisinin ortasındadır. İnfraklavikular proseslerde ise lateral ve posterior kord onarımları için cerrahi sonuçlar medial kord onarımları için olduğundan daha iyidir.[23]

8. Brakial pleksus cerrahisinde işaret noktaları

Brakial pleksus çok zayıf kişilerde dışardan fark edilebilir ve hatta görülebilir. Üst sınırları, boynun yan kenarı boyunca yaklaşık krikotiroid bileşkenin karşısına denk gelen bir noktadan (yaklaşık olarak C5-C6 vertebra gövdesi düzeyinde) klavikula ortasının biraz dışındaki bir alana çizilen bir çizgiyle temsil edilebilir.[123]

Orta kısmının yakınında iki sinir orta skalen kastan geçer. Bunlardan bir tanesi olan dorsal skapular sinir kası ikiye ayırarak posteriora doğru uzanır ve diğeri, uzun torasik sinir veya en azından C5-C7'den bu sinir katkı sağlayan dallar kası bölgerek anteriorda uzanır.

Brakial pleksusun divizyonları klavikulanın orta üçte bir kısmının derininde, arkasındadır. Brakial pleksusun üst trunkusları anterior ve orta skalen kaslarının arasında seyrederler. Subklaviyan arterin üçüncü bölümü anterior skalen kasın hemen posteriorunda uzanır ve dolayısıyla bu iki skalen kasın arasında sıkışıp kalmıştır. Akciğerin kupulası C8'in ventral ramusuna doğru yükselir.[33,122]

C5 spinal sinirini bulmak için superiorda takip edilebildiği için, frenik sinir orijininin ve bu sinirin C5 ve C4 ile olan ilişkilerinin önemi brakial pleksus diseksiyonu açısından elzemdir. Ayrıca, proksimal desendan servikal pleksusun orijininin ve C5 spinal siniri ve frenik sinir ile olan ilişkilerinin de anlaşılması şarttır.[61]

Uzun torasik sinir C5, C6 ve C7'den olduğu kadar C4 ve C8'den de gelen girdilere sahip olabilir ama genellikle C6 spinal sinirinin posterior tarafından çıkan bir dal olarak bulunabilmektedir. Sinir daha sonra anterior skaleni penetre eder ve pleksusun üst trunkusuna ait divizyonların düzeyinde biraz lateral ve posterior temsil edece ve dolayısıyla biraz oblik olarak seyredecek şekilde anteriordan posteriora doğru biraz oblik bir şekilde kasın içinden geçerek ilerler. C5 spinal siniri anterior skalen kasının lateral kenarı boyunca uzanma eğilimi gösterirken C6 siniri kasın derininden köken alır ve kasın daha derininde seyreder ve genellikle skalenin lateral kenarında C5'e katılarak üst trunkusu oluşturur.[61]

Pleksus cerrahi açısından son derece önemli olan diğer anatomik noktalar şunlardır:[61]

- Dorsal skapular arter, vertebral arterin lateralinde subklavian arterden çıkar, anteriorda çapraz yaparak alt trunkusa veya C8-T1 bileşkesine geçer ve orta trunkusun anteriorunda ve çoğunlukla derininde bulunur ama bazen değişken pozisyonlarda da bulunabilir.
- Supraskapular arter ve ven dorsal skapular damarların biraz lateralinden köken alır ve posteriorda çoğunlukla pleksus trunkuslarının divizyonuna doğru uzanarak daha lateralde supraskapular sinirle birlikte seyreder. Köken olarak, omohyoid kasın izlenmesi genellikle distal suprskapular sinire yönlendirir.

- Klavikulanın boyun sinirlerine göre pozisyonu/konumu kısmen, hastanın operasyon masası üzerindeki pozisyonun ve omuzlarının altında desteklerin ya da yastıkların bulunup bulunmamasına bağlı olarak değişir. Dolayısıyla, stellate ganglion bölgesinin tanımlanması için "klavikulanın iki parmak yukarısı" ifadesini kullanmak yanıltıcı olabilir. Hasta pozisyonu ayrıca anterior üçgeni ve onun pleksus trunkusları ve divizyonları ile olan ilişkilerini de etkileyebilir.
- Hem desendan servikal pleksus hem de tranvers servikal sinirler subkutan bir seyre sahiptir ve pleksus eksplore edilmeden önce bu düzeyde diseke edilmelidir. Aksesuar sinirin referans alınmasıyla temsil edilen anatomik noktalar doğru olur ama en yararlı işaret noktası göz ardı edilmiş olur: Sternokleidomastoid kası ve aksesuar siniri çaprazlayarak genellikle aurikular sinirin seyrinin 1-2 cm superiorunda Sternokleidomastoid kastan çıkan büyük auricular sinir. Ayrıca, aksesuar sinir çoğunlukla posterior üçgenin superior lenf nodlarında palpe edilebilir. Lenf nodu diseksiyonu esnasında aksesuar sinirin istemeden kolaylıkla yaralanmasının sebebi budur.[61]

Brakial pleksus eksplorasyonu

Brakial pleksus eksplorasyonu ve onarımı uzun süren konsantrasyon dönemleri gerektirir ve dik bir öğrenme eğrisine sahiptir. Brakial pleksus cerrahisi esnasında meydana gelen komplikasyonlar rootlet (kökçük) avulsiyonunun yanlış bir şekilde değerlendirilmesi, tam eksik eksplorasyon, nöral hasar, vasküler hasar, ortopedik hasar ve yara problemleridir.[96]

Rootlet avulsiyonunun spinal korddan teşhis edilmesi

Rootlet avulsiyonunun preoperatif ve intraoperatif tekniklerin kombinasyonu kullanılarak spinal korddan konfirme edilmesi, brakial pleksus onarımından sonraki sonuçların optimize edilmesi açısından hayati bir önem taşır.

Rootlet avulsiyonu etkilenen elemanların doğrudan primer onarımını imkânsız kılar ve bu sebepten dolayı proksimal bir input kaynağı için sinir transferlerinin yapılmasını gerektirir. Rootler avulsiyonunu değerlendirmek için tek bir tetkike güvenmek hatalıdır çünkü hiçbir tanı modalitesi yeterli sensitivite (hassasiyet) ve spesifisite (özgüllük) oranına sahip değildir.[6,126]

Rootler avulsiyonunun dolaylı kanıtlarını sunan psödomeningosellerin varlığını göstermek için preoperatif bilgisayarlı tomografi myelografiyi kullanabilir. Ancak bu yöntem, %10 yalancı negatif ve yalancı pozitif oranına sahiptir.[6,126] Alternatif olarak, servikal omurganın MRI taraması da kullanılabilir[13] ve görüntüleme rezolüsyonu spinal kökçüklerin kendilerini gösterecek kadar yüksek olmalıdır.

Elektrodiagnostik çalışmalar yaralanmadan 3-4 hafta sonra gerçekleştirildiklerinde paraliziye uğramış bir kasta elektromyografi esnasında hem birleşik bir kas aksiyon potansiyelini hem de parsiyel denervasyonu ortaya çıkarabilir ki bunlar, o kası innerve eden bütün spinal kasların spinal korddan avülse olmadığını gösterir. Her kasın, çok sayıda spinal sinirden gelen katkılara sahip olduğu ve dolayısıyla tek bir kası değerlendirmenin spesifik bir sinir kökünün avülsiyonunu güvenilir bir şekilde dışlanamayacağı akılda tutulmalıdır. EMG ile belgelenen paraspinal kas denervasyonu proksimal bir spinal sinir lezyonu ile birliktedir ama spinal korddan rootlet/kökçük avülsiyonu ile birlikte bulunması şart değildir. Rootler avülsiyonunun tek güvenilir preoperatif bulgusu hissiz olan bir dermatomdan gelen pozitif bir sensoriyel sinir aksiyon potansiyelidir.[85] Proksimal spinal sinir dallarını etkileyen durumlarda (örneğin frenik sinir felci, dorsal skapular sinir felci, Horner sendromu vb.) spinal rootler avülisyon olasılığı yüksektir. Proksimal rootler avülsiyonu meydana geldiğinde intraoperatif sinir kayıtları ayrıca, yüksek iletim hızlarındaki sensoriyel sinir aksiyon potansiyellerini de gösterir.[53] Bu yanıt, spinal kordla bağlantısı kesilmiş olmasına rağmen distal aksonlarının bütünlüğünü koruyan dorsal kök ganglionlarının nöronlarından gelir. Tam tersine, potansiyel olarak onarılabilecek postganglionik yaralanmayı gösteren bir yanıt bulunmamaktadır.[96]

Cerrahi esnasında spinal sinirler ilgili foraminalarının içine kadar iyi bir şekilde eksplore edilmelidir. Bu, spinal korddan avülse olanların değil ama foramende avülse olan spinal sinirlerin tanımlanmasına imkan verir. Bu diseksiyon yapılmazsa, sinir greftlemesi için potansiyel bir proksimal input

kaynağı tanımlanamayabilir. Foraminal diseksiyon sırasında transvers proseslerin anterior ve posterior tüberküllerinin çıkartılması gerekebilir ve sıklıkla venöz kanama eşlik ettiğinden zor olabilir. Foramende operasyon yaparken bir mikroskopla büyütme ve aydınlatma yararlı olabilir. Intra veya ekstraforaminal olsun laterale deplase olmuş bir dorsal kök ganglionu bir rootlet avülsiyonunun konfirme edilmesine yardımcı olur. Özet olarak, pleksus rekonstrüksiyonunu planlamadan önce spinal rootlet bütünlüğünün birden çok preoperatif ve intraoperatif değerlendirmeleri düşünülmelidir.[96]

Yetersiz diseksiyon

Brakial pleksusun şiddetli gerilme ve avülsiyon yaralanmaları için, hasara uğramış olan bütün elemanların tam bir diseksiyonu yapılır. Aslında, anatomik yönelimi belirlemek için hasara uğramamış olan komşu pleksus elemanlarının diseksiyonu da gereklidir; bu, refere alınacak normal bir yapı sağlar ve greftler için medial brakial ve antebrakial kutanöz sinirler gibi potansiyel sensoriyel sinirleri ortaya çıkartır.[96]

Brakial pleksusun aşırı skarlaşması diseksiyonu zorlaştırır. Ama diseksiyon yapılmazsa greft veya sinir transferleri için en uygun proksimal ve distal alıcılar tanımlanamaz. Brakial pleksusun daha önceden eksplore edildiği ama tam olarak diseke edilmediği ve cerrahın alıcı ya da donör elemanlar tanımlanamadığı için hiçbir şeyin onarılamadığını bildirdiği birçok vaka ile karşılaşıldığı ve bazı vakaların tekrar opere edildiği, brakial pleksusun tam bir diseksiyonundan sonra onarım iyileşme ile sonuçlandığı bildirilmiştir.[46,96]

Nörojenik torasik outlet sendromu bulunan hastalarda proksimal, alt brakial pleksusun anterior skalen kas çıkarılmasını içeren yeterli bir diseksiyonu önemlidir. Transaksiller yaklaşımda olduğu gibi bu yapılmadığında, C7'nin transvers proseslerinden birinci kostaya uzanan ve alt brakial pleksusu konstrikte edebilen fibroligamentöz bantlar gözden kaçabilir.[96,114]

Sinir yaralanması

Brakial pleksus eksplorasyonu esnasında frenik sinir özellikle tehlikeye açıktır. Anterior skalenden yüzeysel lokalizasyonda bulunan frenik sinir ile cerrahinin erken döneminde karşılaşılır. Frenik siniri, operasyonun geri kalan kısmında korumak amacıyla rutin olarak eksplore edilmesi önerilmiştir.[96]

Bu sinir, çoğunlukla eşlik eden damarlarla birlikte olacak şekilde anterior skalenden nazik bir şekilde mobilize edilmelidir. Prosedürün geri kalanı boyunca bu siniri izole eden damar sarmalı üzerinde aşırı retraksiyondan veya çekmeden titizlikle kaçınılmalıdır. Yüzeysel lokalizasyonlarından dolayı spinal aksesuar ve muskulokutanöz sinir kaza sonucu hasara uğrayabilir. Brakial pleksusun supraklavikular bir diseksiyonu esnasında insizyon yeterince kraniale uzanıyorsa spinal aksesuar siniri diseksiyonun geri kalanı boyunca korumak için bir sinir stimülatörüyle önleyici olarak bu sinir tanımlanmalıdır.[123]

İnfraklaviküler eksplorasyonlarda, eksplore edilecek en yüzeysel dal muskulokutanöz sinirdir ve bir otomatik retraktör kazara bu sinirin üzerine yerleştirilebilir. Bundan kaçınmak için, üst kol omuzla daha yüksekte değil aynı düzlemde pozisyonlandırılmalı ve pektoralis minörün derininde tanımlanacak ilk yapılar median ve muskulokutanöz sinirler olmalıdır.[96]

Daha önceden supraklaviküler bir yaklaşımla opere edilmiş olan proksimal, alt pleksus yaralanmaları için veya hem alt pleksusu hem de forameni tutan tümörler için posterior subskapular bir yaklaşım endike olabilir.[59] Bu yaklaşımdan sonra skapular kanatlanma meydana gelebilir. Bu komplikasyonun etiyolojisi nöral veya muskuloskeletal kökenli olabilir. Bu yaklaşım için skapulayı mobilize etmek amacıyla trapezius ve rhomboidlerin bir kısmının transekte edilmesi gerekebilir.

Kapatma esnasında bunların işaretlenmesine ve onarılmalarına rağmen malunion (kötü birleşme) veya atrofi meydana gelerek skapular kanatlanmaya sebep olabilir. Alternatif olarak, C5'in dorsal tarafından köken alan dorsal skapular sinir orta skaleni perfore eder ve hasara uğrayabildiği operasyon sahasının içinden levator scapulae kasının altından geçebilir. Bu sinir rhomboidleri innerve ettiği için kanatlanma meydana gelir.[96]

Posterior subskapular yaklaşım esnasında dorsal skapular sinir yaralanmasınınönlenmesine yardımcı olabilecek teknikler şunlardır:[96]

1) Rhomboidler mümkün olduğunca medialde transekte edilerek daha lateral lokalize olan dorsal skapular sinir korunmalıdır.

2) Levator scapulae skapular açıdan ayrılmadan önce, altta yatan dorsal skapular sinir tanımlanmalı ve korunmalıdır.

3) Skapulanın, levator scapulaenın veya diğer derin servikal kasların aşırı lateral retraksiyonundan kaçınılmalı veya bu retraksiyon dinamik bir şekilde (yani bir asistanın yardımıyla) gerçekleştirilmelidir.

Posterior subskapular bir yaklaşımdan sonra postoperatif omuz ağrısının veya skapular kanatlanmanın bir diğer nedeni de uzun bir torasik felci olabilir. C5, C6 ve çoğu zaman C7 spinal sinirlerinin posterior tarafından köken alan ve posteriorda brakial pleksusa uzanan uzun torasik sinir, yoğun skar dokusunun içine gömülecek olursa veya bir otomatik retraktörün sebep olduğu gerginliğin altına kazara yerleştirilecek olursa hasara uğrayabilir. Koruyucu tanımlama (mümkün olan durumlarda), orta ve posterior scalenein birinci kostadan ayrılmasında veya rezeke edilmesinde özen gösterilmesi ki uzun torasik sinir bu sinirlerin kısmen anterioruda ve içinde seyreder; derin ya da aşırı retraksiyondan kaçınmak bu sinirin hasar görmesini önlenmesine yardımcı olabilir.[96]

Brakial pleksusun anterior supraklaviküler eksplorasyonuyla, cilt insizyonu ve yüzeysel diseksiyon esnasında yüzeysel servikal pleksusun çok sayıda supraskapular dalları transekte edilebilir. Bu sinirlerin transekte edilmesi göğüste uyuşmaya ve karıncalanmaya sebep olarak can sıkabilir. Bu şikayet, komşu sensoriyel sinirlerin kapsanması sonucunda zaman içinde yavaş bir şekilde kaybolur. Mümkünse bu kutanöz dalların ve özellikle de klavikulanın lateral yarısının üzerinde seyreden dalların mobilize edilmesi bu dalların korunmasına izin verebilir.[96]

Vasküler yaralanma

Kazara bir vasküler yaralanmanın en sık görüldüğü bölge sternokleidomastoidin klavikula üzerindeki orijin noktasının altıdır. Bu nokta, anterior scalenein birinci kostaya tutunduğu ve subklavian arter ile veni ayırdığı yerin yakınındadır. Burada hemoraji meydana geldiği zaman hemoraji genellikle, C8 ve T1 sinir köklerini eksplore etmek için distal anterior scalene çıkarıldığı zaman başlar ve genellikle venöz kökenli olur. Büyük venöz yırtılmalar bipolar koagülasyon ile kontrol altına alınamayabilir ve sütür onarımı veya bir kas parçasıyla tıkaç uygulanması gerekebilir.[96] Torasik inlette subklavian arterin ciddi yaralanması, proksimal arteryal kontrolün sağlanabilmesi için acil vasküler veya göğüs cerrahisi konsültasyonunu ve muhtemelen torakotomiyi gerektirir. Arter yaralanmasının önlenmesi için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlardan en basiti diseksiyon esnasında, özellikle eksplorasyonun sınırlı olduğu alanlarda (örneğin torasik inlet yakınında) subklaviyan pulsasyonun sık sık digital (parmakla) palpasyonudur. Pulsasyonun palpasyonu, yoğun skar dokusu içinde sürdürülmesi genelde zor olan spatial (konumsall) oryantasyonu kolaylaştırır.[96]

Medial klavikulanın altında supraklavikuler bir perspektiften diseksiyon yapılırken, subklavian artere ve dallarına zarar vermekten kaçınmak için makaslar medial-lateral planda (yani subklavian artere paralel bir şekilde) açılmalıdır.

Alt trunkusun bölgesinde büyük miktarda skar oluşumu olan hastalarda, C8 ve T1 spinal sinirlerini diseke etmeden önce infraklaviküler eksplorasyonu tamamlamak genellikle zorunludur. Bu manevra birçok avantaj sağlar: medial kord proksimalde alt truncusa kadar izlenebilir, subklavian arterin ve venin distal kontrolü sağlanabilir ve en önemlisi bir asistan klavikulayı retrakte ederken cerrah supraklaviküler ve infraklaviküler perspektifler arasında dönüşüm yaparak vizüalizasyonu iyileştirebilir.

Daha önce vasküler onarım geçirmiş olan hastalar preoperatif anjiyografiye girmelidir. Bu, subklavian arterin ve venin açıklığını değerlendirir ve brakial pleksus eksplorasyonu esnasında tanımlanması ve onarılması gerekebilecek her türlü travmatik anevrizmaları veya stenoz bölgelerini belgelendirir.

Genelikle kateter anjiyografi yerine bilgisayarlı tomografik anjiyografikullanılmaktadır. Normal, distal nabızların bulunduğu durumlarda, daha önceden bilinen arter hasarı olmadan brakial pleksus eksplorasyonları geçirmiş olan hastalarda anjiyografi yapılması tavsiye edilmektedir. Brakial pleksus cerrahisi esnasında küçük venlerin çoğu ligate edilebilir. Bunun bir istisnası, brakial pleksusu tutan meme kanseri hastaları veya aksiller bölgede radyoterapi alan hastalardır. Bu hastalar brakial ödemin önlenmesi için bütün venler dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Ancak majör bir venin (örneğin subklavian, aksiller veya brakial venlerin) hasarı veya feda edilmesi bir hastada kol şişmesine ve iskemiye sebep olabilir ve mümkünse kaçınılmalıdır. Venöz kollaterallerin hızlı bir şekilde gelişmesi çoğu hastanın bu venöz oklüzyon formunu kalıcı sekel olmadan tolere edebilmesine yardımcı olur.[96]

Klavikulanın osteotomize edilmesi

Güncel bakım standardı olarak, brakial pleksus eksplorasyonu esnasında klavikulanın rutin bir şekilde osteotomize edilmemesi önerilmektedir. Çünkü vida-plak fiksasyonu uygulandığında bile can sıkıcı birleşmeme (nonunion) ve/veya kallus formasyonu meydana gelebilir. Brakial pleksusun hem supra hem de infra-klaviküler olarak eksplore edilmesiyle ve klavikulanın etrafına cerrahi sünger yerleştirilerek ve bir asistanın klavikulayı kranial veya kaudal olarak retrakte etmesiyle hemen hemen bütün patolojiler sağlam bir klavikulayla güvenli bir şekilde eksplore edilebilir. Bununla birlikte, klavikulanın altında ciddi ve kontrol altına alınması zor bir kanama olursa veya büyük tümörler içinpleksus divizyonlarının aşırı eksplorasyonu gerekirse klavikulanın osteotomize edilmesi konusunda tereddüt edilmemelidir.[96]

Yara problemleri

Brakial pleksus eksplorasyonundan sonra yara içinde veya plevral kavitede lenf, spinal sıvı veya kan toplanabilir. Sol supraklaviküler brakial pleksus üzerinde operasyon uygulandığı zaman torasik kanal ve çok sayıdaki küçük bağlantıları ya korunmalı ya da koagüle edilmelidir. Bunun ihmal edilmesi lenfosele veya şilotoraksa sebep olabilir. Şilotoraks için ek hospitalizasyon, lenf üretimini kısıtlayacak ilaç tedavisi, parenteral nutrisyon, göğüs tüpü takılması ve bazen alt toraksta endoskopik torasik kanal ligasyonu gerekebilir.[42,96]

Alt spinal sinirlerin ve trunkusun diseksiyonundan sonra veya sinir transferleri için kullanmak amacıyla interkostal sinirler diseke edilirken sık olmamakla birlikte pnömotoraks meydana gelebilir. Pnömotoraksa işaret eden hava kabarcıklarını görmek için, irrigasyon sıvısıyla dolu yarayla Valsalva manevrası uygulanabilir. Parietal plevradaki küçük yırtıklar sütürlerle primer olarak kapatılabilir ve bu küçük yırtıkların kendileri yara veya göğüs tüpü drenajı gerektirmezler. Sütürle kolay bir şekilde kapatılamayan küçük delikler için, pnömotoraksın veya hemotoraksın önlenmesi amacıyla uzun günler boyunca yaranın suction drenajı genellikle yeterli olur. Bununla birlikte, brakial pleksus hastalarına pnömotoraksın ekarte edilmesi için olduğu kadar frenik sinir yaralanmasına sekonder diyafram paralizisini tesbit etmek için postoperatif göğüs filmi çekilir. Nadir olmakla birlikte göğüste ciddi hava veya sıvı koleksiyonları meydana gelebilir ve pigtail (iki örgülü) kateter ya da göğüs tüpü takılmasını gerektirebilir.[96]

9. Brakial pleksus cerrahisinde teknik notlar

Sinir onarım teknikleri

Cerrahi hazırlık:

Periferik sinir cerrahisi planlanırken cerrahi sırasında yaşanabilecek tüm olası durumlara hazırlıklı bir ameliyathane ve tecrübeli bir cerrah olmalıdır. Cerrahi işlem sabır ve süre isteyeceğinden çoğu zaman genel anestezi tercih edilir ve intraoperatif elektrofizyolojik testlerin etkilenmemesi için kas gevşetici ajanlar kullanılmaz. Sinir tamirinde temel amaç, sağlıklı fibrilleri vaskülarizasyonu bozmadan uygun bir doğrultuda karşı karşıya getirmek, rejenere olan lifleri başarılı bir şekilde distal sinir uçlarıyla buluşturmaktır. Cerrahinin başarısı rejenerasyon miktarına ve hedef organın reinnervasyonuna bağlıdır. Rejenerasyonda ise iki önemli faktör vardır: Devamlılık ve uygun dizilim.[97]

Sinir onarımında kullanılan yöntemler eksternal ve internal nörolizis, nöroraf, greft veya tüp ile tamirdir.

Yaralanma bölgesi ekstansiyonda olacak şekilde hastaya pozisyon verilir ama operasyon sırasında fleksiyon pozisyonu da verilebilecek ve greft alınabilecek bir pozisyon ayarlanmalıdır. Tüm mikrocerrahi aletlerin eksiksiz olması, mümkünse iyi bir ameliyat mikroskobu ya da en azından loop kullanılması diseksiyon ve anastomozlar için şarttır.

Operasyon alanını kansız tutmak için ara ara turnike yapılabilir. Mikrocerrahi aletlerin ve sütürlerin sık temizlenmesi ve kansız kalmaları için kullanılacak heparinli sıvı hazırlanmalıdır.

Sinir hasarının tahmini sınırları, ayrıca distal ve proksimali belirlenip cilt insizyonu lezyonla birlikte distal ve proksimali ortaya konulacak şekilde yapılmalıdır.[97]

Nöroliz

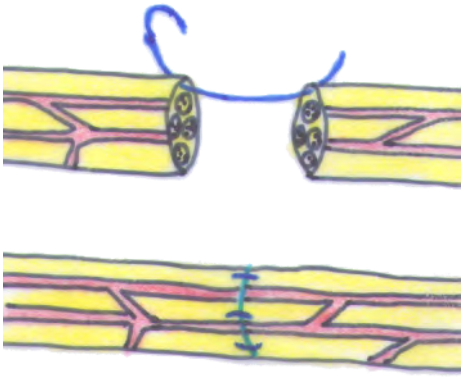
Siniri çevreleyen skar dokusunun serbestleştirilmesi veya kaldırılmasıdır.

Eksternal nörolizis: Sinir hasarının proksimal ve distali ortaya konacak şekilde mümkün olduğunca keskin diseksiyon yapılmalıdır. Sonrasında sinirin sağlam kısımlarından başlayıp sağlam kenar hatlarını takip edereklezyon bölgesinde çevre granülasyon dokularıyla yapışıklıklar ortadan kaldırılmalıdır. Epinöriyumun anatomik devamlılığı var ve intraoperatif sinir stimülasyon testinde iletim bloğu yoksa ameliyata son verilmelidir.[97]

İnternal nörolizis: Eksternal nörolizis sonrası lezyon yerinde epinöriumu deforme ve devamlılığı kaybolmuş izlenirse, sinir fibrotik bir tabakayla çevriliyse internal nörolizis yapılmalı ve mutlaka operasyon mikroskobu veya loop kullanılmalıdır. Fakat yapılacak cerrahi girişimin sinirin fonksiyon ve anatomisine zarar verebileceği, fibrozis oluşumunu artırabileceği, interfasiküler bağlantıları ve sinirin vaskülarizasyonunu bozabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda hastanın preop nörolojik durumu, elektrofizyolojik testleri ve intraoperatif stimülasyon testleri iyi değerlendirilmeli, kar zarar dengesi iyi hesaplanarak hareket edilmelidir. Sinirin sağlam kısımından lezyon bölgesine doğru araknoid bıçağı veya sivri ince bir bistüriyle epinöriyum longitudinal açılır, sonrasında mikrodisektor, jewelery forseps ve mikromakas yardımıyla fasiküller perinöriyumlarından ayrılıp serbestleştirilirler. Anatomik bütünlüğü ve fonksiyonel devamlılığı olan fasiküller bırakılır. Anatomik devamlılığı nöroma ile kesilen fasiküllere sinir iletim testleri yapılarak hasarlı olan kısım kesilir ve greftli ya da greftsiz interfasiküler anastomoz yapılabilir.[97]

Epinöral onarım: Epinoral tarnir, sinir tamir teknikleri içinde en çok bilinenidir.[79,97] Kesici maddelerle (cam, bıçak, jilet vs) oluşan temiz sinir kesilerinde, primer onarım yapılırken proksimal ve distalde sağlam kısımlar yeterince ortaya çıkacak şekilde diseke edilmeli ve anastomoz için hazırlanmalıdır. Sekonder ve geç onarımlarda anatomik devamlılığı kaybolmuş veya nöroma oluşmuş sinirlerde, sinirin proksimal ve distalinde sağlam kısımlar da olacak şekilde lezyon bölgesi ortaya konur ve sinirin normal sınırlarından başlayarak normal fasiküler yapıyı elde edinceye kadar nöroma ve fibrozis rezeksiyonu yapılır. Bu işlem keskin bir bistüriyle steril sert bir cisim, sıklıkla da bir tahta dil basacağı üzerinde yapılır.[97]

Normal fasiküler yapılar ortaya konduktan sonra epinöral uç-uca anastomoza başlanır. Bu aşamada iki önemli noktaya dikkat edilmelidir. Öncelikle rejenerasyonu teşvik etmesi ve rehberlik görevi için devamlılık, duysal liflerin duysal hedeflere, motor liflerin uygun motor hedeflere yönlenmesi için uygun dizilim gereklidir. Bunun için sinirin epinöriumundaki uzunlamasına seyreden vasküler yapılar gibi eksternal işaretlerin belirlenmesi ve bunların karşılıklı getirilmesi gerekir **(Şekil 7)**.



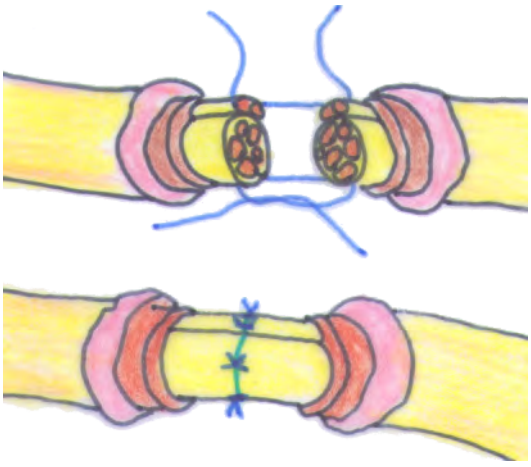
Şekil 7: Sinir hasarının epinöral onarımı

Diğer önemli noktaysa sinirde gerginliğe yol açmadan anastomoz yapılmalıdır. Eğer gerginlik oluşursa perinöral mikrosirkülasyon bozulup iskemiye, fibrozise ve uygun olmayan yararsız rejenerasyona neden olur. Onarımın ekstremite ekstansiyondayken yapılmasıdır. Sinir uçları biraraya gelmiyorsa, sinir uçları arasında 1-2 cm açıklık varsa, lezyon ekstremitenin fleksör yüzündeyse ekstremite hafif fleksiyona getirilerek anastomoz yapılabilir. Postop fleksiyon postürde alçı veya atele alınan ekstremite 4-6 hafta süresince her hafta minimal ekstansiyona getirilecek şekilde izlemde tutulur. Bu şekilde yapılan anastomozlarda sinirde aşırı gerginlik ve yetersiz rejenerasyon gelişebilir.[97]

Sinir uçları arasındaki açıklığı kapatmak için sinirin mobilizasyonu da yapılabilir. Sinirin mobilizasyonu ulnar sinirde olduğu gibi repozisyon şeklinde olabileceği gibi, sinirin uzun segment diseksiyonu şeklinde de yapılabilir. Diseksiyon sinir vaskülarizasyonunu bozmadan dikkatlice yapılmalıdır. Duysal dallar gerekirse kesilebilir. Bu şekilde bir sinir uzunluğunun %7'si kadar esnetilebilir. Daha fazla esnemesi sinirde gerginlik ve iskemiye neden olur. Sinirde üst veya alt eklem uzunluğunun %15'inden fazla defekt varsa uç-uca primer anastomoz mümkün olmaz ve sinir grefti kullanılmalıdır. Sinir uçları anastomoz için hazırlandıktan sonra sinir uçları epinoriumundan 8/0 ya da 10/0 monoftaman atravmatik emilmeyen sütürlerle önce 180 derece aralıkla sütürlenir ve sinir uçlarının dönmesi engellenir. Sonrasında önde ve arkada bu iki sütürün arasına sütürler konulur. Anastomozda gerilim yoksa iki uç tam karşılıklı gelecek şekilde ve fasiküller birbirinin üzerine binmeyecek şekilde en az sütürle onarım yapılmalıdır. Sütür sayısı sinir çapıyla orantılı değişir. Sütürler perinöriyuma girmemeli, fasiküller sütür hattından taşmamalıdır.[97]

Fasiküler onarım: Fasiküllerin tek tek veya gruplar halinde anastomozudur. Sinirin tamamının değil hasarlı fasikülün tamirine olanak sağlaması bir avantajdır. Epinöral anastomoza göre proksimal fasikülün kendi distal ucuna anastomozu için daha avantajlı bir yöntemdir ama fasiküllerin duysal veya motor lif taşıdığını tesbit etmek güçtür.[97]

İnternal nörolizis yapıldıktan sonra fasikül grupları veya fasiküller tek tek diseke edilip ayrılır, operasyon mikroskobuyla gözlemle ve sinir iletim testleri ile değerlendirilir. Fonksiyonel devamlılığı olanlar diseke edilip bırakılırken, fonksiyonel veya anatomik devamlılığı olmayanlar normal fasiküler yapı ortaya çıkana kadar lezyon rezeksiyonu yapılır. Proksimal ve distalde epinöral doku 5-10 mm çıkarılır, anastomoza mümkün olan en uzak ve zor alandan başlanır. Fasiküller perinoriumdan 10/0 monoflaman emilmeyen sütürlerle dikilir **(Şekil 8)**.



Şekil 8: Sinir hasarının fasiküler onarımı

Her sütürün fibrozis yapıp rejenerasyonu engelleyebileceği düşünülmeli ve mümkün olan en az sütürle onarım yapılmalıdır. Fasikül gruplarına 3-4, fasiküllere 1-2 sütür koymak yeterli olabilir. Perinoriyumu geçen sütürlerin endonöral içeriği fıtıklaştırarak aksonal büyümeyi engellediği akılda tutulmalıdır.

Anastomoz yapılırken duysal ve motor liflerlin karşılıklı gelmesine dikkat edilir. Sinirde gerginlik oluşmaması için gerekirse sinirin mobilizasyonu yapılmalıdır. Gerekirse epinorium diseksiyonu proksimal ve distale dogru genişletilerek fasikül uçları birkaç milimetre daha yaklaştırılabilir.[97]

Greftle onarım: Anatomik veya fonksiyonel devamlılığı olmayan sinirlerde, oluşan nöroma veya hasarlı sinir bölümü eksize edilip, proksimal ve distal sinir uçlarında sağlam fasiküller ortaya konduktan sonra, proksimal ve distal sinir ucu arasındaki açıklık sinir mobilizasyonu, transpozisyonu veya ekstremite fleksiyonuna rağmen gerginlik olmadan kapatılamıyorsa sinir greftleriyle anastomoz yapılır. Sinir uçları arasında 5 ile 7 cm'den fazla açıklık olduğunda sinir grefti kullanılmaktadır.[97,99]

Distal sinir ucu gibi bir süre sonra sinir greftinde Wallerian dejenerasyon olur, geriye aksonal rejenerasyon için gerekli bağ dokusu iskeleti kalır. Bunun için schwann hücreleri canlı kalmalı, yeterli damarlanma olmalıdır. Schwann hücreleri dejenere olsa bile geride kalan bazal lamina canlılığını sürdürebilir ve vaskülarizasyon yeterli seviyeye geldiğinde tekrar schwann hücresi oluşturabilir. Buna fibroblast büyüme faktörü ve nöral büyüme faktörlerinin desteği olur. Aksonal rejenerasyon için önemli maddeleri sağladığından schwann hücrelerinin varlığı rejenerasyon için çok önemlidir.[97]

Başlarda greft materyali proksimal ve distal sinir ucundan beslenir. Bir süre sonra ise çevre dokulardan diffüzyon yoluyla da beslenmeye başlar. Greftin uzunluğu cerrahi başarıyı etkiler: Uzun greftlerde orta kısımda revaskülarizasyon yetersiz olacağından santral nekroz gelişebilir. Greftin yaşaması için optimal kalınlık 5 mm'den küçük olmalıdır. Sinir grefti olarak genelde otojen greftler kullanılır. Sural sinir defekt onarımında standart kullanılan otojen greft olarak tercih edilmektedir. Sural sinir 3-6 fasikül içerir ve 30-40 cm greft elde edilebilir. Ayağın lateral yüzünde kalıcı his kaybı oluşacağından hasta ayrıntılı bilgilendirilmeli ve gerekirse lokal anestezik madde kullanılarak durum demonstre edilmeli ve hastadan ayrıntılı onam alınmalıdır.

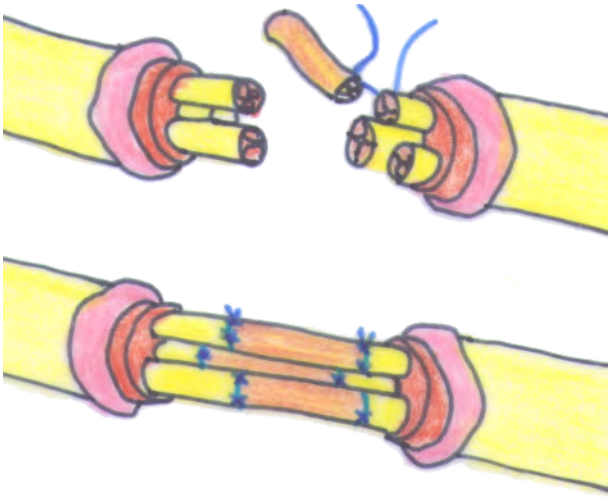
Otojen greft olarak önkolda lateral ve medial antebrakial kutanöz sinirler de kullanılabilir. Lateral antebrakial kutanöz sinirden 15-20 cm greft çıkarılabilir. Önkol lateralinde tenar bölgeye kadar uzanan duyu kaybı olabilir. Medial antebrakial kutanöz sinirden 10 cm kadar greft elde edilebilir ve önkolun medialinde duyu kaybı olur.[97]

Daha nadir olarak lateral femoral kutanoz sinir, posterior interosseoz sinir (dijital sinir defektlerinde) ve brakial pleksusun tamirinde auriküler sinir ile C4'ün duyusal dalları greft olarak kullanılabilir.

Uzun sinir defektlerinde ve/veya geniş cilt defekti varsa ya da greftleme alanı ciddi ve geniş skar dokularıyla kaplıysa vaskülarize sinir greftleri kullanılır. Sıklıkla ulnar ve sural sinir kaynaklı vasküler pedinküllü greftler kullanılır. Greftin vaskülarize olması, santral nekrozu önler, iskeminin ilk aşamasından kaçınılmış olur. Vaskülarize greft kullanılan anastomozlarda prognoz daha iyi bulunmuş ve sinir büyüme hızı maksimum 1.5 mm/gün olarak raporlanmıştır.[97,109]

Küçük çaplı sinir defektlerinin onarımı için otolog ven greftleri de kullanılabilir. Kolay alınabilir, istenilen boyuta uyum gösterir ve ciddi bir morbiditesinin olmaması nedeniyle avantajlıdır. Allogreft sinir greftleri sonrası schwann hücrelerinin canlılığını koruyabilmek için immünsupresyon tedavi gerektiğinden pratikte kullanımını kısıtlamaktadır.

Sinir uçları hazırlandıktan sonraanastomoz yapılacak fasikül grupları lokalizasyon ve büyüklüklerine göre belirlenip aralık ölçülür. Greft sayısı sinire göre değişiklik göstermesine karşın ulnar, median ve radial sinirler için ortalama 4-6 greft gerekmektedir. Her greftin uzunluğu ölçülen aralıktan %15-20 daha fazla olmalıdır[97] **(Şekil 9)**.



Şekil 9: Sinir hasarının greftle onarımı

Greftleme sırasında anastomoz gergin olmamalı, greft uçları karşılıklı gelmeli, fibriller anastomoz hattından dışarı taşmamalıdır.

Tüplerle sinir onarımı: Otojen sinir greftine altematif olarak biyolojik ya da sentetik tüpler de kullanılmaktadır. Ven greftleri, amniyon tüpleri, iskelet kas lifleri ve fasya kılıfları biyolojik tüp olarak kullanılır. En yaygın kullanılan ven greftleridir. Sadece duyusal ya da motor lifter içeren küçük sinirlerde, iki uç arasındaki açıklık 3 cm'den küçükse ven grefti kullanılabilir.[97]

Amniyon tüpleri yaygın olmamakla birlikte 1 cm'den küçük defektlerde kullanılabilir. Tüp kullanımında amaç, sinir rejenerasyonu için destekleyici lokal faktörlerin içeri geçmesine izin verirken, rejenerasyon için gerekli maddelerin dışarı çıkmasını önlenmesidir.[97]

Sinir tamirinde sentetik tüplerden en sık silikon tüpler tercih edilir. Silikon tüplerin içinde rejenerasyon için gerekli büyüme faktörleri ve sitokinlerin bulunması, proksimal ve distal uç arasında sinir rejenerasyonu için uygun bir boşluk oluşturup otogreftin fasiküler yapısına ve fibrozise baglı olumsuz etkenler olmaksızın nörotropik sürecin doğal rejenerasyona izin verdiğinden silikon tüpler tercih edilebilmektedir.[10] 3 cm'e kadar olan sinir defeklerinde silikon tüpler kullanılabilir.[97]

Sinir onarımında tüp kullanılırken önce proksimal ve distal sinir uçları hazırlanır, uçlarda torsiyon olmadan, fasiküllerin karşılıklol uyumu korunarak ve gerilmeye neden olmadan yaklaştırılır. Sonrasında proksimal ve distal uç tüpün içerisine yerleştirilir ve her uca 2-3 adet sütür koyularak uçlar tüpe sabitlenmiş olur. Tüple sinir tamirinde sütür tekniği biraz farklılık gösterir. İğne önce tüp ucunda dışarıdan içeriye doğru geçirilir, sonra sinir ucunda epinoriumdan açık uca doğru ya da epinöriumu

yalayarak sinir dışından çıkılır, en son olarak tüp açık ucundan girilip ilk sütürün geçtiği yerin yakınından tüp dışına çıkılıp bağlanır.[97]

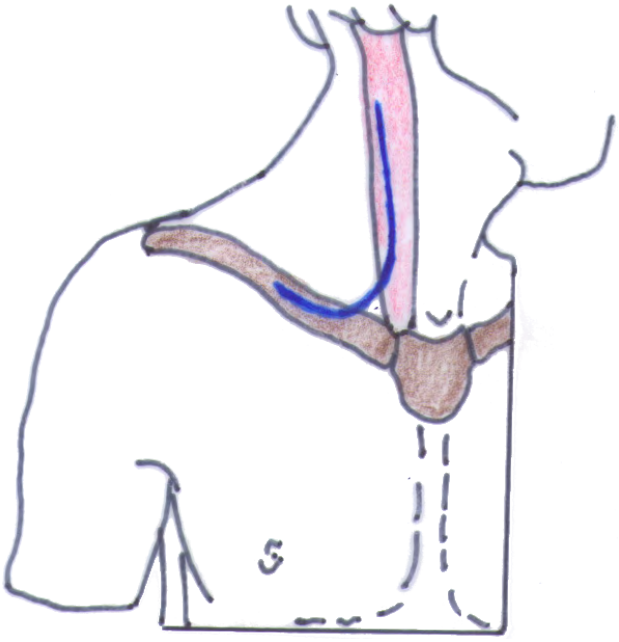
Sinir transferi (nörotizasyon): Spinal kordda sinir kökünün avulsiyonu olduğu vakalarda nörotizasyon tekniği kullanılmaktadır. Pleksus dışı motor ve duysal sinir aksonlarının pleksus sinirlerinin yeniden innervasyonunda kullanılmasıdır. Epinöral ya da fasiküler sütürleme veya greft ile tamirin mümkün olmadığı yaralanmalarda, sağlam bir sinir kesilir ve sinirin proksimal ucuyla hasarlı sinirin distal ucu arasında anastomoz yapılır. Anastomoz alıcı kasa en yakın yerden yapılmalı, mümkün olan en kısa sürede yapılmalı, uç-uca anastomoz tercih edilip greft kullanılmamalı, kesilecek sinir öncesinde uyartılarak sağlam olduğu gösterilmelidir. İyi sonuçlar hasta yaşı ile bağlantılıdır. Bu teknikte brakial pleksus yaralanmalarında muskulokutanöz sinirin nörotizasyonu için interkostal sinirler, aynı tarafın pleksus dalları, kontrlateral lateral pektoral sinir, aksesuar sinir, hipoglossal sinir, frenik sinir ve kontrlateral C7 kullanılabilir. En sık kullanılan spinal aksesuar sinir ve interkostal sinirlerdir.[97]

Diğer anastomoz yöntemleri: Sinir tamirinde ek olarak fibrin yaptırıcı ve lazer kaynağı kullanılmıştır. Fibrinle yapıştırma yönteminin sütür uygulamasına üstünlüğü gösterilememiştir.[81] Lazer tamiri skar dokusunu azaltığından önerilmektedir. Diğer avantajlan manuplasyon azalır ve su sızdırmaz tarzdaki epinöral tamir sağlar. Pratikte lazer tamirinin stabilize edilmesi için en azından bir sütür atılır. Sütürleme için tam olarak bir alternatif değildir ama uçlar arasında gerilmenin olmadığı durumlarda kullanılabilir.[40]

B. Brakial pleksusa anterıor supraklaviküler yaklaşım

Brakial pleksusa anterior supraklaviküler yaklaşımla pleksusun üst bileşenleri olan kökler, trunkuslar ve ek olarak divizyonların proksimal kısımları ortaya konabilir. Eğer infraklaviküler girişim de yapılacaksa cilt insizyonu klavikula 1/3 orta ve 1/3 distal kısımlarının kesiştiği noktadan deltopektoral oluktan aşağı aksillaya doğru uzatılmalıdır[64] **(Şekil 10)**.

Brakial pleksusa anterior supraklaviküler yaklaşım brakial pleksus elemanlarının travmatik yaralanmaları, tümörleri veya tuzak patolojileri olan hastalarda sıklıkla endike olmaktadır.[113]



Şekil 10: Brakial pleksusa anterior supraklaviküler yaklaşımda cilt insizyonu

Proksimal brakial pleksusu etkileyen lezyonlar için en sık kullanılan yaklaşım anterior supraklaviküler yaklaşımdır.[58]

Brakial pleksusta gerilme/kontüzyon, ateşli silah yaralanmaları ve laserasyonları içeren travmatik yaralanmalar genellikle eksplorasyon, sinir aksiyon potansiyeli kayıtları, greft veya sinir transferleri gerektirir. En sık karşılaşılan tümörler schwannomalar, nörofibromalar ve malign sinir kılıfı tümörleridir ancak sarkomlar da bazen görülebilirler. Brakial pleksus elemanlarının tuzak patolojileri, iyi seçilmiş olgularda cerrahi dekompresyondan fayda görebilen torasik outlet sendromuna yol açar.[113]

Cerrahi anatomi

Çeşitli anatomik işaret noktaları cerrah açısından özellikle önem taşır. Daha önceki bölümlerde anlatılan kısımlar bu bölümde ayrıntılandırılacaktır.

C5'ten T1'e kadar olan spinal sinirler foraminal düzeyde servikal transvers proçeslere tutunurlar ve spinal sinirin intraforaminal eksplorasyonu gerekliyse koagüle edilmesi gereken küçük arteryal ve venöz dallarla çevrelenmişlerdir. Vertebral arter C6'dan C2'ye kadar olan transvers foraminalardan geçer ve spinal sinirlerin hemen anteriorundadır. Uzun torasik sinir C5, C6 ve C7'nin ve bazen C4 ve C8'in dorsal tarafından köken alır ve genellikle C6'nın posterior tarafından geldiği ve orta skalen kastan oblik bir şekilde geçtiği saptanabilir. C5'in anterior yüzeyinden ya da daha sık olarak üst gövdesinden Subklavius kasını innerve eden küçük bir dal çıkar ve bu, daha proksimalde C3, C4 ve C5 spinal sinirlerinden köken alan, scalenus anticus kasının yüzeyi üzerinde oblik olarak medyale doğru uzanan ve monopolar elektrotla uyarılabilen frenik sinirle karıştırılmamalıdır.[113]

C5 ve C6 spinal sinirleri scalenus anticus kasının lateral kenarında birleşerek üst trunkusu (üst gövdeyi) oluştururken C7 spinal siniri scalenus anticus kasının medial kenarının posterioru boyunca spinal sinir ile trunkus arasında kesin bir demarkasyon olmadan orta trunkus şeklinde devam eder. C8 ve T1 spinal sinirleri scalenus anticus kasının posteriorunda alt trunkusu oluşturur ve orta ve posterior scalene kasların yüzeyi üzerinde uzanır. T1 spinal siniri genellikle servikal sempatik zincire (stellate gangliona) giden rami kommunikantesleri verir ve vertebral arterin köken aldığı noktanın posteriorunda plevral başlığa çok yakın bir konumda lokalize olur.[113]

Üst, orta ve alt trunkusların her biri infraklaviküler düzeyde lateral, medial ve posterior kordları oluşturmadan önce kendi aralarında ileri-geri akson alışverişi yapan anterior ve posterior bir divizyonu verir. Supraskapular sinir genellikle, anterior ve posterior diziyonlarına ayrılmadan hemen önce distal üst trunkusun lateral tarafından köken alır.[113]

Cerrahi seçenekler

Proksimal brakial pleksusun eksplorasyonu için anterior supraklaviküler ve posterior subskapular girişimler önerilmiştir. Anterior supraklaviküler girişimi üst pleksusun travmatik yaralanmaları, brakial pleksusun tümörleri veya tuzak patolojileri için sık kullanılan bir yaklaşımdır.[113] Posterior subskapular yaklaşım[12] çoğunlukla daha önceden anterior boyun operasyonları geçirmiş olan hastalara, morbid obez hastalara, özellikle alt pleksus elemanlarında paraspinal tümörleri ve özellikle omurga yakınında pleksus laserasyonları içeren travmatik yaralanmaları olan hastalarda tercih edilir. Posterior yaklaşımla eksplorasyon genellikle C7, C8, T1 spinal sinirleriyle ve alt ve orta trunkusla sınırlıdır ama faset eklem ile laminanın bir kısmının çıkarılmasıyla proksimal intraforaminal olarak ve spinal kanalın içine doğru genişletilebilir.[51,113]

Cerrahi teknik

Brakial pleksusa anterior supraklaviküler yaklaşım hasta genel anestezi altında ve süpin pozisyonunda yapılır.[113] Hasta, ameliyat masasının üzerinde etkilenen tarafına doğru yatırılır, ipsilateral omuz birkaç kat çarşafla elevasyona alınır ve kol hastanın olduğu tarafa doğru sadece hafif bir abduksiyonla kol tahtasına bağlanır.

Anterior boyun, toraks, omuz ve aksilla her zamanki gibi steril şekilde hazırlanır ve örtülür. Sural sinir greftlemesi bekleniyorsa bir veya her iki bacak traş edilmeli ve benzer şekilde hazırlanarak örtülmelidir.[113] Bu operasyonda paralitik ajanlar sinir aksiyon potansiyel kayıtlarını etkilemedikleri için kullanılabilir.

Travmatik yaralanmalar ve bazı tümöral patolojilerin cerrahisinde cilt insizyonu sternokleidomastoid kasının lateral kenarına parallel olarak ciltten, subkutan dokulardan ve platismadan geçer. İnfraklaviküler eksplorasyon düşünülüyorsa bu insizyon lateralde deltopektoral oluğu izleyecek şekilde, biceps kasının medial kenarı boyunca uzatılarak yapılabilir. İnfraklaviküler eksplorasyonun gerekli olmadığı torasik outlet sendromu olan hastalar gibi seçilmiş olgularda cilt insizyonu klavikulaya paralel ve klavikülanın ~2.5 cm üzerinde olabilir.[55,113]

Sinir transferleri bekleniyorsa, spinal aksesuar sinir tesbit edilerek mümkün olduğunca distalde diseke edilir. Tesbiti bazen zor olan bu sinir çoğu zaman sternokleidomastoid kasının lateral kenarının posteriorunda, kasın insersiyon ve orijin yeri arasındaki mesafenin üçte ikisinde veya sternokleidomastoid kası geçtiği yerde büyük auricular sinirin yaklaşık 2.5 cm sefalik tarafında bulunabilir. Spinal aksesuar kas tanımlanınca motor fonksiyonunun monopolar stimülasyonla teyit edilmesi zorunludur.[113]

Sternokleidomastoid kasın lateral klaviküler insersiyonunun tamamı değil ama bir kısmı kesilir ve scalenus anticusun yuvarlak anterior sınırı yağ yastığından palpe edilir. Bir sonraki anatomik işaret noktası, oblik olarak uzanan ve sternokleidomastoid kasının lateralinde tanımlanabilen omohyoid kastır. Omohyoid izole edilir, ligatürler arasında keskin bir şekilde transekte edilir ve sonra iki ucu sırasıyla mediyal ve lateral olarak retrakte edilir. Eksplore edilen yağ yastıkçığı daha sonra mediyalde sternokleidomastoid kasının lateral kenarından itibaren skalen kaslardan ve brakial pleksustan diseke edilir ve son olarak yağ kitlesi sütürlerle laterale retrakte edilir. Bu düzeyde supraklaviküler (transvers servikal) arter ve ven ile karşılaşılır ve bunlar ligate edilmeli ve keskin bir şekilde transekte edilmelidir. Eksternal jugular ven medyalde yeterince uzağa retrakte edilemezse proksimal ve distal bir düzeyde ligate edilir ve bir segmenti çıkartılır.[113]

Sonraki anatomik işaret noktası frenik sinirdir. Frenik siniri bulmanın tek yolu, anterior scalene yüzeyini sternokleidomastoid kasın altında nazikçe eksplore etmektir. Frenik sinir alternatif olarak, frenik sinire katkıda bulunan en kaudal spinal sinir olan C5 spinal sinirinin eksplorasyonundan sonra anterograd bir şekilde orijin noktasından itibaren de tanımlanabilir. Sinir oblik olarak laterale doğru uzanır ve monopolar elektrotla uyarılabilir. Sinire sıklıkla küçük bir arter eşlik eder ve bu arter sinirden nazik bir şekilde ayırılmalıdır. Kanamayla karşılaşılırsa diseksiyon tamamlanmalı ve sabit irrigasyon altında düşük bipolar koagülasyondan önce siniri termal hasardan korumak için sinir bir penröz dren üzerinde nazikçe retrakte edilmelidir.[113]

Eksplore edilen ilk pleksus elemanı C5 spinal siniridir. C5 spinal sinirin sefalik tarafından sıklıkla descendan servikal pleksus ile karşılaşılır ve C6 spinal siniri C5 inferomedialinde kolaylıkla tanımlanır ve C5 spinal sinirine katılarak üst trunkusu oluşturduğu kolaylıkla görülebilir. Spinal sinirlerin ve üst trunkusun çepeçevre diseksiyonunu penröz drenlerle nazik retraksiyon izler. Çoğunlukla C6'nın posterior tarafından köken alan ama sıklıkla C4, C5, C7 ve hatta C8 spinal sinirlerinden daha proksimal takviyeler alan uzun torasik siniri korumak için çaba sarf edilmelidir. Supraskapular sinir, anterior ve posterior divizyonlarına ayrılmadan hemen önce üst trunkusun lateral tarafından köken alır.[113]

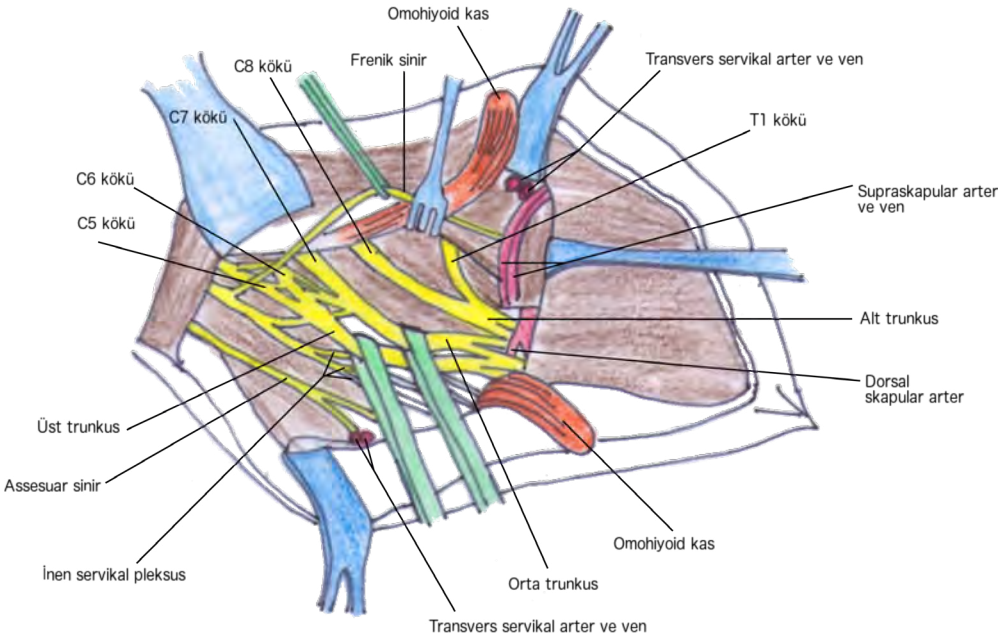
C7, C8, T1 spinal sinirler ile orta ve alt trunkusların eksplorasyonu gerekiyorsa genellikle scalenus anticusun bir kısmı eksize edilmelidir. Subklavian arter bu kasın posteriorunda ve çok yakınında uzanır ve bu sebepten dolayı korunmalıdır. Skalenin medial kenarı diseke edildikten ve buradaki küçük damarlar koagüle edildikten sonra kası truncuslardan ayırmak için kasın altından diseksiyon yapılmalıdır. Bir segmenti çıkarmadan önce kası hafifçe eleve etmek için kasın proksimal ve distal kısımlarının altına ağır sütürler konmalıdır. Kasın bir segmenti çıkartılırken bu derin alanda katastrofik kanamayı önlemek için subklavian arter ile kasın alt tarafı arasına ıslak bir tampon yerleştirilebilir. Daha sonra, bütün pleksus elemanları için nöroliz gerçekleştirilir ve penröz dren üzerinde retraksiyon yapılır.[113] **(Şekil 11)**.

Üst trunkusun posteriorunda ve orta trunkusun superiorunda trunkustan-divizyona kadar olan düzeyde dorsal skapular arter ve ven ile karşılaşılır ve bu yapılar ligate edilmeli ve kesin şekilde transekte edilmelidir. Benzer şekilde, supraskapular arter ve ven de klavikulanın posteriorunda ama subc-

lavius kasının insersiyon noktasının superiorunda uzanırlar. Bu damarlar tanımlanmalı ve ligasyonun, transeksiyonun mümkün olabilmesi için dik açılı hemostatlarla kranial olarak nazik bir şekilde retrakte edilmelidir. Bu aşama ve ayrıca büyük bir ven retraktörüyle anterior-inferior klaviküler mobilizasyon pleksusun klavikulanın altındaki bir kısmının diseksiyonuna imkan verir. Daha fazla distal eksplorasyon gerekirse brakial pleksusa infraklaviküler bir yaklaşım uygulanmalıdır. Klaviküler pleksusa daha iyi bir erişim için klavikulayı kraniale veya kaudale kaydırmak amacıyla klavikula çevresine ıslak tamponlar konabilir.[113]

Şiddetli gerilme yaralanması olan hastalarda bazı veya bütün pleksus elemanları ile her zaman olduğundan daha kaudalde karşılaşılabilir ve aşırı skar oluşumu sinirlerin ve damarların diseksiyonunu ve eksplorasyonunu oldukça zorlaştırabilir. Bu olgularda genellikle C5, C6 ve C7 spinal sinirlerinin foraminal seyirlerinin eksplorasyonu endikedir ve rongeurlarla veya yüksek hızlı drillerle transvers prosesin bir kısmının çıkartılması yararlı olabilir. Bu esnada vertebral artere korumaya dikkat edilmelidir. Küçük foraminal arteryal ve venöz dallardan minör kanama genellikle fibriler kollajen gibi hemostatik ajanlarla tamponlama yapılarak kontrol altına alınabilirken vertebral arter hasarından kaynaklanan şiddetli kanama kas veya damar rekonstrüksiyonuyla paketleme gerektirebilir. Gerekiyorsa vertebral arter endovasküler bir teknikle oklüde edilebilir.[113]

Pleksus elemanlarının eksplorasyonu yapıldıktan sonra intraoperatif sinir aksiyon potansiyel kayıtları yapılır.[88,113,118]



Şekil 11: Supraklaviküler yaklaşımda brakial pleksusun intraoperatif görünümü

Distal bir klinik ve elektromyografik fonksiyonu bulunmayan bir elemandan kaydedilen hızlı iletimli sinir aksiyon potansiyel bu düzeyde preganglionik ve dolayısıyla onarılamaz bir lezyonu gösterir. Daha küçük, daha yavaş bir iletim yanıtı rejenerasyonu gösterir ve bu durumda sadece bir nöroliz gerçekleştirilir. Lezyondan sürekli olarak bir iletim gelmiyorsa (düz trase) o zaman hasar ya postganglionik ve dolayısıyla doğrudan onarılabilirdir ya da pre- ve post-ganglioniktir ve dolayısıyla da doğrudan onarılabilir değildir. Her iki durumda da eğer stimülasyon yeri hasarın distalindeyse operatif somatosensoriyel çalışmalar düz traseler verecektir. Bazı otorler son yıllardaki uygulamalarında, bu şiddetli zorlanma yaralanmalarında etkilenen sinirlerin seri proksimal kesisini gerçekleştirmektedir. Fazla skar oluşumu olmayan bir fasiküler yapı ile karşılaşılırsa o düzey doğrudan onarılır; aksi taktirde o düzeydeki kaybı yerine koymak için sinir transferleri (nörotization) yapılır.[113]

Etkilenen pleksus elemanları kesilip traşlanırken cerrah sağlıklı görünen dokuyu arar. Biraz fasiküler yapı bulunursa ve doğrudan onarım bekleniyorsa, skarlı dokuyu rezeke ederek ve daha sonra toplanan graftlara 7-0 veya 8-0 prolen sütürlerle proksimalde ve distalde sütürlenecek olan "parmaklar" veya fasikül grupları yaratılarak greftleme için proksimal ve distal güdükler hazırlanır.

Kapama öncesinde bipolar koter kullanılarak titiz bir hemostaz sağlanır ve antibiyotik solüsyonuyla bol irrigasyon yapılır. Omohyoid kas 2-0 Vicryl sütürlerle tekrar yaklaştırılır ve yağ yastıkçığı mediyalde sternokleidomastoid kasına gevşek şekilde yeniden tutturulur. Subkutan dokular 3-0 emilebilen ve ardından 4-0 sürekli subkütiküler sütürle kapatılır. 48-72 saat süreyle yumuşak ve hafif kompresif pansuman uygulanır ve kol genellikle birkaç hafta askıda tutulur.[113]

Komplikasyonlar

Anterior supraklaviküler yaklaşımın intraoperatif komplikasyonları esas olarak nöral ve vasküler komplikasyonlardır.

Unilateral frenik sinir felci, sinir bütünlüğü sağlandığı zaman genellikle geçicidir. Brakial pleksus dağılımında yeni veya artan motor defisitin sebebi pleksus elemanlarının kötü yönetimi (gerilmelitraksiyon, monopolar veya bipolar koagülasyon vb.) veya özellikle şiddetli skar oluşumu bulunan hastalarda fonksiyonel elemanların istenmeden kazara transeksiyonudur.[113]

Vasküler komplikasyonlar dorsal skapular veya supraskapular arter veya ven gibi geçen damarlardan kanamayı ya da daha da şiddetlisi primer veya graft onarımı için bir damar cerrahının yardımını gerektirebilecek subklavian arter veya ven yaralanmasıdır.

Bir diğer olası komplikasyon da plevral hasara sekonder pnömotoraks veya pnömohemotorakstır. Bu durum operasyonda, operasyon alanı salinle doldurularak ve anestezi ekibinden valsalva manevrası yaptırması istenerek tanınabilir. Genellikle primer onarım gerçekleştirilebilir ama bazen pnömotoraksın drenajı için bir göğüs tüpünün takılması gerekebilir.[113]

Son söz:

Gerilme yaralanmaları hem en sık karşılaşılan hem de tedavi edilmesi en zor olan lezyonlardır. Brakial pleksus patolojisi olan hastaların çoğunda brakial pleksusa anterior supraklaviküler yaklaşım endikasyonu vardır. Cerrahi eksplorasyon en çok, anatomik şekil bozukluklarından ve yaygın skar oluşumundan dolayı zorlanma yaralanmaları olan vakalarda ve ateşli silah yaralanmaları olan bazı hastalarda endikedir.[113]

Nörolojik defisit travmatik olaydan sonraki birkaç ay içinde iyileşebilir ama genellikle yaralanmadan sonraki 3.ayda stabilize olup klinik ve elektromyografik olarak doğru bir şekilde değerlendirilebilir. Brakial pleksusun cerrahi onarımı için optimum zamanlama 3 ila 6 ay arasında değişir ama 1 yıla kadar yapılan onarımlardan fayda sağlanabilir. Sonuçlar C5 ve C6 için görece iyi iken C8 ve T1 gerilme yaralanmaları için çok kötüdür.[113]

Pleksusun keskin laserasyonu bütün travmatik yaralanmalar içinde en iyi sonuca sahiptir. Bunun için operasyon 72 saat içinde yapılmalı ve kesilen sinirlerin doğrudan yeniden biraraya getirme (reapproximation) gerçekleştirilmelidir. Künt kesiler en iyi biçimde, birkaç haftalık bir gecikmeden sonra onarılabilir. Tümöral patolojisi olan hastalarda lezyon genellikle tek parça halinde çıkarılabilir ve sonuç patolojik özelliklere olduğu kadar sistemik hastalıkların (örneğin von Recklinghausen hastalığı vb.) bulunup bulunmamasına da bağlıdır. Schwannomalar ve nörofibromalarda malign tümörlerden daha iyi sonuç söz konusudur. Nörojenik torasik outlet sendromu olan hastalarda eğer varsa ağrı ve motor defisit genellikle iyileşir.[27,46,113]

C. Brakial pleksusa infraklaviküler yaklaşım

Brakial pleksusa infraklaviküler yaklaşımla pleksusun alt bileşenleri olan trunkusların ön ve arka dallarının distal kısımları, kordlar ve periferik sinirlerin başlangıç kısımları ortaya konabilir.[64] İnfraklaviküler yaklaşım, brakial pleksusu klavikulanın distalinde etkileyen lezyonlar için kullanılırve brakial pleksusun travmatik yaralanmaları ve tümörlerinde sıklıkla endike olmaktadır.[46,112]

Brakial pleksusun gerilme, kontüzyon, ateşli silah yaralanması, laserasyonlar veya iyatrojenik hasar içeren travmatik yaralanmalar eksplorasyon, sinir aksiyon potansiyeli kayıtları ve greft ve/veya sinir transferlerini gerektirebilir.

İnfraklaviküler pleksusun iyatrojenik yaralanması nadirdir ve santral venöz kateterizasyon ya da brakial pleksus anestezi blokları esnasında bir veya daha fazla kordun ya da dalın delinmesini içerebilir. En sık karşılaşılan tümörler schwannomalar, nörofibromalar ve malign sinir kılıfı tümörleridir. Brakial pleksus elemanlarının bu düzeyde tuzak patolojileri nadirdir.[112]

Cerrahi anatomi

İnfraklaviküler pleksusun normal anatomisi gerilme yaralanmalarından veya geçirilmiş operasyonlarından sonra olduğu kadar büyük tümörlerle de şiddetli biçimde bozulabilir.[46,54,112] İnfraklaviküler düzeyde sıklıkla karşılaşılan pleksus elemanları üst ekstremitenin majör sinirlerinin kordları ve orijinleridir. Şiddetli gerilme yaralanmalarında pleksus elemanlarının bir kısmı ya da tümü aşağıya doğru itilebilir ve klavikülanın altında kord düzeyinde kesilme görülebilir.[112]

Üç kord (lateral, medial ve posterior) pektoralis minör düzeyinde aksiller artere göre olan konumları esas alınarak adlandırılır. Anatomik varyasyonlar sıktır ve tek tek elemanların kesin olarak tanımlaması ancak infraklaviküler pleksus eksplore edildikten sonra yapılmalıdır.

İlk eksplore edilen nöral eleman genelde lateral korddur. Lateral kord arterin üzerinde medialden laterale doğru uzanır. İki terminal dalı muskulokutanöz sinir ve median sinire katkıda bulunan sinirdir. Bunlardan ilki lateral kord ile muskulokutanöz sinirin birleşme yerinde coracobrachialis kasına dallar verir ve sonra biceps kasına doğru uzanır.[112]

Posterior kord aksiller arterin derininde bulunur. Torakodorsal sinir, posterior kordun dorsal tarafından köken alan görece küçük bir sinirdir ve posteriorda latissimus dorsi kasına uzanır. Torakodorsal sinir genellikle iki subscapularis dalına ayrılır (alt ve üst olmak üzere). İki terminal dalı şu şekildedir:[1] Aşağıya doğru inerek quadrilateral boşluğa, teres minör ve deltoid kaslara ulaşan aksiller sinir ve[2] inferiorda humeral oluğa doğru uzanan radial sinir.[112]

Triceps dalları genellikle posterior korddan köken aldığı orijin yerinin yakınında proksimal radial sinirden köken alır. Bu düzeyde ve/veya aksiller sinirden ya da torakodorsal daldan bir veya iki subscapularis dalı köken alabilir. Aksiller arterin profunda brachii dalları radial sinirin lateralinde ve aksiller sinirin medialinde uzanır ve bu iki dalın tanımlanması için kullanılabilir. Posterior kord ve aksiller sinir, çok yakında bulunmaları sebebiyle omuz ekleminin ve/veya proksimal humerus yaralanmasına karşı özellikle duyarlıdır.[112]

Medial kord aksiller venin lateralinde ve biraz inferiorunda bulunabilir. Medial korddan çıkan proksimal, lateral korddan çıkan lateral pektoral sinirlerle birleşerek pektoralis kaslarını innerve eden medial pektoral sinirleri içerir. Medial brakial ve antebrakial kutanöz sinirler, medial kord iki terminal dalına (ulnar sinir ve median sinire katkıda bulunan dallar) ayrılmadan hemen önce ulnar taraftan çıkar. Medial antebrakial ve ulnar sinirler brakial arterin medialinde kalır ve üst kola doğru iner. Median sinire katkıda bulunan dallar aksiller arteri, genellikle arterin yüzeyselinde kalacak şekilde medialden laterale doğru çaprazlar.[112]

Cerrahi teknik

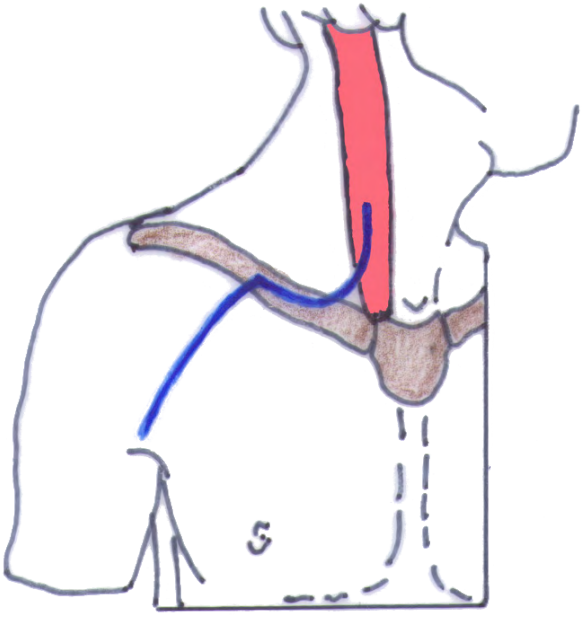
İnfraklaviküler yaklaşım tek başına veya brakial pleksusun supraklaviküler eksplorasyonunun bir uzantısı olarak uygulanabilir.[112]

Supin pozisyonunda bulunan hasta operasyon masasında etkilenen tarafa doğru çevrilir ve hastanın başı da hafifçe karşı tarafa çevrilir. İpsilateral omuz birkaç katlı çarşaf ile eleve edilir ve kol hafif bir abduksiyonla hastanın bulunduğu tarafa doğru yastıklı bir kol tahtası üzerine konur. Anterior boyun, toraks, omuz, aksilla ve proksimal kol her zamanki gibi steril bir şekilde hazırlanır ve örtülür. Sinir greftlemesi tahmin ediliyorsa bir veya her iki bacak benzer bir şekilde hazırlanır. Bu durumda baldırın lateral ve posterior kısımlarında iyi bir eksplorasyon sağlamak için sural sinirin alınacağı bacak, dizden bükülmeli ve kalçada medial rotasyon yaptırılmalıdır.[112]

İnfraklaviküler cilt insizyonu hafifçe eğridir ve deltopektoral oluğu ve daha sonra biceps kasının medial kenarını takip eder **(Şekil 12)**.

Deltoid ve pektoralis majör kaslarının arasındaki plan diseksiyon için kullanılabilir ya da alternatif olarak pektoralis majör kası liflerinin doğrultusunda yarılabilir. Sefalik ven bu düzeyde longitudinal olarak seyreder ve diseksiyon bu venin inferiorunda ve medialinde yapılacak olursa genellikle korunur. Eksplorasyon esnasında transvers dağılımda karşılaşılan damarlar ligate veya koagüle edilebilir ve keskin şekilde transekte edilebilir. Eksplorasyonu devam ettirmek için deltoid ile pektoralis majör kaslarının arasına bir Weitlaner retraktörü yerleştirilebilir.[112]

Karşılaşılan bir sonraki kas, transvers bir şekilde seyrederek korakoid prosese tutunan pektoralis minör kasıdır. Bu kas künt diseksiyonla izole edilebilir ve daha sonra düşük güçte elektrokoterle ya da keskin diseksiyon ve ardından bipolar koagülasyonlar transekte edilir. Ardından Weitlaner retraktörü pektoralis minörün ayrılan taraflarının üzerine konur ve aksillanın içeriğini eksplore etmek üzere açılır.



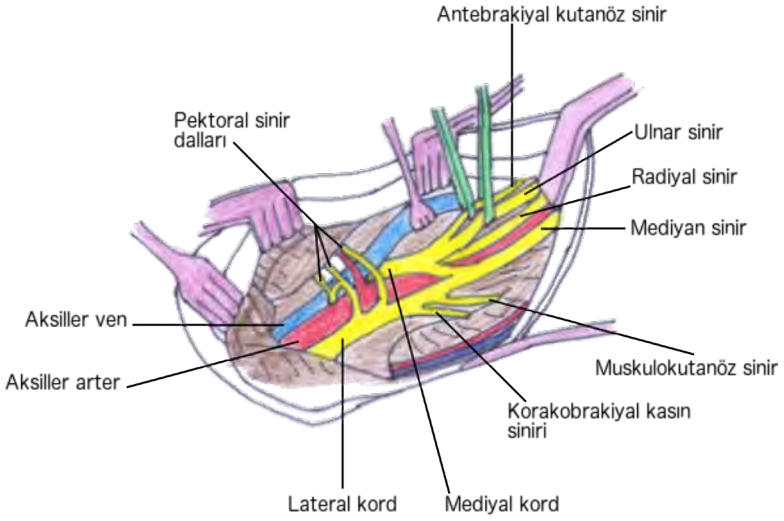
Şekil 12: Brakial pleksusa infraklaviküler yaklaşımda cilt insizyonu

Proksimal infraklaviküler boşluğun diseksiyonu genellikle ilk olarak lateral kordu ortaya çıkarır. Pleksusun her bir elemanı sirkümferensiyal (çepeçevre) bir şekilde dikkatlice diseke edilir ve daha kolay bir proksimal ve distal diseksiyona imkân sağlamak için bir penröz drenin üzerine nazikçe retrakte edilir. Daha sonra, distalde lateral kord takip edilerek muskulokutanöz sinirin kalkışı tanımlanır. Lateral korddan çıkış yeri oldukça değişken olabilir ve bazen de median sinirin oluşumundan sonra çıkabilir. Muskulokutanöz sinir lateral kord orijininin çok proksimalinde genellikle kendi seyrine hemen hemen dik bir açıyla ince bir korakobrakialis dalları demeti verir. Muskulokutanöz sinirin üst bicepsten diseke edilmesinin ve Weitlaner retraktörleri biceps/brakialis kasının karşısına yerleştirilmeden önce bir penröz drenin üzerinde laterale retrakte edilmesinin sebebi budur.[112]

Lateral kordun büyük terminal dalı, median sinire katkıda bulunan ve median siniri oluşturmak üzere kendisine karşıt medial kord ile birleşen daldır. Median sinir oluştuktan kısa bir mesafe sonra genellikle, izole ve transekte edilebilen transvers bir ven kendisini çaprazlar. Lateral pektoral veya biceps/brakialis damarları gibi küçük transvers arterlere benzer bir şekilde davranılabilir. Lateral kord ayrıca, iki terminal dalda bifurkasyondan önce medial taraftan çıkan bir veya birkaç pektoralis dallarına da katkıda bulunur.[112]

Eksplore ve mobilize edilecek bir sonraki eleman aksiller arterdir. Vasolooplarla veya bir ven retraktörüyle nazik arteryal retraksiyon posterior kordun altta yatan ve biraz lateral tarafını açığa çıkartır. Bu, torakodorsal sinirin ilk dalıdır ve korda doğru yaklaşık olarak dik bir açıyla uzanarak daha derindeki latissimus dorsi kasına ulaşır. Posterior kordun iki terminal dalı, mediale doğru uzanarak triseps kasına ulaşan radial sinirle ve humeral eklemin altından laterale doğru geçerek deltoid kasa ulaşan aksiller sinirle profunda brachii arterini her iki taraftan destekler.[112]

Eksplore edilecek en son eleman genellikle medial korddur. Bu kord proksimalde median sinire katkıda bulunan dalına kadar takip edilerek tanımlanabilir. Medial kord tanımlanınca diğer terminal dalı olan ulnar sinir brakial arterin medialinde ve biraz posteriorunda bulunabilir. Daha küçük olan proksimal dallar arasında transvers şekilde uzanarak kasa ulaşan medial pektoral dallar ve paralel ve medial bir şekilde uzanarak ulnar sinire ulaşan medial antebrachial kutanöz sinirler bulunur.[112] **(Şekil 13)**.



Şekil 13: İnfraklaviküler yaklaşımda brakial pleksusun intraoperatif görünümü

Her nöral elemanın nihai tanımlanması genelde ancak, pleksusun çoğu veya bütün elemanları eksplore edildikten sonra mümkün olabilir çünkü anatomik varyasyonlar oldukça sık görülür ve gerilme yaralanmalarında veya büyük tümörler normal anatomik ilişkileri sıklıkla bozabilmektedir.

Pleksus elemanlarının eksplorasyonu yapılınca intraoperatif sinir aksiyon potansiyeli kayıtları yapılır.[88,112,118]

Sinir transferleri ve/veya sinir greftlemesi endikasyonu varsa etkilenen pleksus elemanları kesilir ve geride sağlıklı görünen dokuya kadar traşlanır. Daha sonra greftleme için, skar dokusu rezeke edilerek ve toplanan greftlere 7-0 veya 8-0 Prolen sütürlerle proksimalden ve distalde sütüre edilen "parmaklar" ya da fasikül grupları oluşturularak proksimal ve distal güdükler hazırlanır.

Kapatmadan önce titiz bir hemostaz sağlanır ve bol antibiyotik irrigasyonu yapılır. Pektoralis minör kası her zaman değil ama bazen Vicryl sütürlerle yeniden yaklaştırılırken ayrılmış pektoralis majör lifleri her zaman tekrar yaklaştırılmalıdır. Subkutan dokular 3-0 rezorbe olabilen sütürlerle ve ardından 4-0 sürekli subkütiküler sütürle kapatılır. 48-72 saat boyunca yumuşak, hafif kompresif bir pansuman uygulanır ve kol genellikle birkaç hafta süreyle askıya alınır.[112]

Sonuçlar ve komplikasyonlar

İnfraklaviküler pleksusun primer intraoperatif komplikasyonları vasküler komplikasyonlardır.[112] Şiddetli gerilme yaralanmasında aksiller/brakial arter ve/veya ven skarlı pleksus elemanlarına çok yakın ve sıkı bir şekilde tutunmuşlardır, bu elemanlardan ayrılmaları çok zordur. Bu majör damarların yaralanmaları sık görülür ve genellikle bir damar cerrahının yardımını gerektirir. Elbette ki parsiyel hasara uğramış ve preoperatif olarak sağlam olan elemanlar için, özellikle geçirilmiş bir operasyon veya vasküler yaralanma söz konusuysa ve hasara uğramış olan elemanların ortaya çıkarılması için elemanların yerinin değiştirilmesi ya da diseksiyon gerektiği zaman bir risk söz konusudur.[112]

Son söz:

Brakial pleksus patolojisi olan hastaların çoğunda infraklaviküler yaklaşım endikedir. Gerilme yaralanmaları en sık karşılaşılan ve aynı zamanda tedavi edilmesi en zor olan lezyonlardır. Nörolojik defisitler travmatik olaydan sonraki ilk birkaç ay içinde iyileşebilir ama stabilize olurlar ve çoğunlukla hasardan sonraki 3.ayda klinik ve elektromyografik olarak değerlendirilebilirler. Brakial pleksusun cerrahi onarımı için en uygun zamanlama 3 ila 6 ay arasında değişir ama 1 yıla kadar da fayda sağlanabilir.[112]

Sonuçlar büyük kaslara impuls ileten elemanlar için (aksiller ve radial sinirlere giden posterior kord ve muskulokutanöz sinire giden lateral kord) görece iyidir ve küçük el kaslarını innerve eden ulnar sinire giden medial kord için suboptimaldir.[47]

Pleksusun keskin laserasyonları, özellikle operasyon 72 saat içinde uygulanmışsa ve kesiye uğrayan sinirler doğrudan tekrar-yaklaştırılmışsa künt transeksiyonlardan ve gerilme yaralanmalarındandaha iyi bir sonuca sahiptir.[48,49]

Cerrahi eksplorasyon, anatomik şekil bozukluklarından ve aşırı skar oluşumundan dolayı en zor gerilme yaralanması olan hastalarda olmaktadır. Bölgesel anatomik varyasyonların yeterli bir şekilde bilinmesi ve yüksek bir operatif deneyim zor olgularda yardımcı olmaktadır.[112]

D. Brakial pleksusa posterior subskapular yaklaşım

Nöral foramen ve çıkan köklerin ortaya konulması gereken oldukça proksimal lezyonlarda, daha önce cerrahi geçirmiş veya radyoterapi almış ve önden yaklaşımı imkânsız kılan aşırı skar dokusu olan olgularda brakial pleksusa posterior subskapular yaklaşım sıklıkla endike olmaktadır.[14,111]

Nöral tuzak patolojileri (nörojenik torasik outlet sendromu, özellikle büyük bir C7 transvers çıkıntısıyla ve büyük bir servikal kosta ile birlikte olduğunda) ve omurganın yakınındaki spinal sinirleri etkileyen paraspinal tümörleri veya laserasyon yaralanması bulunan hastalarda dabrakial pleksusa posterior subskapular yaklaşım sıklıkla endike olmaktadır. Bu yaklaşım ayrıca geçirilmiş anterior boyun operasyonları ve morbid obezitesi olan hastalarda da tercih edilir.[14,111]

Posterior subskapular yaklaşım ilk kez 19. yüzyılda Simon ve Estlander tarafından tüberkülozlu ve torasik ampiyemli hastalarda bir torakoplasti prosedürü olarak tanımlanmıştır. Bu yaklaşımın bir varyantı 1962 yılında Clagett[8] tarafından, torasik outlet sendromlu (TOS) bir hastada birinci kostanın rezeksiyonu için tanımlanmıştır. Nörojenik TOS'lu bir hastada brakial pleksusu eksplore etmek için bir göğüs cerrahı ile birlikte bu yaklaşımı ilk kez kullandıktan sonra bu prosedür popülarite kazanmıştır.[59,111]

Louisana Devlet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezinde yaklaşık 200 hastabu teknikle opereedilmiş ve iyi sonuçlar bildirilmiştir.[14,111]

Cerrahi endikasyonlar ve anatomi

Tuzak patolojileri, tümörler veya travmatik yaralanmalar gibi patolojik prosesler proksimal brakial pleksusu etkileyebilir ve posterior subskapular bir yaklaşımla tedavi edilebilir.[14,111]

Nöral tuzak patolojiler pleksusun alt elemanlarını etkiler (C8 ve T1 spinal sinirleri ve alt trunkus) ve bunun sonucunda ortaya çıkan bulgu topluluğu TOS olarak bilinir.[58,111]

Spinal sinirler kendi ilgili nöroforaminalarından çıkarlar ve birbirleriyle birleşerek anterior ve orta scalene kaslar arasında bulunan üst, orta ve alt trunkusları oluştururlar. Bu kaslar servikal vertebraların transversçıkıntılarının sırasıyla anterior ve posterior tüberküllerinden çıkarlar ve her ikisi de birinci kosta yüzeyine tutunur. Bu iki skalen kas ve birinci kosta, brakial pleksusun alt elemanlarının sıklıkla tuzağa yakalandığı bir yer olan skalenler arası üçgeni oluşturur. Subklaviyan arter interskalenik üçgende birinci kostanın çok yakınında alt trunkusa eşlikederken subklaviyan venler anterior skalen kasın önünde uzanır. Kasların birinci kostaya tutunan kısmı tendinöz yapıda olabilir ve pleksusun alt elemanları için bir mengene veya spiral şekilli merdiven işlevi görebilir. Bazen kemik anomalileri (hipertrofik C7 transvers prosesleri veya hipertrofik servikal kostalar) TOS ile birlikte bulunabilir[30] ve nöral kompresyonun gerçek sorumlusu olan yumuşak doku anomalileri, örneğin skalen kasın ya da Sibson fasiasının kalınlaşmış veya tendinöz medial kenarı için bir yapı iskelesi görevi görür.[15,111]

Posterior subskapular yaklaşım alt pleksus elemanlarına ve kemik anomalilerine doğrudan erişim sağlar ve dolayısıyla TOS dekompresyonu için kullanılabilir.[111,114]

Proksimal brakial pleksus elemanlarını tutan tümörler genellikle sinir kılıfından köken alırlar (schwannomalar, nörofibromalar ve malign sinir kılıfı tümörleri) ve bir dambıl (halter) şeklinde spinal kanalın içine yayılabilirler. Doku tanısı çoğunlukla anterior eksizyonel biyopsi ile konur. Anterior eksizyonel biyopsi daha sonra uygulanacak anterior supraklaviküler yaklaşımı son derece zorlaştırabilir. Posterior subskapular yaklaşım bu hastalarda brakial pleksusun skarsız dokulardan diseksiyonuna ve etkilenen tarafta fasetin ve laminanın çıkartılmasıyla spinal kanalda tam tümör eksplorasyonuna izin verir.[14,111]

Travmatik pleksusyaralanmalarıgenellikle bir veya daha fazla pleksus elemanının dağılım bölgesinde komple defisitlerle seyreder. Bu hastalarda aşırı skar oluşumundan ve spinal sinirlerin ve trunkusların proksimal tutulumundan dolayı cerrahi diseksiyon özellikle zordur. Erişkin hastalarda cerrahi amaç genellikle üst pleksus elemanlarının (üst trunkusa giden C5-C6 spinal sinirler, orta trunkusa giden C7 spinal sinir) onarımıdır. Pleksusun alt elemanları (C8-T1 spinal sinirler, alt trunkus), bazen infantlarda gerçekleştirilenler dışındaki sinir graftlemelerinden sonra nadiren iyileşir ve bu yüzden bu elemanlar için graft onarımı genellikle yapılmaz.[14,111]

Travma öyküsü bulunan hastalarda posterior subskapular yaklaşımın majör endikasyonu, omurgaya yakın spinal sinirleri etkileyen laserasyon (kesici alet) yaralanmalarını içerir.[111]

Cerrahi seçenekler

Proksimal brakial pleksusun eksplorasyonu için 2 yaklaşım uygundur: anterior supraklaviküler ve posterior subskapular. Anterior supraklaviküler yaklaşım beyin cerrahlarının çoğu tarafından kullanılır ve daha önce açıklanmıştır.[52,56,111]

Posterior subskapular yaklaşım,morbid obezite, büyük kemik anomalileri (servikal kostalar veya çok büyük C7 transvers prosesler), geçirilmiş anterior boyun operasyonları, paraspinal tümörler (özellikle alt pleksus elemanlarında) ve travmatik yaralanmalar (özellikle pleksusun omurgaya çok yakın laserasyonları) gibi"komplike" olgulara ayrılır:[14,111]

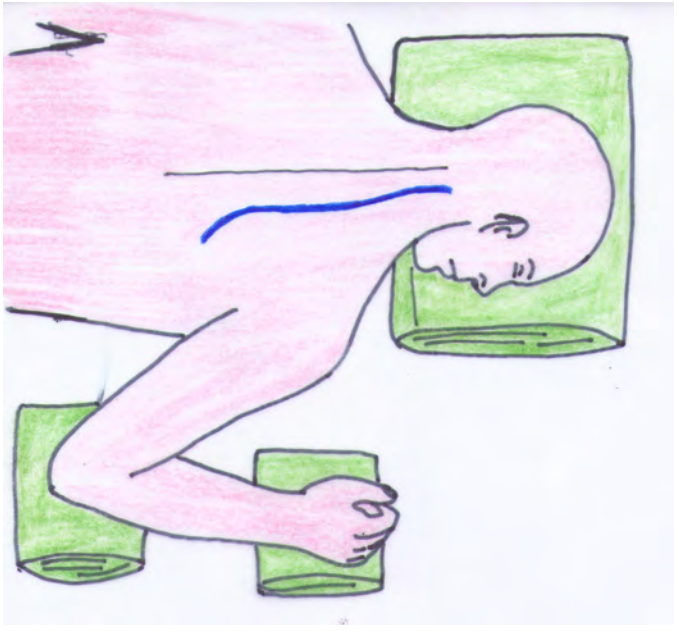
Supraklaviküler bölgede skar dokusu ve morbid obez hastalarda olduğu gibi artan bir derinlikte çalışmak inferior pleksus elemanlarının anterior bir yaklaşımla eksplorasyonunu son derece zorlaştırır. Bu olgularda posterior subscapular yaklaşım brakial pleksusun alt, daha medial elemanlarının yani C7, C8 ve T1 spinal sinirler ile alt ve orta truncusların optimum eksplorasyonuna izin verir. Bu yaklaşım beyin cerrahlarının çoğu için anterior yaklaşıma göre daha az tanıdıktır.[111]

Cerrahi teknik

Posterior subskapular yaklaşım hasta genel anestezi altında ve göğüs rulolarının üzerinde supin pozisyonunda yatarken ve bütün bası eklemlerinin yeterli bir şekilde yastıklanmasıyla gerçekleştirilir. Etkilenen taraftaki kol omuzda 90 derece abduksiyona, dirsek de fleksiyona alınır ve daha sonra operasyon esnasında hareket ettirilebilen yastıklı bir standın üzerine yerleştirilir[111] **(Şekil 14)**.

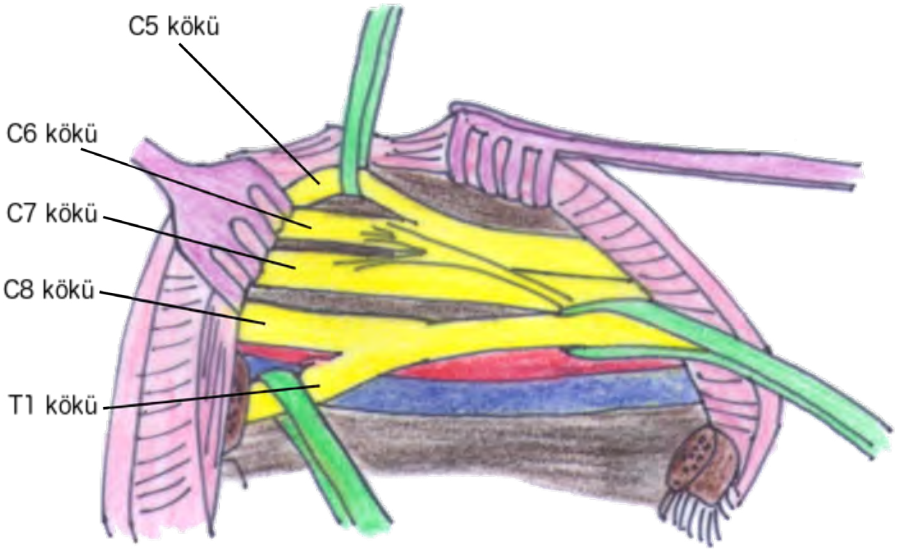
Etkilenen tarafta skapulanın intraoperatif abduksiyonu, operasyon masasının yükseltilmesiyle veya standın alçaltılmasıyla sağlanabilir. Posterior boyun, toraks ve omuzlar her zamanki gibi hazırlanır ve örtülür. Sinir aksiyon potansiyeli kayıtlarını etkilemedikleri için bu operasyonda paralitik ajanlar kullanılabilir.[111]

Cilt insizyonu hafifçe eğridir ve merkezi torasik spinöz prosesler ile skapulanın medial kenarı arasındadır. Aksesuar sinirin spinal dalını ve transvers servikal arterin ascendan dalını korumak önemlidir. Geçilecek ilk tabaka, cilt insizyonunun bütün uzunluğu boyunca büyük klemplerle künt bir şekilde ayrılacak ve daha sonra kaudalden-kraniale olacak bir şekilde keskin olarak kesilecek trapezius kasıdır. Kesilen kas daha sonra, sonraki yaklaştırma için çiftli 0-Vicryl sütürlerle işaretlenir. Benzer şekilde kesilecek bir sonraki tabakayı levator skapula, rhomboid minör ve rhomboid majör kasları oluşturur. Bunların hepsi skapulanın medial kenarına tutunur. Derin dorsal skapular siniri ve transvers servikal arterin ascendan dalını korumak için kas diseksiyonu skapula kenarının uzağında gerçekleştirilmelidir.[111]



Şekil 14: Brakial pleksusa posterior subskapular yaklaşımda cerrahi pozisyon ve cilt insizyonu

Daha sonra skapula, bir bıçağı skapulanın medial kenarı ve diğeri paraspinöz kasların karşısında olacak şekilde bir göğüs retraktörü kullanılarak abduksiyon ve eksternal rotasyon pozisyonuna retrakte edilir. Birinci kosta eksplore edilir ve rongeurlarla ekstraperiosteal olarak kostotransvers artikülasyondan kostoklaviküler ligamente kadar çıkarılır. Posterior ve orta scalene kasların çıkarılması brakial pleksusun 360 derecelik eksternal nöroliz ile serbestleştirilen ve penröz drenlerde retrakte edilen spinal sinirlerini ve truncuslarını açığa çıkarır[111] **(Şekil 15)**.



Şekil 15: Posterior subskapular yaklaşımda intraoperatif görünüm

Uzun torasik sinir C6'nın posterior tarafından çıktığı gibi ayrıca C5 ve C7'den ve bazen de C4 spinal sinirlerinden C6'ya dallandığı için bu siniri korumaya özen gösterilmelidir. Orta skalenin fasial kenarı, Sibson fasiası, skaleneus minimus, servikal kosta veya elonge C7 transvers prosesleri gibi yumuşak dokular tarafından potansiyel kompresyon oluşturma yerleri çıkarılır. Gerektiğinde, kerrison rongeurları veya yüksek hızlı bir drill kullanılarak faset eklemin ve laminanın bir kısmının çıkartılmasıyla spinal sinirler intraforaminal olarak ve spinal kanalın içine doğru takip edilir.[51,111]

Lezyondan intraoperatif sinir aksiyon potansiyeli kayıtları yapılabilir. Bazen, özellikle proksimal pleksustaki travmatik yaralanmalarda lezyonun tamamından hiç iletim alınamaz ve etkilenen sinirler kesilip normal fasiküler yapıya traşlanır. Pleksusun üst elemanları olan C5-C7 spinal sinirler, üst ve orta truncuslar için genellikle greft onarımı yapılır. Sinir güdüklerinin her biri, skarlı epineurium rezeke edilerek ve daha sonra toplanan greftlere 7-0 prolen sütürlerledikilen fasikül "parmakları" oluşturularak greftleme için hazırlanır.[111]

Posterior subskapular yaklaşım özellikle proksimal intraforaminal diseksiyon için yararlıdır çünkü vertebral arter çıkış yapan spinal sinirlerin anteriorunda ve medialinde uzanır ve parsiyel bir fasetektomi spinal sinir-spinal kord bileşkesini eksplore edebilir. Dahası, alt spinal sinirler daha yüzeyseldir ve birinci kostanın çıkarılmasından hemen sonra görülürler ve dolayısıyla bu elemanların lezyonları posterior subskapular bir yaklaşımla tedavi edilebilir.

Kapama öncesinde bipolar koter kullanılarak titiz bir hemostaz sağlanır ve bir antibiyotik solüsyonuyla bol irrigasyon yapılır. Postoperatif olarak kanat skapulayı minimize etmek için kas tabakaları aralıklı 0-Vicryl sütürlerle anatomik katlara uygun şekilde kapatılır. Plevral yırtıklar, operasyon sahası salinle doldurularak ve anesteziyologdan bir Valsalva manevrası yaptırması istenerek intraoperatif dönemde tanınabilir. Genellikle primer onarım sağlanabilir ama bazen pnömotoraks drenajı için göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekebilir.[111]

Cilt, 3-0 rezotbable sütürlerle ve ardından 4-0 sürekli subkütiküler sütürle kapatılır. 48-72 saat süreyle yumuşak kompresif bir pansuman uygulanır.

Son söz:

Cerrahi sonuçlar esas olarak preoperatif fonksiyona ve yaralanma mekanizmasına bağlıdır.[14,111] Tuzak nöropatisi bulunan hastalarda genellikle motor fonksiyonda bir iyileşme ve ağrıda azalma veya geçme görülür. Tümöral patolojisi olan hastalarda lokal kontrol sağlanabilir ve ağrı iyileşebilir. Pleksusun travmatik yaralanmaları genellikle graftlama gerektirir ve kısa graftları ve üst truncus lezyonları olan hastalarda sonuç daha iyidir.

Kanat skapula posterior subskapular yaklaşımın bilinen bir komplikasyonudur. Rhomboid, levator skapula ve trapezius kaslarının kesildikleri anda kalın çiftli sütürlerle işaretlenmesiyle ve böylece anatomik katlarda sağlama bir kapamaya imkân yaratılmasıyla bu komplikasyon genellikle önlenebilir. Ayrıca, skapulanın torakotomi retraktörüyle lateral retraksiyonu çok aşırı olmamalıdır.[111]

Brakial pleksusa posterior subskapular yaklaşım geçirilmiş anterior boyun operasyonları, morbid obezitesi, özellikle alt spinal sinirleri tutan paraspinal tümörleri ve özellikle omurgaya yakın laserasyonların eşlik ettiğitravmatik pleksus yaralanması olan hastalarda endikedir. Posterior subscapular yaklaşım bu hastalarda C7, C8 ve T1 spinal sinirleri ile alt ve orta trunkusların optimum eksplorasyonuna izin verir. Böyle bir cerrahi girişim motor fonksiyonu olduğu kadar ağrıyı da iyileştirebilir.[111]

KAYNAKLAR

1. Alnot JY. Traumatic paralysis of the brachial plexus: preoperative problems and therapeutic indications. In: Terzis JK, editor. Microreconstruction of nerve injuries, p 325-346. Philadelphia: WB Saunders;1987.
2. Barbier O, Molgham J, Delaese D, Vande Berg B, Rombouts JJ: Injury to the brachial plexus by a fragment of the bone after fracture of the clavicle. J Bone Joint Surg 79B:p 534-6. 1997.
3. Bollini, C.A., Wikinski, J.A. Anatomical review of the brachial plexus. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 10, p 69-78.2006.
4. Bozkurt G, Benli K. Brakial Pleksus Yaralanmaları ve Cerrahi Tedavisi. Temel Nöroşirürji.Editörler: Korfalı E, Zileli M. Cilt 2. Bölüm 131. Sayfa:1791-1806. Türk Nöroşirürji Yayınları. Ankara. 2010.
5. Büyükkiraz M: Plexus brachialis yapısı, varyasyonları ve cerrahi önemi.Haydarpaşa Numune EAH Nöroşirürji Kliniği.Uzmanlık tezi.İstanbul. 2005.
6. Carvalho GA, Nikkhah G, Matthies C, Penkert G, Sammi M. Diagnosis of root avulsions in traumatic brachial plexus injuries: value of computerized tomography myelography and magnetic resonance imaging. J Neurosurg;86:69-76. 1997.
7. Chitwood RW, Shepard AD, Shetty PC, Burke MW, Reddy DJ, NypaverTJ, ErnestCB. Surgical complications of transaxillary arteriography: a case controlled study. J Vasc Surg; 23:844-850.1996.
8. Clagett OT: Research and prosearch. J Thorac Cardiovasc Surg 44:153-166.1962.
9. Clark, L. P., Taylor, A. S., and Prout, T. P. Study on brachial birth palsy. Am. J. Med. Sci. 130: 670.1905.
10. Çolak A. Periferik Sinir Travmasinda Cerrahi Teknik. Demircan N, Zileli M. (Editörler) Periferik Sinir Cerrahisi. 1.Baskı. Sayfa: 129-136.Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. Ankara. 2008.
11. Demir N: Brakial Pleksus Gelişimi. Doğumsal brakial pleksus lezyonu.4.Nörofizyoloji sempozyumu. Editör: Prof. Dr. Hilmi Uysal. Sayfa:21-24. Palme Yayınevi. Antalya. 2010.
12. Doibussion AS, Kline DG: Indications for peripheral nerve and brachial plexus surgery. Neurol Clin 10: 935-51, 1992.
13. Doi K, Otsuka K, Okamoto Y, Fujii H, Hattori Y, Baliarsing AS: Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: Magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography. J Neurosurg 96:277-284, 2002.
14. Dubuisson AS, Kline DG, Weinshel SS: Posterior subscapular approach to the brachial plexus: Report of 102 patients. J Neurosurg 79:319-330, 1993
15. Dubuisson AS: The thoracic outlet syndrome. Nerve Center 4:6-12, 1999
16. Duchenne GB. 3rd ed. Paris: Bailliere. De l'Electrisation Localisee et de son Application a la Pathologie et a la Therapeutique. 1872.
17. Dumitru D, Zwarts MJ. Brachial plexopathies and proximal mononeuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ, editors. Electrodiagnostic medicine, 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus. p 777-836. 2002.
18. England JD, Sumner AJ. Neuralgic amyotrophy: an increasingly diverse entity. Muscle Nerve. 10:60-68. 1987.
19. England JD. The variations of neuralgic amyotrophy. Muscle Nerve. 22:435-436. 1999.
20. Erb WH. Ueber eine eigenthumliche localisation von lahmungen in plexus brachialis. Verh Dtsch Natur Med. 2:130.1874.
21. Ferrante MA, Wilbourn AJ. Plexopathies. In: Levin KH, Luders HO, editors. Comprehensive clinical neurophysiology. Philadelphia: WB Saunders. p 201-214. 2000.
22. Ferrante MA, Wilbourn AJ. The utility of various sensory nerve conduction responses in assessing brachial plexopathies. Muscle Nerve.18:879-889. 1995.
23. Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes, and consequences. Muscle & Nerve, 30 (5), 547-568. 2004.
24. Filler A. Imaging of peripheral nerve. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, editors. Neuromuscular disorders in clinical practice. Boston: Butterworth Heinemann.p 266-282. 2002.
25. Flaubert AC. Memoire sur plusiers cas de luxations dans les efforts pour la reduction ont ete suivis d'accidents graves. Repertoir Generale d'Anatomie et de Physiologie Pathologique. 3: 55.1827.
26. Fuller GN, Dick JPR, Colquhoun IR. Brachial plexus compression by hematoma following jugular puncture. Neurology. 44:775-776. 1994.
27. Ganju A, Roosen N, Kline DG, Tiel RL: Outcomes in a consecutive series of 111 surgically treated plexal tumors: A review of the experience at the Louisiana State University Health Sciences Center. J Neurosurg 95:51-60. 2001.
28. Geutjens G, Gilbert A, Helsen K. Obstetric brachial plexus palsy associated with breech delivery: a different pattern of injury. J Bone Joint Surg [Br]. 78:303-306.1996.
29. Gilbert A. Long-term evaluation of brachial plexus surgery in obstetrical palsy. Hand Clin. Nov;11(4):583-94. 1995.

30. Gilliatt RW, Le Quesne PM, Logue V, Sumner AJ: Wasting of the hand associated with a cervical rib or band. J Neurol Neurosurg Psychiatry 33:615-624.1970.
31. Gilliatt RW. Thoracic outlet syndromes. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. Peripheral neuropathy, 2nd ed. Philadelphia: Saunders. p 1409-1424. 1984.
32. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC Jr. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. Neurology. 44: 2020-2027.1994.
33. Grant JC: A Method of Anatomy: Descriptive and Deductive. Baltimore, Williams & Wilkins, ed 2.1940.
34. H. J. Seddon. A Classification of Nerve Injuries.Br Med J. Aug 29; 2(4260): 237-239.1942.
35. Harkin JC, Reed RJ. Tumors of the peripheral nervous system. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 174 p. 1969.
36. Harris W, Low VW. On the importance of accurate muscular analysis in lesions of the brachial plexus and the treatment of Erb's palsy and infantile paralysis of the upper extremity by cross-union of nerve roots. Br Med J. 2:1035. 1903.
37. Hentz VR, Narakas AO. The results of microneurosurgical reconstruction in complete brachial plexus palsy. Orthop Clin North Am. 19:107-114. 1988.
38. Hentz VR. Brachial plexus injuries. In: Omer GE Jr, Spinner M, Van Beek AL, editors. Management of peripheral nerve problems, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. p 445- 453.1998.
39. Hepper NGG, Herskovic T, Witten DM, Mulder DW, Woolner LB. Thoracic inlet tumors. Ann Intern Med.64: 979-989.1966.
40. İmer M. Travmatik Periferik Sinir Yaralanmaları. Editörler:Aksoy K, Palaoglu S, Pamir N, Tuncer R. Temel Nöroşirürji. 1.Baskı.Sayfa:1251-1261. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. Ankara. 2005.
41. İş M, Zileli M. Torasik çıkış sendromu. Temel Nöroşirürji.Editörler: Korfalı E, Zileli M.Cilt 2. Bölüm:132. Sayfa:1807-1817. Türk Nöroşirürji Yayınları. Ankara. 2010.
42. Kanzaki M, Sasano S, Murasugi M, Oyama K, Kuwata H, Onuki T: Early endoscopic treatment of chylothorax develops after surgical treatment of lung cancer patients. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 51:506-510.2003.
43. Kawai H., Kawabata H. Brachial Plexus Palsy. USA: World Scientific. 2000.
44. Kayalı, H: İnsan Embriyolojisi. 2. baskı.Sayfa: 254-7. Beta Yayınevi. İstanbul. 1984.
45. Kerr AT: The brachial plexus of nerves in man, the variations in its formation and branches. Am J Anat 23; 285-392. 1918.
46. Kim DH, Cho YJ, Tiel RL, Kline DG: Outcomes of surgery in 1019 brachial plexus lesions treated at Louisiana State University Health Sciences Center. J Neurosurg 98:1005-1016. 2003.
47. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Kline DG: Infraclavicular brachial plexus stretch injury. Neurosurg Focus 16:E4. 2004.
48. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Kline DG: Lacerations to the brachial plexus: Surgical techniques and outcomes. J Reconstr Microsurg 21:435-440. 2005.
49. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Kline DG: Penetrating injuries due to gunshot wounds involving the brachial plexus. Neurosurg Focus 16:E3. 2004.
50. Kirsh MM, Magee KR, Gago O, Kahn DR, Sloan H. Brachial plexus injury following median sternotomy incision. Ann Thorac Surg.11:315-319. 1971.
51. Kline DG, Donner TR, Happel LT, Smith B, Richter HP: Intraforaminal repair of plexus spinal nerves by a posterior approach: An experimental study. J Neurosurg. 76:459-470. 1992.
52. Kline DG, Hackett E, Happel LT: Surgery for the lesions of the brachial plexus. Arch Neurol. 43:170-181. 1986.
53. Kline DG, Happel LT: Penfield Lecture. A quarter century's experience with intraoperative nerve action potential recording. CanJNeurolSci. 20:3-10.1993.
54. Kline DG, Hudson AR, Kim DH: Infraclavicular Plexus, in Atlas of Peripheral Nerve Surgery. pp 19-29. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 2001.
55. Kline DG, Hudson AR, Kim DH: Supraclavicular plexus, in Atlas of Peripheral Nerve Surgery. pp 1-15. Philadelphia, WB Saunders Company. 2001.
56. Kline DG, Hudson AR, Kim DH: Thoracic outlet syndrome dissection, in Atlas of Peripheral Nerve Surgery.pp 51-55. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 2001.
57. Kline DG, Hudson AR. Nerve injuries. p 611. Philadelphia: WB Saunders. 1995.
58. Kline DG, Hudson AR: Thoracic outlet syndrome, in Nerve Injuries. pp 473-493. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1995.
59. Kline DG, Kott J, Barnes G, Bryant L: Exploration of selected brachial plexus lesions by the posterior subscapular approach. J Neurosurg 49:872-880.1978.
60. Kline DG,Hudson AR:Nerve Injuries. pp 473-493. Philadelphia,WBSaundersCompany, 1995.
61. Kline DG. Anatomic landmarks for nerves of the neck: a vade mecum for neurosurgeons. Neurosurgery. Apr;56(2 Suppl):256-60; comments 260. 2005.
62. Kline DG. Civilian gunshot wounds to the brachial plexus. J Neurosurg. 70:166-174. 1989.
63. Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. Neurology. 31:45-50.1981.
64. Kutlay M. Brakial Pleksus Yaralanmaları ve Tedavisi. Editörler: Demircan N, Zileli M. Periferik Sinir Cerrahisi. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. Ankara. 2008.
65. Langman's Medical Embriology.Türkçe Çeviri editörü: Başaklar C. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara. 2005.
66. Layzer RB. Neuromuscular manifestations of systemic disease. Philadelphia: FA Davis. 434 p.1985.
67. Leblebicioğlu G. Brakial Pleksus Yaralanmaları. Türk Nöroşirürji Dergisi. 15, 227-249. 2005.
68. Lederman RJ, Breuer AC, Hanson MR, Furlan AJ, Loop FD, Cosgrove DM, Estafanous FG, Greenstreet RL. Peripheral nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. Ann Neurol.12:297-301.1982.
69. Leffert RD, Seddon HJ. Infraclavicular brachial plexus injuries. J Bone Joint Surg. 47B:9-23. 1965.
70. Leffert RD. Brachial plexus injuries. New York: Churchill Livingstone. 243 p.1985.
71. Leibel SA, Sheline GE. Tolerance of the central and peripheral nervous system to therapeutic irradiation. Adv Rad Biol 12:257-288.1987.
72. Lin J, Martel W. Cross-sectional imaging of peripheral nerve sheath tumors: characteristic signs on CT, MR imaging, and sonography. AJR Am J Roentgenol.176:75-82. 2001.
73. Lusk M, Kline D, Garcia A: Tumors of the brachial plexus. Neurosurgery. 21: 439-52.1987.
74. Maravilla KR, Bowen BC. Imaging of the peripheral nervous system:evaluation of peripheral neuropathy and plexopathy. AJNR.19:1011-1023.1998.

75. Merle M, Borrelyl J, Wilson SW. Thoracic outlet syndrome. In: Tubiana R, Gilbert A, editors. Tendon, nerve and other disorders, 1st ed. London: Taylor & Francis. p.333-52.2005.
76. Meyer R. Treatment of obstetrical palsy. In: Omer GE Jr, Spinner M, Van Beek AL, editors. Management of peripheral nerve problems, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. p 454-458.1998.
77. Millesi H. Brachial plexus injury in adults: operative repair. In: Gelberman RH, editor. Operative nerve repair and reconstruction, Vol 2. Philadelphia: Lippincott. p 1285- 1301.1991.
78. Millesi H: Trauma involving the brachial plexus, in Order GE Jr, Spinner M, Van Beek AL (eds): Management of Peripheral nerve Problems. Philedelphia: Second edition, Part VII, W.B. Saunders. p. 433-444.1998.
79. Moberg E. Evaluation and management of nerve injuries the hand. Surg Clin North Am. 44: 10191029.1964
80. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. Baltimore, USA: Williams & Wilkins. 2014.
81. Moy OJ, Peimer JA, Koniuch MP. Fibrin seal adhesive vs. nonabsorbable microsuture in peripheral nerve repair. J Hand Surg. 13: 273-278.1988.
82. Mukund R. Thatte, Sonali Babhulkar, Amita Hiremath. Brachial plexus injury in adults: Diagnosis and surgical treatment strategies. Ann Indian Acad Neurol. Jan-Mar; 16(1): 26-33.2013.
83. Narakas AO. The treatment of brachial plexus injuries. International Orthopaedics. 2: 29-36.1985.
84. Narakas AO: Surgical treatment of traction ınjuries of the brachial plexus. Clin Orthop Rel Res. 133: 71-90.1978.
85. Newman M,Nelson N: Digital nerve sensory potentials in lesions of cervical roots and brachial plexus. Can J Neurol Sci 10:252-255.1983.
86. O'Keefe DM. Brachial plexus injury following axillary arteriography: a case report and review of the literature. J Neurosurg. 53:853-857. 1980.
87. O'rahilly R, Gardner E: The timing and sequence of events in the development of the limbs in the human embryo. Anat Embryol. 148:1-23. 1975.
88. Oberle J, Antoniadis G, Kast E, Richter HP: Evaluation of traumatic cervical nerve root injuries by intraoperative evoked potentials. Neurosurgery. 51:1182-1190. 2002.
89. Pancoast HK.Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscles. JAMA.99:1391-1396.1932.
90. Park JK. Peripheral nerve tumors. In: Samuels MA, Feske SK, editors. Office practice of neurology, 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. p 1118-1121. 2003.
91. Patterson KW, Scanlon P: An unusual complication of brachial plexus sheath cannulation. Br J Anaesthesia. 65: 542-4. 1990.
92. Peterson CR, Peterson CM: Brachial plexus injury in on infant from a car safety seat. N Engl J Med. 325: 1586-8. 1991.
93. Posner JB. Neurologic complications of cancer. p 482. Philadelphia: FA Davis. 1995.
94. Robotti E, Longhi P, Verna G, Bocchiotti G. Brachial plexus surgery: An historical perspective. Hand Clin. 4:517-33. 1995.
95. Roos DB.Thoracic outlet syndrome is under diagnosed. Muscle Nerve. 22:126-129. 1999.
96. Russell SM, Kline DG. Complication avoidance in peripheral nerve surgery: preoperative evaluation of nerve injuries and brachial plexus exploration--part 1. Neurosurgery. Oct;59(4 Suppl 2):441-448). 2006.
97. Seçer Hİ, Daneyemez MK. Periferik Sinir Yaralanmalan ve Cerrahisi.Temel Nöroşirürji.Editörler: Korfalı E, Zileli M. Cilt 2. Bölüm 130. Sayfa:1763-1790. Türk Nöroşirürji Yayınları. Ankara. 2010.
98. Seddon H. Surgical disorders of peripheral nerves. London: Churchill Livingstone. 336 p.1975.
99. Seddon HJ. The use of autogenous grafts for the repair of large gaps in peripheral nerves. Br J Surg. 35: 151-167. 1947.
100. Seror P. Brachial plexus neoplastic lesions assessed by conduction study of medial antebrachial cutaneous nerve. Muscle Nerve. 24:1068-1070. 2001.
101. Shinohara H, Naoro H, Hashimoto R, Hatta T, Tanaka D: Development of the innervation pattern in the upper limb of stuged human embryos. Acta Anat Basel. 138 (3): 265-9. 1990.
102. Smellie W. Vol. 3. London: Wilson and Durham. Collection of Preternatural Cases and Observations in Midwifery.1764.
103. Spinner RJ, Kline DG. Surgery for peripheral nerve and brachial plexus injuries or other nerve lesions. Muscle Nerve. 23:680-695. 2000.
104. Staal A, van Voorthuisen AE, van Dyck LM. Neurologic complication following arterial catheterization by the axillary approach. Br J Radiol. 39:115-116. 1966.
105. Stevens JH. Brachial plexus paralysis. In: Codman EA, editor. The shoulder. pp. 344-50. Boston: Privately Published.1934.
106. Stewart JD. Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. Muscle Nerve. 28:525-541. 2003.
107. Sunderland S. Meningeal-neural relations in the intervertebral foramen. J Neurosurg. 40:756-763.1974.
108. Sunderland S. Nerves and nerve injuries, 2nd ed. London: Churchill Livingstone.1046 p.1978.
109. Taylor GI. Free vascularized nerve transfer i11 the upper extremity. Hand Clin. 15:673-695. 1999.
110. Taylor AS. Brachial birth palsy and injuries of similar type in adults. Surg. Gynecol. Obstet. 30: 494, 1920.
111. Tender GC, Kline DG. Posterior Subscapular Approach to the Brachial Plexus.Pp 377-381. Operative Neurosurgery. Volume 57, Issue suppl_4, 1 October 2005.
112. Tender GC, Kline DG. The Infraclavicular Approach to the Brachial Plexus., Pp 180-185. Operative Neurosurgery. Volume 62, Issue suppl_1, 1 March 2008.
113. Tender GC, Kline DG.Anterior supraclavicular approach to the brachial plexus. Operative Neurosurgery. Apr;58(4 Suppl 2):discussion pp 364-5.) 2006
114. Tender GC, Thomas AJ, Thomas N, Kline DG: Gilliatt-Sumner hand revisited: A 25-year experience. Neurosurgery 55:883-890. 2004.
115. Thomas JE, Colby MY. Radiation-induced or metastatic brachial plexopathy? A diagnostic dilemma. JAMA. 222: 1392-1395. 1972.
116. Thompson GE, Rorie DK: Functional anatomy of the brachial plexus sheaths. Anesthesiology. 59: 117-122.1983.
117. Thorburn W. A Clinical Lecture on Secondary Suture of the Brachial Plexus. Br Med J. 1:1073-5.1900.
118. Tiel RL, Happel LT, Kline DG: Nerve action potential recording method and equipment. Neurosurgery. 39:103-109. 1996.
119. Toshiyasu N, Yabe Y, Horiuchi Y, Takayama S. Magnetic resonance myelography in brachial plexus injury. J Bone Joint Surg. 79B:764-769.1997.
120. Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW. Natural history of brachial plexus neuropathy:report on 99 patients. ArchNeurol. 27:109-117. 1972.
121. Tsao BE, Wilbourn AJ. The medial brachial fascial compartment syndrome following axillary arteriography. Neurology. 61:1037-1041.2003.
122. Tubbs RS, Salter EG, Oakes WJ. Anatomic landmarks for nerves of the neck: a vade mecum for neurosurgeons. Neurosurgery. Apr;56(2 Suppl):discussion 256-60. 2005.

123. Tubbs RS, Salter EG, Wellons JC 3rd, Blount JP, Oakes WJ: Superficial landmarks for the spinal accessory nerve within the posterior cervical triangle. J Neurosurg Spine 3:375-378.2005.

124. Van Dijk JG, Pondaag W, Malessy MJA. Obstetric lesions of the brachial plexus. Muscle Nerve.24:1451-1461. 2001.

125. Vulpius O, Stoffel A. Orthopädische Operations Lehre. 2nd ed. Stuttgart. 1920.

126. Walker AT, Chaloupka JC, de Lotbiniere AC, Wolfe SW, Goldman R, Kier EL: Detection of nerve rootlet avulsion on CT myelography in patients with birth palsy and brachial plexus injury after trauma. AJR Am J Roentgenol. 167:1283-1287. 1996.

127. Watts GDJ, O'Briant KC, Borreson TE, Windebank AJ, Chance PF. Evidence for genetic heterogeneity in hereditary neuralgic amyotrophy. Neurology.56:675-678. 2001.

128. Wilbourn AJ, Ferrante MA. Plexopathies. In: Pourmand R, editor.Neuromuscular diseases:expert clinicians' views. p 493-527. Boston: Butterworth Heinemann. 2001.

129. Wilbourn AJ, Levin KH, Lederman RJ. Radiation-induced brachial plexopathy: electrodiagnostic changes over 13 years. Muscle Nerve. 17:1108. 1994.

130. Wilbourn AJ. Brachial plexopathies. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, editors. Neuromuscular disorders in clinical practice.pp 884-906. Boston: Butterworth Heinemann. 2002.

131. Wilbourn AJ. Brachial plexus disorders. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral neuropathy. pp 911-950. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1993.

132. Wilbourn AJ. Iatrogenic nerve injuries. Neurol Clin.16: 55-82. 1998.

133. Wilbourn AJ. The thoracic outlet syndrome is overdiagnosed. Arch Neurol. 47:328-330. 1990.

134. Wilbourn AJ. Thoracic outlet syndrome surgery causing severe brachial plexopathy. Muscle Nerve. 11:66-74. 1988.

135. Wilbourn AJ: Thoracic outlet syndromes. Neurol Clin. 17(3):477-97.1999.

136. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ: Gray's Anatomy. pp 1258-1274. New York, Churcill Livingstone 38th ed. 1995.

137. Wynn Parry CB. Brachial plexus injuries. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. Handbook of clinical neurology. pp 143-155. Vol 51. Amsterdam: Elsevier.1987.

138. Yücetürk A.: Obstetrik Brakial Pleksus Yaralanmalarında Erken Dönem Sinir Tamirleri.Derleme. Sayfa: 24-35. TOTBİD Dergisi. Cilt:1, Sayı:1. 2002.

139. Yücetürk SA. Torakal çıkış sendromu.Derleme.Sayfa:537-542. TOTBİD Dergisi. Cilt:14, Sayı:6. 2015.

140. Zager EL. Morphology, physiology, and electrophysiology of pedpheral nevre degeneration and regeneration. in Benzel EC (eds). Practical approaches to peripheral nevre surgery.pp 13-24. Chapter 2, Park Ridge, Illinois.1992.

141. Zimmerman NB, Weiland AJ. Assessment and monitoring of brachial plexus injury in the adult. In: Gelberman RH, editor. Operative nerve repair and reconstruction.pp 1273-1283. Vol 2. Philadelphia: Lippincott. 1991.

88

Torakal Sinirler, Toraks ve Sırtın Mikrocerrahi Anatomisi

Ayfer Aslan, Alp Özgün Börcek

2. Torakal sinirler, toraks ve sırtın mikrocerrahi anatomisi

Medulla spinalis ve periferik sinirler, gözle görülen bir transvers segmentasyon olmaksızın, çıkan sinir gruplarına göre servikal, torakal, lomber ve sakral bölgelere ayrılmıştır. Bir son organ fonksiyon bozukluğunda, lezyon rostralden kaudale doğru sırasıyla korteks, omurilik traktusları, gri cevher, spinal radiks, plexus veya periferik sinirde yerleşmiş olabilir. Bunu ayırt etmek için nöroanatomik ve nörofizyolojik bilgilere gereksinim vardır. Nörocerrahın, bu bölgenin cerrahisini planlayabilmesi için normal sinir anatomisi yanında, nöral yapıların motor ve duyu dağılımlarını bilmesi, ilişkili vasküler ve kemik anatomisine hakim olması gerekir.

Torakal sinirleri, diğer periferik sinirlerden ve santral sinir sisteminden ayrı ele almak tam olarak mümkün olamasa da, bu bölümde torakal omurganın fonksiyonel anatomisi ve torakal medulla spinalisin yapısı kısaca hatırlatıldıktan sonra, torakal periferik sinirlerin fonksiyonel ve mikrocerrahi anatomisi ile toraks ve sırtın mikrocerrahi anatomisi üzerinde durulacaktır.

- **Torakal spinal omurganın fonksiyonel anatomisi**

Spinal omurga 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 1 sakral (5 sakral vertebra birleşerek tek bir vertebra halini alır), 1 koksigeal (3-4 koksigeal vertebra birleşerek tek bir vertebra halini alır) olmak üzere toplam 33 vertebradan oluşur.[1]

Spinal omurga hareketleri, intervertebral diskin nukleus pulpozusu ve zigapofiziial eklem etrafında gerçekleşir. Spinal omurga fleksiyon, ekstansiyon, lateral fleksiyonu, rotasyon ve sirkumdiksiyon (fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon hareketlerinin kombinasyonu) hareketlerini yapar.

Fleksiyonda; *anterior longitudinal ligamanlar gevşer ve posterior longitudinal ligaman, ligamentum flavum, interspinöz ve supraspinöz ligamanlar gerilir. Bu arada diskus intervertebralisin ön kısmı basılır, laminalar arası genişler, processus artikülaris inferiorlar prosessus artikülaris superiorlar üzerinde kayar ve kapsülleri gerginleşir. Ekstansör kasların gerginliği, fleksiyon hareketinin sınırlanmasında önemlidir.*[1]

Ekstansiyonda; *anterior longitudinal ligaman gerilir, diskus intervertebralisin arka kısmı basılanır, processus spinozuslar birbirine yaklaşır.*[1]

Lateral fleksiyonda; *diskus intervertebralisler lateralden basılırken, karşı tarafta gerilir. Antagonist kaslar ve ligamanlar lateral fleksiyonu hareketini sınırlar.*[1]

Rotasyon; *vertebraların korpuslarının birbiri üzerinde dönmesiyle gerçekleşir.*[1]

Sirkumdiksiyon; *peş peşe fleksiyonu, lateral fleksiyonu ve ekstansiyon hareketlerinin yapılmasıyla gerçekleşir.*[1]

Torakal omurlar 12 adettir ve kifoz gösterirler. Torakal bölgede tüm omurga hareketleri görülmekle birlikte; bu bölgede diskus intervertebralislerin ince olması ve iskelet kas yapısının uygun olmaması nedeniyle çok az ekstansiyon hareketi gerçekleşir.[1]

Torakal omurga yapısal olarak bütün hareketlere, özellikle rotasyona daha yatkın gibi görünmesine rağmen, göğüs kafesine bağlı hareketleri fazlaca kısıtlanmıştır. Torakal spinal omurgada, horizontal planda fleksiyon ve ekstansiyon hareket genişliği yaklaşık 65 ile 80 derece arasındadır. Bu açı, T1'den T5'e kadar olan üst torakal bölgede, her seviye için 3 derece kadardır. Bu değer, T5-T10 arası orta torakal bölgeye doğru hafifçe artarak, alt torakal omurgada faset eklem yerleşiminin lomber paterne dönüşmesi nedeniyle en geniş değere ulaşır. Fleksiyon-ekstansiyon hareketi, T1-T2'de minimumken, T12-L1'de maksimumdur. Lateral fleksiyon açısı, daha çok üst ve orta torakal bölgeyle ilgili olup, burada her seviye için yaklaşık 4-5 derecedir ve aksiyel rotasyon ile birlikte görülür. Aksiyel rotasyon miktarı üst ve orta torakal bölgede her seviye için 10 derece kadar olup, en geniş rotasyonel açılanma T4 ile T9 arasındadır.[4,17]

Posterior elemanlar torakal omurga stabilizasyonunda çok önemlidir. İntervertebral bileşkeler ve spinöz proçesler, özellikle orta ve alt torakal bölgede ekstansiyonu sınırlar. Torakal omurganın hareket genişliği, kısmi olarak fasetlerin yerleşiminden etkilenir. Özellikle T1-T8 arasında fasetler, öne kaymayı önleyen ve stabilizasyonu sağlayan primer yapılardır. Tipik olarak fasetlerin yerleşiminin lomber paterne doğru değiştiği T9 veya T10 seviyesinde daha sık öne kayma oluşabilirken; aksiyel rotasyon alt torakal bölgede daha fazla sınırlanmaktadır. Sonuç olarak, posterior elemanların alınması, torakal omurgada fleksiyonun, ekstansiyonun ve aksiyel rotasyonun artmasına yol açar.[4]

Torakal seviyede, göğüs kafesi ve sternum omurganın hareketini kısıtlar ve omurgaya katılık sağlar. Bu kısıtlama ekstansiyonda %70'e kadar varabilir. Göğüs kafesinin etkisi, fleksiyon ve lateral rotasyonda daha az belirgindir. Spinal ligamanlarla birlikte kısmen hareketsiz olan sternum ve kostalar, özellikle T1-T9 arasında omurganın fleksiyon ve ekstansiyonunu kısıtlar. Yaşlanmayla birlikte kostaların kıkırdaklarının kemikleşmesiyle torakal omurganın hareketliliği artan şekilde kısıtlanır.[4,17]

Torakal spinal omurga cerrahisi sırasında, sternuma dokunulmadığı sürece kostalardan bir veya birkaçının alınması omurga-göğüs kafesi kompleksini etkilemez; ancak beraberinde sternumun da bir kısmının alınması stabilizasyonunu bozabilir.[4]

Göğüs kafesi ve ona yapışan kasların yanında, torakal omurga rotasyonunu sınırlayan diğer yapılar arasında ligamentum flavum, anterior ve posterior longitudinal ligamanlar yer alır. Diskin annulus yapısı ile birlikte iyi gelişmiş bir posterior longitudinal ligaman ve kalın bir ligamentum flavum, torakal bölgede hiperfleksiyonu sınırlayan faset dışındaki yapılardır. Anterior longitudinal ligaman, omurganın diğer yerlerinde olduğu gibi burada da aşırı ekstansiyonu kısıtlar.[4]

Torakal laminektomi yapılan omurgalar, sağlamlık ve kuvveti dağıtma konusunda normal omurgalara göre daha zayıf olurken, dönme yetenekleri benzer kalmaktadır. Anterior vertebra kompresyon miktarı ve posterior elemanların distraksiyonu, laminektomize omurgada daha fazladır.[4]

Torakal omurgada laminektomi yapılması, sertliği azaltıp (%45 kadar), esnekliği artırarak omurganın ani veya tekrarlayan yüklenmelerde instabilite riskini artırmaktadır.[4]

Spinal omurganın fizyolojik hareketi ön, arka ve yan adelelerin koordineli ve simultane çalışmasıyla sağlanır. Fleksiyon hareketi m. longus servisis, m. sternokleidomastoideus ve m. rektus abdominis; ekstansiyon hareketi m. erektor spinalis, m. splenius, m. semispinalis kapitis ve m. trapezius ile ger-

çekleşir. Omurganın belli bir hareketinde birden fazla kas grubu aktifleşmekle birlikte, bir kas grubu birden fazla fonksiyonu da yerine getirebilmektedir. Örneğin, ön kas gruplarından abdominal oblik kaslar ve psoas kası omurgaya fleksiyonla birlikte bir miktar rotasyon da yaptırabilir. Yüzeyel ve derin posterior kaslar (semispinalis, rotatör kaslar) ekstansiyonla birlikte rotasyon veya yana eğilme hareketlerini de sağlar. Omurganın postürünün sağlanması ve dik durma sırasında, longissimus kasıyla birlikte gövdenin ağırlık merkezi etkilidir.[4]

- **Torakal medulla spinalisin anatomisi**

Medulla spinalis (spinal kord), santral sinir sisteminin vertebral kanal içerisinde yer alan bölümü olup, erkeklerdeki uzunluğu yaklaşık 45 cm, kadınlardaki uzunluğu 42-43 cm, ağırlığı ise 30 gr kadardır. Medulla spinalis, santral sinir sisteminin (SSS) sadece %2'sini oluşturur; ancak fonksiyonları vitaldir.[1,2]

Medulla spinalis ve vertebral kanalın büyüme hızlarının farklı olması nedeniyle intrauterin üçüncü aydan önce vertebral kanalla aynı hizada olan medulla spinalis, üçüncü aydan sonra daha hızlı büyüyen vertebral kanalının ancak üçte iki üst kısmını doldurur. Atlas (C1) seviyesinden başlar, intrauterin üçüncü ayda vertebral kanalla aynı hizada sonlanır, yenidoğanda L2 veya L3, erişkinde ise L1 vertebranın alt sınırına kadar uzanır.[1,2]

Torakal medulla spinalisin zarları

Torakal medulla spinalisin yüzeyi, diğer seviyelerdekine benzer şekilde dıştan içe doğru üç tip zarla kaplıdır: **dura mater**, **araknoid mater** ve **pia mater**. Araknoid ve pia mater birlikte **leptomeninksi** oluşturur. Vertebral kanalın periostu ile dura mater arasında **epidural mesafe**; dura ile araknoid arasında **subdural mesafe**; pia ile araknoid arasında **subaraknoid mesafe** yer alır. Dura ve araknoid mater S2'de sonlanır, pia mater ise filum terminale olarak devam eder.[1,2]

Torakal medulla spinalisin lateralinden, dorsal ve ventral spinal kökler arasından duranın iç yüzeyine uzanan pia katlantıları **ligamentum dentikulatumu (dentikulat ligaman, LD)** oluşturur. LD sayısı, yenidoğanda her seviyede bir çift şeklindeyken, erişkinde bir kısmı kaybolarak 20 veya 21 çift olarak bulunur.[1,2,3] LD, erişkinde C2-C3'ten başlayıp, en son T12-L1 seviyesinde görülmektedir. LD'ler her zaman simetrik olmayıp, bazı seviyelerde kayıptır. Servikalde LD'ler üçgen şeklinde çıkarken, torakal segmentlerde "Y" şekline dönüşmektedirler.[3]

Spinal kordu anterior ve posterior olmak üzere iki kompartmana ayıran LD'ler, dorsal ve ventral spinal kökleri birbirinden ayırt edilmesi ve aynı zamanda lateral funikulusun belirlenmesi açısından **cerrahi landmark**tır. Örneğin, posterior yaklaşımda, LD'nin üzerinde seyreden spinal kök, sensörial dorsal kök olmaktadır. Ayrıca, LD'ler güvenli giriş noktası olan orta hattın tanımlanmasında kullanılmaktadır. Kordotomilerde spinal yolakların tahmin edilmesinde önemli bir pusula olup; kordotomide hedef nokta, dentikulat ligaman ile ventral root entry zone arasının tam orta noktasıdır.[3,8]

Ligamentum dentikulatum, şiddetli ağrıları ortadan kaldırmak için yapılan cerrahi girişimlerde (ör. kordotomide) spinal yolakların tahmin edilmesi, lateral funikulusun belirlenmesi, orta hattın bulunması, dorsal ve ventral spinal köklerin ayırt edilmesi bakımından önemli bir klinik nokta olmakla birlikte; spinal kordun anterior ve anterolateral patolojilerinde, posterolateralden ventral yüzeye yaklaşabilmek ve korda rotasyon verebilmek için LD'lerin kesilmesi gerekmektedir.[2,3]

LD'nin bir üst ve bir alt spinal kökün aksillasına olan uzaklığı, servikalde, üst (T1-T6) ve alt torakal (T7-T12) segmentlerde farklılık göstermekte olup; bu uzaklık servikalden alt torakal segmentlere doğru artış göstermektedir. Gürer ve ark.'nın[3] yaptığı bir kadavra çalışmasında, LD ve üst spinal kök aksillası arasındaki mesafe, servikal bölgede ortalama 5.9 mm; üst torakal bölgede 8.9 mm; alt torakal bölgede ise 10.7 mm ölçülmüştür. LD ve alt spinal kök aksillası arasındaki mesafe ise, servikal bölgede ortalama 6.1 mm; üst torakal bölgede 8.1 mm; alt torakal bölgede ise 11.2 mm ölçülmüştür.

Torakal medulla spinalisin iç yapısı

*Medulla spinalis, tüm bölgelerde içte **gri cevher, dışta beyaz cevher**den oluşur. Gri ve beyaz cevher miktarı omurilik seviyelerine göre değişir. Gri cevher miktarı servikal ve lomber bölgede beyaz cevhere nazaran fazladır.*

Torakal medulla spinaliste **santral kanal**, medulla spinalisin ön 1/3'ünde yerleşmiştir. Medulla spinalisin ön tarafındaki yarığına **fissura mediana anterior**; bunun sağ ve sol tarafındaki oluğa **sulkus anterolateralis**; arka yüzünde orta hattaki oluğa **sulkus mediana posterior**; bunun sağındaki ve solundaki oluğa **sulkus posterolateralis**; sulkus mediana posterior ve sulkus posterolateralis arasındaki oluğa **sulcus intermedius posterior** adı verilir. Sulkus intermedius posterior, T6 ve üstündeki omurilik seviyelerinde görülür ve fasikulus grasilis ve fasikulus kuneatusu birbirinden ayıran sulkustur.

Gri cevher

"H" harfine benzer; önde **kornu anterior (kolumna anterior, ventral horn)**, arkada **kornu posterior (kolumna posterior, dorsal horn)**, ortada **kornu intermediatus (kolumna intermediatus)**, ek olarak sadece torakal spinal kord (T1-L3) ile S2-S4 segmentlerinde lateralde **cornu lateralis (kolumna lateralis, lateral horn)** yer alır. Santral kanalın önündeki gri cevher bölümüne **anterior gri kommissur (commissura grisea anterior)**, arka tarafındaki gri cevher bölümüne **posterior gri kommissur (commissura grisea posterior)** adı verilir.

Medulla spinalisin gri cevherinde, 1952'de **Rexed**'in tanımladığı 9 özgün laminasyon (**Lamina I-IX**) mevcuttur. Bunlardan lamina VI, T4-L2 arasında yer almaz. Lamina I-V primer **duyusal nöronları** içerir ve kornu posteriorda yerleşir. Lamina VII, kornu intermediatus ve kornu lateraliste yer alıp, torakal segmentte (T9-L1) iç organlardan kalkan **visseral afferentleri** ve **sempatik preganglionik nöronları (otonomik yolaklar)** içerir. Lamina IX, **motor nöronları** içerir ve kornu anteriorda yer alır. Bu bölgede motor nöronlar somatotopik bir organizasyon gösterirler. Proksimal kasları inerve eden nöronlar medialde, distal kasları inerve edenler lateralde yerleşirler. Fleksör kaslara gidenler, ekstansör kasları inerve edenlerden daha dorsalde yerleşirler.

Gri cevherin Rexed Laminaları

Lamina I: posteromarginal nukleus
Lamina II: Substansiya jelatinosa
Lamina III: Nukleus proprius
Lamina IV: Kornu posteriorun boyun kısmı
Lamina VI: Kornu posteriorun tabanı
Lamina VII: İntermediat zon, lateral boynuz
Lamina VIII: Kommissural nukleus
Lamina IX: Ön boynuz
Lamina X: Kanalis centralis etrafındaki gri cevher[1]

Gri cevherde aynı görevi yapmak üzere bir araya gelmiş hücre grupları (**nukleuslar**) yer alır. Bunlardan kornu posteriorda yer alan **nukleus torasikus** (**nukleus dorsalis**, **Clark sütunu**) sadece C8-L3 arasında yer alır.[1,4]

Beyaz Cevher

Torakal medulla spinalisin beyaz cevheri, diğer segmentlerde olduğu gibi inen ve çıkan yolların yer aldığı 3 çift funikulusa ayrılmıştır: **Funikulus anterior**, **funikulus posterior** ve **funikulus lateralis**. Funikulus anterior ve lateraliste hem inen (efferent) hem çıkan (afferent) yollar, funikulus posteriorda yalnız çıkan yollar yer alır.[1]

Torakal medulla spinalisin kanlanması

*Spinal kordun kanlanması boyun, toraks ve abdomende yer alan ana damarlardan gelen dallarla sağlanmaktadır. Bu ana damarlardan her seviye için bir çift olarak **segmental (radiküler) arterler** çıkar. Servikal bölgede radiküler arterler çoğunlukla **vertebral arterden;** torakal bölgede **aorta** veya **subklavian arterden** çıkan **interkostal arterlerden** çıkar. Radiküler arter, anterior ve posterior ramusa ayrılır; posterior ramus baskın dalı olup, bu da **muskuler ve spinal dala** ayrılır. Spinal dal, intervertebral foramenden segmental sinir kökleriyle beraber vertebral kanala girdikten sonra **anterior radikuler arter** ve **posterior radiküler artere** ayrılır. Bun-*

ların ancak bir kısmı spinal korda ulaşabilir, bir kısmı sinir kökünde, durada veya pial pleksusta sonlanır. Spinal korda ulaşabilen anterior radiküler arterler, spinal kordun ön yüzünde tek olarak uzanan ***anterior spinal artere (ASA)*** *katılırlar. ASA'dan parankimin ön üçte ikisini besleyen parankimde santrifugal (içten-dışa doğru) yayılım gösteren* ***santral arterler*** *çıkar. Santral arterlerin sayısı en az torakal bölgede olup, en çok lumbosakral bölgedir. Kordun posterior üçte birinin kanlanması ise, posterior radiküler arterlerden beslenen bir çift* ***posterior spinal arterle (PSA)*** *sağlanır.*[9,17]

Omuriliğin torakal bölgesinin vaskülarizasyonu nispeten kötüdür ve intrameduller arterial sistemi oluşturan radikulomeduller ve santral arterlerin sayısı en az torakal bölgededir (diğer bölgelerin dörtte biri kadardır). Ayrıca ASA, torakal bölgede incelerek devam etmektedir. Santral (anterior) ve periferal (posterior) sistem arasında direkt bir bağlantı olmayıp, bu iki sistemin arasında kalan bölge kollateraller bakımından oldukça zayıftır **(watershed zonu).** Zengin olmayan bu vaskülarizasyonundan dolayı, özellikle orta torakal bölge (T4-T9), vasküler yaralanmalara daha hassastır ve bu segmente **spinal kordun kritik vasküler zonu** adı verilir. Bu segment spinal kanalın en dar bölümüne tekabül eder.[9,17]

Zayıf kanlanma nedeniyle (watershed zonu), orta torakal bölge cerrahisinde vaskülarizasyonda ufak değişmeler sıklıkla paraplejiyle sonuçlanır. Bu bölgede cerrahi açılışın daha dikkatli yapılması, intervertebral foramen ve kostotransvers eklemlerin diseksiyonunun ve elektrokoter kullanımının sınırlı tutulması önemlidir.[17]

Torakal bölgede segmental (radiküler) arterler, aortadan veya subklavian arterden çıkan interkostal arterlerden köken alırlar. Radiküler arterlerin spinal dalı, intervertebral foramenden girdikten sonra anterior ve posterior radiküler arteri oluşturur. Anterior radiküler arterlerin sayısı torakal bölgede diğer bölgelere göre daha az olup, bunların en dominantı ortalama 0.7 mm kalınlığa sahip **arteria radikülaris magnadır (Adamkiewicz arteri, AA)**. Alt torakal ve lomber bölgede kanlanmanın ana kaynağı olan AA, insanların %80'ninde soldan çıkar ve %75 oranında T9-T12, %15 oranında T5-T8, %10 oranında ise L1-L2 arasındaki sinir kökleriyle omuriliğe ulaşır.[9,10]

Kostanın çıkartılması sırasında, alt torakal seviyesi dışındaki interkostal arterlerden bir veya birkaçı feda edilebilirken; özellikle adamkiewicz arterine dal veren alt torakal seviyedeki (T8-L1) interkostal arterlerin korunması, hastada postoperatif anterior kord iskemisi ve buna bağlı parapleji oluşmaması açısından çok önemlidir.[10]

Torakal spinal sinirlerin fonksiyonel ve mikrocerrahi anatomisi

Omurilikten 31 çift spinal sinir çıkar: 8 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, 1 koksigeal.[1,2,17]

Her bir spinal sinir, ***dorsal (arka)*** *ve* ***ventral (ön) kök*** *olmak üzere iki kökün intervertebral foramen düzeyinde birleşmesiyle oluşur. Dorsal kök, periferden duyuların spinal kordun dorsal hornuna girdikleri* ***duyusal (sensöriyel) kök****tür. Dorsal kök üzerinde oval bir genişleme şeklinde* ***spinal ganglion (arka kök ganglionu)*** *yer alır. Ventral kök, motor liflerin spinal kordun ventral hornundan çıkarak perifere doğru uzandıkları* ***motor kök****tür. Dorsal ve ventral köklerin* ***foramen intervertebrale*** *hizasında birleşerek oluşturdukları spinal sinir içerisinde 4 tip lif bulunur: genel somatik afferent (GSA), genel somatik efferent (GSE), genel visseral afferent (GVA), genel visseral efferent (GVE).*[1,6]

Ventral kök aksonlarının, dorsal kök ganglionundan çıkan aksonlarla birleşmesiyle ***mikst (afferent ve efferent lifleri aynı anda içeren) spinal sinirler*** *oluşur. Spinal sinirler, foramen intervertebraleden çıktıktan hemen sonra* ***ventral (anterior)*** *ve* ***dorsal (posterior)*** *ramuslara ayrılır. Dorsal ramus, sırtın üçte ikisinin duyusunu alır, faset eklem kapsülü, posterior ligamanlar ve derin spinal kasların inervasyonunu sağlar. Ventral ramus ise vücudun kalan tüm derisi ve kaslarını innerve eder. Ventral ramuslar servikal seviyede* ***servikal*** *ve* ***brakial plesusları****, torakal seviyelerde* ***nervus interkostalisleri****, lomber seviyede* ***lomber pleksusu*** *ve sakral seviyede* ***sakral pleksusu*** *oluşturur.*[1,17]

Spinal sinirler, birbirleriyle oluşturdukları pleksuslarda değişik şekillerde birleşerek ***periferik sinirleri*** *oluştururlar. Her periferik siniri dıştan içe doğru üç kılıf sarar:* ***epinöryum*** *fasikülleri topluca sarar,* ***perinöryum*** *her bir fasikülü ayrı ayrı sarar,* ***endonöryum*** *her bir aksonu sarar. Bir sinirin mikroskobik ünitesi, aksolemması olan* ***akson****dur.* ***Fasikül****, periferik sinirin görülebilen ve cerrahi olarak disseke edilebilen en küçük birimi olup, endonöryumla sarılı aksonlardan oluşturulur ve perinöryumla sarılıdır. Fasiküller sinir gövdelerini (trunklar) oluşturur. Periferik sinir gövdeleri* ***monofasiküler, oligofasiküler*** *veya* ***polifasiküler*** *olabilir.*[5,6]

*Fasikülleri oluşturan sinir lifi tipleri; büyük, miyelinize lifler (**tip I** ya da **Aα**), küçük miyelinize lifler (**tip II** ya da **Aβ**), daha küçük miyelinize lifler (**tip III** ya da **Aδ**) ve miyelinize olmayan liflerdir (**tip IV** ya da **C**).*[4]

*Duyusal sinir liflerinin afferent uçları periferdeki **mekanoreseptörler, nosiseptörler, termoreseptörler** ve **kemoreseptörler**den kalkar; arka kök gangliona uğradıktan sonra efferent uçları spinal kord veya beyin sapındaki nöronlarda sonlanır. Motor sinir liflerinin SSS'den uyarıları alan afferent uçları spinal kordun anterior hornundan başlar; efferent uçları periferal **nöromusküler bileşkenin motor ünitesi**nde sonlanır.*[4]

*Bir spinal sinir tarafından innerve edilen bölgeye **spinal segment** adı verilir. Spinal segmentlerden, duyusal inervasyon alanı olana **dermatom**, motor inervasyon alanı olana **miyotom** denir. Alfa motor nöron, periferik sinir ve kasların birlikte işlev gördüğü üniteye **motor ünite** denir.*[1]

Gelişim boyunca medulla spinalis ile vertebraların büyüme hızları arasındaki farklılık, spinal sinirlerin medulla spinalisten çıktıkları segmentler ile kanalı terk edecekleri intervertebral foramenlerin bazı yerlerde farklı seviyelerde olmasıyla sonuçlanır. Omurilik segmenti ile buna uyan vertebra arasındaki mesafe kaudal yönde gittikçe artar. Spinal sinirlerin omurilikten ayrıldıkları seviye, kendi intervertebral foramenlerinden üst torakal bölgede 2 seviye, alt torakal bölgede ise 3 seviye üstünde yer alır. Örneğin, T6 spinal siniri omurilikten T4 vertebra hizasında çıkar. Torakal spinal sinirler medulla spinalisten ayrıldıktan sonra, kendi intervertebral foramenlerinden kanalı terk etmek üzere aşağı doğru seyir gösterirler.[1,2]

Her bir spinal sinir foramen intervertebraleden geçtikten sonra **ventral (anterior)** ve **dorsal (posterior) ramuslara** ayrılır. Ventral ramuslar, torakal seviyede **nervus interkostalisleri** oluşturur.[1] Torakal bölgedeki spinal sinirlerden sadece T1 spinal sinirinin (çok nadiren de T2 spinal sinirinin) ventral ramusu, C5-C8 spinal sinirlerinin ventral ramuslarının oluşturduğu **brakial pleksusa** kalın bir dal gönderir ve buradan giden motor lifler, periferik sinirlerden radial sinir, median sinir, ulnar sinir, medial pektoral sinir ve medial brakial kutanöz sinirin yapısına karışır. T1 spinal sinirin miyotom alanı, elin intrinsik kaslarından beşinci parmağın abduktör kasıdır. T1'in ventral ramusunun daha küçük dalı, **birinci interkostal siniri** oluşturur. T12'den çıkan ventral dal **subkostal siniri** oluşturur ve onikinci kostanın altında seyreder. Dorsal ramuslar, **medial** ve **lateral dallara** ayrılarak derin sırt kaslarını innerve eder ve sırt duyusunu taşır. İlk altı torakal sinirin dorsal ramuslarının medial dalları, **semispinalis dorsi** ve **multifidus kasları** arasında ilerler ve bu kasları innerve eder; daha sonra **rhomboid** ve **trapezius kaslarını** delerek spinöz proçeslerin yan tarafında deriye ulaşır, burada **medial kütanöz ramus** adını alır. Alttaki altı torakal sinirin medial dalları ise **multifidus** ve **longissimus dorsi kaslarına** dağılır, orta hata yakın yerde cilde **posterior kütanöz ramus** adı verilen duyusal lifler gönderir.[1,2]

Pasif sinir hareketi: Hareket merkezinden belirli bir uzaklıkta bulunan tüm dokular, hareket yönüne göre uzayıp kısalarak hareket ederler. Örneğin, fleksiyonda, fleksiyon tarafındakiler kısalarak, ekstansiyon tarafındakiler uzayarak hareket etmek durumundadırlar. Zöch ve ark., median sinirin fleksiyonda yaklaşık %15 kısaldığını göstermişlerdir. Bu nedenle, periferik sinir grefti alınması sırasında anastomoz yapılacak sinirin hareket kabiliyeti ve miktarı göz önünde bulundurulmalıdır.[6]

Torakal motor sistemin değerlendirilmesi

***Motor Sistem Yolağı: Serebral kortekste** motor alandan başlayan uyarıları taşıyan **piramidal traktlar,** spinal kordun **ventral hornunda** yer alan motor nöronlarla sinaps yapar, buradan çıkan aksonların çoğu **ventral kök** ile taşınır ve periferde **iskelet kaslarını** innerve eder.*

T1-T6 arası spinal motor sistem için, **beşinci el parmak abduksiyonu**, **interkostal kaslar** ve **gövde kasları (pektoral kaslar, abdominal kaslar ve epaksial kaslar)**; T7-T12 arası için ise **abdominal kaslar (eksternal oblik, internal oblik ve transvers abdominal kaslar)** değerlendirilir.

Torakal duyusal sistemin değerlendirilmesi

***Duyusal Sistem Yolağı:** Gövdeden kalkan duyu liflerinin çoğu, intervertebal foramenin hemen distalinde yerleşen **spinal ganglionda (arka kök ganglion)** sinaps yaptıktan sonra, burdan çıkan aksonlar **(primer duyusal afferentler)** dorsal kök ile omuriliğe girerler. **Dorsal kök nöronları,** periferik duyu liflerinin birinci*

nöronunu oluşturur. Omurilikteki duyusal traktuslar ***arka kordonda (dorsal funikulus), lamina I-V'te*** *yerleşir. Gövdeden gelen duyusal uyarılar, T6'nın altında arka kordonun tamamını dolduran* ***fasikulus grasilis,*** *T6'nın üstünde ise arka kordonun lateralinde görülmeye başlanan* ***fasikulus kuneatus*** *ile taşınırlar. Duyusal yolların ikinci nöronu, medulla oblongatadaki* ***nukleus grasilis ve nukleus kuneatustadır.*** *Medulla oblongatadan* ***medial leminiskus*** *olarak yükselen bu liflerin üçüncü nöronunu, talamusta yer alan* ***ventral posterolateral nukleus*** *oluşturur. Burdan kalkan postsinaptik lifler korteksin* ***postsentral girusunda (duyu korteksi)*** *sonlanır.*

Bir dorsal sinir kökü veya arka kök gangliondaki lezyon, **dermatom** denilen duyu bölgelerinde; bir periferik sinirdeki lezyon ise, **periferik sinir alanı** denen duyu bölgelerinde duysal semptomlara yol açar. Dermatomal ve periferik sinirlere ait deri innervasyon alanlarının bilinmesi lezyonun lokalizasyonunda oldukça yararlıdır. Torakal sinirlere ait ana duysal dermatomlar, T4 için meme hattı, T6 için ksifoid, T10 için umblikus, T12 için umblikus seviyesidir.[1]

Tablo 1: Anahtar duyusal noktalar[1]

Seviye	Dermatom Alanı
T1	Antekubital fossanın ulnar tarafı, medial epikondilin hemen proksimali
T2	Aksillanın tepesi
T3	Üçüncü interkostal aralık, meme ucunun yaklaşık 3-2 cm üstü
T4	Dördüncü interkostal aralık, meme hattı
T5	Beşinci interkostal aralık, T4 ve T6'nın orta çizgisi
T6	Altıncı interkostal aralık, ksifoid tepesi
T7	Orta klavikuler hatta yedinci interkostal aralığın devamı
T8	Orta klavikuler hatta sekizinci interkostal aralığın devamı
T9	Orta klavikuler hatta dokuzuncu interkostal aralığın devamı
T10	Orta klavikuler hatta onuncu interkostal aralığın devamı, umblikus seviyesi
T11	Orta klavikuler hatta onbirinci interkostal aralığın devamı
T12	İnguinal ligaman üzeri

Torakal otonomik sistemin değerlendirilmesi

Torakal spinal kordun lateral hornundan çıkan diğer aksonlar ise, hemen **torasik ganglionlarda (paravertebral ganglionlar)** sinap yapar; burdan çıkan **torasik splanknik sinirler** (kardiopulmoner, büyük ve küçük splanknik sinirler) toraks ve abdominal visseral organların sempatik innervasyonunu yapar. Sempatik sistemin torasik parçası içerisinde, 12 tane torasik ganglion yer alır. Bu torasik ganglionlarda, **beyaz (preganglionik sempatik lifler)** ve **gri rami (postganglionik sempatik lifler) kominikanslar** yer alır. Beyaz rami, spinal kordtan çıkan sempatik lifleri taşır. Gri rami, periferik sinire katılır ve hedef hücreye ulaşır. Torasik sempatik zincirde disfonksiyon, üst ekstremitelerin **hiperhidrozisine** (aşırı terleme) neden olabilir. Birinci torasik ganglionun katıldığı **stellat ganglionun** hasarında **Horner sendromu** görülebilir.

Torakal reflekslerin değerlendirilmesi

Torakal sinirleri ilgilendiren refleksler **yüzeyel reflekslerdir (deri-mukoza refleksi, eksteroseptif refleksler)**. Bu refleksler üst, orta ve alt karın cildi refleksleri olup, bunların hem afferent hem de efferent liflerini interkostal sinirler oluşturur. Karın cildi refleksi torakal köklerin bir göstergesidir. Karın cildi lateralden mediale doğru çizilir. Üst karın cildi refleksi için merkez T7-T9, orta karın cildi refleks için T9-T11, alt karın cildi refleks için ise T11-L1 arasındadır.[1]

Torakal spinal patolojiler ve klinik özellikleri

Torakal bölgede görülebilecek patolojik durumlar göreceli olarak nadir olup; metastatik tümörler, kemiğin primer tümörleri, primer lenfoma, spinal kordun intradural ekstrameduller veya intramedullar tümörleri, bakteriyel enfeksiyonlar, tüberküloz, vasküler malformasyonlar, patolojik fraktürler, bağ dokusu ve iskelet bozuklukları, travmatik vertebra fraktürleri ve disk herniasyonları görülebilir.[6]

Torakal patolojilere ait klinik bulgular, lezyonun lokalizasyonuna göre değişmekle birlikte, nörolojik bulgu olmadan sadece sırt ağrısı, radiküler ağrı, bacaklarda güçsüzlük, his kayıpları, ellerde güçsüzlük, mesane veya barsak disfonksiyonları, ataksi ve babinski işareti görülebilir.[6]

• Toraks ve sırtın mikrocerrahi anatomisi

Torakal spinal cerrahide yaklaşımlarla ilgili anatomik yapılar sıkça çakıştığı için, öncelikle torakal cerrahiyi ilgilendiren toraks boşluğu ve sırt bölgesinin anatomisi incelenecek; sonrasında cerrahi yaklaşımlar ele alınacaktır.

Bir spinal cerrahın, toraks boşluğunun anatomisini bilmesi iki nedenle önemlidir. Birincisi, toraks boşluğunda ekstraspinal patolojik süreçler (anevrizma, malignensiler vb.), torakal spinal hastalıklarının belirti ve bulgularını taklit edebilir. İkincisi, birçok spinal patoloji torakal omurganın anterior yüzüne ulaşmayı gerektirmekte ve toraks boşluğu bu konuda önemli bir cerrahi koridor olmaktadır.[17]

Torakal spinal cerrahide kullanılan önemli anatomik bölgeler posteriordan anteriora doğru: (1) posterior spinal, skapular ve paraskapular bölge, (2) posterior göğüs kafesi ve retromediastinal mesafe, (3) toraks boşluğu ve superior mediastinum.

1) Posterior spinal, skapular ve paraskapular bölge anatomisi

Torakal omurga elemanlarına posteriordan ve posterolateralden ulaşırken spinal kaslar, skapula ve paraskapular omuz kasları ile karşılaşılır. Bu kasların çok sayıda ve üst üste tabakalar halinde uzanması nedeniyle daha anlaşılır olması açısından kaslar, üç tabaka halinde gruplandırılabilir: **yüzeyel, orta** ve **derin tabaka**.[6,17]

Hedef seviyenin üstündeki spinöz proçeslerden başlayıp, alttaki spinöz proçeslerde sonlandırılan lezyon tarafına doğru kıvrımlı kurvilineer bir cilt insizyonundan sonra karşılaşılan yüzeyel kas tabakası içerisinde ilk kas, **trapezius**tur. Trapezius kası, eksternal oksipital protuberans üzerinden superior nukal çizgi boyunca ve C1'den (ligamentum nucha yoluyla) T12'ye kadar her spinöz proçes üzerinden orijin alır. Trapeziusun insersiyosu üst, orta ve alt parçalara ayrılıp, klavikulanın üçte bir lateralini, akromionu ve skapular çıkıntıyı kat ederek yapışır. Trapezius kasının innervasyonu **aksesuar spinal sinir** tarafından, kanlanması ise **dorsal skapular arter**in dallarından sağlanmaktadır.

Trapeziusun hemen derininde sırasıyla **latissimus dorsi, levator skapula, rhomboid majör**, **rhomboid minör kasları** uzanır. Latissimus dorsi **torakodorsal sinir**; levator skapula, rhomboid majör ve minör **dorsal skapular sinir** ile innerve edilir. Kanlanmaları ise **dorsal skapular arter** yoluyla olur. Rutin açılışlarda, ne dorsal skapular sinir ne de dorsal skapular arter ve ven direkt ortaya konmamaktadır.[6,17]

Daha derinde, orta kas tabakası içerisinde **serratus posterior superior** ve **inferior kası** görülür. Bunlar, segmental sinirin ventral ramusu tarafından innerve edilir.[6,17]

Diseksiyona devam edilince, derin kas tabakasında **intrinsik sırt kaslarıyla** karşılaşılır. Bunlar **splenius kası, erektör spina (sakrospinalis)** ve **transversospinal kaslardı**r. Splenius kası, üst torakal omurgadan ve ligamentum nuchadan başlar, **splenius kapitis** ve **splenius servisis** olarak devam eder. Erektör spina kas grubu, sakrumdan aponörotik bir band olarak başlayıp üç kısma ayrılır: **iliokostal kas, longissimus kası** ve **spinalis kası.** Bu kaslar, genel olarak torakal transvers proçesle kosta yüzeyleri arasında uzanır. Transversospinal kas grubu, erektör spina kaslarının derininde, spinöz proçes ile transvers proçes arasında uzanır. Bunlar yüzeyden derine doğru, **semispinal kaslar, multifidus**, **rotatores, intertransversari** ve **interspinalis kaslarıdır**.[6,17]

Skapulaya ulaşıldığında superior skapular açı T3, inferior skapular açı T7 seviyesine denk gelmektedir.[30]

Torakal posterior spinal bölgenin disseksiyonu sırasında trapezius, rhomboid, serratus posterior superior ve inferior, splenius kapitis ve servisis, erektör spina ve trasversospinal kasları tek bir grup olarak spinöz proçese bağlandıkları yerden kesilerek spinöz proçes, lamina, faset ve transvers proçeslerden diseke edilir ve laterale çekilir. Sonrasında üst torakal bölgede posterolateral yaklaşım için skapula, spinöz proçeslerle olan bağlantıları kesilerek serbestleştirilir ve anterolaterale doğru döndürülür. Bu manevra, göğüs kafesinin posterioruna ve posterolateraline ulaşılmasını sağlar.[6]

2) Posterior göğüs kafesi ve retromediastinal mesafe anatomisi

Kosta ve torakal vertebra arasında iki tip eklem oluşur. Her kosta başı, kendi adını taşıyan vertebra korpusu, bir üstteki vertebra ve aralarındaki intervertebral disk mesafesiyle **kostovertebral eklemi** yapar. Bu eklem **eklem kapsülü**, **radiat ligaman** ve **interartiküler ligamanla** sağlamlık kazanır. Ayrıca, kosta boynu ve tüberkülü, kendi vertebrasının transvers proçesiyle **kostotransvers eklemi** yapar, bu sinovial eklem de **superior** ve **lateral kostotransvers ligamanlarla** güçlendirilir.[6,17]

Her kosta aynı zamanda üst ve alttaki diğer kostaya, üstteki kostanın medial kenarından orijin alıp, alttaki kostanın lateraline insersiyo yapan **interkostal kas** yapısıyla bağlıdır. İki kosta arasındaki kas bandı içerisindem**interkostal sinir, arter** ve **venler (interkostal demet)** de seyreder. İnterkostal sinir, arter ve ven sıralaması konusunda kabul gören bir görüş yokken, üçü de bir demet halinde kostanın inferior yüzünde, sıklıkla en yukarda ven, bir aşağısında arter, üçü içerisinde en aşağıda ise sinir biraz daha ayrı olarak geçen yapıdır.

İnterkostal kas yapısının ve kostaların önünde plevra uzanır. Interkostal kaslardan ve plevradan diseke edilen kosta, kostotransvers eklemden kostal açıya kadar bölünüp kaldırılır. Plevranın öne doğru itilmesiyle retromediastinal bölgeye ulaşılır.[6]

Retromediastinal bölgeden, vertebra korpuslarının ön yüzlerinin **prevertebral fasya** ile kaplandıkları görülür. Buradan önemli olarak, vagusun dalı olan **sağ rekürrent laringeal sinir** ve **duktus torasikus** geçer. Künt diseksiyonla plevra sıyrılır ve lateral vertebral elemanlar açığa çıkar. İnterkostal demet mediale doğru takip edilince, içerisinde arka kök ganglionun da olduğu nöral foramene ulaşılır. Kostovertebral bileşke üzerini örten mediastinal ve paravertebral fasyanın oluşturduğu bir fasial kompartman içerisinde, **sempatik zincir** gömülüdür.[6]

Kostanın interkostal kaslardan, kostotransvers ve radiat ligamanlardan sıyrılması sonrasında kosta çıkartılabilir. Bu sırada, kostanın boynundan transvers proçese doğru uzanan superior kostotransvers ligaman ile vertebral kolon arasından geçen spinal sinirin dorsal ramusu ve interkostal arterin dorsal dalı olduğu unutulmamalıdır.[6]

Aortik arkın, torasik kavitenin tepesine kadar çıkmaması nedeniyle, ilk iki interkostal mesafede kanlanma, **kostoservikal trunkusun** dalları yoluyla olur. Bu arter, ilk iki kostanın boynu üzerinde sekizinci servikal ve birinci torakal sinirin ventral ramuslarının anteriorunda aşağı doğru seyreder. Diğer interkostal arterler (3-12. interkostal arterler) **torasik aortanın posterior yüzünden** çıkar. Aortun sola ve aşağı doğru yer değiştirmesi nedeniyle, aortun posteriorundan çıkan en üstteki dört interkostal arter, üç ile altıncı interkostal aralıklara ulaşmak için yukarı doğru seyrederler.[6]

Kostanın çıkartılması sırasında interkostal arterlerden alt torakal seviyesi (T8-L1) dışındakiler ve küçük olanlar feda edilebilirken, özellikle adamkiewicz arterine dal veren alt torakal seviyedeki interkostal arterlerin, hastada postoperatif anterior kord iskemisi ve buna bağlı parapleji oluşmaması için korunması gerekmektedir.[10]

Birinci torakal sinirin ventral ramusu, brakial pleksusa katılmak üzere, birinci kostanın boynunun üzerinden geçerken; küçük bir interkostal dal, birinci kostanın inferior yüzüne geçerek ilk interkostal aralıkta birinci kosta kıkırdağına yakın olarak seyreder. İkinci torakal sinirin ventral ramusu da nadiren brakial pleksusa küçük bir dal gönderir.[6]

T1'in altındaki interkostal sinirler, görüş alanını artırmak amacıyla sakrifiye edilebilirken, T1 sinirinin sakrifiye edilmesinden, el fonksiyonlarında ve sempatik kontrolde ciddi nörolojik defisitler doğuracağı için kaçınılmalıdır.[6]

3) Toraks boşluğu ve superior mediastinum anatomisi

Toraks boşluğu plevral boşluk ve mediastinumdan oluşur. Plevral boşluk akciğerleri içerir. Mediastinum, interplevral bölge olup plevral boşlukları ayırır. Mediastinum 4 bölümde incelenir. **Superior mediastinum** timüs bezi, aortik ark ve büyük damarlar, trakea, bronşlar, özefagusu; **anterior mediastinum** timüs bezi ve sternoperikardial ligamanları; **orta mediastinum** perikardial yapıları; **arka mediastinum** özefagus, torakal aorta, inferiro vena kava, azigos sistem ve sempatik zinciri içerir.[17]

Superior mediastinum, anteriorda **manibrium sterni** ile sınırlanmış olup, **suprasternal çentik** T2-T3 seviyesine, **sternal açı** ise T4-T5 seviyesine tekabül eder. Manibrium sterni, üst torakal vertebraların sadece 5 cm önünde yer alır. **Sternohyoid kas**, hyoid kemiğin ventral yüzünden manibriumun dorsal yüzüne doğru uzanır ve aynı zamanda sternoklavikular eklem kapsülüne de tutunur. **Sternotiroid kas**, manibriuma arka orta hat boyunca tutunur. Bu kaslar, **hipoglossal sinir** ve **ansa servikalis** ile innerve edilirler. **Sternokleidomastoid kas**, mastoid proçes ve superior nuchal çizgiden başlayarak manibrioklavikular ekleme tutunur. Bu kasın siniri **aksesuar spinal sinir** olup, kanlanmasını **superior tiroidal arter** sağlar.[36]

Superior mediastinumun **visseral** (organlara ait) ve **nörovasküler kompartmanları** bulunmaktadır. Visseral kompartmanda, visseral fasya ile çevrili **trakea, özefagus, tiroid bezi** ve **ductus torasikus** yer alır. Duktus torasikus, özefagusun solunda ve dorsalinde ilerler. Visseral kompartman aşağı bronşlara doğru, parietal ve visseral plevra yapraklarıyla birleşerek devam eder. Nörovasküler kompartmanda, karotid kılıfla sarılı **karotis, internal juguler ven** ve **vagal sinir** yer alır. Aşağı doğru, vasküler kompartmanda venöz yapılardan **brakiosefalik venler** ve **dalları** yer alır. **Sağ** ve **sol brakiosefalik venler**, her iki klavikulanın medial bölümünün posteriorunda oluştuktan sonra aşağı ilerleyerek superior mediastinuma girer ve sağ birinci kosta kıkırdağının arkasında **superior vena cava**'yı oluşturmak üzere birleşirler. Arterial yapılardan **aortik ark, brakiosefalik trunkus, sol ana karotid arter, sol subklavian arter** ve dalları yer alır. **Vagusun sol rekürrent laringeal sinir dalı** superior mediastinumda yer alırken, **sağ rekürrent laringeal sinir** retromediastinal bölgede yer alır.

Torakal spinal cerrahide yaklaşımlar

Torakal spinal patolojilerin tedavisinde herhangi bir altın standart yaklaşım bulunmayıp, her tekniğin kendine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu yaklaşımların başlıcaları posterior laminektomi, transpediküler, kostotransversektomi, transtorasik transplevral ve torakoskopik yaklaşımlardır. Bazı durumlarda bu yaklaşımlar çeşitli yardımcı aletlerle desteklenebildiği gibi (endoskop vb), birbiriyle kombine edilerek de kullanılabilmektedir.

Torakal spinal cerrahide, spinal korda veya omurgaya ulaşmada, geçmişten bu yana geliştirilen yaklaşımlar, dört ana yaklaşım altında sınıflandırılabilir**: posterior, posterolateral, anterior** ve **anterolateral yaklaşımlar**.

Posterior yaklaşım

Posterior yaklaşımlar arasında başlıca **laminektomi** ve **pedinkülektomi (transpediküler yaklaşım)** yer alır. Laminektomi, posterior yaklaşımlar içerisinde sık kullanılmakla birlikte, torakal bölge için epidural mesafeyi ve laminayı tutan patolojiler (metastaz gibi) dışında tek başına anterior spinal elemanlara ulaşmada yetersiz kalması ve kompleks spinal patolojilerin cerrahisinde kısıtlı görüş alanı sağlaması nedeniyle tercih edilmemektedir. Posterior laminektomi, enstrumantasyon yapılmadan veya stabilizasyon sağlanması amacıyla enstrumantasyonla birlikte uygulanabilir. Young ve ark.[21] yaptığı çalışmada, spinal metastazlarda enstrumantasyon yapılmadan laminektomi yapılması, tedavide radyoterapiye ek bir fayda sağlamamaktadır. Ancak, laminektomiye stabilizasyon amacıyla enstrumantasyon eklenmesinin, bu hastalarda nörolojik sonuçları iyileştirdiği görülmüştür.[21] Bunun dışında,

vertebra korpusunu tutan anterior spinal lezyonlarda, sadece laminektomi yapılması faydasız olmakla kalmayıp, anterior veya lateral yaklaşımlardan daha yüksek komplikasyon oranına sahiptir. Yüksek morbidite ve mortalite oranı nedeniyle günümüzde artık tek başına kullanılmamaktadır.[6]

Transpediküler yaklaşım (pedinkülektomi), spinal kordun anteriordan dekompresyonunu ve spinal korda daha az retraksiyonla daha geniş bir alanda çalışılmasını sağlar. Literatürdeki bazı vaka serilerinin sonuçları, bu yaklaşımla yapılan cerrahinin yüksek oranda ağrıda azalma, nörolojik ve fonksiyonel iyileşme sağladığı yönündedir.[6,20,22,23]

Posterior laminektomi

Torakal vertebra seviyesinde pron pozisyonunda posterior yaklaşımla gerçekleştirilecek spinal cerrahide karşılaşılan sırtın anatomik katlarından sırasıyla; cilt, subkütanöz doku, altındaki trapezius, rhomboid ve latissimus dorsi kasları kaldırılır. Erektör spina kasları spinöz proçes, lamina ve transvers proçesin medial kenarından sıyrılmasıyla, torakal omurganın posterior elemanları ortaya konur. Kontrolsüz bir kanamanın önüne geçilmesi amacıyla, etkilenen bölgede segmental arter ve venler orijinlerinden güvenli mesafe uzaklıkla bağlanıp kesilebilir. Vertebrektomi (spondilektomi) yapılırken, gerektiğinde daha geniş bir rezeksiyon alanı sağlanması amacıyla spinal dorsal sinir kökü, dural keseden çıktığı yere yakın bağlanıp kesilebilir. Spinal sinir sakrifiye edileceğinde, nörinoma gelişimini önlemek için dorsal kök ganglionunun proksimalinden kesilmesi gerekir.[6,30]

Posterolateral yaklaşım

Vertebrada anterior veya orta kolonu unstabil hale getiren bir lezyon varlığında, posteriordan yaklaşmak spinal stabiliteyi daha da bozar. Özellikle orta ve alt torakal vertebra düzeyinde vertebrektominin (spondilektomi) gerektiği durumlarda uygun eksplorasyonun sağlanması amacıyla cerrahi disseksiyonu toraks içerisine uzatmak, bunun için de transvers proçesle birlikte, ilgili bölgenin kostalarını hemen kostavertebral bileşkenin lateralinden bölerek kosta başını çıkartmak **(kostotransversektomi)** gerekebilir. 1900'lerde Menard tarafından tanımlanan kostotransversektomi, omurganın anterior ve anteriolateraline daha rahat ulaşımı sağlayan, daha geniş bir rezeksiyon ve gerektiğinde korpektomi yapılmasını da sağlayan ve cerrahi sonrasında yüksek oranda nörolojik iyileşme ve ağrıda azalmanın sağlandığı, erken dönemde hastanın mobilize edilebildiği cerrahi yaklaşımdır.[6,7,20,24,25]

Kostotrasversektominin bir adım daha geliştirilmesiyle, daha geniş posterolateral açılış sağlayan **lateral rakotomi**, 1954'te Capener tarafından tanımlanmıştır. Bu yaklaşım, kostotransversektomiden sonra pedikülün de alınmasını içerir ve böylece spinal kanalın anterior ve lateral yüzeyine daha kolay ulaşımı sağlar.[6,7,26,28]

Lateral rakotomi tekniği

Hasta prone pozisyonunda alınır. Torakal kifozun sağına, açıklığı mediale bakan kavisli bir cilt insizyonu sonrasında cilt flebi mediale, trapezius kası laterale doğru kaldırılır. Erektör spina kaslarının lateral kısımları transvers olarak kesilir, aşağı ve yukarı doğru ayrılır. Üç veya dört vertebranın sağ taraf lamina ve transvers proçesleri subperiosteal olarak sıyrılır. Transvers proçesler, laminanın lateral kısmı pedikül ile birlikte eksize edilir. Böylece vertebranın sağ lateral ve posterior yüzeyi görünür hale gelir. Daha geniş bir görüş alanı sağlamak için iliokostal, lateral spinal kas grupları ve iliokostal kasların sıyrılması sonrasında, transvers proçesle bağlantı yapan kosta parçası da ortaya konur. Elevatör kosta kasları da eksize edilerek, kosta transvers proçesle yaptığı bileşkenin lateralinden kesilir. Interkostal aralık açılırken, interkostal sinir ve damarlar bulunur; damarlardan disseke edilen interkostal sinirin proksimal kısmı, spinal korda doğru yapılacak ileriki disseksiyonlarda ve kordun nazikçe rotasyonunda rehber olarak kullanılır. Plevra, kostalardan künt disseksiyonla ayrılır ve interkostal damarlarla birlikte içe doğru çöktürülür. Kosta başı, transvers proçes ve pedikülün alınması ile birlikte, plevranın ve interkostal damarların uzaklaştırılması ve interkostal sinirin proksimalinin takip edilmesi sayesinde hem vertebra korpusunun laterali hem de meninklerin lateral yüzeyi geniş açıda görülebilir hale gelir.[7]

Kostotransversektomi ve lateral rakotomi gibi torakal bölge yaklaşımları, geçmişte vertebranın Pott hastalığı ve paravertebral abseye yönelik geliştirilmişti. Kostotransversektomi ile lateral rakotomi teknik olarak birbirine çok benzese de, aralarındaki tek fark; klasik kostotransversektomide amaç paravertebral absenin açılması ve lezyonun dekomprese edilmesi iken, lateral rakotomide amaç para-

vertebral absenin açılmasından kaçınarak, bir miktar hemilaminektomi de yaparak korda bası yapan yapıları uzaklaştırmak ve böylece kordun dekompresyonunu sağlamaktır.[7]

Daha sonra 1976'da Larson, lateral rakotomiyi modifiye ederek, orta ve alt torakal omurgada daha az morbiditeye neden olan ve daha fazla seviye korpektomi yapılmasını sağlayan **lateral ekstrakaviter yaklaşımı** bildirmiştir. Bu yaklaşında, paraspinal kasları ayırmak yerine, kas yapısını mobilize ederek mediale çekmiş; böylece spinal kanalın dorsal ve ventrolateral yüzüne tek bir insizyonla ulaşmıştır. Ekstraplevral çalışarak, transplevral ve transabdominal yaklaşımla ilişkili morbiditelerin önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Spinal kordun anteriordan dekompresyonu ve anterior spinal kolon rekonstrüksiyonuna imkan vermesinin yanında, aynı seansta posterior enstrumantasyonun da yapılabilmesi, bu yaklaşımın diğer bir avantajıdır. Ekstraplevral çalışılmasına rağmen, pulmoner komplikasyonlarla (pnömotoraks, plevral efüzyon gibi) posterior yaklaşımlardan daha yüksek oranda karşılaşılmaktadır. Bu yaklaşımda da, lateral rakotomi gibi orta ve alt torakal segmentlere ulaşılırken, üst torakalde görüşü kısıtlı kalmaktadır.[6,27,28]

Lateral ekstrakaviter yaklaşım

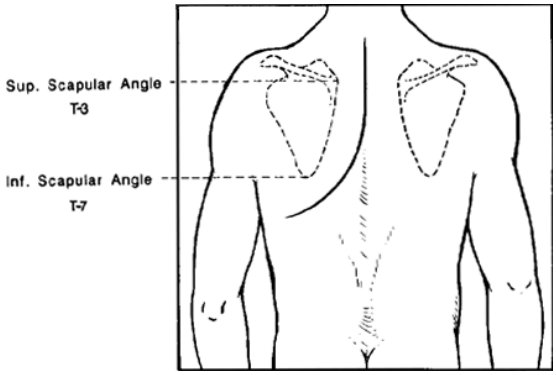
Hasta prone pozisyonunda yatırılır. Radyografi ile seviye tespitinin ardından, patolojik seviyenin 3 seviye üstünden başlayıp, 3 seviye altında biten, orta hattan lezyon tarafına doğru 7.5 cm uzanan kurvilineer bir cilt insizyonu yapılır. Cilt flebi, altındaki torakodorsal fasya ile birlikte karşı tarafa orta hata doğru devrilir. Fasya ile örtülü latissimus dorsi ve paraspinal kas demeti kas liflerine paralel, gerektiğinde subperiosteal diseksiyon için laterale, gerektiğinde kosta rezeksiyonu için mediale devrilebilecek şekilde serbestleştirilir. Sonrasında spinöz proçes ve laminalar subperiosteal sıyrılır. Diseksiyon ipsilaterale doğru, faset ve kosta başı görünecek şekilde ilerletilir. Lateral ekstrakaviter yaklaşım bu kas demetinin altından yapılır. Patoloji seviyesindeki kosta interkostal kaslardan lateralden mediale doğru, genelde altında seyreden nörovasküler demete dikkat ederek, bazen de bunları feda ederek diseke edilir. Sonrasında kosta, plevranın yırtılmamasına dikkat ederek plevradan ayrılır ve başından yaklaşık 6 cm kesilerek çıkartılır. Plevranın kenara itilmesiyle, ekstrakaviter olarak torakal spinal kanalın lateral ve ventral yüzeyine ulaşılır. Daha gniş bir görüş açısı için aynı taraf faset kompleksi ve transvers proçes de çıkartılır. Tekal kesenin dorsal yüzüne ulaşmak istenirse ipsilateral hemilaminektomi de yapılabilir.[28]

Üst torakal vertebraya ulaşmak, toraks girişinin dar olması, brakial pleksusun proksimalde yerleşimi ve paraskapuler kas yapısı nedeniyle zorlaşmaktadır. Hem lateral rakotomi hem de lateral ekstrakaviter yaklaşımın üst torakal bölgede etkinliği kısıtlı kalmaktaydı. Bunun üzerine lateral ekstrakaviter yaklaşımın geliştirilmesiyle, **lateral paraskapuler ekstraplevral yaklaşım** tarif edilerek üst torakal vertebranın mükemmel açılışı sağlanmıştır.[6,7,16] Lateral paraskapuler ekstraplevral yaklaşım, üst torakal vertebra patolojilerinde, T1-T4 vertebral korpuslarının lateraline direkt ulaşmayı sağlayan, genişletilmiş posterolateral yaklaşımdır. Bu yaklaşımda, torakoskapular alan diseke edilir, skapula laterale ve paraspinal kaslar mediale çekilerek retromediastinal mesafenin paramedian kompartmanına direkt ulaşılır. Cerrahi sırasında potansiyel risk altındaki anatomik yapılar dorsomedial paraskapular kaslar, plevra, akciğer, superior mediastinal yapılar, sempatik trunkus, stellat ganglion ve spinal kordtur. Avantajları ekstraplevral diseksiyon yapılması, aynı seansta ve pozisyonda spinal stabilizasyon yapılabilmesi; dezavantajları ise çok fazla paraspinal kas diseksiyonu içermesidir.[29,30]

Lateral paraskapuler ekstraplevral yaklaşım

Hasta pron pozisyondayken, hedef seviyenin üç seviye üstüden üç seviye altına kadar, cerrahi yapılacak tarafta skapular çizgiye doğru uzanan kurvilineer bir cilt insizyonu yapılır ***(Resim 1)****. Trapezius ve rhomboid kaslar spinöz proçeslerden disseke edilir, cilt ve subkütanöz doku ile beraber (muskulokütanöz flep) skapulanın medial kenarına doğru çekilir. Sırt kasları ile omuz kasları arasındaki gevşek areolar doku, parmak diseksiyonla diseke edilir. Trapezius ve rhomboid kaslarının mobilize edilmesiyle skapulanın medial kenarı laterale doğru düşer. Skapulanın cerrahi saha üzerinden laterale çekilmesiyle, cerrahın üst posterior göğüs kafesi ve dorsal vertebral elemanlara rahatça ulaşabileceği bir açıklık oluşur. Splenius ve erketör spina kaslarının üzerini örten, derin servikal fasya ve torakolomber fasya ortaya çıkar. Bu paraspinal kaslar, kas liflerine paralel olarak yukarı ve aşağı doğru diseke edilerek mobilize edilir ve dorso-mediale çekilir; böylece dorsal göğüs kafesi ve spinal elemanlar lateralden açıkça görülür. Alınması gereken kosta veya kostalar subperiostal olarak diseke edilerek interkostal kaslardan ve*

nörovasküler demetten sıyrılır. Örneğin T2-T3 vertebral patoloji için ikinci, üçüncü ve dördüncü kostaların alınması gerekir. Kostotransvers ve kostovertebral ligamentler kesilir, kosta kostovertebral uçtan kosta açısına kadar çıkartılır. Küçük interkostal arterler bağlanıp kesilebilir, interkostal sinirler kenara çekilebilir. Ancak vertebra korpusu alınacağında, daha geniş bir görüş alanı sağlanması açısından bir veya daha fazla interkostal sinir de feda edilebilir. İnterkostal sinirin takip edilmesiyle vertebral foramen bulunabilir, vertebra lateral yüzeyindeki sempatik zincir görülebilir. Rami kommunikanslar kesilebilir, sempatik zincir anterolaterale doğru çekilebilir. Transvers proçes, lamina ve pedinkülün alınmasıyla tekal kesenin lateral yüzü ortaya konur. Aynı taraf akciğer, görüş alanını artırmak için söndürülebilir. Korpektomi yapılacaksa, tekal kese ile superior mediastinal yapılar için koruyucu bir bariyer olarak anterior longitudinal ligamanın ve mümkünse posterior longitudinal ligamanın sağlam bırakılması önerilir.[6,30]



Resim 1: *Lateral paraskapuler ekstraplevral yaklaşım cilt insizyonu (Fessler RG, Dietze DD Jr, Millan MM, Peace D. Lateral parascapular extrapleural approach to the upper thoracic spine. J Neurosurg. 1991 Sep;75(3):349-55)*

Anterior yaklaşım

Torakal vertebraya sadece anteriordan yaklaşım, servikotorasik bileşkeye yönelik ilk kez Jonnesco ve Brunig tarafından 1923'te tanımlanmış olup, bunlar **supraklavikuler yaklaşımlardır**. Bu yaklaşımda klavikula sağlam bırakıldığı için, torakal bölgenin eksplorasyonu kısıtlı olmaktadır.[6]

Supraklavikuler yaklaşımın modifiye edildiği **transmanubrial ve transklavikular yaklaşımda**, manibriumun bir kısmıyla birlikte klavikulanın medial üçte birinin çıkartılmasıyla, üst torakal vertebrada ulaşılan alan artırılmıştır. Bu yaklaşımda T1 ve T2 vertebra korpuslarına mükemmel görüş sağlamakla birlikte; ancak alt sınırdaki aortik ark ve dalları nedeniyle T3-T4 seviyelerinden daha aşağıya ulaşılamamaktadır. Görüş alanını kısıtlayan anatomik yapılar: sol brakiosefalik ven, subklavian venler, aortik ark ve torakal kifozun derecesi. Bu yaklaşımla yapılan torakal cerrahide karotid kılıf içerisindeki yapıların, trakea, özefagus, rekürrent laringeal sinir, aortik ark ve dalları, vertebral arterler, brakiosefalik ve subklavian venler, sempatik trunkuslar ve stallat ganglion, spinal kord ve plevral apeksin anatomik olarak yaralanma riski bulunmaktadır. Bu yaklaşımın en önemli avantajı ise üst torakal vertebra ile birlikte alt servikal bölgeye de mükemmel ulaşılmasını sağlamasıdır. T2, bazen de T3'e kadar vertebraların anterior yapılarına kolayca müdahale edilebilir ve aynı zamanda posterior stabilizasyon gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Bu yaklaşımın dezavantajları ise, korpektomi yapılıyorsa, tekal keseye yönelik kör çalışılmakta, posterior spinal stabilizasyon hastaya yeniden pozisyon vermeden yapılamamaktadır. Ayrıca transklavikuler girişimde, omuz stabilizasyonu ve kol fonksiyonları açısından sternoklavikuler eklemin korunması gerekmektedir.[6,31]

Transmanubrial, transklavikular yaklaşım

Hasta supin pozisyonda alınır. Sternumun ortasından klavikulanın 2 cm üzerine kadar uzanan ve transvers bacağı karşı taraf sternokleidomastoid kastan aynı taraf sternokleidomastoid kasın 2-3 cm lateraline kadar uzanan "T" veya "L" şeklinde bir cilt insizyonu yapılır. Platisma kası ayrılır. Eksternal juguler ven görülür ve ayrılır; supraklavikular sinirler mümkün olduğunca korunur. Sonrasında sternokleidomastoid, sternohyoid, sternotiroid ve pektoralis major kasları klavikulanın medial yarımı ve manibriumdan subperiostal diseksiyonla

sıyrılır. Burns'un suprasternal alanının açılması ve omohyoid kasların ayrılmasıyla, brakiosefalik venler, internal juguler ven ve ana karotid arter görülür. Superior mediastinumdan toraksa girişte, manibriumun ikinci interkostal aralıkta künt diseksiyonundan sonra, brakiosefalik veya subklavian vene hasar vermeden manibrium ve klavikulanın medial üçte biri çıkartılır. Bunların çıkartılmasıyla plevral apeks ortaya çıkar. Torasik girişin ilerisinde, superior mediastinumda yer alan karotid kılıf ve devamında subklavian arteri saran aksiller kılıf ile özefagus ve trakeayı saran visseral fasya arasında oluşan "visserokarotid mesafe"den, künt diseksiyon yapılarak retrofaringeal ve retromediastinal alana ulaşılır. Longus colli kaslarının laterale doğru sıyrılmasıyla, prevertebral fasya ile kaplı üst torakal vertebra korpusları görülebilir. Patolojik yapılar çıkartıldıktan sonra plevra açılmışsa göğüs tüpü yerleştirilir, kas yapıları katlarına uygun kapatılır, manibrium ve klavikula tellerle veya vidalarla eski yerine yerleştirilir.[6,31,32,33]

Anterolateral yaklaşım

Torakal omurganın anterior vertebral elemanlarına ulaşmak için diğer bir yaklaşım, Hodgson ve arkadaşları tarafından tanımlanan **anterolateral torakotomidir (Transtorasik yaklaşım)**. Bu yaklaşımda, skapulanın mobilizasyonu sonrasında T3-T12 arası vertebraların ön ve lateral yüzlerine mükemmel bir görüş ve mediastinal damarların kotrolünü sağlarken; torasik girişin daralması nedeniyle T1 ve T2 vertebraların görüşü çok kısıtlıdır. Bu yaklaşım, skapulanın genişçe çekilmesini, üçüncü kostanın rezeksiyonunu, akciğerin transplevral mobilizasyonunu ve interkostal arterlerin, venlerin ve hemiazigos veninin bağlanarak kesilmesini gerektirebilir. Bu yöntemde, üst ve orta torakal segmentte (T2-T9) kalp ve aort akının zedelenmemesi açısından sağ taraftan; alt torakal segmentte (T10-T12) karaciğer retraksiyonundan kaçınmak için sol taraftan yaklaşmak daha avantajlıdır. Ancak bazı yazarlar, solda yerleşen aortun yaralanmasıyla baş etmenin, sağda yer alan ve damar duvarı daha ince olan inferior vena kava yaralanmasıyla baş etmekten göreceli olarak daha kolay olduğunu ve bu nedenle üst ve orta torakal bölgede de soldan yaklaşımın daha güvenli olacağını savunmaktadır.[37] Bu yaklaşımda risk altındaki anatomik yapılar omuz kaslarının nörovasküler yapıları, akciğerler, superior mediastinal yapılar (aort ve dalları, trakea, özefagus, duktus torasikus), sempatik trunkus ve stellat ganglion, brakial pleksusun posterior ve alt gövdesi, interkostal sinir, uzun torasik sinir ve torakodorsal sinirdir. Bu yaklaşımın avantajları anterior spinal elemanlara hızlı ve mükemmel ulaşım sağlaması iken; göreceli dezavantajları skapulanın transmuskuler mobilizasyonuna ve intraplevral disseksiyona ihtiyaç duyulması, çalışma sahasının derin olması ve T1 -T2 seviyelerine çok kısıtlı, alt servikal vertebralara ise hiç ulaşılamamasıdır.[6,34]

Anterolateral transtorasik yaklaşım (anterolateral torakotomi, transplevral torakotomi)

Hastaya lateral dekübit pozisyonu verilir. Cilt insizyonu, T1 seviyesinde paraspinöz alandan başlanarak önce distale ve laterale, sonra üçüncü kosta hizasında anteriora ve mediale doğru, skapulanın medial kenarına kadar açıklığı yukarı bakan kurvilineer şekilde yapılır. Üçüncü kosta hizasında trapezius, latissimus dorsi, rhomboid majör ve serratus posterior kasları ayrılır, sonra skapula yukarı ve mediale doğru çekilir. Subperiostal diseksiyonla üçüncü kosta ortaya konur ve kosta açısından kostal kıkırdağına kadar olan bölümü çıkartılır. Böylece plevra, akciğer, aorta ve omurlar ortaya çıkar. Parietal plavra açılır, akciğerin söndürülmesi ve kenara çekilmesi ile intraplevral alandan girilerek retromediastinal alan ve vertebra daha geniş açıyla görülebilir. Vertebra gövdesi üzerindeki plevra sıyrılarak segmental arterler görünür hale getirilir ve genellikle bağlanarak kesilirler. Patolojik vertebra elemanları çıkartıldıktan ve vertebral rekonstrüksiyon yapıldıktan sonra (bunun için çıkartılan kosta parçası kullanılabilir), kapatırken göğüs tüpü yerleştirilir, plevra dikilir, kostalar telle yaklaştırılır, her kas tabakası birbirine dikilir.[6,36,37]

Bazı yazarlar özellikle torakal disk herniasyonu cerrahisinde anterior (anterolateral) transtorasik yaklaşımının altın standart yöntem olduğunu düşünürken; açık torakotominin perioperatif yüksek morbidite ve mortalite riski taşıması önemli dezavantajıdır. Bu komplikasyonları azaltmak için 2011'de Deviren ve ark.[34] konvansiyonel anterolateral yaklaşımı modifiye edilerek **mini-torakotomi yaklaşımını** geliştirmiştir. Bu yöntemde, ilk olarak lomber interbody füzyon için özel geliştirilmiş bir retraktör sistemi, torakal bölge için uyarlanmıştır. Kosta rezeksiyon ihtiyacının daha az olması, akciğerin sön-

dürülmesine gerek olmaması bu yöntemin avantajlarından olmakla birlikte; retraksiyona bağlı kosta kırıkları da bildirilmiştir.[34]

Mini-torakotomi yaklaşımı

Bu yöntemde, toraks kavitesinde küçük bir alana ihtiyaç duyulduğundan endotrakeal entübasayonda çift lümenli tüp yerine normal endotrakeal tüp kullanılabilir. Hastaya, patolojinin bulunduğu tarafa göre sağ veya sol yan üzerinde 90 derece lateral dekübit pozisyon verilir. Seviye tespiti sonrasında, 4-5 cm'lik cilt insizyonu yapılır, subkütanöz doku ve interkostal kaslar ayrılır. Toraks kavitesine, kostanın alt yüzeyinde nörovasküler demetin seyretmesi nedeniyle, kostanın üst kenarından girilmesi tercih edilir. Sonrasında toraks kavitesine uyarlanmış, interkostal aralığı genişleten ve akciğeri çeken retraktör iki kosta arasına yerleştirilir. Daha sonra parietal plevra üzerine longitudinal bir insizyon yapılır. Plevranın künt diseksiyonu sonrasında üstteki ve alttaki segmental damarlar ayırt edilir ve gerekirse klibe edilir. Görüş alanını genişletmek için diskin posterolateral köşesine ve korpusa tutunan kost başı eksize edilir; böylece vertebra korpusunun ve intervertebral diskin posterolateralinde rahat çalışma alanı sağlanır. Operasyon sonunda toraks boşluğuna, açık torakotomide olduğu gibi göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekmektedir.[34]

Geleneksel anterolateral yaklaşım olan transplevral yaklaşımın, akciğerleri retrakte etmesi, buna bağlı perioperatif pulmoner komplikasyonların yaşanması ve postoperatif göğüs drenajına ihtiyaç duyulması nedeniyle **retroplevral torakotomi** tanımlanmıştır. Bu yöntemde, plevral boşluğa girilmeden anteriorlateral torakal omurgaya ulaşılmaktadır. Yine lateral pozisyonda, posterior kosta rezeksiyonu ve plevral intakt tutularak geniş retroplevral diseksiyonu yapıldıktan sonra torakal korpektomi yapılabilmekte, genişletilebilir cage yerleştirilebilmektedir. Operasyon sonunda göğüs tüpüne ihtiyaç duyulmamaktadır.[35]

Alt torakal bölgede disk mesafesine ve vertebra korpusuna anterolateralden ulaşmak için diğer yeni bir yöntem, **lateral transpsoas retroperitoneal yaklaşım** olup önceleri lomber omurga için minimal invaziv bir koridor olarak tanımlanmışsa da, daha sonra torakolomber ve alt torakal omurga için de geliştirilmiştir. Bu yöntemde de, görüş açısını genişletmek için yine cerrahi saha önündeki kostanın çıkartılması gerekmektedir.

Lateral yaklaşımlarda, görüş alanı önündeki kostanın alındığı durumlarda cerrahi sonrası hastaların kosta alınan bölgede fokal kosta instabilitesine bağlı şiddetli ağrı oluşmaktadır. Stabilitesi bozulmuş kostanın hareketliliğinin ve buna bağlı ağrının azaltılması amacıyla, **osteoplastik kosta koruyucu lateral yaklaşım tekniği** geliştirilmiştir.[14]

Osteoplastik kosta koruyucu lateral torakal cerrahi: *Bu teknikte görüş alanından çekilecek kosta parçası, superior kenarından küret veya disektörle interkostal kaslardan ve plevradan diseke edildikten sonra, iki uçtan kesilir ve alt kenarında uzanan nörovasküler demetle birlikte inferiora doğru devrilir. Cerrahi sonunda yatırılan kosta parçası tekrar yerleştirilerek, tel veya iple sağlam kosta kenarlarına tutturulur.[14]*

Torakal anterior spinal patolojilerinde **torakoskopik yaklaşım** giderek artan şekilde kullanılmakta olup; özellikle minimal invaziv torakal diskektomi yöntemi olarak görülmektedir. T2 ile T12 arasında herhangi bir mesafeye ulaşımı sağlayan bu yöntemde, lezyonun bulunduğu taraf yukarda kalacak şekilde sağ veya sol yandan yaklaşılır. Eğer lezyon orta hattaysa, üst ve orta torakal bölgede sağda azigos veninin arkasında, solda aortun arkasındakine kıyasla çalışılabilecek daha geniş bir alan bulunması nedeniyle sağdan yaklaşım tercih edilir. Alt torakal bölgede ise, sağda karaciğerin bulunması nedeniyle soldan yaklaşım tercih edilir. Seviye tespiti yapılırken, birinci ve ikinci kostaların tanımlanması sonrasında, her kostanın aynı isimdeki vertebranın üt kısmıyla eklem yaptığı bilinerek lezyon seviyesi tespit edilebilir. Örneğin, onbirinci kosta, T10-T11 disk mesafesiyle, T11'in transvers proçesi ve pedikülü ile eklem yapar.[13,15,19]

Torakoskopik yaklaşım: *Hasta lateral dekübit pozisyonunda alınır, potansiyel bir yaralanma durumunda açık torakotomiye dönülebilecek uygun alanın hazırlığı ve insizyon yerinin izdüşümleri önceden belirlenir. Spinal patolojinin çeşidine ve etkilenen seviyelere bağlı olarak üç veya dört port açıklığı kullanılır. İlk port, endoskopun*

kullanılacağı açıklık olup, hedef omurga seviyesinde posterior aksiller ve mid-aksiller çizgi arasına; ikinci port, ilk port ile aynı transvers çizgide anterior aksiller çizgi üzerine; diğer iki port gerekliliğe göre anterior veya mid-aksiller çizgi üzerinde üst veya alt interkostal aralıklara yerleştirilir. En üstteki port en yüksek üçüncü veya dördüncü interkostal aralığa yerleştirilebilir. Aynı taraf akciğer söndürülür ve omurga üzerinden hafifçe çekilir. Spinal torakoskopide, kullanılacak endoskopa genellikle 0 veya 30 derece açılı lens takılması faydalı olur.[15]

Torakal sempatektomi

Üst ekstremitelerin sempatik inervasyonu, torakal segmentin **lateral hornunda** bulunan nöronlardan çıkan ve iki ile onuncu ön (ventral) torakal köke katılan **preganglionik liflerle** sağlanır. Bu lifler **paraspinal sempatik gangliona** girer ve sempatik zincirde sinaps yapar. **Postganglionik lifler**, stellat ve orta servikal gangliondan çıktıktan sonra beşinci servikal sinir ile birinci torakal sinir arasındaki sinirlere katılır. Eskiden üst ekstremitelerin denervasyonu için ikinci torakal ganglionun rezeksiyonu yeterli görülürken, daha sonra C8, T1 ve T2 spinal kökler tarafından oluşturulan ve kola sempatik lifler gönderen **intermediat ganglion** varlığı tanımlanmıştır. Sonuç olarak, üst ekstremitede komple bir sempatik denervasyon sağlanması için **orta servikal ganglion, stellat ganglion, ikinci ve üçüncü torakal ganglionun T1, T2** ve **T3'ün ventral köklerini** içerecek şekilde rezeksiyonu gerekmektedir.[6]

Torakotomili (posterior) torakal sempatektomi: *Hiperhidrozis veya kozalji nedeniyle* ***T2 ganglionektomi*** *yapılacak hasta, oturur veya prone pozisyonda alınabilir. Radyografiyle T2 spinöz proçesin yerinin tayin edilmesi sonrasında 10 cm'lik orta hat, paramedian veya transvers cilt insizyonu yapılır. Trapezius, rhomboid minör ve majör ve serratus posterior superior kaslarının ayrılmasının ardından, diseksiyon lamina, transvers proçes ve ilgili kostalara doğru ilerletilir. T2 spinöz proçes, T3 laminasına ve T3 kostasının medialine karşılık gelmektedir. T3 transvers proçes ve bağlandığı kosta ortaya konur. Kosta interkostal kaslardan ve plevradan dikkatlice diseke edilerek, kostotransvers eklemden 4 cm anterioruna kadar kaldırılır. Vertebra korpusunun lateral sınırı künt disseksiyonla görünür hale getirilir. T2 ganglionun görülebilmesi için ikinci kostanın alt kısmının tıraşlanması gerekebilir. Bu sırada, ikinci interkostal sinir yukarı doğru çekilerek sempatik zincir görülebilir. T2 ganglionun üstünden ve altından sempatik zincir ve kominikan dallar bağlanarak kesilir.*[6,36]

Ciddi hiperhidroz durumunda tedavide bilateral T2 ganglionektomi yapılabilir, bazen T3 ganglionektomi (özellikle aksiller hiperhidrozda) eklenebilir. Kozalji (periferik sinir hasarına bağlı deride yakıcı ağrı) veya refleks sempatik distrofi tedavisinde işlemin tek taraflı yapılması yeterlidir.[6] Eskiden bu cerrahiler bilateral veya tek taraflı torakotomiyle yapılırken, günümüzde minimal invasiv bir teknik olan **torakoskopik (endoskopik)** yöntem kullanılmaktadır.[11]

Torakoskopik (Endoskopik) sempatektomi: *Hastanın lateral dekübit pozisyonunda 2 veya 3 adet port deliği açılarak endoskop yardımıyla aynı işlemler yapılabilir. İlk port, endoskopun gireceği port olup, mid-aksiller hat üzerinde üçüncü veya dördüncü interkostal aralığa yerleştirilir. İkinci port, endoskop rehberliğinde anterior aksiller hat üzerinde endoskopla aynı interkostal aralığa açılır. Üçüncü port ise, yine anterior aksiller hat üzerinde beşinci veya altıncı interkostal aralığa yerleştirilir. Burada akciğerin plevrasının güzel disseksiyonu ve varsa yapışıklıkların giderilmesi önemlidir. Sempatik zincire endoskopik enstrümanlarla bastırılması, plevrada hiperemi ve buna bağlı görüntünün kapanmasına yol açacağından, mümkün olduğunca dokunulmamalıdır.*[6,11,12]

Pupile giden sempatik lifler, kordta T1 içerisinde çıkar, buna T2, T3, T4 veya nadiren C8'den lifler katılabilir. Bu lifler stellat gangliondan geçer ve sonra superior servikal ganglionda postganglionik nöronlarla sinaps yaparlar. Stellat ganglionunun rezeksiyonu, içerisindeki T1 kökü ile gelen ve pupile giden sempatik lifler nedeniyle **Horner sendromuna** yol açabilir. Stellat ganglionun üst yarısının korunması, bu riski en aza indirmektedir.[6]

Torakal sempatektomide intratorasik anatomik landmarklar

Üst torakal sempatik zincirin ve torakal ganglionların bulunmasında önemli anatomik yapıların tanımlanması önemlidir. Sırayla ilk kostadan itibaren dördüncü kosta görünür hale getirilmeli ve vertebra gövdesinin orta kısmı hizasında seyreden **interkostal nörovasküler demet** (arter, ven, sinir) tanımlanmalı. Sempatik zincir, vertebra korpusunun lateral yüzünde constovertebral bileşke hizasında parmakla hissedilebilen, beyazımsı, parlak, longitudinal yükselen bir yapıdır. Ayrıca, sempatik zinci-

rin disseksiyonu sırasında **azigos** ve **subklavian venler, suprema (en yüksek) interkostal arter** ve **ven** gibi diğer majör vasküler yapıların tanımlanması ve korunması çok önemlidir.[6]

Stellat ganglionun alt yüzünden önemli diğer bir landmark olan kalın bir lif çıkar ki, buna **Kuntz'un siniri** adı verilir ve diğer dallardan daha kalıncadır. Bu sinir, stellat ganglionun inferior yüzeyinden lateral ve kaudale doğru ilerler ve brakial plexusa sempatik innervasyonun önemli kısmını götürür. Kuntz'un siniri ve stellat ganglion, subklavian arteri saran yağ dokusunun altında yerleşmiştir. Stellat ganglionun alt yüzeyi bu yağ dokusundan disseke edilmeli ve Kuntz'un sinirinin çıktığı yer tanımlanmalı. Üst ekstremitelerin sempatik denervasyonu sırasında sempatik zincir proksimalde, T1 stellat ganglionun hemen altından (stellat ganglionunun superior parçası korunarak), Kuntz'un sinirinin çıktığı yerin hemen üstünden kesilebilir. Distalde ise, T3-T4 seviyesinden kesilir. Stellat ganglionun oküler pupiller kasları innıerve eden üst kısmının korunması ile Horner sendromundan kaçınılabilir.[6]

KAYNAKLAR

1. Zileli M, Özer F. Omurga ve Omurilik Anatomisi. Omurilik ve Omurga Cerrahisi; İntertıp Yayınevi, 2014.
2. Standring S. Spinal cord and spinal nerves. Gray's Anatomy, Chapter 45;2016:762-773.e4
3. Gürer B, Canbay S, Bozkurt M, Cıkla U, Hananya T, Okut H, Başkaya MK. Microsurgical Anatomy of the Denticulate Ligaments and Their Relationship with the Axilla of the Spinal Nerve Roots. Clinical Anatomy 2014;27:733–737
4. YOUMANS VOLUME 4, SECTİON X: SPİNE, Concepts and mechanisms of Biomechanics
5. TND, Periferik sinir cerrahisi teknikleri
6. Shmidek 4. Edition volüme II, Surgery of the sympathetic Nervous System
7. Capener N. The evolution of lateral rhachotomy. J Bone Joint Surg Br. 1954 May;36-B(2):173-9.
8. Dalgic A, Caliskan M, Can P, Alagoz F, Guvenc Y, Ocakcioglu A, Algin O, Daglioglu E, Erden E, Besalti O, Belen D. Experimental Endoscopic Cordotomy in the Sheep Model. Turk Neurosurg. 2016;26(2):286-90.
9. Colman MW, Hornicek FJ, Schwab JH. Spinal Cord Blood Supply and Its Surgical Implications. J Am Acad Orthop Surg. 2015 Oct;23(10):581-91.
10. Koshino T, Murakami G, Morishita K, Mawatari T, Abe T: Does the Adamkiewicz artery originate from the larger segmental arteries? J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117(5):898-905.
11. C S Cinà, M M Cinà,1 and C M Clase2 Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: Technique and results. J Minim Access Surg. 2007 Oct-Dec; 3(4): 132–140
12. Rajesh YS, Pratap CP, Woodyer AB. Thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis and Raynaud's phenomenon of the upper limb and excessive facial blushing: a five year experience. Postgrad Med J. 2002 Nov;78(925):682-4.
13. Elhadi AM, Zehri AH, Zaidi HA, Almefty KK, Preul MC, Theodore N, Dickman CA. Surgical efficacy of minimally invasive thoracic discectomy. J Clin Neurosci. 2015 Nov;22(11):1708-13.
14. Moisi M, Fisahn C, Tubbs RS, Page J, Rice R, Paulson D, Kazemi N, Hanscom D, Oskouian RJ. Lateral Thoracic Osteoplastic Rib-Sparing Technique Used for Lateral Spine Surgery: Technical Note. Cureus. 2016 Jul 5;8(7):e668.
15. Dickman CA, Rosenthal D, Karahalios DG, Paramore CG, Mican CA, Apostolides PJ, Lorenz R, Sonntag VK. Thoracic vertebrectomy and reconstruction using a microsurgical thoracoscopic approach. Neurosurgery. 1996 Feb;38(2):279-93
16. Schmidt MH, Larson SJ, Maiman DJ. The lateral extracavitary approach to the thoracic and lumbar spine. Neurosurg Clin N Am. 2004 Oct;15(4):437-41.
17. Devlin VJ. Clinically Relevant Anatomy of the Thoracic Region. Spine secret plus. Second edition;2012:19-25
18. http://www.orthogate.org/patient-education/thoracic-spine/thoracic-spine-anatomy
19. http://www.orthobullets.com/approaches/2079/transthoracic-approach-to-thoracic-spine
20. Molina C, Goodwin CR, Abu-Bonsrah N, Elder BD, De la Garza Ramos R, Sciubba DM. Posterior approaches for symptomatic metastatic spinal cord compression. Neurosurg Focus. 2016 Aug;41(2):E11.
21. Young RF, Post EM, King GA: Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. J Neurosurg 53:741–748, 1980
22. Wang JC, Boland P, Mitra N, Yamada Y, Lis E, Stubblefield M, et al: Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004. J Neurosurg Spine 1:287–298, 2004
23. Zairi F, Arikat A, Allaoui M, Marinho P, Assaker R: Minimally invasive decompression and stabilization for the management of thoracolumbar spine metastasis. J Neurosurg Spine 17:19–23, 2012
24. Wiggins GC, Mirza S, Bellabarba C, West GA, Chapman JR, Shaffrey CI: Perioperative complications with costotransversectomy and anterior approaches to thoracic and thoracolumbar tumors. Neurosurg Focus 11(6):e4, 2001
25. Street J, Fisher C, Sparkes J, Boyd M, Kwon B, Paquette S, et al: Single-stage posterolateral vertebrectomy for the management of metastatic disease of the thoracic and lumbar spine: a prospective study of an evolving surgical technique. J Spinal Disord Tech 20:509–520, 2007

26. Wang B, Ozawa H, Tanaka Y, Matsumoto F, Aizawa T, Kokubun S. One-stage lateral rhachotomy and posterior spinal fusion with compression hooks for Pott's paralysis in the elderly. J Orthop Surg (Hong Kong). 2006 Dec;14(3):310-4.
27. Keshavarzi S, Aryan HE. Multilevel lateral extra-cavitary corpectomy and reconstruction for non-contiguous metastatic lesions to the spine: case report and literature review. J Surg Oncol. 2009 Apr 1;99(5):314-7.
28. Foreman PM, Naftel RP, Moore TA, Hadley MN. The lateral extracavitary approach to the thoracolumbar spine: a case series and systematic review. J Neurosurg Spine. 2016 APR;24(4):570-9.
29. Miscusi M1, Bellitti A, Polli FM. Surgical approaches to the cervico-thoracic junction. J Neurosurg Sci. 2005 Jun;49(2):49-57.
30. Fessler RG, Dietze DD Jr, Millan MM, Peace D. Lateral parascapular extrapleural approach to the upper thoracic spine. J Neurosurg. 1991 Sep; 75(3):349-55
31. Mihir B1, Vinod L, Umesh M, Chaudhary K. Anterior Instrumentation of the Cervicothoracic Vertebrae: Approach Based on Clinical and Radiologic Criteria Spine (Phila Pa 1976). 2006 Apr 20;31(9):E244-9.
32. Park JH, Im SB, Jeong JH, Hwang SC, Shin DS, Kim BT. The Transmanubrial Approach for Cervicothoracic Junction Lesions: Feasibility, Limitations, and Advantages. J Korean Neurosurg Soc. 2015 Sep;58(3):236-41.
33. Grunenwald D, Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors. Ann Thorac Surg. 1997 Feb;63(2):563-6.
34. Deviren V, Kuelling FA, Poulter G, Pekmezci M. Minimal invasive anterolateral transthoracic transpleural approach: a novel technique for thoracic disc herniation. A review of the literature, description of a new surgical technique and experience with first 12 consecutive patients. J Spinal Disord Tech. 2011 Jul;24(5):E40-8
35. Angevin PD1, McCormick PC. Retropleural thoracotomy. Technical note. Neurosurg Focus. 2001 Jan 15;10(1):ecp1.
36. intranet.tdmu.edu.ua. Employment 4. Topographical Anatomy and Operative Surgery of Thoracic Wall and Mammary Gland.Topographical Anatomy and Operative Surgery of Lungs and Organs of Anterior and Posterior Mediastium.Topographical Anatomy and Operative Surgery of Heart and Pericardial Sac.
37. Patnaik VVG, Singla RK, Gupta PN, Bala S. Surgical Incisions - Their Anatomical Basis Part V - Approaches to spinal column. J Anat. Soc. India, 2002;51(1) 76-84

89

Lumbosakral Pleksus, Batın ve Alt Ekstremitenin Fonksiyonel ve Mikrocerrahi Anatomisi

İhsan Doğan, Fatih Yakar

Lumbosakral pleksus, pelvik organların otonomik desteğini sağlamakla birlikte, pelvis ve alt ekstremitenin sinirsel uyarımını sağlar. Lumbosakral pleksus lomber, sakral sinirlerin ventral dalları ve T12'nin katılımıyla oluşur.[8]

İliohipogastrik, ilioinguinal ve genitofemoral sinirler

T12 ve L1 köklerinin ventral dallarının kranial kısımları iliohipogastrik ve ilioinguinal sinirleri oluşturur. Kaudal kısımları ise L2 ile birleşerek genitofemoral siniri oluşturur.[8]

İliohipogastrik sinir psoas mayor kasının üst lateral sınırından çıkar, iliak krestin üstünde transversus abdominis kasına girer. Transversus abdominis ve internal oblikus kaslarının arasında anterior ve lateral kütanöz dallara ayrılır ve her iki kası innerve eder. Lateral kütanöz dal posterolateral gluteal ciltte, anterior dal suprapubik ciltte yayılır.[8]

İlioinguinal sinir, psoas kasının lateral sınırından iliohipogastrik sinirle birlikte ya da onun altından çıkar. Kuadratus lumborum kasını oblik olarak geçer ve transversus abdominis kasını iliak krestin anterior sınırında perfore eder. Bu bölgeye inguinal cerrahi için anestezi uygulanabilir. Aynı noktada internal oblik kası deler ve spermatik kordun altında inguinal kanala uzanır. Ilioinguinal sinir uyluk medial cildinin üst kısmının, penis kökü ve skrotumun üst kısmının, kadınlarda ise mons pubis ve vajina labiyumunun lateralinin duyusunu sağlar. İnguinal cerrahi sırasında bu sinirin hasarlanması genital bölge cildinde parestezilere yol açar. Bu sinirin tuzaklanması ilioinguinal nevralji olarak bilinir.[52]

Apendektomi insizyonu, iliohipogastrik ve ilioinguinal sinir hasarından kaçınmak için anterior superior iliak krestin en az 3 cm uzağında olmalıdır.[30]

Genitofemoral sinir, psoas mayor kasına anterior hatta oblik olarak ilerleyerek L3 ve L4 köklerinin abdominal yüzeyde karşısından çıkar. Üreterin arkasında subperitoneal olarak ilerler ve inguinal ligamanın hemen üzerinde genital ve femoral dallarına ayrılır. Genital dal erkeklerde inguinal kanaldan geçerek kremaster kasını ve skrotum cildini, kadınlarda ise mons pubis ve labyum mayoru innerve

eder. İnguinal cerrahi sırasında genital dal hasarlanabilir. Femoral dal ise eksternal iliak arter ve femoral arterin lateralinde seyrederek anterior superior femoral üçgenin cildinin duyusunu alır.[52]

Lateral femoral kütanöz sinir

L2 ve L3'ün geniş dorsal dalları eşit olmayacak şekilde bölünürler. Küçük dallar birleşerek lateral femoral kütanöz siniri oluştururlarken, büyük dallar L4'ün dorsal dalı ile birleşerek femoral siniri oluştururlar. L2'nin kalan kısmı, L3 ve L4 ayrılarak (ventral dalları) obturator siniri oluşturur. Aksesuar obturator sinir ise L3 ve L4 köklerinin ventral dallarından oluşur.[8]

Lateral femoral kütanöz sinir psoas mayor kasının lateral sınırından çıkar ve iliakus kasını anterior superior iliak krest doğrultusunda oblik olarak çaprazlar. Sağdaki sinir çekumun posterolateralinden geçerek, soldaki ise inen kolonun arkasından geçerek inguinal ligamanın arkasına ulaşırlar. Bu noktada anterior ve posterior dallara ayrılırlar. Anterior dal uyluğun anterolateral kısmının duyusunu alırken, posterior dal ise uyluğun lateralinde dizden torakanter mayora kadar olan kısmın cilt duyusunu alır.[8]

Lateral femoral kütanöz sinirin tuzaklanması meraljiya parestetika olarak adlandırılır.[52] Duyu sahasında ağrı ve parestezi izlenir ve bu şikayetler diz altına ve uyluğun ön yüzünde orta hattın lateraline geçmez. Semptomlar, dar kıyafetler ve kemer kullanımı ile ve gebelikte kilo alımı ile şiddetlenebilir.[8] Bu hastalarda fizik muayene normal olabilir.[10] Tanı için bu alana lokal analjezik uygulaması ve elektromyelografi kullanılabilir.[36] Konservatif tedavi olarak sıkı giysilerin giyilmemesi ve kilo verilmesi önerilir. Fizik tedavi uygulamalarından soğuk uygulama ve TENS'e yanıtı iyidir.[3] Ağrılı nöropatilerde pregabalin ve gabapentin ilk seçenek ilaçlardır.[5] Konservatif tedaviye yanıt vermeyen olgularda, sinirin cerrahi dekompresyonu gerekebilir.[47]

Femoral sinir

Lomber pleksusun en geniş dalıdır.[8] Uyluğun ön yüzünü innerve eder. Kökler psoas mayor kası hizasında birleşerek femoral siniri oluşturur. Femoral sinir psoas kasının lateralinde aşağıya doğru uzanır ve kasın alt ucunda psoas mayor ve iliakus kaslarının arasına girerek iliak fossaya ulaşır. Iliak kasa motor lifler verir ve sonra inguinal ligamanın altından geçerek uyluğa ulaşır. İnguinal ligamanın altından geçerken femoral arterin hemen lateralindedir, femoral arter ve ven ile birlikte femoral kılıfın içinde yer alır.[52] Femoral sinirin dalları:

- Medial yüzünde pektineus kasına dal verir.
- Anterior yüzündeki dallar: medial kütanöz femoral sinir, intermediate kütanöz femoral sinir ve sartoryus.
- Posterior dalları: safen, kuadriseps femoris.[8]

Femoral sinir hasarı cerrahi travma, abdominal tümörler, iyatrojenik ve künt travmalar sonucu görülebilir. Diyabetes mellitus, paraneoplastik sendrom ve mononöritis multipleks gibi travma dışı durumlarda da femoral sinir hasarlanabilir.[11] Femoral nöropati sonucu kuadriseps femoris kasında atrofi ve güçsüzlük sonucu yürüme güçlüğü görülebilir. Uyluğun anterior ve medial yüzünde parestezi ve ağrı görülebilir, safen dalın dermatomu olan bacağın medial yüzüne kadar uzanabilir.[8]

Obturator sinir

L2-3-4 köklerinin ventral dallarının anterior bölümleri psoas kasında birleşerek obturator siniri oluştururlar.[48] Obturator sinir daha sonra pelvik kenardan sakroiliak eklem hizasında geçerek, lateral pelvik duvar boyunca anterior inferior yönde fibro-osseöz bir tünelde ilerler. Lumbar pleksustan çıkıp intrapelvik herhangi bir yapıyı innerve etmeyen tek sinirdir.[9] Obturator sinir, obturator foramenden fibro-osseöz bir kanal (obturator kanal) içinde geçer. Obturator kanalın sınırlarını superiorda pubik kemiğin obturator sulkusu, inferiorda internal ve eksternal obturator kaslar oluşturur. Tünel içinde iki ana dalı olan anterior ve posterior dallarına ayrılır, ayrıca eksternal obturator kasa bir dal verir (bu dal obturator arteri çaprazlar) ve sonrasında uyluğa ulaşmak için kanaldan çıkar.[27]

Anterior dal eksternal obturator kasın önünde, pektineal kasın arkasında ilerleyerek kalça eklemine bir dal verir. Adduktor kasları, grasilisi ve pektineal kasları innerve eder ve uyluk medialinin distal 2/3'ünün cilt duyusunu alacak kütanöz bir dal verir. Daha geniş bir dal olan posterior dal ise obturator eksternal ve adduktor magnus (ayrıca siyatik sinirden de innerve olur) kaslarını deler ve innerve eder. Daha sonra adduktor kasların arasında ilerleyerek diz kapsülü, çapraz ligamanlar ve sinoviyal membrana duyu dalları gönderir.[27]

Obturator sinir izole bir bölgede olduğu için nadiren hasarlanır. Uzamış, akut kalça fleksiyonu (litotomi pozisyonu) obturator felci ile ilişkilendirilmiştir.[37] Ayrıca kalça artroplastisi sırasında sement kaçısı sonucu[43] ve laparoskopik inguinal herni onarımı sırasında[46] da hasarı bazı yazarlarca bildirilmiştir.

Hasarı sonucunda adduktor kaslarda güçsüzlük ve atrofi izlenir.[45] Grasilis kası uyluğun fleksiyon ve internal rotasyonu sağlarken, adduktor eksternal kası lateral rotasyonu sağlar. Addüksiyon ve internal rotasyonun kaybı ile kalça dışa doğru rotasyon ve abduksiyonda kalacaktır ki böylece geniş tabanlı yürüyüş görülecektir.[13]

Aksesuar obturator sinir

Populasyonun %10'unda izlenir. Psoas mayor kasının medialinde seyreder, superior pubik ramusu pektineus kasının arkasında çaprazlar ve dallara ayrılır. Dallardan birisi pecktineus kasına girer, diğeri kalça eklemine ulaşır ve başka bir dal da obturator sinirin anterior dalına bağlanır.[8]

Siyatik sinir

Siyatik sinir L4-5, S1-2-3 sinirlerinin ventral dallarından oluşur.[2] Siyatik sinir, dizin proksimalinde tibial ve fibular (peroneal) kısımlara ayrılır. Tibial kısım L4-5, S1-2-3 köklerinin ventral dallarının ventral kollarından, fibular kısım ise L4-5, S1-2 köklerinin ventral dallarının dorsal kollarından oluşur.[12] Siyatik sinir pelvise büyük siyatik foramenden girer ve bu forameni priformis kasının inferior sınırında terk eder.[24] Sonrasında torakanter mayor ve iskiyal tuberosite arasında seyrederek gluteus maksimus kasının derinine ve kuadratus femorisin posterioruna ulaşır. Sonrasında iskiyum etrafında döner ve harmstring kaslarının lateraline ulaşır. Distalde ise tibial ve fibular dallarına ayrılır.[48] Siyatik sinir semitendinöz, semimembranöz ve biseps femoris kaslarını innerve eder.[33]

Siyatalji kliniği 3 aşamada değerlendirilebilir. İlk aşamada istirahatte bacak ağrısı, siyatik sinir dermatomunda parestezi veya dizestezi görülür. İkinci aşamada bacakta güçsüzlük ve uyuşukluk, üçüncü aşamada ise sürekli ağrı, kas atrofisi ve his kaybı görülecektir.[22]

Proksimal siyatik sinir tuzaklanmasının nedenleri: travma (kalça cerrahisi), kompresyon (endopelvik patolojiler, siklik endometriyal nodüller, uzun süreli çömelerek oturma, gebelik, vasküler basılar, lomber disk hernisi ve spondilolistezis), iskemi, neoplazi, inflamasyon (sakroileit) ve iyatrojenik sebeplerdir.[48] En sık iyatrojenik sebep total kalça artroplastisidir.[50]

Siyatik tuzaklanmasının nedeni asetabulum kırığı ise cerrahi fiksasyon tuzaklanmayı ortadan kaldıracaktır. Posterior uyluk sendromu mevcutsa fasyatomi gerekli olacaktır.[33] Tanısal ya da anestezi amaçlı siyatik sinire yönelik enjeksiyonlar yapılabilir.[48]

Klasik ya da posterior yaklaşımda (Labat yaklaşımı) hasta lateral pozisyonda kalça hafif fleksiyonda ve dizler hafif kırılacak şekilde yatırılır. Gluteal bölge, torakenter mayor, posterior superior iliak çıkıntı, sakral hiatus ve iskiyal tuberositas tanımlanır. Torakanter mayor ve posterior superior iliak çıkıntı arasında bir çizgi ve torakanter mayor ile sakral hiatus arasında ikinci çizgi belirlenir. İlk çizginin ortasından ikinci çizgiye dik inilir ve ikinci çizgiyle kesişen nokta enjeksiyon noktasıdır.[44]

Parasakral siyatik sinir yaklaşımında, sakral pleksus büyük siyatik foramenden çıktığı noktada bloke edilir. Bu teknikte superior/inferior gluteal sinir, uyluğun posterior femoral kütanöz siniri ve pudendal sinir de bloke olur. Pozisyon posterior yaklaşımla aynıdır. Anatomik landmarklar posterior superior iliak çıkıntı ve iskiyal tuberositas'dır. Bu iki landmarkı birbirine bağlayan bir çizgide posterior superior iliak çıkıntıdan 7 cm uzakta işaretlenen nokta enjeksiyon noktasıdır.[48]

Priformis sendromu: Piriformis kasına giden sinir S1-2 köklerinin dorsal dallarından (bazen sadece S2) oluşur ve bu sinire girerek sonlanır.[8] Siyatik sinirin, priformis kası tarafından basıya maruz kalması sonucu priformis sendromu oluşur.[35] Anatomik varyasyonlar gibi primer sebeplere, cerrahi sonrası fibrozis ve travma gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilir.[21] Semptomlar genellikle non-spesifiktir, priformis germe testi[32] ve fleksiyon-adduksiyon-internal rotasyon manevrası[34] destekleyici muayene bulgularıdır fakat elektrofizyolojik bulgularla desteklenmelidirler. Kas boyutlarında asimetri anlamlı magnetik rezonans bulgusu olarak değerlendirilebilir.[17] Piriformis sendromu tedavisi, öncelikle konservatiftir. Bu yaklaşım anti-inflamatuvar ilaçlar, fizik tedavi ve görüntüleme eşliğinde kas içine kortikosteroid enjeksiyonu yöntemlerini içerir. Dirençli olgularda, piriformis kasının cerrahi olarak gevşetilmesi gerekebilir.[35]

Fibular (peroneal) sinir alt bacağa, ayak dorsumuna ve ayak parmaklarına motor ve duyu innervasyonu sağlar. Popliteal fossa'nın içinde ya da yakınında biseps femoris kasına giden dal, lateral kütanöz sural sinir ve sural komünikan dal olarak 3'e ayrılır. Tuzaklanması genellikle düşük ayak olarak bulgu verir. Histe azalma, uyuşukluk ve alt bacak lateralinde yanma şikayetleri vardır. Ağrı fiziksel aktiviteyle artar.[53] En sık nedeni travmadır.[51] Tanıda elektrodiagnostik yöntemler önemlidir. Motor çalışmalar ekstansor dijitorum brevis ve tibialis anterior kaslarında yapılır.[31] En sık fibula başında, fibular tünelde tuzaklanır.[42] Cerrahi olarak sinirin serbestleştirilmesi çoğu zaman en etkin yöntemdir. Çoğu yazar özellikle ileri derecede paretik olgularda 3-4 ay geçmesine rağmen düzelme olmamışsa cerrahi önerir.[18]

Peroneal sinirin kütanöz dalları olan lateral kütanöz sural ve sural komünikan sinir popliteal fossada tuzaklanabilir. Uzun süren oturmadan sonrada diz arkasında ve bacağın lateralinde ağırlık hissi ve ağrı oluşabilir. Peroneal sinir tuzaklanmasından farkı motor kaybın olmamasıdır.[20]

Tibial sinir siyatik sinirin daha kalın olan dalıdır. Uyluğun kaslarına dallar verir, popliteal fossayı ve soleus kasının tendinöz yapısını çaprazlayarak posterior derin kompartmandaki baldır ve ayak fleksör kaslarına dallar verir. Popliteal fossada, popliteal arterin posterior tibial dalına eşlik eder. Alt bacakta posterior tibial sinir olarak adlandırılır ve medial malleolün altındaki ayak bileğinin posteromedialinden ayağın plantar bölgesine uzanan fibro-osseöz tarsal tünelde plantar dallarına ayrılır. Medial malleolün merkezinden kalkaneusun merkezine uzanan hat tarsal tünelin merkezi için referans noktasıdır.[15] Posterior tibial sinir ayak bileğinde tarsal tünelin içinde üçe ayrılır: lateral/medial plantar, medial kalkaneal sinir.[23] Tibial sinir en sık tarsal tünelde, medial ayak bileğinde fleksör retinakulumun derininde tuzaklanır.[1] Elektrodiagnostik tetkikler tanıda yardımcıdır.[48] Cerrahi olarak yapılması gereken posterior tibial sinir ve dallarının serbestleştirilmesidir.[19] Barker ve ark. kadavralarda farklı ayak bileği pozisyonlarında tarsal tünelin proksimal ve distal basınçlarını ölçmüşlerdir. Fleksör retinakulumun bölünmesi tüm pozisyonlarda tarsal tünel basıncını düşürmüş olup; medial ve lateral plantar tüneller arasındaki septumu çıkarmak ise optimum basınç değişimine yol açmıştır.[7]

Tibial sinir, popliteal fossada popliteal arter ve venin lateralinde seyreder ve gastrokinemiyus kasına girmeden küçük bir kütanöz dal olan medial sural kütanöz dalını verir. Peroneal sinir ise siyatik sinirden ayrıldıktan sonra fibula başına doğru biseps femoris tendonuna paralel seyreder. Lateral soleus kası ve fibula başı arasında derinleşmeden önce superfisyal ve derin peroneal dallara ayrılır ve ayrıca lateral kütanöz sural sinir dalını verir. Sural sinir, medial sural kütanöz ve peroneal komunikan sinirin (bazen direk peroneal sinirden bazen de lateral kütanöz sural sinirden çıkar) birleşmesiyle oluşur.[48] Sural sinir tuzaklanması sonucu ayak bileği ve ayağın posterior ve lateral yüzünde ağrı ve paresteziler oluşabilir.[40]

Superior gluteal sinir

Superior gluteal sinir L4-5 köklerinin dorsal dallarından ve S1 kökünün ventral dallarından oluşur.[8] Gluteus maksimus kasının derininde uzanır ve gluteus minimus kasının yüzeyinde superior gluteal arter ve ven ile birlikte seyreder. Superior gluteal sinir üst dalı gluteus mediusu, alt dalı ise gluteus medius ve minimusu innerve eder.[41]

Kalça üzerine düşme, kalçanın ileri derece ekstansiyonu ve priformis kasının hipertrofisi sonucu basıya uğrayabilir.[14] Kalça eklemi cerrahileri[26] ve intramuskuler enjeksiyonlarda[38] diğer sebeplerdir.

İnferior gluteal sinir

İnferior gluteal sinir L5 kökünün dorsal dallarından ve S1-2 köklerinin ventral dallarından oluşur.[8] Pelvisi foramen infrapiriformisten siyatik sinirin komşuluğunda, priformis kasının altından terk eder ve sefalik yöne retrograd olarak döner, gluteus maksimus kasının altından geçer ve ikiye ayrılarak bu kasa motor dallar verir.[48]

Tuzaklanması sonucu kalça ağrısı ve gluteal kaslarda güçsüzlük görülmekle birlikte genellikle siyatik sinir, superior gluteal sinir ve posterior femoral kütanöz sinirle birlikte tuzaklanır. Kalçaya yönelik cerrahi girişimler ya da travma sonrası nadiren görülen bir patolojidir. Primer olarak pelvik patolojilerden ve intramuskuler enjeksiyondan kaynaklı olarak tuzaklanır. Siyatik sinirle komşuluğundan dolayı siyatik sinir anestezilerinde hasarlanabilir.[48]

Pudendal sinir

Pudendal sinir S2-3-4 köklerinin ventral dallarından oluşur.[29] Kütanöz perforatör sinirler genellikle S2-3 köklerinin ventral dallarının posterior yüzünden çıkarlar, bazen de pudendal sinirden çıkabilirler.[8] Duyu, motor ve otonom komponentleri olan miks bir sinirdir ve rektal, perineal ve penil/klitoral olmak üzere 3 dalı vardır.[39] Pelvis, kalça ve perinede oldukça tortiyöz bir seyri vardır. Sinir kökleri kendi sakral formenlerini terk ettikten sonra priformis kasının anteriorunda birleşerek pudendal siniri oluşturur. Pudendal sinir gluteal bölgede internal pudendal arterle birlikte büyük siyatik foramenden geçer. Nörovasküler demet sakrospinöz ligaman etrafında kanca yapar ve sakrotuberöz ligamanın altında perineye ulaşır. Damar ve sinirler iskiyoanal fossadan geçerek pudendal kanala (Alcock kanalı) ulaşırlar. Pudendal kanala girmeden hemen önce inferior rektal dalını verir. Pudendal kanal içinde perineal ve dorsal penis/klitoris terminal dallarına ayrılır. Pudendal sinir eksternal anal/üretral sfinkter, perineal kaslar, klitoris/penis ve perine cildini innerve eder. Tuzaklanması pudendal nevralji olarak isimlendirilir. Hastaların çoğunluğu kadındır ve kronik pelvik ağrıdan yakınırlar.[48]

2008 yılında belirlenen pudendal nevralji Nantes kriterleri:[28]

Temel kriterler

- Pudendal sinir dağılım alanında ağrı
- Ağrı sıklıkla otururken vardır
- Ağrı gece uykudan uyandırmaz
- Klinik muayenede duyusal defisit yoktur
- Tanısal pudendal sinir blokajı ile ağrı azalır

Ek diagnostik bulgular

- Yanma, zonklama, bıçaklanır tarzda ağrı ve subjektif uyuşukluk
- Allodini veya hiperpati
- Yabancı cisim varlığında rektal veya vajinal hassasiyet
- Ağrının gün içinde artması
- Sıklıkla tek taraflı ağrı
- Defekasyonla artan ağrı
- İskiyumda palpasyonla hassasiyet

Dışlama kriterleri

- Sadece koksigeal, gluteal, suprapubik veya hipogastrik ağrı
- Sadece paroksismal ağrı
- Aşırı kaşıntı
- Ağrıyı açıklayabilen görüntüleme anormallikleri

Tanıyı dışlamayan ilişkili ek bulgular

- Oturmakla kalça ağrısı
- Siyatik ağrı
- Uyluk medial yüzünde ağrı
- Suprapubik ağrı
- Mesane distansiyonunda idrara çıkma sıklığı veya ağrı
- Ejekülasyon sonrası ağrı veya erektil disfonksiyon
- Disparoni.

Pudendal sinirin tuzaklanması priformis kasının altında, iskiyumda sakrospinöz ve sakrotüberoz ligamanın arasında ve Alcock kanalının çıkışında tuzaklanabilir.[39] Baca ve ark. pudendal sinirin pelvik kırıklarda inferior pubik ramus boyunca hasarlanabileceğini bildirmişlerdir.[6]

Konservatif yöntemler (hayat tarzı değişikliği, pelvik tabana yönelik fizyoterapi ve sinir blokları) yeterli olmazsa cerrahi uygulanabilir. Transgluteal, transiskiorektal fossa, transperineal ve laparaskopik olmak üzere dört cerrahi yaklaşım mevcuttur. Transgluteal yaklaşımda insizyon gluteal kaslar boyunca kalçaya yapılır, sakrospinöz ve sakrotuberöz ligamanlar ve Alcock kanalı eksplore edilerek pudendal sinir rahatlatılır. Transiskiorektal fossa yaklaşımında insizyon vajinanın gerisine yapılır, sakrospinöz ve sakrotuberöz ligamanlar eksplore edilebilir fakat Alcock kanalı cerrahın parmak hareketleriyle eksplore edilebilir. Transperineal yaklaşımda insizyon anüs ve iskiyal tuberositasa yapılır, cerrah parmaklarıyla Alcock kanalını eksplore eder.[48]

Kuadratus femoris ve gemellus inferior: Kuadratus femoris ve gemellus inferior kaslarına giden sinir L4-5 ve S1 köklerinin ventral dallarından oluşur. Pelvisi büyük siyatik foramenden priformis kasının inferiorunda ve siyatik sinirin derininde terk eder. İskiyum boyunca uzanır ve bir duyu dalı gönderdiği kalça ekleminin arkasına geçer. Bu pozisyonda obturator internus kasının ve gemelli tendonun derinliklerine uzanarak siyatik sinirden ayrılır.[8]

İnternal obturator ve gemellus superior: İnternal obturator ve gemellus superior kaslarına giden sinir L5, S1-2 köklerinin ventral dallarından oluşur. Pelvisi büyük siyatik foramenden priformis kasının inferiorunda terkeder ve gemellus superior kasına dal verir. İskiyumu internal pudendal damarların lateralinde çaprazlar, küçük siyatik foramenden yeniden pelvise uzanır ve internal obturator kasının pelvik yüzüne girer.[8]

Posterior kütanöz femoral sinir

S1-2-3 köklerinin posterior dallarından oluşur.16). Pelvisi gluteus maksimusun altında inferior gluteal arterle birlikte, siyatik foramenden piriformis kasının altında terk eder. Gluteus maksimusun derininde inferior kluneal ve perineal dallarını verir. İnferior kluneal dalı kalçanın alt kısmının duyusunu alırken, perineal dal lateral perineden, uyluğun proksimal medialinden, skrotum/labyum mayorun posterolateralinden duyu alır.[49]

Posterior kütanöz femoral sinir siyatik sinire bitişik seyreder ve uzamış turnike halinde ya da priformis kasının siyatik sinire basması halinde tuzaklanabilir. Uzun süre oturma durumunda sinir iskiyum tuberositası tarafından basıya uğrayabilir.[4] Gluteal enjeksiyonlarla hasarlanması sonucu uyluk, skrotal ya da labyum mayor ağrısı bildirilmiştir.[25]

KAYNAKLAR

1. Ahmad M, Tsang K, Mackenney PJ, Adedapo AO: Tarsal tunnel syndrome: a literature review. Foot Ankle Surg Off J Eur Soc Foot Ankle Surg 18(3):149-152, 2012
2. Anbumani T.L, Thamarai SA, Anthony AS: Sciatic nerve and its variations: an anatomical study. Int J Anat Res 3(2):1121-1127, 2015
3. Aras H, İçağasıoğlu A, Demirhan E, Kolukısa Ş, Eriman EO: Meraljia parestetika. Göztepe Tıp Derg 24(3):142-144, 2009
4. Arnoldussen W, Korten J: Pressure neuropathy of the posterior femoralcutaneous nerve. Clin Neurol Neurosurg 82(1):57-60, 1980
5. Attal N: Pharmarcological treatement of neuropathic pain in primary care. Rev Prac 63(6):795-802, 2013
6. Bača V, Bacova T, Grill R, Otcenasek M, Kachlik D, Bartoska R: Pudendal nerve in pelvic bone fractures. Injur. 44(7):952-956, 2013
7. Barker AR, Rosson GD, Dellon AL: Pressure changes in the medial and lateral plantar and tarsal tunnels related to ankle position: a cadaver study. Foot Ankle Int 28(2):250-254, 2007
8. Borley NR: Posterior abdominal wall and retroperitonrum. In Standring S(ed), Gray's Anatomy (40th ed.). London: Churchill Livingstone, 2008: 1069-1081
9. Bradshaw C, McCrory P: Obturator nerve entrapment. Clin J Sport Med 7(3):217-219, 1997
10. Chauhan G, Gupta K, Nayar P: Meralgia paresthetica after totaalhip arthroplasty in supine position. Saudi J Anaesth 7(1):105-106, 2013
11. Coppack S, Watkins P: The natural history of diabetic femoral neuropathy. Q J Med 79: 307-313, 1991
12. Datta AK: Gluteal Region. In: Kolkata (ed), Essentials of human anatomy, Superior and Inferior Extremities. Current Books International, 2009: 188-189
13. Dawson DM, Hallett M, Wilbourn AJ: Miscellaneous uncommon syndromes of the lower extremity. In: Dawson DM, Hallett M, Wilbourn AJ (editors). Entrapment neuropathies (3rd ed).Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 369-379
14. de Jong PJ, van Weerden TW: Inferior and superior gluteal nerve paresis and femur neck fracture after spondylolisthesis and lysis: a case report. J Neurol 230(4):267-270, 1983
15. Dellon AL, Mackinnon SE: Tibial nerve branching in the tarsal tunnel. Arch Neurol 41(6):645-646, 1984
16. Enneking FK, Chan V, Greger J, Hadzic A, Lang SA, HorlockerTT: Lower-extremity peripheral nerve blockade: essentials of our current understanding. Reg Anesth Pain Med 30(1):4-35, 2005
17. Filler AG, Haynes J, Jordan SE, Prager J, Villablanca JP, Farahani K, McBride DQ, Tsuruda JS, Morisoli B, Batzdorf U, Johnson JP: Sciatica of nondisc origin and piriformis syndrome: diagnosis by magnetic resonance neurography and interventional magnetic resonance imaging with outcome study of resulting treatment. J Neurosurg Spine 2(2):99-115, 2005
18. Flanigan RM, DiGiovanni BF: Peripheral nerve entrapments of the lower leg, ankle, and foot. Foot Ankle Clin 16(2):255-274, 2011
19. Gondring WH, Shields B, Wenger S: An outcomes analysis of surgical treatment of tarsal tunnel syndrome. Foot Ankle Int 24(7):545-550, 2003
20. Haimovici H: Peroneal sensory neuropathy entrapment syndrome. Arch Surg 105(4):586-590, 1972
21. Hernando MF, Cerezal L, Pérez-Carro L, Abascal F, Canga A: Deep gluteal syndrome: anatomy, imaging, and management of sciatic nerve entrapments in the subgluteal space. Skeletal Radiol 44(7):919-934, 2015
22. Hirose CB, McGarvey WC: Peripheral nerve entrapments. FootAnkle Clin 9(2):255-269, 2004
23. Horwitz MT: Normal anatomy and variations of the peripheral nerves of the leg and foot. Application in operations for vascular diseases: study of one hundred specimens. Arch Surg36(4):626-636, 1938
24. Issack PS, Helfet DL: Sciatic nerve injury associated with acetabular fractures. HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg 5(1):12-18, 2009
25. Iyer VG, Shields CB: Isolated injection injury to the posterior femoralcutaneous nerve. Neurosurgery 25(5):835-838, 1989
26. Jacobs LG, Buxton RA: The course of the superior gluteal nerve in the lateral approach to the hip. J Bone Joint Surg Am. 71(8):1239-1243, 1989
27. Kumka M: Critical sites of entrapment of the posterior division of the obturator nerve: anatomical considerations. J Can Chiropr Assoc 54(1):33-42, 2010
28. Labat JJ, Riant T, Robert R, Amarenco G, Lefaucheur JP, Rigaud J: Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). Neurourol Urodyn 27(4):306-310, 2008
29. Mahakkanukrauh P, Surin P, Vaidhayakarn P: Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. Clin Anat 18(3):200-205, 2005
30. Mandelkow H, Loeweneck H: The iliohypogastric and ilioinguinal nerves. Surg Radiol Anat 10:145-149, 1988
31. Marciniak C: Fibular (peroneal) neuropathy: electrodiagnostic features and clinical correlates. Phys Med Rehabil Clin N Am 24(1):121-137, 2013
32. Martin HD, Kivlan BR, Palmer IJ, Martin RL: Diagnostic accuracy of clinical tests for sciatic nerve entrapment in the gluteal region. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 22(4):882-888, 2014
33. Martinoli C, Miguel-Perez M, Padua L, Gandolfo N, Zicca A, Tagliafi co A: Imaging of neuropathies about the hip. Eur J Radiol 82(1):17-26, 2011
34. Michel F, Decavel P, Toussirot E, Tatu L, Aleton E, Monnier G, Garbuio P, Parratte B: The piriformis muscle syndrome: an exploration of anatomical context, pathophysiological hypotheses and diagnostic criteria. Ann Phys Rehabil Med 56(4):300-311, 2013
35. Muratlı K, Araç Ş: Kalça bölgesi tuzak nöropatileri. TOTBİD Dergisi 14:572-579, 2015
36. Nouraei SA, Anand B, Spink G, O'Neill KS: A novel approach to the diagnosis and management of meralgia paresthetica. Neurosurgery 60:696-700, 2007
37. Pellegrino MJ, Johnson EW: Bilateral obturator nerve injuries during urologic surgery. Arch Phys Med Rehabil 69(1):46-47, 1988
38. Petchprapa CN, Rosenberg ZS, Sconfi enza LM, Cavalcanti CF, Vieira RL, Zember JS: MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part 1. The pelvis and hip. Radiographics 30(4):983-1000, 2010
39. Popeney C, Ansell V, Renney K: Pudendal entrapment as an etiology of chronic perineal pain: diagnosis and treatment. Neurourol Urodyn 26(6):820-827, 2007
40. Pringle RM, Protheroe K, Mukherjee SK: Entrapment neuropathy of the sural nerve. J Bone Joint Surg Br 56B(3):465-468, 1974
41. Ray B, D'Souza AS, Saxena A, Nayak D, Sushma RK, Shetty P: Morphology of the superior gluteal nerve: a study in adult human cadavers. Bratisl Lek Listy 114(7):409-412, 2013
42. Ryan W, Mahony N, Delaney M, O'Brien M, Murray P:Relationship of the common peroneal nerve and its branches to the head and neck of the fibula. Clin Anat 16(6):501-505, 2003
43. Schmalzried TP, Noordin S, Amstutz HC: Update on nerve palsy associated with total hip replacement. Clin Orthop Relat Res 344:188-206, 1997

44. Stein BE, Srikumaran U, Tan EW, Freehill MT, Wilckens JH: Lower-extremity peripheral nerve blocks in the perioperative pain management of orthopaedic patients: AAOS exhibit selection. J Bone Joint Surg Am 94(22), e167, 2012
45. Stewart JD: Obturator nerve. Focal peripheral neuropathies. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 483-488
46. Stone J, Matchett G: Combined ultrasound and fluoroscopic guidance for radiofrequency ablation of the obturator nerve for intractable cancer-associated hip pain. Pain Physician 17(1):E83-7, 2014
47. Tagliafico A, Serafini G, Lacelli F, Perrone N, Valsania V, Martinoli C: Ultrasound-guıded treatement of meralgia paresthetica (lateral femoral cutaneous neuropathy): technical description and results of treatement in 20 consecutive patients. J Ultrasound Med 30(10):1341-1346, 2011
48. Trescot AM: Inferior Gluteal Nerve Entrapment. In Terscot AM(ed), Peripheral Nerve Entrapments Clinical Diagnosis and Management. Switzerland: Spinger International Publishing 2016, 581-587
49. Tubbs RS, Miller J, Loukas M, Shoja MM, Shokouhi G, Cohen-Gadol AA: Surgical and anatomical landmarks for the perineal branch of the posterior femoral cutaneous nerve: implications in perineal pain syndromes. Laboratory investigation. J Neurosurg 111(2):332-335, 2009
50. Unwin A, Scott J: Nerve palsy after hip replacement: medico-legal implications. Int Orthop 23(3):133-137, 1999
51. Van Langenhove M, Pollefl iet A, Vanderstraeten G: A retrospective electrodiagnostic evaluation of footdrop in 303 patients. Electromyogr Clin Neurophysiol 29(3):145-152, 1989
52. Waldman SD: The Ilioinguinal Nerve. In Waldman SD(ed), Pain review(1st ed.). Elsevier Inc, 2009: 124
53. Yu JK, Yang JS, Kang SH, Cho YJ: Clinical characteristics of peroneal nerve palsy by posture. J Korean Neurosurg Soc 53(5):269-273, 2013

90

Frontal Lobun Fonksiyonel Organizasyonu ve Mikrocerrahi Anatomisi

Ahmet Kayhan, Cihan İşler

Giriş ve tarihsel süreç

1848 yılında Phineas Gage isimli demiryolu işçisinin, demiryolu inşaatında kayalara açılan deliğe bir metal çubuk aracılığıyla barut yerleştirerek patlatma işini yaparken geçirdiği iş kazası sonucu kayaya yerleştirmiş olduğu metal çubuk sol yanağından girerek sol gözünün ve beyninin sol frontal lobunun ciddi hasar almasına neden olmuştu. İlginç bir şekilde kazadan bir kaç dakika sonra bilinci açılmış ve kafasındaki ciddi yaralanmaya rağmen çevredeki insanlarla konuşabilir hale gelmişti. Bilinci açık şekilde doktora başvuran Gage'in tedavisi de uyanık halde yapılmıştı. Kazadan bir süre sonra ise işine dönebilmişti. Kazadan önce sorumluluk sahibi, diğer insanlarla ilişkisi iyi, işini iyi takip eden bir insan olan Gage kaza sonrası kişilik olarak çok değişkenlik göstermişti. Kendisi endişe duymayan, çevresiyle iletişimi azalmış, verdiği sözleri tutmayan ve herhangi bir konuda uygun kararlar veremeyen bir insan haline gelmişti. Davranışları ciddi ölçüde değişmiş, değer yargıları kaybolmuş, çocukça hareketlerde bulunan Gage, geri döndüğü işinde daha fazla tutunamayarak işinden de kovulmuştu. İşten kovulmasını da önemsemeyen Gage, kafasındaki demir çubukla sirklerde gösteriler yaptı. Gage'in bu kaygısız durumu tıp dünyasında da etkiler oluşturmaya başladı; öyle ki takip eden yıllarda depresyon ve anksiyete hastalarına frontal lobotomi/lobektomiler yapılarak tedavi uygulanmaya çalışıldı. Günümüzde bu olay insan davranışının araştırılmasıyla ilgili tarihsel bir başlangıç noktası kabul edilebilecek olaylardan biri konumundadır **(Şekil 1)**.

Şekil 1: Phineas Gage.

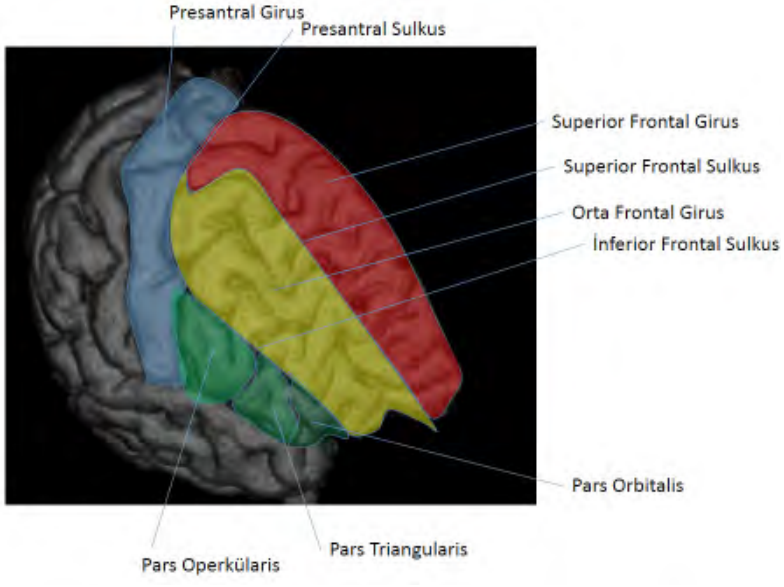
Frontal lob, temel motor fonksiyonlara ek olarak bilinç ve davranışlar üzerinde de eşsiz bir role sahiptir. Son zamanlarda bir çok çalışma suplementer motor alanın, motor fonksiyonların planlanması ve başlatılması, öğrenme ve konuşmaya başlama gibi ileri kognitif fonksiyonları olduğunu göstermiştir.[1,2] Bu motor ve ileri kognitif fonksiyonlar; beyinsapı, limbik sistem, bazal nükleuslar, spinal kord, kontralateral suplementer motor alan kompleksi, superior parietal kompleks ve inferior frontal, prefrontal ve primer motor korteksler ile bunlar arasındaki ak madde yollarının sağlıklı çalışması ile sağlanır.

Frontal lob, istemli hareketlerin gerçekleştirilmesinde önemli bir rol oynar. Öngörü, içgörü, iyi ve kötü arasında seçim yapma, sosyal olarak kabul edilemeyecek davranışları baskılama, olaylar ve nesneler arasındaki benzerliği ve farklılığı görme gibi insanı insan yapan davranışların kontrolü frontal lobun işlevleri arasındadır.

Frontal lobun anatomisi

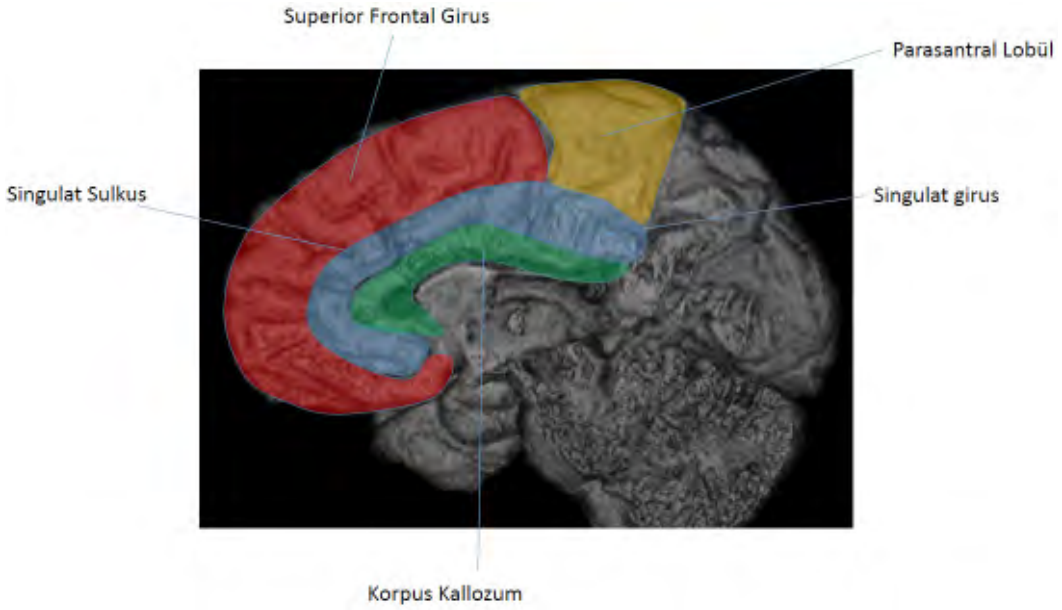
Yüzeyel anatomi

Frontal lobun lateral yüzeyden bakıldığında, posteriorda santral sulkus, inferiorda ise ön tarafta orbita tavanı ile komşu olan supersiliyer sınırı ve arka tarafta ise temporal lob ile komşu olan sylvian fissürün oluşturduğu sınırlarda yerleşmiştir. Lateral yüzeyde frontal lobu superior, orta ve inferior olarak 3 horizontal girusa ayıran superior ve inferior frontal sulkuslar görülür. Presantral girus ise presantral sulkus ile santral sulkus arasında bulunur. İnferior frontal girus önden arkaya doğru sylvian fissürün anterior horizontal ve anterior asendan ramusları aracılığı ile pars orbitalis, pars triangularis ve pars opercularis olmak üzere 3 ayrı alt birime ayrılır **(Şekil 2)**.



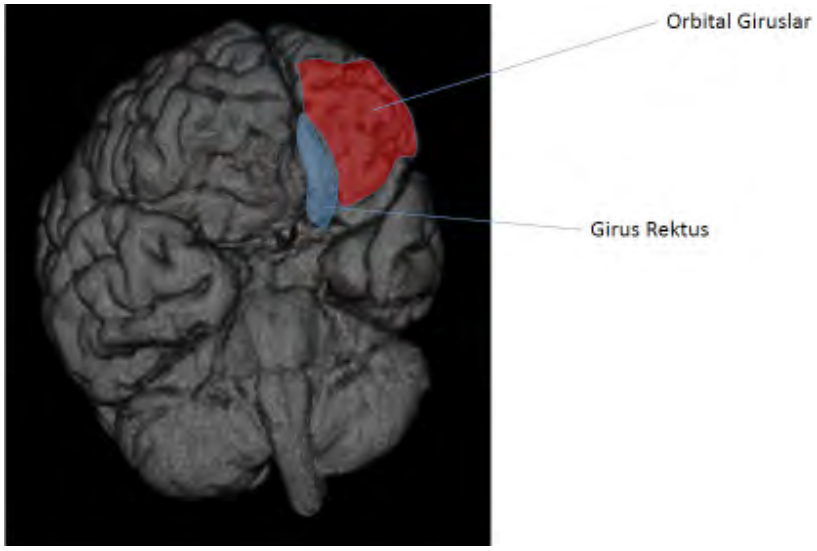
Şekil 2: Frontal lobun lateral yüzeyden görünümü.

Medial yüzeyden incelendiğinde frontal lobun medial yüzeyi ağırlıklı olarak superior frontal girusun medial tarafı, parasantral lobul ve singulat girustan oluşur. Lateral yüzeyde superior frontal sulkus ile aynı düzeyde bulunan singulat sulkus singulat girus ile superior frontal girusu birbirinden ayırır. Superior frontal girus ve singulat girus korpus kallozumun genusunun önünde katlantı oluşturarak paraterminal girus ve paraolfaktör girus adlarını alarak lamina terminalis önünde sonlanırlar **(Şekil 3)**.



Şekil 3: Frontal lobun medial yüzeyden görünümü.

Frontal lobun bazal yüzeyinde bulunan, olfaktör trakt ile beraber uzanan olfaktör sulkus medialde bir şerit şeklinde uzanan korteks parçası olan girus rektus ve lateralde daha büyük olan orbital girusları ayırır. Bu orbital giruslar "H" şeklinde olan orbital sulkus aracılığı ile önde anterior orbital girus, arkada posterior orbital girus, medialde medial orbital girus ve lateralde lateral orbital girus olarak adlandırılır **(Şekil 4)**.



Şekil 4: Frontal lobun bazal yüzeyden görünümü.

İnferior frontal sulkus, korpus kallosumun inferior sınırının yani lateral ventrikül frontal hornun tavanının lateral kortikal yüzeydeki izdüşümüne denk gelir.

Vasküler anatomi

Temel olarak frontal lobun lateral yüzeyi orta serebral arterin, medial yüzeyi ise anterior serebral arterin dalları ile beslenir. Internal karotid arter iki terminal dalı olan anterior serebral arter ve orta serebral artere ayrılır. Anterior serebral arterin, karotid arterden çıktıktan sonraki anterior komunikan artere kadar olan bölümü A1, anterior kommunikan arterden sonraki, kallozomarjinal arterin çıktığı yere kadar olan kısmı A2 ve daha distali A3 ya da perikallozal arter olarak isimlendirilir. Anterior serebral arterin distal dalları olan medial orbitofrontal arter, frontopolar arter, parasantral arter ve prekuneal arter frontal lobun medial yüzeyinin beslenmesinde görev alır. İnternal karotid arterin diğer uç dalı ise orta serebral arterdir. İnternal karotid arter bifurkasyonundan orta serebral arter bifurkasyonu/trifurkasyonuna kadar olan bölümü M1, bifurkasyondan insulanın etrafındaki sirküler sulkuslara kadar olan bölümü M2 (insular segment), sirküler sulkuslardan sylvian fissürün yüzeyine çıkana kadar olan bölümü M3 (operkülar segment) ve daha distalde lateral konveksitedeki dalları M4 olarak isimlendirilir. Frontal lobun lateral yüzeyi orta serebral arterin distal dalları olan orbitofrontal arter, presantral (Pre-Rolandic) arter ve santral (Rolandic) arter araclığıyla gerçekleşir.

Frontal lobun venleri, bulundukları yüzeye göre medial, lateral ve bazal olmak üzere üç gruba ayrılır. Lateral frontal venler, çıkıcı grup venlerle superior sagittal sinüse drene olurken, inici grup venler ise sylvian fissüre doğru yönelir ve yüzeyel sylvian venle birleşir. Frontopolar, anterior frontal, orta frontal, posterior frontal, presantral ve santral venler çıkıcı venler grubunu oluştururken; inen grup frontosylvian venlerin bir karışımından oluşmaktadır.

Medial frontal venler; inferior sagittal sinüse veya bazal venlere drene olan inen grup ve superior sagittal sinüse drene olan çıkan gruptan oluşur. Çıkan grupta anteromedial, santromedial ve posteromedial frontal venler ve parasantral venler bulunur. Çıkan gruptaki venler, superior frontal girusun medial yüzeyinin büyük bir bölümünü ve singulat girusun komşu bölümünü drene ettikten sonra, lateral yüzeyden gelen venlerle birleşip, superior sagittal sinüse drene olur. Anterior perikallosal, paraterminal ve anterior serebral venler ise inen grup venlerdir.

Bazal (inferior) frontal venler; anterior ve posterior grup olmak üzere ikiye ayrılır. Girus rektusun anterior bölümünü ve orbital girusların anteromedial bölümünü drene eden anterior orbitofrontal ven, frontopolar venlerle beraber anterior grup venleri oluşturur. Orbital yüzeyin posterior kısmını drene eden posterior orbitofrontal ven ve olfaktör sulkus ve karşılığında bulunan girus rektus ve medial orbital girusu drene eden olfaktör ven ise posterior grubu oluşturur.

Frontal lobun histolojik ve fonksiyonel organizasyonu

Farklı katmanlardaki hücre boyutu, şekli ve yoğunluğu korteksi sitoarkitektonik alanlara ayırmakta kullanılmıştır. Korteksi en az 17 (Campbell, 1905) en fazla 107 (Economo ve Koskinas, 1925) farklı sayıda alanlara ayıran çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan en geniş kullanımı olan Brodmann'ın ortaya koyduğu haritadır. 1909 yılında Alman anatomist Korbinian Brodmann, Nissl boyası kullanarak nöronların hücresel mimarisine göre beyin korteksinde 52 farklı alan tanımlayarak bunları numaralandırdı.[3]

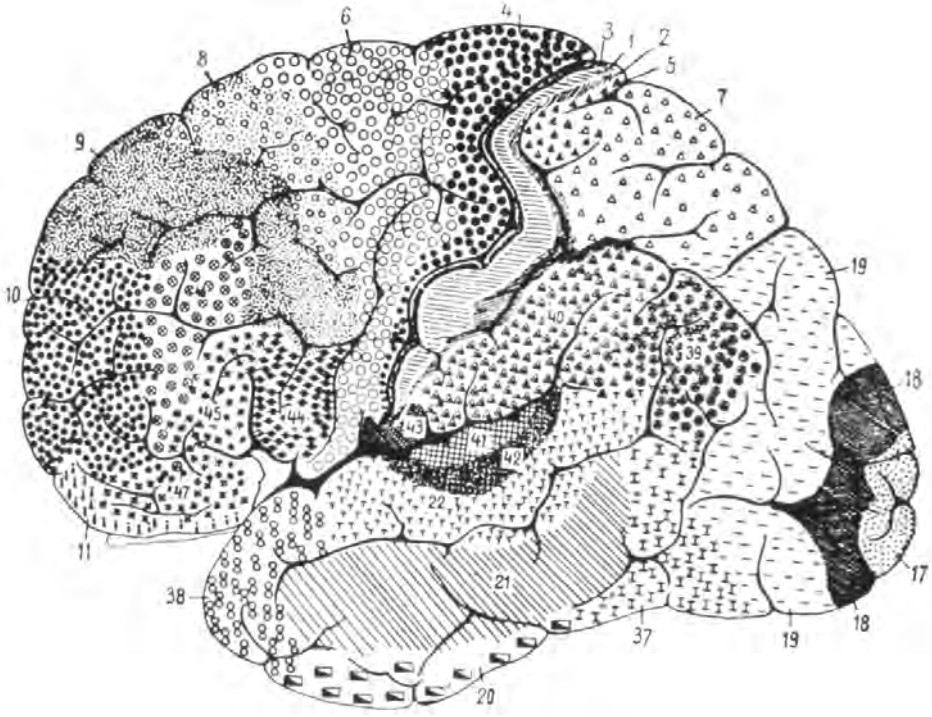
Broadman alanlarına göre bakıldığında Frontal lob 5 ana bölgeye ayrılan toplamda 10 alandan oluşmaktadır;

i) Primer motor kortekse karşılık gelen, somatotopik olarak organize olmuş kortikospinal projeksiyon liflerinin noronal gövdelerini içeren 4. alan
ii) Premotor bölgeyi işgal eden ve lateral premotor korteks (PMC), medial suplementer motor alan (SMA-proper) ve presuplementer motor alana (pre-SMA) ayrılan 6. alan
iii) Broca'nın alanlarına karşılık gelen 44 ve 45. alanlar
iv) Dorsolateral (8,9,10,46) ve ventrolateral (47) prefrontal alanlar
v) Orbitiofrontal korteksin ana alt birimleri olan 11 ve 47. alanlar

Neokorteks 6 tabakadan oluşmaktadır:

1. Tabaka: moleküler tabaka
2. Tabaka: eksternal granüler tabaka
3. Tabaka: eksternal piramidal tabaka
4. Tabaka: internal granüler tabaka
5. Tabaka: internal piramidal tabaka
6. Tabaka: polimorfik ya da multiform tabaka

Brodmann'ın 4. alanı: presantral girusun bir bölümüdür. Internal piramidal tabakada dev Betz hücrelerinin varlığı görülür, dev Betz hücrelerinin görülmediği presantral girus bölümü bu alana dahil değildir. Betz hücreleri kortikospinal traktı oluşturan liflerin hücre gövdeleridir ve primer motor korteksin 5.tabakasında yerleşiktir. Önde, presantral sulkus; medialde, medial longitudinal fissür; arkada santral sulkus ve aşağıda lateral sulkus sınırları arasında bulunur. Genel olarak primer motor korteks ile aynı lokasyondadır. İlk olarak Wilder Penfield'ın gösterdiği üzere motor korteks bir homunkulus paterni gösterir. Bu paterne göre gövde ve bacakların kortikal prezantasyonu hemisferin medialine uzanırken, kollar ve eller presantral girusun lateral konveksite kısmında ve yüz ise lateralde, sylvian fissüre daha yakın operkuler bölgede temsil edilir. Presantral girusun parçası olan bu alan primer motor korteks olarak bilinmektedir **(Şekil 5)**.



Şekil 5: Brodmann alanları.

Brodmann'ın 6. alanı: primer motor korteksin hemen önünde lokalizedir. Medialde singulat sulkustan, lateralde lateral sulkusa kadar uzanır. Premotor korteks ve medialde suplementer motor alandan oluşur. Rostralde granüler frontal bölge ile ve kaudalde gigantopiramidal 4. alan ile bağlıdır. Kompleks, koordine hareketlerin planlanmasında önemli rol oynadığına inanılır.

Brodmann'ın 8. alanı: Brodmann'ın 6. alanı olan premotor korteksin hemen önünde bulunur. Göz hareketlerinin kontrolünde önemli rolü olduğu düşünülen frontal göz alanlarını da içerir. Frontal görme alanı orta frontal girus ve presantral girusun birleşme bölgesinin etrafında bulunur ve frontal ve parietal kısımları mevcuttur.[4] Frontal göz alanı istemli göz hareketlerinden sorumlu olduğu kadar, görme alanını algılama ve etraftakilerin farkında olunması amacıyla yapılan sakkadik göz hareketlerin-

den sorumludur. Frontal görme alanı paramedian pontin retiküler formasyon aracılığıyle ekstraoküler kaslarla indirekt olarak bağlantı kurar ve kontralaterale bakışı sağlar. Travma, kanama vb herhangi bir nedenle hasarlanması durumunda gözlerin hasarlı tarafa deviasyonu gerçekleşir. Bu bulgu oluşan akut durumların ilk birkaç saatinde gözlenir.

Bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmasında denekler belirsizlik durumunda iken bu alanda aktivasyon olduğunu, belirsizliğin artması durumunda da aktivasyonun daha da arttığı gözlenmiştir.[5] Dolayısıyla bu bölgenin, belirsizliğin yönetiminde aktive olduğu düşünülür.

Alternatif bir görüş olarak da 8. alanın aktivasyonunun belirsizlikle orantılı olarak, umut, üst düzey pozitif beklentiyi kodladığı ortaya atılmıştır.[6]

Brodmann'ın 9. alanı: Brodmann'ın 8. Alanının anteroinferiorunda bulunur. Kısa süreli hafıza[7], verbal akıcılık8, hata algılama[9], duysal verbal dikkat, davranışlardan sonuç çıkarmak, uzaysal imgelerden anlam çıkarmak, yenilikleri değerlendirmek[10], otomatik tepkileri engellemek[11], tümevarım muhakemesi[12] ile ilişkilidir.

Sol hemisferde bulunan 9. alan; empati[13], deyimler[14], hoşa giden ya da gitmeyen sahnelerin işlenmesi[15], özeleştiri[16], negatif duygularla ilgilenmeden[17] kısmen de olsa sorumludur.

Sağ hemisferdeki 9. alan ise atfedilen dikkat, zihin kuramı[18], mutsuzluğu baskılamak[19], çalışma belleği, uzamsal bellek[20], tanıma[21], hatırlama[22], diğer insanların duygularını anlama[23], plan yapma[24], hesap yapma[25], kokuların anlamsal ve kavramsal işlemleri[26], dinsellik[27], pozitif duygulara dikkat vermek[28] ile ilişkilendirilmiştir.

Brodmann'ın 10. alanı: superior ve orta frontal girusun en rostral kısımlarını oluşturur. Medialden bakıldığında superior rostral sulkus aracılığı ile ventralle bağlıdır. Insanlarda geniş bir bölge olsa da fonksiyonu kısmen anlaşılabilmiştir. Koechlin & Hyafil; koginitif dallanmanın frontopolar korteksin temel fonksiyonu olduğunu iddia eden bir çalışma yayınlamışlardır.[29] Kognitif dallanma daha önceden hali hazırda yürütülmekte olan bir görevin daha sonra geri getirilmek üzere askıda tutulmasına ve mevcut olanın tamamlanmasından sonra yürütülmesine olanak sağlar. Bir çok kompleks davranışlarımız ve mental aktivitelerimiz, çoklu görevlerin simultan olarak ilişkilendirilmesini gerektirir ve anterior prefrontal korteksin, planlanmış operasyonlarda etki alanı genel bir fonksiyon gösterdiği iddia edilmiştir. Bundan dolayı frontopolar korteks Baddeley'in çalışma belleği modelindeki santral yönetim ile benzer vasıfları paylaşır. Bununla beraber Burgess ve arkadaşlarının[30] öne sürdüğü hipotez gibi diğer hipotezler de mevcuttur. Bu alternatif hipotezler ventromedial prefrontal korteks ile bağlı olan frontopolar kortekselimbik sistemin etkilerini dikkate alırlar. 2006 yılında yapılmış olan bir meta analizin sonucuna göre rostral prefrontal korteks, çalışma belleği, episodik hafıza ve çoklu görev koordinasyonu ile ilişkilendirilmiştir.[31]

Brodmann'ın 44 ve 45. alanı: ikisi birlikte Broca alanı olarak adlandırılır. 44 numaralı bölge, pars opercularise; 45 numaralı bölge pars triangularise karşılık gelir. Konuşmanın motor komponenti ile ön planda ilişkilidir. Ayrıca konuşmanın anlama komponenti ile ilişkili olduğu da iddia edilmiştir.[32]

Sol hemisferdeki Brodmann'ın 44. alanı sol hemisferdeki Brodmann'ın 45. alanı ile birlikte semantik görevlerle ilgili olan Broca alanını oluştururlar. 44. alanin daha çok fonolojik ve sözdizimsel işlemlerle ilişkili olduğu ortaya atılsa da bazı yeni bulgular bu bölgenin müziği algılamada rol aldığını önermektedir.[33] Güncel görüntüleme çalışmaları yap/yapma testlerinde seçici cevap baskılanması sırasında bu alanla ilgili olduğunu gösterdiğinden dolayı tepkilerin baskılanmasında önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır.[34] Ayrıca bazı görüntüleme çalışmalarında 44. alanın el hareketleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.[35]

Brodmann'ın 33. alanı: Pregenual 33. alan olarak da bilinir. Serebral korteksin singulat bölgesinin bir alt bölgesidir. Anterior singulat girusta lokalize, suprakallozal girusun karşısında, kallozal sulkusun derininde, korpus kallozumun genusunun yakınında olan dar bir banttır. Sitoarkitektürel olarak ventral anterior singulat 24. alan ve suprakallozal girus ile bağlantılıdır.

Brodmann'ın 25. alanı: subgenual alan olarak da bilinir. Paraterminal girusun karşılığında subkallozal alanın kaudal kısmında singulat bölgede dar bir bant olarak yer alır.

Bu bölge serotonin taşıyıcıları açısından oldukça zengindir. İştah ve uykuyu düzenleyen hipotalamus ve beyinsapı; ruh hali ve anksiyeteyi etkileyen amigdala ve insula; hafıza oluşumunda önemli rol oynayan hipokampus; özbenlikten sorumlu olan frontal korteksin bazı bölümlerini içeren büyük bir ağın yöneticisi olduğu düşünülür.

Brodmann'ın 24. alanı: Ventral anterior singulat 24. alan olarak bilinir. Singulat korteksin bir alt bölümüdür. Anterior singulat girusun, korpus kallozumun genusunun etrafında bir yay oluşturan kısmını büyük oranda işgal eder.

Brodmann'ın 32. alanı: Dorsal anterior singulat 32. alan olarak da bilinir. Anterior singulat girusun etrafında daha dışta bir yay oluşturur. Stroop testi sırasında aktive olması, anterior singulat girusun rasyonel düşünme işlemi ile ilişkili olduğunu düşündürür.

Bağlantı yolları ve bunların frontal lob ile ilişkileri

Korteks, lateral ventriküller ve derin nükleuslar arasında, beynin uzak bölgelerini birbirine bağlayan lifler bulunur. Bu liflerin çoğunluğunun başlangıçları ve bitişleri kortekstedir, aynı hemisferde olmaları durumunda asosiyasyon lifleri, karşı hemisferleri bağlamaları durumunda ise komissürel lifler olarak adlandırılırlar. Korteksi subkortikal bölgelere bağlayan lifler ise projeksiyon lifleridir. Serebral hemisferlerde lokalize olup da kortekste bağlantı oluşturmayıp sadece subkortikal yapıları bağlayan lifler de mevcuttur. Bu tip liflere iki amigdalayı birbirine bağlayan anterior komissür lifleri ya da ödül yolağı olarak da bilinen, ventral tegmental alandan nukleus akkumbense uzanan mezolimbik yolak örnek verilebilir.

Frontal lob ile ilişkili asosiasyon lifleri (yolları):

Aynı hemisferdeki kortikal bölgeleri birbirine bağlar. Bu nedenle anterior-posterior ya da posterior-anterior uzanımları bulunur. İnsan beyninde frontal lob ile ilişkili 5 tane major asosiasyon lifi tanımlanmıştır **(Şekil 6)**.

Arkuat fasikül: Frontal, parietal ve temporal lobların perisylvian kortekslerini bağlayan uzun ve kısa liflerden oluşmuş lateralde bulunan bir trakttır. Ventral ve dorsal iki bölümü vardır. Ventral bölüm superior temporal girusun orta ve posterior kısımlarından (Brodmann'ın 22, 41 ve 42. alanları) ve orta temporal girusun Brodmann'ın 21. alanına karşılık gelen orta kısmından köken alıp, supramarginal girusun Brodmann'ın 40. alanına karşılık gelen inferior kısmının altından ve superior longitudinal fasikül 3'ün medialinden geçerek, orta frontal girusa, ventral premotor kortekse (Brodmann'ın 6. alanı) ve inferior frontal girusun pars operkularisine ve triangularisine (Brodmann'ın 44 ve 45. alanları) yönelmektedir. Dorsal bölüm ise orta temporal girusun ve inferior temporal girusun posterior kısımlarından (Brodmann'ın 20 ve 37. alanları) köken alır ve angüler girusun (Brodmann'ın 39. alanı) inferior kısmının altından ve superior longitudinal fasikül 2'nin ventralinden geçerek orta frontal girusun posterior kısmına (Brodmann'ın 6. alanı), ventral premotor korteks'e (Brodmann'ın 6. alanı) ve inferior frontal girusun pars operkülarisine (Brodmann'ın 44. alanı) yönelmektedir.[36] Sol hemisferde dil, praksi ve verbal çalışma belleği ile ilgiliyken sağ hemisferde vizyospasyal işleme ve dilin ölçü ve anlamsallık gibi bazı açılarıyla ilgilidir. Arkuat fasikülün frontal kısmının hasarında afazi veya disfazi gelişebilmektedir. Ayrıca arkuat fasikülün ventral bölümünün hasarında parafazi ve konuşmanın tekrarlama komponenti ile ilgili bozukluk gözlenmiştir.[37]

Unsinat fasikül: Anterior temporal lob ve medial ve lateral orbitofrontal korteksi birbirine bağlayan ventral bir trakttır. Başlangıcı amigdalanın kortikal nükleusundan ve temporal polden köken alır. Başlangıç bölgesinde unsinat fasiküle işitmede fonksiyon gösteren rostral superior temporal girustan, görme fonksiyonlarıyla ilişkili olan rostral inferior temporal girustan, somatosensorial ve tat ile ilişkili olan rostral insular operküler alandan ve hafiza ile ilgili parahippokampal girustan lifler katılır. Unsinat fasikül insulanın limen kısmının hemen üzerinde ve subkortikal alanda ilerleyip dorsolateral kısmı

ile lateral orbitofrontal alana ulaşmaktadır.[38] Limbik sistemin bir uzantısıdır ve duygular, dil ve hafıza ile ilişkilidir. Travma sonrası görülen retrograd amnezi unsinat fasikül hasarı ile ilişkilendirilmiştir.[39]

Singulum: Korpus kallosum etrafında bulunan singulat girusta seyreden medial bir traktustur. En uzunu anterior temporal lobdan orbitofrontal kortekse uzanan farklı uzunluklarda lifler içerir. Kısa U-şekilli lifler ise medial frontal, parietal, oksipital ve temporal lobları ve singulat korteksin farklı bölümlerini bağlar. Limbik sistemin bir parçasıdır, dikkat hafıza ve duygularla ilişkilidir.

Inferior Frontooksipital Fasikül (IFOF): Orta frontal girus (dorsolateral prefrontal korteks) ve inferior frontal girusun pars orbital ve triangularisinden köken alarak posterior doğru superior temporal girus/orta temporal girus derininden geçerek inferior parietal ve superior orta ve inferior oksipital girusların posterior kısımlarına ulaşmaktadır.[40] Inferior longitudinal fasikülün medialinde ve ona paralel olarak uzanır. Anterior temporal lobun yakınında inferior frontooksipital fasikülün lifleri bir araya gelir ve unsinat fasikülün liflerine, eksternal kapsülün dorsaline giriş yapar. Fonksiyonları kısmen anlaşılmış olsa da okuma, dikkat ve görsel işleme süreçlerinde görev alıyor olması muhtemeldir. Konuşmanın semantik komponenti ile ilişkilidir; intraoperatif stimülasyonunda dominant hemisferde semantik parafazilere neden olmaktadır.[41]

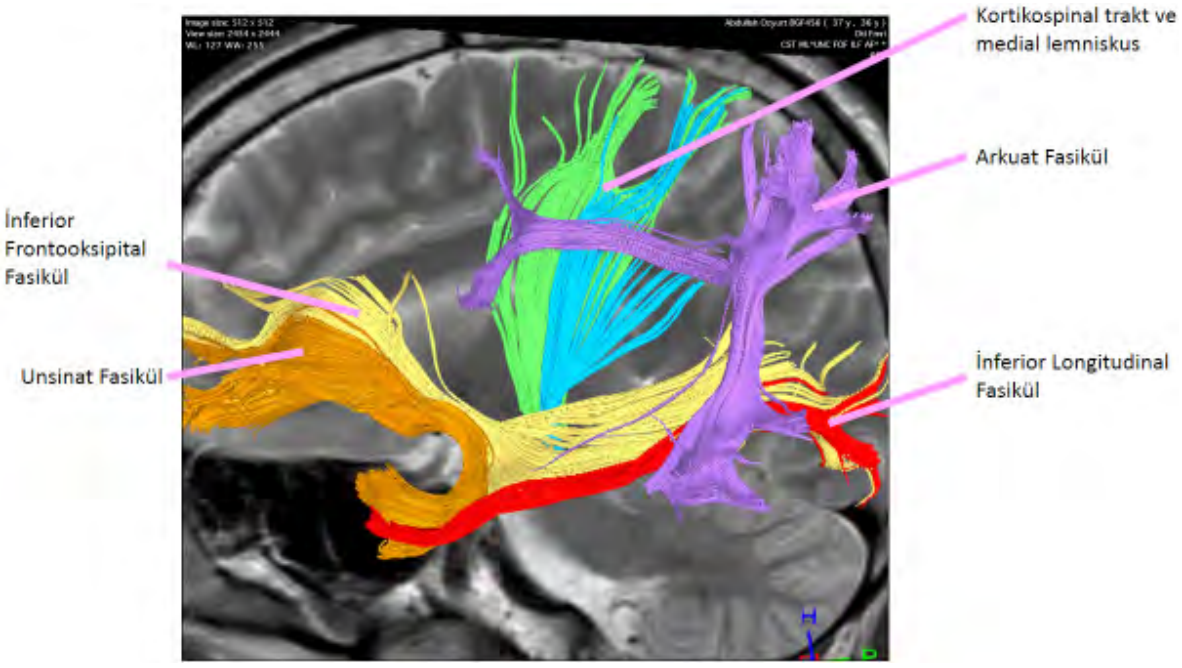
Superior longitudinal fasikül (SLF):

Frontal ve parietal bölgede yüksek kortikal fonksiyonları olan alanları birbirine bağlayan asosiasyon lifleridir.[42] Reil ve Burdach tarafından tariflenmiş olan bu liflerin dominant olan hemisferde dil ve non-dominant hemisferde mekânsal dikkatten sorumlu olduğu öne sürülmektedir.[43] Arkuat fasikül ile birlikte "çift akımlı dil" modeline göre dorsal dil akımını oluşturur.[44] SLF, arkuat fasikül hariç tutulması durumunda 3 ayrı bölümden oluşmaktadır.[45]

SLF I: Hemisferin medial yüzeyinde, yaklaşık olarak superior frontal girus hizasında yerleşmiştir.[46] Parietal lobun prekuneusunu (Brodmann'ın 7. alanı), superior frontal girus medialinde lokalize olan suplementer motor alan (Brodmann'ın 6. alanı) ve anterior singulat bölgelere (Brodmann'ın 32. alanı) bağlamaktadır.[47] Fonksiyonunun vücut odaklı hareketlerin kontrolü, içsel ve dışsal olarak algılanan datanın füzyonu ve motor aktivitenin başlatılması olduğu düşünülmektedir.[48]

SLF II: Hemisferin lateral yüzeyinde ve yaklaşık olarak orta frontal girus düzeyinde yerleşik olarak bulunur.[49] İnferior parietal lobülün angüler girusu (Brodmann'ın 39. alanı) ve orta oksipital girusu (Brodmann'ın 19. alanı), frontal lobun dorsolateral prefrontal kortekse (Brodmann'ın 46 ve 9. alanları), orta frontal girusun kaudaline, dorsal presantral girusa ve lateral frontopolar alana (Brodmann'ın 10. alanı) bağladığı düşünülmektedir.[50] Dikkat, vizüel mekânsal farkındalık ve çalışma hafızası süreçlerinde rolü olduğu düşünülmektedir.[51]

SLF III: Hemisferin lateralinde ve yaklaşık olarak inferior frontal girus hizasında yerleşmiştir.[52] SLF 3 inferior parietal lobülün supramarginal girusunu (Brodmann'ın 40. alanı), inferior frontal girusun pars operkularisine (Brodmann'ın 44. Alanı) ve ventral presantral girusa bağlamaktadır.[53] Dominant hemisferde fonolojik işlevlerle ve dilin artikülasyon fonksiyonları ile ilişkili olduğu, non-dominat hemisferde görsel mekânsal dikkat, müziğin işlenmesi ve ritm ile ilgili olduğu düşünülmektedir.[54] Frontal bölümünün hasarında dizarti ya da anartri görülebilir.[55]



Şekil 6: Asosiasyon liflerini gösteren MR-traktografi çalışması.

Komissural yollar: Beynin iki yarımını bağlayan liflerden oluşmuşlardır. İnsan beyninin önemli telensefalik komissürleri korpus kallozum, anterior komissür ve hipokampal komissürdür. Beynin iki yarımı arasındaki girdilerin transferine olanak sağlar ve bu sayede motor, idrak etme ve kognitif fonksiyonlarda önemli bir fonkisyonel birliktelikte rol oynar.

Korpus kallosum, insan beyninin en büyük traktıdır, sağ ve sol hemisferleri birbirine bağlar. Prefrontal ve orbitofrontal bölgeleri birbirine bağlayan anterior bölümü (genu), presantral frontal ve parietal lobları birbirine bağlayan santral bölümü (gövde-body), oksipital lobları birbirine bağlayan posterior bölümü (splenium) olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Gövdenin posterioru ile splenium arasındaki geçiş bölgesi isthmus olarak adlandırılır. Posterior temporal lobları bağlayan, splenial liflerin lateral-inferior uzantıları olan lifler ise tapetum olarak adlandırılır. Rostrum ise orbitofrontal korteksin en medial bölgelerini bağlayan, genunun hemen aşağısında lokalize olan küçük bölümdür. Genu ve rostrum lifleri önde bir yay oluşturarak orta hattan uzaklaşırlar ve anterior forseps ya da forseps minörü oluştururlar. Spleniumun lifleri posteriora doğru bir yay çizerek posterior forsepsi ya da forseps majörü oluştururlar.

Anterior komissür bilateral olarak anterior ve ventral temporal lobları birbirine bağlar. Posterior bağlantılarının tam anatomisi ve insandaki fonksiyonu tam anlaşılamamıştır.

Projeksiyon yolları (lifleri): Korteksi derin serebral nukleuslar, beyinsapı nükleusları ve spinal kord gibi subkortikal yapılara bağlar. Çıkan (asendan) projeksiyon lifleri başta talamus olmak üzere subkortikal nükleuslardan köken alır ve kortekste sonlanırken, inen (desendan) projeksiyon lifleri bunun tam tersidir. Projeksiyon liflerinin çoğu (örn. kortikospinal trakt) korona radiata, internal kapsül, serebral pedinküller ve beyinsapı lokalizasyonlarından geçer.

Bazal nükleus devreleri ve frontal lobdaki projeksiyonları

Bazal nükleuslar, ön beynin bazalinde yerleşmiş, bir çok subkortikal nukleustan oluşur. Bazal nükleuslar; korteks, talamus ve beyinsapı ile bağlı olmasının yanında bazı diğer beyin alanları ile kuvvetli şekilde bağlantılıdır. Bazal nükleuslar, istemli motor hareketlerin kontrolü, prosedüral öğrenme, alışkanlıklar, göz hareketleri, kognisyon ve duygularla ilişkilidir.[56]

Bazal nükleusların ana komponentleri kaudat nükleus ve putamenden oluşan dorsal striatum; nukleus akumbens ve olfaktör tuberkülden oluşan ventral striatum; globus pallidus; ventral pallidum; substantia nigra ve subtalamik nükleustur.[57]

Bazal nükleusların primer fonksiyonu motor ve premotor kortikal alanların aktivitelerini düzenlenleyerek istemli hareketlerin daha düzgün biçimde gerçekleştirilmesini sağlamaktır.[58] Bugüne kadar yapılan çalışmalar, bazal nükleusların kortikal bölgelerden kaynaklanan, bazal nükleuslardan geçerek frontal lobdaki spesifik alanlarda sonlanan paralel, reentrant kortiko-subkortikal devrelerin bir bileşeni olarak modellenebileceğini göstermektedir.[59] Bu devre kavramı direkt yolak ve indirekt yolak olarak iki başlık altında incelenebilir.

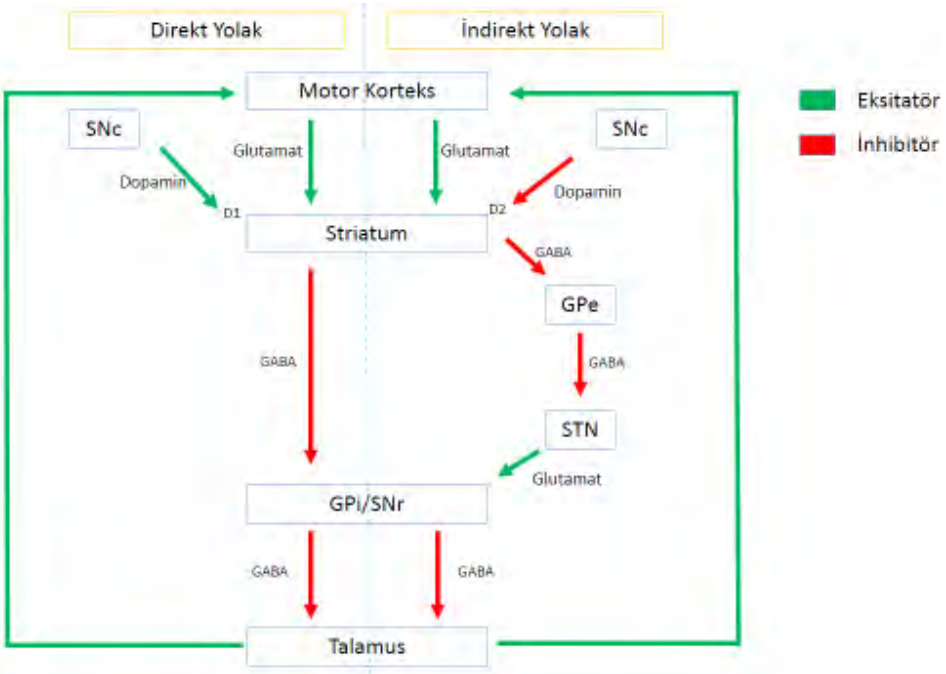
Direkt yolak: Tüm devreler içerisinde motor devre, motor bozukluklarda önemli olduğundan dolayı en çok üzerinde çalışılmış olan devredir. Motor devrenin direkt yolağında, korteksten başlayan projeksiyon önce putamene gider, sonrasında doğrudan globus pallidus internal segment (GPi) veya substantia nigra, pars retikülata (SNr) iç segmentine doğru ilerler ve daha sonra talamusun ventral anterior çekirdeğine (VA), ventral lateral çekirdeğine (VL) ve kortekse beyinsapına yönelir.[60] Bazal nükleuslar, bu yolağı kullanarak, üst motor nöronlara uzanan talamik nöronları inhibe ederek istemli hareketleri başlatabilir.[61] Bu işlem, striatum tarafından salgılanan dopamin ve substantia nigra pars kompakta (SNc) üzerindeki D1 dopamin reseptörü tarafından düzenlenir. Dopamin direkt yolakta striatal nöronları uyarır.[62] Uygun striatal dopamin salınımı talamik nöronların artmış aktivitesini baskılamak için, bazal nükleus çıktısının azaltılmasında önemlidir.[63] Talamik çekirdeklerdeki bu aktivite istemli hareketin ayrılmaz bir bileşenidir.

İndirekt yolak: Motor devresinin indirekt yolağının korteksten, putamene ve sonrasında globus pallidus eksternal segmente (GPe) ve subtalamik çekirdekten (STN) geçerek beyinsapı üzerine projeksiyon yaptığı bilinmektedir.[64] Subtalamik çekirdekten sonra indirekt yolakta da önce globus pallidus internal segmente (GPi) veya substantia nigra, pars retikülataya (SNr) uğrayıp son olarak talamusa uğramasının ardından motor kortekse geri dönüş yaparak bir döngü oluşturur. İndirekt yolak, istenmeyen hareketleri, diğer GPi ve SNr nöronlarına eksitatör girdinin eş zamanlı olarak artmasıyla engeller.[65] Direkt yolağa benzer şekilde indirekt yolak da striatal dopamin ile düzenlenir. D2 dopamin reseptörleri, indirekt yolakta iletimi inhibe eder. D2 reseptörleri, inhibitör yolakta striatal nöronları inhibe eder.[66] İndirekt yolak üzerindeki dopaminin bu inhibisyon etkisi, bazal nükleus çıkışını azaltarak motor nöronların inhibisyonuna yol açtığı için direkt yolaktaki eksitatör etkileri ile aynı işlevi görür.[67] Bu fonksiyonel organizasyonun sonucu olarak indirekt yolak, hareketin sona erdirilmesinden sorumludur **(Şekil 7)**.

Tanımlanmış olan bu direkt ve indirekt yolakta eksitatuar transmitter olarak glutamat, intihibitör transmitter olarak GABA ve modulatör transmitter olarak dopamin görev alır.

Temel olarak 5 adet bazal nükleus devresi tanımlanmıştır. Frontal korteksteki projeksiyon aldıkları alanlara göre özetlemek gerekirse; presantral motor alanlardan (suplementer motor alan, motor korteks ve premotor korteks) köken alan motor devre; frontal ve suplementer göz alanlarından köken alan, okülomotor devre; dorsolateral prefrontal ve lateral orbitorfrontal kortekslerden köken alan iki tane prefrontal(asosiasyon) devre; son olarak da anterior singulat ve medial orbitofrontal korteksten köken alan limbik devre 5 adet bazal nükleus devresini oluşturmaktadır.[68]

Motor devre içindeki işlev bozukluğunun Parkinson hastalığı, distoni ve hiperkinetik bozukluklar gibi hareket bozukluklarıyla; asosiasyon devrelerindeki işlev bozukluğunun kognisyon ve yürütücü (eksekutif) işlev bozukluklarıyla; limbik devredeki işlev bozukluğunun obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarla; okülomotor devredeki bozuklukların Huntington Hastalığı ve Parnkinson Hastalığı ile ilişikili olduğunu gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır.[69]



Şekil 7: Bazal ganglia devrelerinin şematik anlatımı. SNc: substantia nigra pars kompakta, SNr: substantia nigra pars retikülata, GPe: globus pallidus eksternal segment, Gpi: globus pallidus internal segment.

Frontal lobun fonksiyonel yapısı ve patolojileri

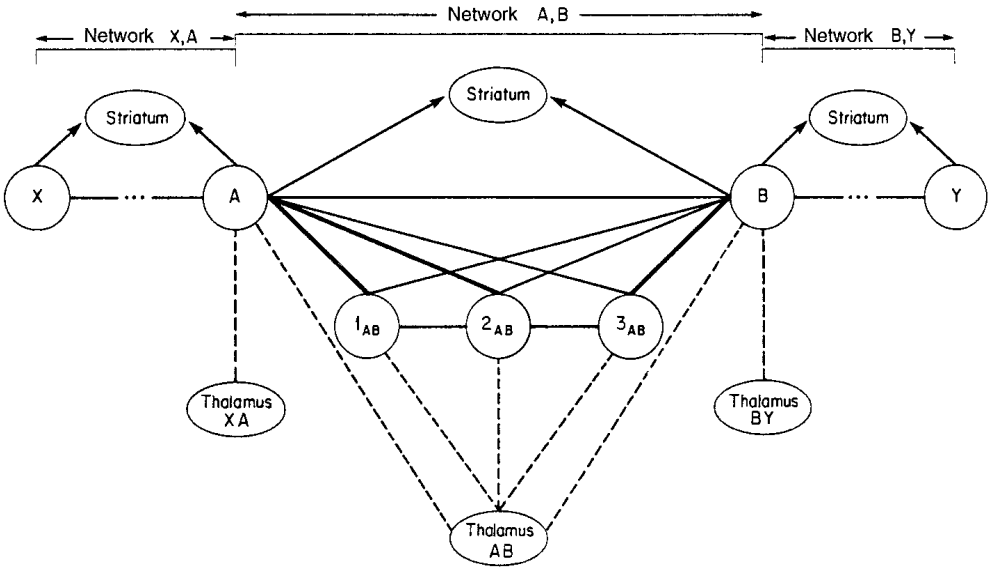
Beynin fonksiyonları ve kortikal lezyonların sonuçlarını anlatan farklı teoriler mevcuttur:

Holistik teori: Beynin kognitif fonksiyonları asosiyasyon lifleri aracılığıyla beynin bütün alanlarının simültan aktivitesinin sonucu olarak ortaya çıkar. Bütün alanların birbirleri ile bağlantılı olduğu bir şebeke halindedir. Herhangi bir alanın hasarlanması durumunda, bu şebeke kaybolan fonksiyonun sağlam olan beyin bölgelerine dağıtılmasına olanak verir. Bu nedenle holistik yaklaşımlarda fonksiyonlar lokalize edilemez, semptomlar lokalize bir alanın hasarından ziyade çok sayıda serebral korteks alanının hasarlanmasından dolayı ortaya çıkar.

Lokalizasyoncu teori: Bölgeler arası bağlantılara minimal oranda önem veren bu görüşe göre, her fonksiyonun korteks üzerinde ayrı bir lokalizasyonu olup, bu alanın hasarlanması durumunda alana ait olan fonksiyonun tamamen kaybolup diğer alanların etkilenmediği öne atılmıştır.

Asosiyasyoncu teori: Beynin, kortikal merkezleri arasında paralel dağıtılmış şebekelerle organize olduğunu öne sürer. Belli fonksiyonlarla ilgili kortikal alanların subkortikal bağlantı yolları ile birbirine bağlı olduğu ve motor, görsel, dikkat, yürütücü, vb işlevlerin bir ağ aktivitesi ile yürütüldüğünü savunmaktadır.

Mesulam'ın 2000 yılında göstermiş olduğu üzere beyinde geniş boyutlu şebekeler bulunmaktadır. Bu teoriye göre herhangi bir geniş boyutlu şebekenin iki üst merkezi olan alanlar A ve B olarak adlandırıldığında; bu çiftlerden biri 1, 2, 3 gibi ek kortikal alanlarla karşılıklı bağlantı içinde ise, bu durumda B'nin de aynı 3 kortikal alanla bağlı olduğu söylenmektedir. Yani A'dan B'ye giden bir mesaj doğrudan iletilmesinin yanısıra 1, 2 ve 3 alanlarının sağladığı alternatif bakış açıları aracılığıyla da B'ye iletilir. Bu şekilde işleyen bir şebeke, bir anının hatırlanması, bir düşüncenin kelimeye dökülmesi, karşılaşılan bir kişinin kimliğinin ortaya çıkarılması gibi kompleks kognitif problemlerin çözümünde önem kazanmaktadır. Mesulam 5 ana geniş çaplı şebeke tanımlamıştır **(Şekil 8)**.



Şekil 8: Mesulam'ın tariflemiş olduğu bazal ganglia devrelerinin şematik anlatımı.

- *Temel merkezleri Wernicke ve Broca alanları olan, sol hemisfer dominant konuşma şebekesi:*

  Temel merkezlerin silvian sulkus etrafında yerleşiminden dolayı, perisilvian şebeke olarak da adlandırılır. Broca alanı Brodmann'ın 44. alanı ve komşu heteromodal alanlar olan Brodmann'ın 45-47. alanlarını kapsarken; Wernicke alanı Brodmann'ın 22. alanındaki işitsel asosiasyon alanının posterior kısmı ve komşu heteromodal alanlar olan brodmanın 39, 40 ve büyük olasılıkla 21. alanını kapsar. Broca alanı dilin artikülatuar, sentaktik ve gramatik özellikleri üzerine özelleşmişken Wernicke alanı, nispeten leksikal ve semantik özellikler açısından özelleşmiştir. Bu şebekenin ilave bileşenleri ise striatum, taalamus ve frontal, temporal ve parietal lobların asosiasyon alanlarında yerleşiktir. Şebekenin hasarı, afazi, aleksi ve agrafi ile sonuçlanabilir.

- *Temel merkezleri oksipitoptemporal ve temporopolar kortekste bulunan yüz-şekil tanıma şebekesi:*

  Orta temporal girus ve temporal pol bu şebekenin temel merkezlerini oluşturmaktadır. Fuziform girus ve inferiyor temporal girus ise şebekenin diğer kritik alanlarını oluşturmaktadır. Şebekenin herhangi bir nedenle hasarlanması durumunda, nesne agnozisi ve prosopagnozi gibi tanıma bozuklukları ortaya çıkarır. Bu bozuklukların ortaya çıkaran lezyonlar hemen her zaman bilateraldir. Fuziform girus, bu şebekenin muhtemelen vasküler beslenmesi açısından iki yanlı hasar görülme olasılığı en yüksek komponenti olduğu için lezyonların en sık görüldüğü yerdir. Bazen unilateral sol taraflı lezyonlar nesne agnozisi oluştururken, unilateral sağ taraflı lezyonlar prosopagnoziyle sonuçlanabilmektedir.

- *Temel merkezleri lateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve posterior parietal kortekste bulunan yürütücü işlev komponent şebekesi:*

  Sosyal davranışın koordinasyonundaki temel kortikal epicenterları prefrontal heteromodal korteks ve orbitofrontal korteks iken, çalışma belleği ve ilişkili yürütücü işlevler şebekesi için temel merkezler prefrontal heteromodal korteks ve posteriyor parietal kortekstir. Talamusun mediodorsal çekirdeği ve kaudat çekirdeğin başı ilave kritik bileşenlerdir. Orbitofrontal ve komşu medial frontal korteks lezyonları sonrası daha sık sosyal davranış bozuklukları görülürken; dorsolateral prefrontal korteks hasarında daha sık yürütücü bozukluk ve çalışma belleği bozuklukları gözlenir. Klinik olarak anlamlı bozukluklar genellikle bilateral lezyonlar sonrası görülebilirken unilateral sol taraflı lezyonlar abuli sendromuna, unilateral sağ taraflı lezyonlar ise davranışsal disinhibisyona sebep olabilir.

- *Temel merkezleri dorsal posterior parietal korteks, frontal göz alanları ve singulat girusta olan sağ hemisfer dominant mekansal dikkat şebekesi:*

İntraparietal sulkusun etrafındaki korteks, frontal göz alanları ve singulat girus temel merkezleri oluşturur. Göreceli olarak parietal bileşen, davranışsal olarak anlamlı konumların algısal temsili ve onların dikkate ilişkin eylemlere yönelik hedeflere dönüşmesi; frontal bileşen araştırıcı ve oryante edici hareketlerin seçilmesi ve sıralanması; singulat girus, çaba ve motivasyonun dağılımı için özelleşmişlerdir. Bu şebekenin hasarlanması sonucu kontralateral olarak yarı mekan ihmali, simultanognazi gibi mekansal dikkat ve araştırma bozuklukları ortaya çıkarken (neredeyse tamamen sağ taraflı şebeke hasarında görülür); iki taraflı hasarlanma sonucu Balint sendromu (Görme alanını algılama yeteneğini etkileyen, nadir görülen bir sendromdur. Bu sendromun simultanagnozi, optik ataksi ve okulomotor apraksi şeklinde triadı vardır.) ortaya çıkabilir.

- *Temel merkezleri hipokampal-entorhinal ve amigdaloid komplekste bulunan bellek ve duygu şebekesi:*

  Hipokampo-entorinal kompleks bellek ve öğrenme için, amigdala ise dürtüler, emosyon ve viseral ton için göreceli özelleşme gösterir. Paralimbik korteksler, hipotalamus, limbik talamus ve limbik striatumda ilave kritik bileşenler bulunmaktadır. Şebekenin hasarı durumunda bellek, emosyon, bağlanma davranışı ve otonomik düzenlemede bozukluklar ortaya çıkar. Ağır bozuklukların ortaya çıkması için genellikle bilateral hasarlar oluşması söz konusudur. Bazen sol taraflı lezyonlar multimodal amneziye yol açsa da kalıcı olmamaktadır. Sol taraflı unilateral lezyonlar önemli sözel bozukluklarına yol açarken sağ taraflı unilateral lezyonlar hafif sözel olmayan bellek bozukluklarına neden olur.

Frontal loba ait sendromlar:

Frontal loba ait alt birimler başlıca; presantral korteks (BA 4 ve inferior 6), premotor korteks (BA 6, 8, 44, 45), prefrontal korteks (BA 9, 10, 46, 47) ve orbitofrontal kortekstir (BA 11, 47). Frontal lob lezyonları ile ilişkilendirilen klinik durumlar da 4 gruba ayrılabilir.

Motor sendrom: Primer motor korteks presantral girusun posterior bölümünde lokalizedir, kortikospinal trakta giren liflerin neredeyse %50'si buradan orijin alır. Motor korteks ya da bağlantılarında olan lezyonlar karşı vücut yarımında hemiparezi, hemipleji gibi motor defisitlere neden olur.[70] Sol hemisferinde hasar olan hastalarda, lezyonun arkuat fasikülün anterior segmentine uzanması durumunda sağ kolda ve yüzde oluşacak hemiparezinin yanısıra sol kol hareketlerinin uygulanması ve öğrenilmiş amaçlı hareketlerde de güçlük oluşturabilir.[71,72] Primer motor korteksin önünde, presantral girus ve superior frontal sulkusun bağlandığı yer frontal göz alanıdır. Frontal göz alanı inferior parietal lobüle superior longitudinal fasikülün ikinci demeti ile bağlıdır (SLF II).[73,74] Frontal göz alanının ya da bağlantılarının lezyonları gözün belli bir noktaya sürekli odaklanmasıyla ilgili anomalilerle kendini gösterir. Anarşik el sendromu ise elin sanki kendi iradesi varmışçasına otonom olarak hareket ettiği, medial frontal loba ve onun kallozal ya da intralobal bağlantılarına ait bir lezyonla ilişkili olan nadir bir klinik durumdur.[75] Presantral bölgedeki anormal nöronal aktivite motor nöbetler olarak ortaya çıkabilir. Jacksonian nöbetler epileptik aktivitenin motor homonkulus üzerine yayılmasından dolayı kolda ve parmaklarda ortaya çıkan istemsiz hareketlerle karakterize bir durumdur.

Kognitif sendrom: Dorsolateral prefrontal korteks parietal kortekse, temporal loba ve bazal nükleuslara; singulum, superior longitudinal fasikül, arkuat fasikül ve internal kapsül aracılığı ile bağlıdır. Dorsolateral lezyonu bulunan hastalar hafıza defisiti, bozulmuş ardısıra hareketler, zayıflamış cevap inhibisyonu, azalmış kognitif tahmin etme yeteneği, bozulmuş soyut düşünce ile karakterize kognitif bozukluklar gösterirler. Planlama, kuralları öğrenme, odaklanma, hiyerarşik organizasyon, değiştirme, gözleme gibi amaca yönelik yürütücü fonksiyonlar da bu durumdan zarar görür.[76] Bu hastaların sıklıkla dikkati kolaylıkla dağıtılabilir ve motor perseverasyonla birlikte azalmış mental esneklik görülür. Bazı sendromlarda lateralizasyon görülebilir. Örnek olarak tonlamadaki değişiklikler, vurgu, ritim ve mimiklerle anlam ve duyguların iletilme yeteneğinde azalma (anterior afektif aprozodi)[77] ya da unilateral ihmal[78] sağ inferior frontal girus lezyonlarıyla birlikte olurken apraksi[79] ve Broca afazisi[80] sol inferior frontal lezyonlarda daha sıktır.

Abulik sendrom: medial prefrontal korteks medial parietal, oksipital ve temporal loba singulum ve SLF'nin ilk dalı (SLF I) ile bağlıdır.[81] Medial frontal lobdaki lezyonlar afektlerde küntleşme, motivasyon kaybı ve azalmış amaca yönelik hareketlerle karakterize olan apati ile ortaya çıkar.[82] Apatinin afektif, emosyonel, kognitif ve motor komponentleri vardır. Apatinin afektif ve emosyonal yönü künt afekt ve ilgilerin yokluğu ile ortaya çıkar. Apatinin kognitif yönü ise genel aktivitelere azalmış bağlılık, öğrenmeye ilişkin merak ve ilgi eksikliği, genel düşüncede fakirleşme ve azalmış efor sarfetme yeteneğidir. Bu afektif ve kongnitif semptomlar anterior medial frontal lezyonlar (anterior singulat kortekse uzanan) ile ilişkilidir.[83] Apatinin motor semptomları ise dikkat çekici düzeyde azalmış spontan hareketlerle kendini gösterir ve genellikle superior frontal lobun medial bölgesinin daha posteriorundaki lezyonlar ile ilişkilidir (SMA, pre-SMA).[84]

Davranışsal sendrom: Orbitofrontal korteks anterior temporal ve ventral temporooksipital korteklere unsinat ve inferior frontooksipital fasiküller aracılığıyla bağlıdır. Orbitofrontal korteksin en medial bölümü medial dorsolateral prefrontal bölgeye ayrıca singulum aracılığı ile da bağlıdır. Orbitofrontal lezyonu olan hastalar disinhibisyon, sosyal uyumsuzluk ve seksüel meşguliyet ile karakterize kişilik değişiklikleri ile prezente olurlar. Otomatik motor davranışla ilişkili diğer frontal lob bulguları da sıklıkla davranışsal sendroma eşlik eder. Örnek olarak hastalar kendilerine söylenmemesine rağmen kendiliğinden karşısındaki kişinin hareketlerini taklit eder (taklit davranışı), cisimleri sıkıca kavrar (grasping) ya da kendilerine verilen aleti kullanır (kullanım davranışı).[85,86,87] Nöropsikiyatrik bulgular da bu hastalarda sıklıkla görülür. Azalmış empati, dürtüsellik, distraktibilite, duygusal değişkenlik, depresyon daha nadir olarak da hipomani ya da mani bu bulgular arasında sayılabilir. Kognitif defisitler frontal davranışsal semptomları olan hastlarda çok sık değildir.[88]

Kognitif, abulik ve davranışsal sendromlarla karakterize semptomlar gelişimsel ve nöropsikiyatrik durumlarda da sıklıkla gözlenir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite, otizm, şizofreni, frontotemporal demanslar, afekt ve anksiyete bozuklukları ve obsesif-kompulsif bozukluk bunlar içinde sayılabilir.

Sonuç

Frontal lob görüldüğü üzere insanı insan yapan özelliklere sahip olan beyinin önemli bir bölümüdür. Bu nedenle lezyonları ya da hastalıkları da çok çeşitli belirti ve bulgulara neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Y. Wang, M. Isoda, Y. Matsuzaka, K. Shima, and J. Tanji, "Prefrontal cortical cells projecting to the supplementary eye field and presupplementary motor area in the monkey," Neurosci. Res., vol. 53, no. 1, pp. 1-7, 2005.
2. A. Krainik et al., "Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: role of the supplementary motor area.," Neurology, vol. 60, no. 4, pp. 587-94, 2003.
3. K. Brodmann, "Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde," J. Nerv. Ment. Dis., vol. 37, no. 12, pp. 783-784, 1910.
4. M. Vernet, R. Quentin, L. Chanes, A. Mitsumasu, and A. Valero-CabrÃ©, "Frontal eye field, where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations," Front. Integr. Neurosci., vol. 8, no. August, p. 66, 2014.
5. K. G. Volz, R. I. Schubotz, and D. Y. Von Cramon, "Variants of uncertainty in decision-making and their neural correlates," in Brain Research Bulletin, 2005, vol. 67, no. 5, pp. 403-412.
6. S. H. Chew and J. L. Ho, "Hope: An empirical study of attitude toward the timing of uncertainty resolution," J. Risk Uncertain., vol. 8, no. 3, pp. 267-288, 1994.
7. C. Babiloni et al., "Human cortical responses during one-bit delayed-response tasks: An fMRI study," Brain Res. Bull., vol. 65, no. 5, pp. 383-390, 2005.
8. S. Abrahams et al., "Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses," Hum. Brain Mapp., vol. 20, no. 1, pp. 29-40, 2003.
9. A. D. Chevrier, M. D. Noseworthy, and R. Schachar, "Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI," Hum. Brain Mapp., vol. 28, no. 12, pp. 1347-1358, 2007.

10. L. T. Eyler Zorrilla, G. K. Aguirre, E. Zarahn, T. D. Cannon, and M. D'Esposito, "Activation of the prefrontal cortex during judgments of recency: a functional MRI study," Neuroreport, vol. 7, no. 15-17, pp. 2803-2806, 1996.
11. A. Kübler, V. Dixon, and H. Garavan, "Automaticity and reestablishment of executive control-an fMRI study.," J. Cogn. Neurosci., vol. 18, no. 8, pp. 1331-42, 2006.
12. Goel V, Gold B, Kapur S, Houle S (March 1997). "The seats of reason? An imaging study of deductive and inductive reasoning"
13. Farrow TF, Zheng Y, Wilkinson ID, et al. (August 2001). "Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness." NeuroReport. 12 (11): 2433-8.]
14. R. J. Maddock and M. H. Buonocore, "Activation of left posterior cingulate gyrus by the auditory presentation ofthreat-related words: An fMRI study," Psychiatry Res. - Neuroimaging, vol. 75, no. 1, pp. 1-14, 1997.
15. R. D. Lane et al., "Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion," Neuropsychologia, vol. 35, no. 11, pp. 1437-1444, 1997.
16. O. Longe et al., "Having a word with yourself: Neural correlates of self-criticism and self-reassurance," Neuroimage, vol. 49, no. 2, pp. 1849-1856, 2010.
17. R. Kerestes et al., "Abnormal prefrontal activity subserving attentional control of emotion in remitted depressed patients during a working memory task with emotional distracters," Psychol. Med., vol. 42, no. 1, pp. 29-40, 2012.
18. H. L. Gallagher, A. I. Jack, A. Roepstorff, and C. D. Frith, "Imaging the intentional stance in a competitive game," Neuroimage, vol. 16, pp. 814-821, 2002.
19. J. X. Zhang, H. C. Leung, and M. K. Johnson, "Frontal activations associated with accessing and evaluating information in working memory: An fMRI study," Neuroimage, vol. 20, no. 3, pp. 1531-1539, 2003.
20. S. D. Slotnick and L. R. Moo, "Prefrontal cortex hemispheric specialization for categorical and coordinate visual spatial memory," Neuropsychologia, vol. 44, no. 9, pp. 1560-1568, 2006.
21. Ranganath C, Johnson MK, D'Esposito M (2003). "Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory". Neuropsychologia. 41 (3): 378-89.
22. M. D. Rugg, P. C. Fletcher, C. D. Frith, R. S. Frackowiak, and R. J. Dolan, "Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval.," Brain, vol. 119 (Pt 6, pp. 2073-83, 1996.
23. F. Bermpohl et al., "Attentional modulation of emotional stimulus processing: An fMRI study using emotional expectancy," Hum. Brain Mapp., vol. 27, no. 8, pp. 662-677, 2006.
24. J. M. Fincham, C. S. Carter, V. van Veen, V. A. Stenger, and J. R. Anderson, "Neural mechanisms of planning: A computational analysis using event-related fMRI.," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 99, no. 5, pp. 3346-3351, 2002.
25. Xie S, Xiao J, Jiang X (June 2003). 正常老年人计算任务的脑功能磁共振成像研究 [The fMRI study of the calculation tasks in normal aged volunteers] Journal of Peking University (in Chinese).
26. Royet JP, Koenig O, Gregoire MC, et al. (January 1999). "Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors". Journal of Cognitive Neuroscience. 11 (1): 94-109
27. N. P. Azari et al., "Neural correlates of religious experience," Eur. J. Neurosci., vol. 13, no. 8, pp. 1649-1652, 2001.
28. R. Kerestes et al., "Abnormal prefrontal activity subserving attentional control of emotion in remitted depressed patients during a working memory task with emotional distracters," Psychol. Med., vol. 42, no. 1, pp. 29-40, 2012.
29. E. Koechlin and A. Hyafil, "Anterior Prefrontal Function and the Limits of Human Decision-Making," Science (80-.)., vol. 318, no. October, pp. 594-598, 2007.
30. P. W. Burgess, I. Dumontheil, and S. J. Gilbert, "The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function," Trends Cogn. Sci., vol. 11, no. 7, pp. 290-298, 2007.
31. S. J. Gilbert et al., "Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis.," J. Cogn. Neurosci., vol. 18, no. 6, pp. 932-48, 2006.
32. J. I. Skipper, S. Goldin-Meadow, H. C. Nusbaum, and S. L. Small, "Speech-associated gestures, Broca's area, and the human mirror system," Brain Lang., vol. 101, no. 3, pp. 260-277, 2007.
33. S. Brown, M. J. Martinez, and L. M. Parsons, "Music and language side by side in the brain: A PET study of the generation of melodies and sentences," Eur. J. Neurosci., vol. 23, no. 10, pp. 2791-2803, 2006.
34. B. U. Forstmann, W. P. M. van den Wildenberg, and K. R. Ridderinkhof, "Neural Mechanisms, Temporal Dynamics, and Individual Differences in Interference Control," J. Cogn. Neurosci., vol. 20, no. 10, pp. 1854-1865, 2008.
35. G. Rizzolatti, L. Fogassi, and V. Gallese, "Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex," Current Opinion in Neurobiology, vol. 12, no. 2. pp. 149-154, 2002.
36. K. Yagmurlu, A. L. Vlasak, and A. L. Rhoton, "Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum," Neurosurgery, vol. 11, pp. 274-305, 2015.
37. E. Mandonnet and H. Duffau, "Understanding entangled cerebral networks: a prerequisite for restoring brain function with brain-computer interfaces.," Front. Syst. Neurosci., vol. 8, no. May, p. 82, 2014.
38. J. C. Fernandez-Miranda et al., "The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study," J Neurosurg, vol. 108, no. 4, pp. 764-774, 2008.
39. J. C. Fernandez-Miranda et al., "The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study," J Neurosurg, vol. 108, no. 4, pp. 764-774, 2008.
40. K. Yagmurlu, A. L. Vlasak, and A. L. Rhoton, "Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum," Neurosurgery, vol. 11, pp. 274-305, 2015.
41. H. Duffau, M. Thiebaut de Schotten, and E. Mandonnet, "White matter functional connectivity as an additional landmark for dominant temporal lobectomy.," J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, vol. 79, no. February 2009, pp. 492-495, 2008.
42. K. Yagmurlu, A. L. Vlasak, and A. L. Rhoton, "Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum," Neurosurgery, vol. 11, pp. 274-305, 2015.
43. J. C. Fernandez-Miranda et al., "The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study," J Neurosurg, vol. 108, no. 4, pp. 764-774, 2008.
44. K. Yagmurlu, E. H. Middlebrooks, N. Tanriover, and A. L. Rhoton, "Fiber tracts of the dorsal language stream in the human brain," J. Neurosurg., vol. 124, no. 5, pp. 1396-1405, 2016.
45. K. Yagmurlu, A. L. Vlasak, and A. L. Rhoton, "Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum," Neurosurgery, vol. 11, pp. 274-305, 2015.
46. S. H. Jang and J. H. Hong, "The anatomical characteristics of superior longitudinal fasciculus I in human brain: Diffusion tensor tractography study," Neurosci. Lett., vol. 506, no. 1, pp. 146-148, 2012.

47. K. Yagmurlu, A. L. Vlasak, and A. L. Rhoton, "Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum," Neurosurgery, vol. 11, pp. 274-305, 2015.
48. A. E. Cavanna and M. R. Trimble, "The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates," Brain, vol. 129, no. 3. pp. 564-583, 2006.
49. K. Yagmurlu, A. L. Vlasak, and A. L. Rhoton, "Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum," Neurosurgery, vol. 11, pp. 274-305, 2015.
50. K. Yagmurlu, A. L. Vlasak, and A. L. Rhoton, "Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum," Neurosurgery, vol. 11, pp. 274-305, 2015.
51. N. Makris et al., "Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study," Cereb. Cortex, vol. 15, no. 6, pp. 854-869, 2005.
52. K. Yagmurlu, A. L. Vlasak, and A. L. Rhoton, "Three-dimensional topographic fiber tract anatomy of the cerebrum," Neurosurgery, vol. 11, pp. 274-305, 2015.
53. N. Makris et al., "Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study," Cereb. Cortex, vol. 15, no. 6, pp. 854-869, 2005.
54. M. Thiebaut de Schotten et al., "Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans.," Science, vol. 309, no. 5744, pp. 2226-8, 2005.
55. E. Mandonnet and H. Duffau, "Understanding entangled cerebral networks: a prerequisite for restoring brain function with brain-computer interfaces.," Front. Syst. Neurosci., vol. 8, no. May, p. 82, 2014.
56. A. Stocco, C. Lebiere, and J. R. Anderson, "Conditional routing of information to the cortex: a model of the basal ganglia's role in cognitive coordination.," Psychol. Rev., vol. 117, no. 2, pp. 541-74, 2010.
57. J. L. Lanciego, N. Luquin, and J. A. Obeso, "Functional neuroanatomy of the basal ganglia," Cold Spring Harb. Perspect. Med., vol. 2, no. 12, 2012.
58. V. S. Chakravarthy, D. Joseph, and R. S. Bapi, "What do the basal ganglia do? A modeling perspective," Biological Cybernetics, vol. 103, no. 3. pp. 237-253, 2010.
59. M. R. DeLong and T. Wichmann, "Circuits and circuit disorders of the basal ganglia.," Arch. Neurol., vol. 64, pp. 20-24, 2007.
60. M. R. DeLong and T. Wichmann, "Circuits and circuit disorders of the basal ganglia.," Arch. Neurol., vol. 64, pp. 20-24, 2007.
61. D. Purves et al., Neuroscience. 2008.
62. A. Nambu, "Seven problems on the basal ganglia," Current Opinion in Neurobiology, vol. 18, no. 6. pp. 595-604, 2008.
63. T. Wichmann and M. R. Delong, "Functional and pathophysiological models of the basal ganglia," Current Opinion in Neurobiology, vol. 6, no. 6. pp. 751-758, 1996.
64. M. R. DeLong and T. Wichmann, "Circuits and circuit disorders of the basal ganglia.," Arch. Neurol., vol. 64, pp. 20-24, 2007.
65. M. R. DeLong and T. Wichmann, "Circuits and circuit disorders of the basal ganglia.," Arch. Neurol., vol. 64, pp. 20-24, 2007.
66. A. Nambu, "Seven problems on the basal ganglia," Current Opinion in Neurobiology, vol. 18, no. 6. pp. 595-604, 2008.
67. T. Wichmann and M. R. Delong, "Functional and pathophysiological models of the basal ganglia," Current Opinion in Neurobiology, vol. 6, no. 6. pp. 751-758, 1996.
68. G. E. Alexander, "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrated of parallel processing," Trends Neurosci., vol. 13, no. 7, pp. 266-271, 1990.
69. M. Delong and T. Wichmann, "Changing Views of Basal Ganglia Circuits and Circuit Disorders," Clin EEG Neurosci, vol. 41, no. 2, pp. 61-67, 2010.
70. J. M. Newton et al., "Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas - Relevance to stroke recovery," Brain, vol. 129, no. 7, pp. 1844-1858, 2006.
71. K. M. Heilman and R. T. Watson, "The disconnection apraxias," Cortex, vol. 44, no. 8, pp. 975-982, 2008.
72. A. G. Ramayya, M. F. Glasser, and J. K. Rilling, "A DTI investigation of neural substrates supporting tool use," Cereb. Cortex, vol. 20, no. 3, pp. 507-516, 2010.
73. E. J. Anderson, D. K. Jones, R. L. O'Gorman, A. Leemans, M. Catani, and M. Husain, "Cortical network for gaze control in humans revealed using multimodal MRI," Cereb. Cortex, vol. 22, no. 4, pp. 765-775, 2012.
74. M. T. de Schotten et al., "A lateralized brain network for visuospatial attention," Nat. Neurosci., vol. 14, no. 10, pp. 1245-1246, 2011.
75. C. Marchetti and S. Della Salla, "Disentangling the Alien and Anarchic Hand," Cogn. Neuropsychiatry, vol. 3, no. 3, pp. 191-207, 1998.
76. D. T. Stuss and R. T. Knight, "Principles of frontal lobe function," Ann. Phys. (N. Y)., vol. 54, no. 6, p. 616, 2002.
77. E. D. Ross, "The aprosodias. Functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere.," Arch. Neurol., vol. 38, no. 9, pp. 561-569, 1981.
78. M. Husain, J. B. Mattingley, C. Rorden, C. Kennard, and J. Driver, "Distinguishing sensory and motor biases in parietal and frontal neglect.," Brain, vol. 123 (Pt 8, pp. 1643-1659, 2000.
79. K. M. Heilman and R. T. Watson, "The disconnection apraxias," Cortex, vol. 44, no. 8, pp. 975-982, 2008.
80. M. Catani and M. Mesulam, "What is a disconnection syndrome?," Cortex, vol. 44, no. 8, pp. 911-913, 2008.
81. M. T. de Schotten et al., "A lateralized brain network for visuospatial attention," Nat. Neurosci., vol. 14, no. 10, pp. 1245-1246, 2011.
82. M. M. Mesulam, "Behavioral neuroanatomy: Large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and hemispheric specializations," in Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, 2000, pp. 1-120.
83. K. P. Rankin et al., "Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease," Brain, vol. 129, no. 11, pp. 2945-2956, 2006.
84. M. S. Mega, J. L. Cummings, S. Salloway, and P. Malloy, "The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective.," J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., vol. 9, no. 3, pp. 315-330, 1997.
85. M. M. Mesulam, "Behavioral neuroanatomy: Large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and hemispheric specializations," in Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, 2000, pp. 1-120.
86. M. S. Mega, J. L. Cummings, S. Salloway, and P. Malloy, "The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective.," J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., vol. 9, no. 3, pp. 315-330, 1997.
87. H. J. Rosen, S. C. Allison, G. F. Schauer, M. L. Gorno-Tempini, M. W. Weiner, and B. L. Miller, "Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia," Brain, vol. 128, no. 11, pp. 2612-2625, 2005.
88. M. S. Mega, J. L. Cummings, S. Salloway, and P. Malloy, "The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective.," J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., vol. 9, no. 3, pp. 315-330, 1997.

91

Temporal Lobun Fonksiyonel Organizasyonu ve Mikrocerrahi Anatomisi

Barış Küçükyürük

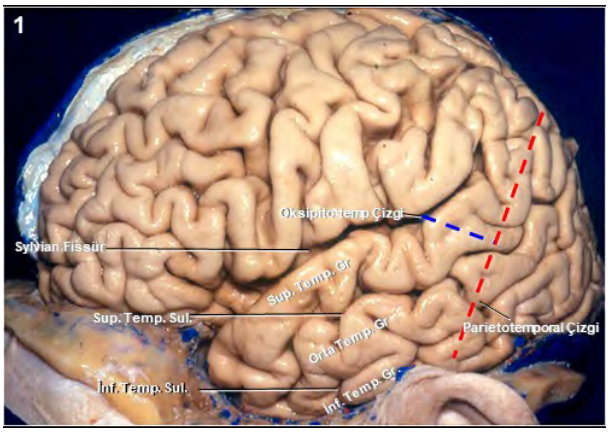
Temporal lob, özelleşmiş kortikal haritası ve subkortikal ilişkileri neticesinde birçok farklı işlevin oluşum ve gelişim sürecine dahil olur.[1,2] Birincil işitme merkezi, hafıza ile ilişkili kortikal alanlar ve mediobasal yapılar, görsel uyarının iletildiği ak madde bağlantıları temporal lobun çok sayıdaki karmaşık işlevlerinden öne çıkanlardır. Aynı zamanda yaygın kortikal ve ak madde bağlantıları sebebiyle, temporal lob birçok patolojik sürecin de merkezinde ya da uzanım yolunda rol oynar.[1,3] Bu bölümde temporal lobun mikrocerrahi anatomisi, kortikal ve subkortikal yapıların işlevsel ilişkilerine odaklanarak aktarılacaktır.

Kortikal anatomi

Temporal lobun dört yüzeyi vardır: lateral, medial, superior ve inferior[4] **(Şekil 1)**.

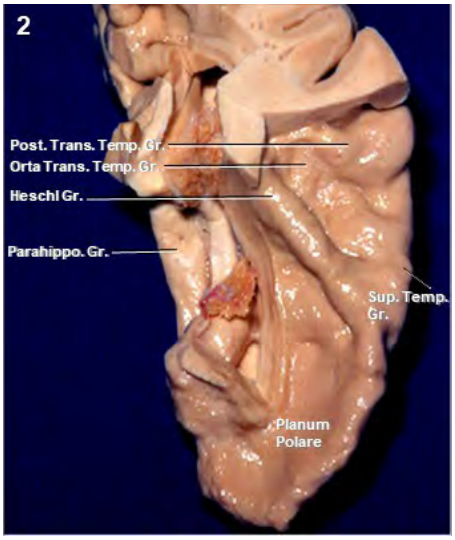
Lateral yüzey Sylvian fissürün altında yer alır ve anteriorda sfenoid kanat ve inferiorda temporal kemiğin üst yüzeyi olacak şekilde, kafatabanı kemikleri ile komşudur.[1,3-5] Bu yüzey posteriorda oksipital lobdan preoksipital çentik ile parieto-oksipital sulkusu birleştiren hayali bir çizgi olan parietotemporal çizgi ile ayrılırken; parietal lobdan ise Sylvian fissürün en arka noktasından parietotemporal çizgiye dik uzanan başka bir hayali çizgi olan oksipitotemporal çizgi ile ayrılır **(Şekil 1)**. Temporal lobun lateral yüzeyinde üç girus bulunmaktadır: superior, orta ve inferior temporal giruslar. Birbirine paralel yerleşmiş bu üç girus, superior ve inferior temporal sulkuslar aracılığıyla birbirlerinden ayrılırlar. Superior temporal sulkus hemen her hemisferde bölünmeksizin tek bir sulkus halinde seyrederken, inferior temporal sulkus %92 olguda iki ya da üçe bölünerek ilerler.[6]

Superior yüzey, Sylvian fissür ve Sylvian sisterna ile ilişkilidir ve önden arkaya doğru üç bölümde incelenir[4,5]: planum polare, anterior transvers temporal girus ve Heschl girus **(Şekil 2)**. Planum polare, bu yüzeyin ön kısmında yer alan, nispeten düz yapıya sahip olan ve girus içermeyen bölümdür. Hemen arkasında bulunan Heschl girus aynı zamanda anterior transvers temporal girus olarak isimlendirilir ve temporal lobun lateral yüzeyindeki superior temporal girus ile birleşir. En arkada yer alan planum temporale ise orta ve posterior temporal giruslar tarafından oluşturulur.



Şekil 1: *Sol hemisferin lateral görünümü*. Temporal lobun lateral yüzeyi superior, orta ve inferior temporal giruslardan meydana gelir. Bu üç girus superior ve inferior temporal sulkuslar tarafından birbirinden ayrılır. Parietotemporal çizgi (kırmızı renk) preoksipital çentik ve parieto-oksipital sulkusu birleştiren hayali bir çizgidir ve temporal ve oksipital lobların arasındaki sınırı belirler. Oksipitotemporal çizgi ise Sylvian fissürün arka sınırından parietotemporal çizgiye uzanan hayali bir çizgidir ve temporal ve parietal lobların arasındaki sınırı belirler.

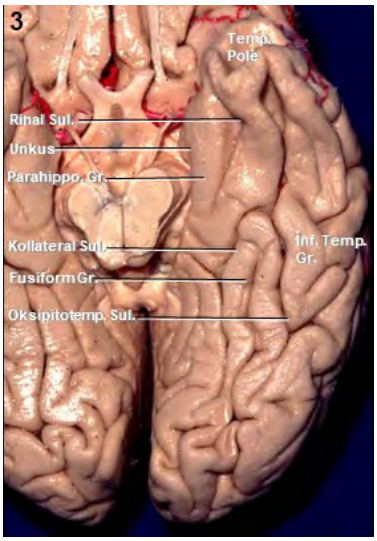
Gr.: girus; İnf.: inferior; Oksipito-temp.: oksipitotemporal; Sul.: sulkus; Sup.: superior; Temp.: temporal



Şekil 2: *Sol temporal lobun superior görünümü*. Sylvian fissüre bakan bu yüzey önden arkaya doğru planum polare, Heschl girus olarak isimlendirilen anterior transvers temporal girus, ve orta ve posterior transvers temporal giruslarca oluşturulan planum temporale

Gr.: girus; Parahippo.: parahippokampal; Post.: posterior; Sup.: superior; Temp.: temporal; Trans.: transvers

İnferior yüzey sfenoid kanat düzeyinde başlar ve arkada oksipital lobun inferior yüzeyi ile devamlılık gösterir[1,3,5] **(Şekil 3)**. Bu yüzey birbirine paralel şekilde önden arkaya uzanım gösteren üç girus ve bunlar arasında seyreden iki uzun ve bir kısa sulkus ile meydana gelir. Lateraldeki oksipitotemporal sulkus, inferior temporal girusun inferior yüzeyi ile fusiform girus arasında bulunur. Medialde ise kısa sulkus olan rinal sulkus daha anteriordadır ve fusiform girus ile unkusun lateral sınırı arasında seyreder. Uzun sulkus olan kollateral sulkus, rinal sulkusun arkasında başlar ve fusiform girus ile parahippokampal girus arasında seyreder. Bu iki sulkus birbiri ile bağlantılı olabilir ama çoğu olguda iki ayrı sulkus olarak bulunurlar. Kollateral sulkusun yukarı doğru yaptığı girinti, temporal boynuzun zemininde kollateral tümseği, daha arkada, atriumun zemininde ise kollateral trigonu meydana getirir.



Şekil 3: *Sol temporal lobun inferior* görünümü. Temporal lobun basal yüzeyi, lateralden mediale, inferior temporal girusun inferior yüzeyi, fusiform girus ve parahippokampal girus tarafından oluşturulur. Oksipitotemporal sulkus, inferior temporal girus ile fusiform girus arasında bulunur. Fusiform girus medial yönde ise, önde rinal sulkus ve arkada kollateral sulkus ile parahipppokampal girustan ayrılır. Parahippokampal girus ön tarafta unkusu oluşturur.

Gr.: girus; İnf.: inferior; Oksipito-temp.: oksipitotemporal; Parahippo.: parahippokampal; Sul.: sulkus; Temp.: temporal;

Medial yüzey diğer kortikal yüzeylere göre daha karmaşık anatomik ilişkiler gösterir. Fernandez-Miranda *ve ark*. bu yüzeyi ön, orta ve arka bölümler olmak üzere üçe ayırarak incelemişlerdir.[7] Ön bölüm, unkusun ön sınırında rinal sulkusun yukarı döndüğü yerde başlar ve unkusun arka sınırında sonlanır. Orta bölüm, unkusun arka sınırında başlar ve kuadrigeminal plak seviyesinde sonlanır. Arka bölüm ise parieto-oksipital ve kalkarin sulkusların birleştiği kalkarin noktasına kadar uzanır **(Şekil 4a)**.

Medial yüzeyin ön bölümü unkus ve entorinal korteksi barındırır **(Şekil 4b)**. Esas olarak parahippokampal girusun bir parçası olan unkus iki kısımdan oluşur ve bu iki kısım medial yönde bir çıkıntı oluşturan unkus tepesinde bir araya gelir. Unkusun ön kısmı medial yüzeyde semilunar girus ve ambient girus isimli iki küçük yapı ve aralarındaki semiannuler sulkus tarafından oluşturulur ve semilunar girusun altında ventrikül temporal boynuzun ön-medial duvarını oluşturan amigdala yerleşim gösterir **(Şekil 5a, 5b, 5c)**. Tehdit içeren ve tehlike arz eden dış uyaranlara tepkilerin kontrol edildiği amigdala üç temel bağlantı yapar [8]: lateral olfaktor stria, stria terminalis ve ventral amigdalofugal yolak.

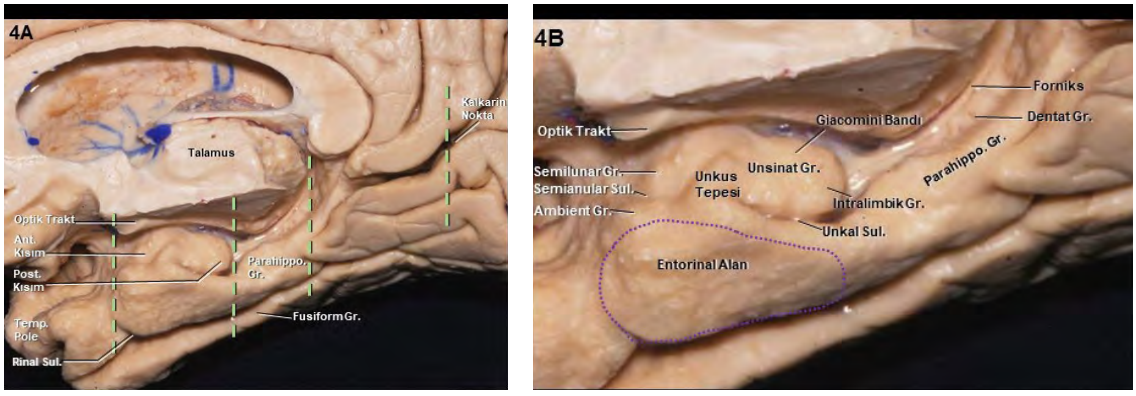
Lateral olfaktor stria, koku organından gelen iletiyi amigdalanın kortikal nükleusuna taşır.[2] Amigdalanın temel efferent yolağı olan stria terminalis temporal boynuzun tavanının medial tarafında, ependimal yüzeyin altında yerleşim gösterir. Burada arkaya doğru seyrederek talamusun etrafında dolaşır, talamus ve kaudat nükleus arasındaki striotalamik sulkusta ilerleyerek septal bölgeye ulaşır.[2] Ventral amigdalofugal yolak ise amigdaladan çıktıktan sonra mediale doğru yönelir ve substantia innominatanın içinden geçerek hipotalamik ve talamik sonlanmalarına ulaşır.[2] Amigdala superomedial yönde globus pallidus ile aralarında belirgin bir sınır olmadan birleşir. Cerrahi bakış açısında, amigdalanın superior yönde rezeksiyonu net bir şekilde sınırlandırılmalıdır; globus pallidus hasarlanması sözkonusu olursa hemiparezi / hemipleji şeklinde nörolojik araz ortaya çıkabilir.

Unkusun arka bölümü, aralarından unkal sulkusun geçtiği superior ve inferior kısımlar olarak ikiye ayrılır **(Şekil 4b, 5a, 5b)**. İnferior kısım parahippokampal girus tarafından oluşturulur ve entorinal korteksi barındırır. Buradan unkusun ön bölümünün inferior kısmına kadar uzanan entorinal korteks, lateral tarafta rinal ve kollateral sulkuslar ile sınırlıdır. Unkusun arka sınırı entorinal korteks için de arka sınır olarak kabul edilir. Entorinal alan hippokampusun afferent ve efferent bağlantılarında önemli role sahiptir.[5] Unkusun arka bölümünün superior kısmı hippokampusun başını içerir ve arka sınırında forniksin fimbriasını yerleşim gösterir. Bu kısımda unsinat girus, Giacomini bandı ve intra-

limbik girus olarak isimlendirilen üç adet küçük girus bulunur. Unkusun ön bölümü karotid sisterna ile ilişkilidir ve bu sisterna içinde bulunan internal karotid arter ve orta serebral arter ile komşudur. Unkus tepesi, okulomotor sinire komşudur. Unkusun arka bölümü ise krural sisterna ile ilişkilidir ve buradaki arka serebral arter ve ön koroidal arter, ve krus serebri ile komşudur.

Medial yüzeyin orta bölümüne medial yönden bakıldığında aşağıdan yukarı doğru parahippokampal girus, dentat girus ve forniksin fimbriası görülür **(Şekil 4 ve 5)**. Bu üç yapı, parahippokampal girus ile dentat girus arasında hippokampal sulkus, ve dentat girus ile forniksin fimbriası arasında fimbriodentat sulkus olacak şekilde birbirinden ayrılır. Bu bölümde parahippokampal girusun altı katmanlı korteksi hippokampal sulkus içine doğru dönüş yapar; sulkus içine ilerledikçe önce presubikulum olarak isimlendirilen modifiye altı katmanlı kortekse, sonrasında parahippokampal girusun üst yüzeyinde dört katmanlı subikuluma dönüşür. Subikulum, dentat girusun medial yönünden etrafında dönüş yaparak hippokampusu meydana getirir. Hippokampusu ventriküler tarafta tamamıyla kaplayan alveus çok sayıda akson barındırır ve hippokampusun esas efferenti olan forniks olarak devam eder.[9] Hippokampusun esas afferent lifleri ise, parahippokampal girus içinde öne doğru ilerleyerek unkusun arka kısmında entorinal alana ulaşan singulum yolağı ile taşınır.

Medial yüzeyin arka bölümü parahippokampal girusun arka bölümü tarafından oluşturulur. Bu girus arka sınırında, kalkarin sulkusun en ön noktası tarafınca ikiye bölünerek yukarıda singulat girusun istmusu ve aşağıda lingual girusa ayrılır. Forniksin fimbriası da arka yönde ilerler ve pulvinarın etrafından dönüş yaparken forniksin crus u olarak devam eder. Hippokampusun kuyruğu arka tarafta, korpus kallosum spleniumunun altında fasiolar girus ile kaynaşır **(Şekil 4a)**. Medial yüzeyin bu bölümü kuadrigeminal sisternaya komşudur.

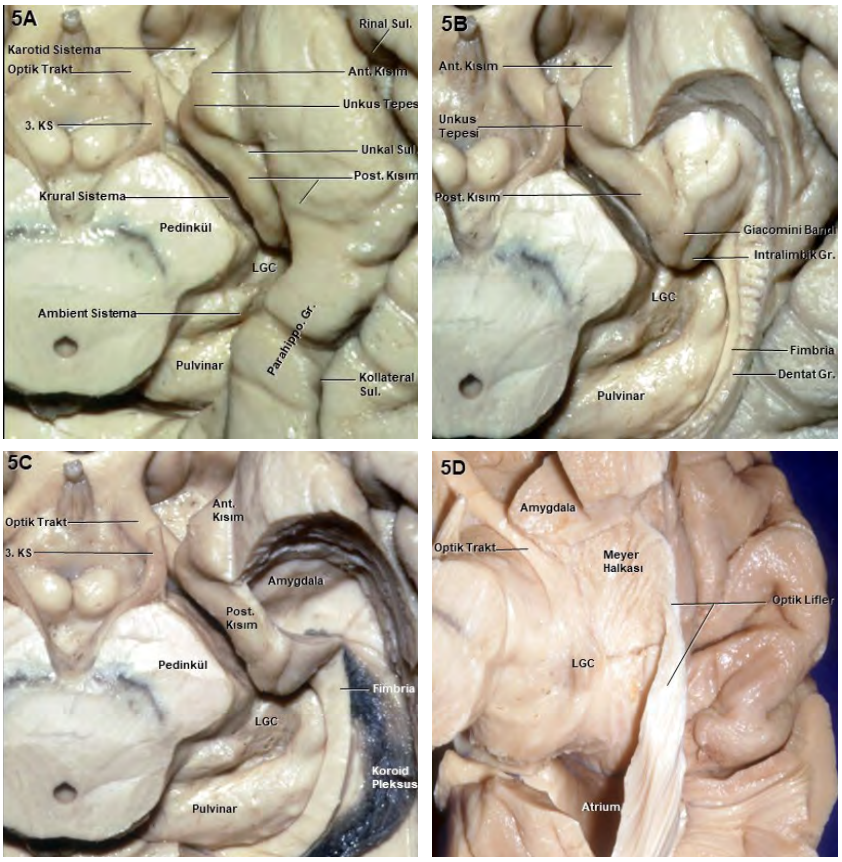


Şekil 4: A. *Sağ temporal lobun medial* görünümü. Bu yüzey temporal polün arka sınırında rinal sulkusun yukarı dönüşünde başlayan ve unkusun arka sınırına kadar uzanan bir ön bölüm, kuadrigeminal sisternaya kadar uzanan bir orta bölüm ve kalkarin noktaya kadar uzanan bir arka bölümden meydana gelir. B. Temporal lobun medial yüzeyinin ön bölümü unkus ve entorinal alanı barındırır. Unkus, medial yönde bir çıkıntı olan unkus tepesinde birleşen ön ve arka kısımlardan oluşur. Mor çizgi ile gösterilen entorinal alanın kesin sınırları bulunmamaktadır ancak temel olarak unkusun ön ve arka kısımlarının alt yüzeyini kapsadığı bilinmektedir. Unkusun ön kısmında yeralan semilunar girus amygdalanın kortikal çekirdeğinin üzerini örterken, ambient girus ise entorinal alana dahildir.Unkusun arka kısmı unkal sulkus ile üst ve alt bölümlere ayrılır. Üst bölüm ekstraventriküler hippokampus başını içerir. İntralimbik girus unkusun arka kısmının arka sınırını oluşturur ve forniksin öndeki tutunma yeridir.
Ant.: anterior; Gr.: girus; Parahippo.: parahippokampal; Post.: posterior; Sul.: sulkus; Temp.: temporal.

Subkortikal anatomi

Temporal lobun subkortikal yapılarının anatomisi görme ve hafıza işlevlerini yakından etkiler. Bu sebeple bu anatomik ilişkiler, epilepsi ve onkolojik cerrahinin yaklaşım şekillerini ve rezeksiyon sınırlarını belirlemekte önemli bir kıstas olarak öne çıkmaktadır.

Genikulokalkarin lifler olarak da isimlendirilen optik lifler, görsel veriyi optik sinir, optik kiazma ve optik trakt aracılığıyla talamusun lateral genikulat cismine (LGC) iletir[10,11] **(Şekil 5)**. LGC sisternal tarafta inferior koroidal noktanın hemen arkasında, talamusun inferolateral kısmında yerleşim gösterir.



Şekil 5: *Sol temporal lobun inferior yüzeyinin diseksiyon basamakları*. A. Unkusun ön kısmı karotid sisterna ve arka kısmı ise krural sisterna ve serebral pedinkül ile karşılıklı bulunur. Unkus tepesi hemen 3. kranial sinirin lateralindedir. Medial yüzeyin orta bölümü ambient sisternaya bakar. B. Unkusun arka kısmının unkal sulkus altında kalan bölümü ve parahippokampal girus çıkarılmıştır. Bu sayede unkusun arka kısmının üst bölümünde bulunan ekstraventriküler hippokampus başını barındırır. Forniks dentat girusun üzerinde yerleşim gösterir. C. Forniks korunurken hippokampus ve dentat girus çıkarılmıştır. Amigdala temporal boynuzun ön duvarını meydana getirir ve unkusun ön kısmının büyük kısmını doldurur. Lateral genikulat cisim ve pulvinar ambient sisternanın tavanında yerleşim gösterir. D. Fimbria ve koroid pleksusun çıkarılması sonrasında temporal boynuz tavanı gösterilmiştir. Ependim ve korpus kallosumun tapetum lifleri de alınarak optik lifler ortaya koyulmuştur. Optik lifler lateral genikulat cisimden çıktıktan sonra temporal boynuzun tavanını ve lateral duvarını örterek arka yönde seyrederler. Bu liflerin öne doğru yaptıkları dönüş Meyer halkası olarak tanımlanır.

3.KS: okulomotor sinir; Ant: anterior; Gr.: girus; LGC: lateral genikulat cisim; Post.: posterior; Sul.: sulkus.

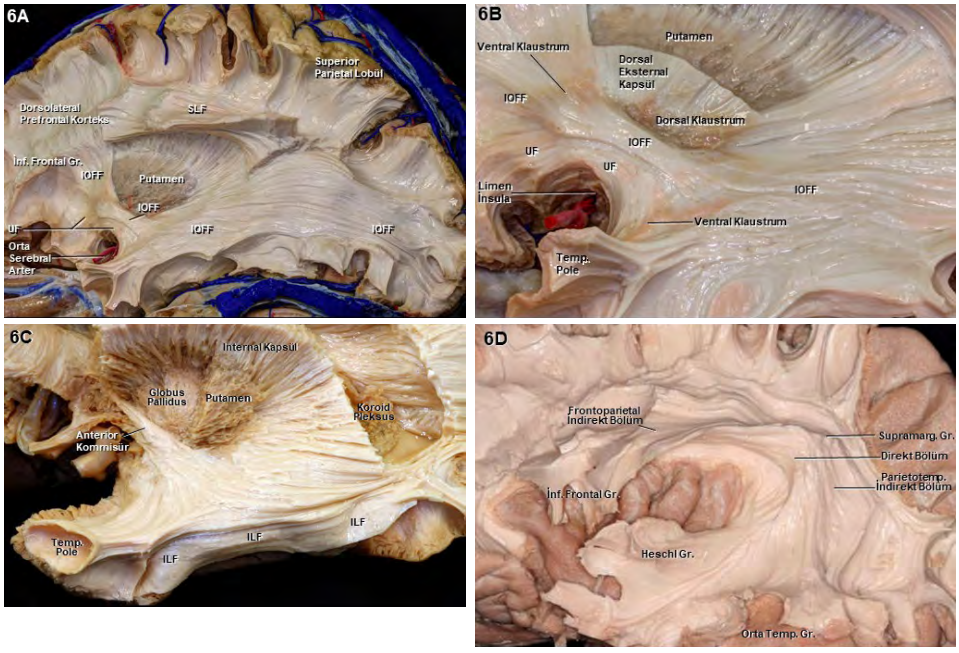
LGC'ye ulaşan optik lifler, bu noktadan sonra üç farklı seyir izlerler: LGC'den çıkan ve direkt olarak posterior yönde ilerleyerek oksipital lobun medial yüzeyindeki kalkarin sulkusun üst tarafına ulaşan birinci grup; LGC'den ayrıldıktan sonra öne doğru kısmi bir dönüş yapıp hemen ardından posteriora yönelen ikinci grup; ve öne doğru Meyer halkası olarak isimlendirilen belirgin bir dönüş yaparak, temporal boynuzun tavanını örten, sonrasında temporal boynuzun tavanında ve yan duvarında posterior yönde ilerleyen, ve nihayetinde atriumun altından geçerek kalkarin sulkusun alt tarafına ulaşan üçüncü grup. Meyer halkasının hasar gördüğü durumlarda kontralateral tarafta üst kuadrantanopi tablosu ortaya çıkmaktadır. Optik lifler ile ventrikül ependimal yüzeyi arasında korpus kallosuma ait tapetum isimli ince bir lif tabakası seyretmektedir.

Çeşitli hafıza kategorilerinde üstlendikleri işlevler sebebiyle unsinat fasikül (UF) ve inferior longitudinal fasikül (ILF) epilepsi cerrahisinde önemli bir yere sahiptir. Temporal lobun ön kısmı ile orbitofrontal korteksi birleştiren UF, ventral ekstrem ve eksternal kapsüllerin içinde limen insulanın altından dönüş yaparak ilerler. UF seyri boyunca temporal stem in ön kısmını kaplar[12] **(Şekil 6a, 6b)**. Anterior temporal lob ve orbitofrontal korteks bağlantısının bilinen yüzleri, hareketleri, nesneleri ve hatta duyguları tanımada görev aldığı düşünülmektedir.[13-15]

ILF, temporal boynuzun lateral duvarının inferior kısmında seyri boyunca optik liflerin lateral ve inferior tarafında yer alır[16] **(Şekil 6c)**. ILF'nin daha yüzeyel olan geniş U lifleri benzeri indirekt bölümü ve uzun horizontal liflerden oluşan direkt bölümü tariflenmiştir. Temporal lobun anterior bölümünü fusiform girus ve oksipital lobun dorsolateral kısmına bağlayan ILF'nin öğrenme ve görsel iletinin hatırlanmasında görev aldığı öne sürülmektedir. Bu bağlamda, okuma yeteneğinin gelişmesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir.[17]

Arkuat fasikül (AF) bir çok çalışmada superior longitudinal fasikülün bir bölümü olarak değerlendirilse de üstlendiği görevlerin önemi sebebiyle ayrı olarak değerlendirilmeyi hakeder.[18] Catani *ve ark*., AF'yi iki indirekt ve bir direkt bölüm altında incelemişlerdir[19] **(Şekil 6d)**. İndirekt bölümler inferior frontal girusu supramarjinal girus ile ve supramarjinal girusu superior temporal girusun posterior kısmı ve Heschl girus ile birleştirirken, direkt bölüm ise inferior frontal girusu insulanın dorsalinde bir dönüş yaparak duraksama olmadan temporal loba birleştirir. Konuşma işlevinin dorsal yolunu teşkil eden AF'nin dilin fonolojisinde önemli bir görevi yerine getirdiği, çıkarılan seslerin anlamlı hecelere dönüştürülmesinde rol aldığı düşünülmektedir.[20,21]

Konuşmanın ventral yolunu meydana getiren inferior oksipitofrontal fasikül (IFOF), frontal lob kortikal alanlarının inferior kısımlarını ve dorsolateral prefrontal korteksi, temporal lobun inferior yüzeyinin posterior kısımları ve oksipital lob ile birleştirir. IFOF ilerleyişi sırasında ventral ekstrem ve eksternal kapsüllerden ve ventral klaustrumdan geçer[12,18] **(Şekil 6a, 6b)**. Konuşmanın ventral yolunun resim tanıma ve obje isimlendirme ile birlikte seslerin tanınmasını sağlaması aracılığıyla konuşmanın semantik ayağında önemli görev yaptığı genel kabul görmektedir.[22,23]



Şekil 6: A. *Sol hemisferin tüm kortikal yapıları ve ardından superior longitudinal fasikül* çıkarıldıktan sonraki görünümü. Orta serebral arterin etrafını dönen bir kortikal köprü olan limen insulanın altında unsinat fasikül ve bu fasikülün posteriorunda inferior oksipitofrontal fasikül seyreder. Unsinat fasikül, frontal lobun basal yüzeyini ve frontal poleyi temporal pole ile birleştirir. İnferior oksipitofrontal fasikül ise dorsolateral prefrontal korteks ve inferior frontal girusu temporal lobun postero-inferior bölümüne ve oksipital loba birleştirir. B. Şekil 6A'nın yakınlaştırılmış görüntüsü. Limen insulanın arkasında kalan temporal stem in ön üçte-birini unsinat fasikül arka üçte-ikisini ise inferior oksipitofrontal fasikül kaplar. Bu iki fasikül de temporal stem i ventral ekstrem ve eksternal kapsüller ve ventral klaustrum tabakalarında ilerleyerek katederler. C. İnferior longitudinal fasikül temporal lobun ön ve arka tarafları arasındaki bağlantıyı sağlar. Seyri sırasında temporal boynuzun yan duvarında, optik liflerden daha dışarıda bulunur. D. Sol hemisferin tüm kortikal yapıları çıkarıldıktan sonra, Arkuat fasikülün görünümü.

Gr.: girus; IOFF: İnferior oksipitofrontal fasikül; ILF: İnferior longitudinal fasikül; İnf.: inferior; Parietotemp.: parietotemporal; SLF: superior longitudinal fasikül; Supramarg.: supramarjinal; Temp.: temporal; UF: Unsinat fasikül

KAYNAKLAR

1. Kucukyuruk B, Richardson RM, Wen HT, Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr.: Microsurgical Anatomy of the Temporal Lobe and Its Implications on Temporal Lobe Epilepsy Surgery. Epilepsy Research and Treatment, 2012
2. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C: The Human Nervous System, ed 4th. Berlin: Springer-Verlag, 2007
3. Kucukyuruk B, Simsek I, Isler C, Ugurlar D, Ozyurt E: Mediobazal Yerleşimli Tümörlerin Cerrahisine İlişkin Mikrocerrahi Anatomi. Türk Nöroşirürji Dergisi 25:302-312, 2015
4. Rhoton AL, Jr.: The cerebrum. Neurosurgery 51:S1-51, 2002
5. Wen HT, Rhoton AL, Jr., de Oliveira E, Cardoso AC, Tedeschi H, Baccanelli M, et al: Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. Neurosurgery 45:549-591; discussion 591-542, 1999
6. Ono M, Kubik S, Abernathey CD: Atlas of the Cerebral Sulci. Stuttgart: Thieme, 1990
7. Fernandez-Miranda JC, de Oliveira E, Rubino PA, Wen HT, Rhoton AL, Jr.: Microvascular anatomy of the medial temporal region: part 1: its application to arteriovenous malformation surgery. Neurosurgery 67:ons237-276; discussion ons276, 2010
8. Kucukyuruk B, Yagmurlu K, Tanriover N, Uzan M, Rhoton AL, Jr.: Microsurgical anatomy of the white matter tracts in hemispherotomy. Neurosurgery 10 Suppl 2:305-324; discussion 324, 2014
9. Duvernoy HM: The Human Hippocampus, ed 3rd. New York: Springer-Verlag, 2005
10. Choi C, Rubino PA, Fernandez-Miranda JC, Abe H, Rhoton AL, Jr.: Meyer's loop and the optic radiations in the transsylvian approach to the mediobasal temporal lobe. Neurosurgery 59:ONS228-235; discussion ONS235-226, 2006
11. Rubino PA, Rhoton AL, Jr., Tong X, Oliveira E: Three-dimensional relationships of the optic radiation. Neurosurgery 57:219-227; discussion 219-227, 2005
12. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Kakizawa Y, Choi C, Alvarez-Linera J: The claustrum and its projection system in the human brain: a microsurgical and tractographic anatomical study. Journal of neurosurgery 108:764-774, 2008
13. Grabowski TJ, Damasio H, Tranel D, Ponto LL, Hichwa RD, Damasio AR: A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. Human brain mapping 13:199-212, 2001
14. Papagno C, Miracapillo C, Casarotti A, Romero Lauro LJ, Castellano A, Falini A, et al: What is the role of the uncinate fasciculus? Surgical removal and proper name retrieval. Brain: a journal of neurology 134:405-414, 2011
15. Proverbio AM, Lilli S, Semenza C, Zani A: ERP indexes of functional differences in brain activation during proper and common names retrieval. Neuropsychologia 39:815-827, 2001
16. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK: Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. NeuroImage 17:77-94, 2002
17. Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehericy S, Dehaene-Lambertz G, Henaff MA, et al: The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. Brain: a journal of neurology 123 (Pt 2):291-307, 2000
18. Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EP: Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. Neurosurgery 62:989-1026; discussion 1026-1028, 2008
19. Catani M, Jones DK, ffytche DH: Perisylvian language networks of the human brain. Annals of neurology 57:8-16, 2005
20. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L: New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. Brain: a journal of neurology 128:797-810, 2005
21. Hickok G, Poeppel D: Towards a functional neuroanatomy of speech perception. Trends in cognitive sciences 4:131-138, 2000
22. Hickok G, Poeppel D: The cortical organization of speech processing. Nature reviews. Neuroscience 8:393-402, 2007
23. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H: Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior 46:691-699, 2010

92

Parietal Lobun Fonksiyonel Organizasyonu ve Mikrocerrahi Anatomisi

Ş. Serhat Baydın, Orhun Mete Çevik

Parietal lob anteriordan santral sulkus, inferiordan lateral sulkusun arka kenarı, posteriordan hayali bir çizgi ile sınırlanır. Sometosensorial veya somestetik olarak da bilinen primer duysal korteks parietal lobda bulunur. Medial yüzeyde santral sulkus, diğer adıyla rolandik fissurun hemen arkasında bulunan çoğunluğu postsantral gyrusda bulunan bu bölüm aynı zamanda 1909'daki Brodmann'in çalışmasında 1, 2 ve 3. alanlar olarak da bilinir. Aynı zamanda duyu şeridi olarak da bilinse de bu bölümü somatosensorial olarak hatırlamak, görsel ve işitsel duyu dışındakı duysal algılar fonksiyonu gördüğünü hatırlamak için daha doğru olur. Bu kortekste somatotetik duyular vücudun karşı tarafından gelir ve bu vücut alanları, motor şeritteki gibi korteks üzerine haritalanabilir. Somatotetik dendiğinde özellikle hatırlanması gereken ağrı, ısı, dokunma, pozisyon gibi duyulardır.[1]

Parietal lobdaki iki gyrus, konuşmayı anlama ve lokalize etmek için önemlidir. Bu gyrusdan ilki Brodmann'in 40. alanı olarak belirlenen supramarginal gyrustur. Bu gyrus lateral silvian fissurun arka ucu etrafında kavislenir. İkincisi, anguler gyrus, ise supramarginal gyrusun hemen arkasında bulunur. Temporal lobdaki çoğunlukla en belirgin olarak görülen superior temporal sulkusun arkasında kavislenir. Dominant sol hemisferdeki anguler gyrus hasarlarında, anomi (kelime bulamama), agrafi ile beraber aleksi (Korpus kallosumun selenium hasarlarında görülen agrafisiz aleksinin aksine), sağ-sol oryantasyon bozukluğu, parmak agnozisi (parmak belirleyememe) ve akalkuli (aritmetikte zorlanma) görülür.

Parietal gyrusdaki kortikal alanların çoğu somatosensorial ve görsel duyuları işleyen asosiasyon kortekslerinden oluşur. Postsentral gyrus (somatosensorial korteks) ise bunların aksine primer bir kortikal merkezdir. Parietal lob, fonksiyonel olarak multimodal bir işleme merkezi olduğundan, Geschwind tarafından asosiasyon alanlarının asosiasyon merkezi (ilişkilendirme) olarak da tanımlanır.[2] Parietal lob fonksiyonel olarak diğer loblarla karşılaştırıldığında daha özelleşmiş olduğu görülür. Dil ve konuşma özelliklerinin genellikle sol parietal lobdaki gyride toplandığı düşünülmektedir. Dominant parietal lob hasarlarında görülen spesifik defisit gurubuna Gerstmann sendromu da denir. Bu sendromdaki, parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu, akalkuli ve agrafinin beraber görülmesidir.

Nondominant hemisferde ise, bu ilişkilendirme merkezinde öncelikle spatial (pozisyon bilgisi) ve ilgili selektif dikkat işlenmektedir. Bu bölgedeki hasarlarda, kontralateral vücut yarımında ihmal ortaya çıkar. Sağ taraf parietal hasarı olan hastalarda, görsel pozisyonlama (viziospatial) ve yapısal (küçük model çizme gibi konstruksiyonel) defisitler görülmüştür. Bilateral parietal lob hasarlarında ise taktik sendrom görülmektedir. Taktil sendrom dokunma ile obje tanımlamadır. Parietal lob hasarlarında yine görülen bir bulgu atopognozdur. Dokunma lokalizasyon bozukluğu olan bu defisit, hastada gözler kapalı iken dokunmanın yerini belirleme bozukluğu yaratır.

Duyuların ileri işlemesinin yapıldığı duysal ilgilendirme merkezleri, primer duysal merkezlerin uzantısı olarak düşünülelebilir. Diğer isimleriyle sekonder asosiyasyon veya unimodal asosiyasyon merkezleri olarak da bilinmelerinin nedeni sadece tek tip duysal girdiyi işlemeleridir. Bu merkezlerin sinirleri ve işlevlerinin kesin sınırları çizilememiştir. Duysal reseptör bölgelerine zengin fiber bağlantılar yapar ama bu asosiasyon fiberleri pekçok kortikal asosiyasyon bölgesiyle bağlanti yaptığı için takip edilmesi daha zordur. Genel somatotetik duyu işlemesi Brodmann'in 5 ve 7. alanlarında olduğu düşünülmektedir.

Primer somatosensorial alan veri girişini büyük miktarda lateral spinotalamik tract yoluyla edinir. Lateral spinotalamik tract çaprazlanmış olarak ağrı, ısı ve bazı yazarlara göre kaşıntı duyusunu taşır. Lateral spinotalamik tractta ikinci nöron, birinci noronla sinaps yaptıktan sonra spinal korda girerek karşı tarafa geçer. Talamusta ventral posterior lateral nukleusta son sinapsini yapar ve internal kapsül aracılığı ile parietal loba ulaşır.

Propiyosepsiyon verisini taşıyan nöronlar medullada nukleus grasilis ve nukleus kuneatusta sonlanarak ikinci nöronları ile sinaps yapar. Bu nöronlar karşı tarafa geçerek medial lemniskusu oluşturur ve talamusa ulaşır. Burada ise üçüncü noronlarla sinaps yaparak parietal loba ulaşır.

Mesulam tarafından çalışıldığına göre, görsel verinin analizindeki dorsal yol parietal lob ile ilişkilidir. Bu dorsal yol görülen cismin üç boyutlu boşlukta yönü ve tezini belirlemede rol oynar. Bu nedenle yine parietal lob hasarlarında görsel agnozi görülebileceği unutulmamalıdır.[3] Bu dorsal yol ayrıca inferior parietal lobda illenerek motor fonksiyonlar ile ilişkilendirilir.

Motor hareket başlangıcında büyük rol oynayan prefrontal korteksteki Suplementer motor alan, primer motor alan yanında, primer somatosensoryel alandan da fiber alır. Ayrıca kortikospinal fiberler spinal korda ilerlerken yine somatosensorial alandan fiber alır. Bu fiberler duysal orijinlidir ve motor olarak değil, duysal olarak sonlanır. Beyinsapında ve spinal kordun dorsal hornunda bağlantı yaparak, ikincil iletişimi module eder. Fogassi ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, kavrama hareketi gibi yüksek motor organizasyonlarda inferior parietal lobun fonemini göstermişlerdir. Ayrıca çalışmalarında yüksek kognitif fonksiyonlar ile motor ilgilendirmelerinin yapıldığına değinmişlerdir. Bundan yola çıkarak inferior parital lobun, aksiyonlarda amaç anlama fonksiyonunda buranın rol oynadığını.[4]

Zeller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, optik görüntüleme yöntemleri kullanılarak, Alzheimer hastalarında görsel-pozisyonel görev uygulama araştırılmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, parietal lobda aktivasyon azalması görülmüştür.[5]

Castelli ve arkadaşları, kaç tane, ne kadar, ne uzunlukta gibi verileri işleyen merkezin intraparietal sulkus etrafına lokalize olduğunu göstermişlerdir.[6]

KAYNAKLAR

1. Webb, Wanda, and Richard K. Adler. Neurology for the Speech-Language Pathologist-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2016.
2. Geschwind, N. (1979). Anatomical foundations of language and dominance. In C. L. Ludlow, & M. E. Doran- Quine (Eds.), The neurological basis of language in children: Methods and directions for research (pp. 145-157). Bethesda, MD: National Institutes of Health.
3. Mesulam, M. M. (1985). Principles of behavioral neurology. Philadelphia: F. A. Davis.
4. Fogassi, Leonardo, and Giuseppe Luppino. "Motor functions of the parietal lobe." Current opinion in neurobiology 15.6 (2005): 626-631.
5. Zeller, J. B., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Polak, T., & Fall- gatter, A. J. (2010). Altered parietal brain oxygenation in Alzheimer's disease as assessed with near infrared spectroscopy. American Journal of Geriatric Psychiatry, 18, 433-441.
6. Castelli, Fulvia, Daniel E. Glaser, and Brian Butterworth. "Discrete and analogue quantity processing in the parietal lobe: A functional MRI study." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103.12 (2006): 4693-4698.

93

İnsula
Fonksiyonel Organizasyonu ve Mikrocerrahi Anatomisi

Seçkin Aydın, Necmettin Tanrıöver

İnsula, insan beyninde ilk kez Johann Christian Reil tarafından 1796 yılında tanımlanmıştır.[1] Latincede 'ada' anlamına gelen bu anatomik bölge için önceleri 'Reil adası' tanımı kullanılmış ancak günümüzde sadece insula tanımı benimsenmiştir.

Frontal, parietal ve temporal operkülumların derininde, sylvian fissürün tabanında yer alan kabaca üçgen şeklinde bir bölgedir.[2] İnsulanın tamamen ortaya konulması için sylvian fissürün geniş bir şekilde açılması gereklidir. İnsular bölge patolojilerine uygulanan cerrahi yaklaşımlar sırasında sylvian fissürde yer alan vasküler yapıların diseksiyonuna dikkat edilmelidir. Ayrıca, bu bölge çevresinde ve derininde yer alan önemli ak madde yolları, cerrahi için çeşitli zorluklar oluşturur. Bu nedenle insulanın mikrocerrahi anatomisinin iyi bilinmesi çok önemlidir.

İnsulanın mikrocerrahi anatomisi

İnsulanın korteksi laterale doğru bakmaktadır ve frontal, parietal ve temporal operkülumdan sığ bir sulkus (sirküler sulkus) ile ayrılmıştır. İnsula bu operküloinsular kompartmanın medial duvarını oluşturur.[3] İnsula etrafını çevreleyen sulkus sıklıkla 'limitan sulkus' olarak da tanımlanır. Çünkü insulanın sirküler değil daha çok piramidal bir yapısı vardır.[4] Bu sulkusun anterior, superior ve inferior olarak üç parçası vardır. Ön sınırı, anterior limitan sulkus olarak adlandırılır ve frontal operkülumun pars orbitalisinin derininde aşağıdan yukarı ve ileri doğru yönlenmektedir. Alt sınırı, inferior limitan sulkus olarak adlandırılır ve insulanın alt kenarında temporal operkülumun altında uzanmaktadır. Üst sınırı, yani superior limitan sulkus horizontal doğrultudadır. Frontoparietal operkülumun altında yer alır ve insulanın anterosuperior kenarındaki anterior limitan sulkusun üst sınırından (anterior insular nokta), posteriorda inferior limitan sulkusa (posterior insular nokta) kadar uzanır. Superior limitan sulkus en uzun, anterior limitan sulkus ise en kısa insular sulkustur.

Santral insular sulkus, en derin sulkustur ve insular korteksi üç kısa girustan oluşan büyük anterior kısım ile iki uzun girustan oluşan posterior kısım olmak üzere ikiye ayırır.

İnsulanın kısa girusları iki sulkus tarafından ayrılır. Kısa insular sulkus anterior ve orta kısa girusları, presantral insular sulkus ise orta ve posterior kısa girusları birbirinden ayırmaktadır. Uzun giruslar santral insular sulkusun arkasında, insulanın posterior ve inferiorunda yer almaktadır. Sıklıkla insular apeksin altından, limen insulanın yakınından tek bir girus şeklinde ortaya çıkarlar ve posteriora doğru uzun insular sulkus tarafından ikiye ayrılarak anterior ve posterior uzun girusları oluştururlar. Anterior uzun girus genellikle daha geniştir. İnsulanın girus ve sulkusları, insulanın anteroinferiorundan posterior ve superiora doğru radyal bir patern oluştururlar. Limen insula, sylvian fissürün sfenoidal ve operküloinsular komportmantlarının bileşkesinde yer alan, ince gri maddeden oluşan kavisli bir yükseltidir ve temporal polden frontal lob orbital yüzeyine doğru uzanır. Santral insular sulkus, limen insuladan posterosuperiora doğru ilerleyerek superior limitan sulkusa ulaşır. Genelllikle santral (Rolandik) sulkusa paralel şekilde uzanır.

İnsulada pol ve apeks adında iki önemli nokta yer almaktadır. İnsular pol, insulanın anterorinferiorunda limen insula lateralinde kısa girusların birleşerek yuvarlak bir şekil aldığı yerde bulunmaktadır. İnsular apeks, insular konveksitede laterale doğru çıkıntı yapan en yüksek ve en belirgin bölgedir. Genellikle orta kısa girusun üstünde, insular polün üst ve arkasında yer almaktadır. Transvers girus, medialde insular polden posterior orbital girusa uzanan kısa ve dar bir girustur. İnsular polün anterior sınırınında transvers girus ile frontal lobun posterior orbital girusu birbirleriyle bağlantılıdır. Diğer bir kısa girus ise aksesuar insular girustur. Transvers girusun üstünde, anterior limitan sulkusun hemen arkasında yer alır. Anterior perforan madde, limen insulanın hemen medialinde yer alan önemli bir cerrahi noktadır. Lentikülostriat arterlerin en lateral yerleşimli olanı, anterior perforan maddenin lateral sınırını oluşturur ve bu sınır ile limen insula arasında limen resesi bulunur.

İnsulanın mikrocerrahi anatomisinin daha iyi anlaşılması için kortikal ve sulkal yapılarının komşulukları hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. İnsular polün anteroinferior kısmında yer alan limen insula hariç olmak üzere insular kortekse ve derininde yer alan lezyonlara ulaşmak için sylvian fissürün geçilmesi gerekir. Sylvian fissür beyindeki en belirgin ve derin fissürdür ve beynin inferior ve lateral yüzeylerini çaprazlar. Sylvian fissürün anterior ve posterior olmak üzere iki kısmı vardır. Anterior kısmı beynin lateral yüzeyine ulaştığı bölgede sırasıyla horizontal, asendan ve posterior olmak üzere üç ramusa ayrılır ve bunların kesişim yerine 'Sylvian nokta' denir.[5] Horizontal ve asendan ramus inferior frontal girusu pars orbitalis, pars triangularis ve pars operkülaris olmak üzere üçe ayırır. Posterior ramus sylvian hattını oluşturur. Sylvian fissürün horizontal ve posterior ramusu, insulayı örten üç operkülumu birbirinden ayırır. Horizontal ramus, frontoorbital ve frontoparietal operkülumları, posterior ramus ise frontoparietal ve temporal operkülumları birbirinden ayırır. Frontoorbital operkülum posterior orbital girus, lateral orbital girus posterior kısmı ve inferior frontal girusun pars orbitalisinden oluşur ve insula anterior kısmının yüzeyini örter. İnferior frontal girusun pars triangularis ve pars operkülarisi, presantral ve postsantral girusların inferior kısımları ve supramarjinal girusun superior kısımları frontoparietal operkülumu oluşturmaktadır. Bu kısımlar da insulanın superior yüzeyini örter. Temporal operkülum, superior temporal girus, temporal pol ve supramarjinal girusun inferior kısmından oluşur ve insulanın inferior yüzeyini örter.

İnsulanın büyük bölümü lateral ventrikül komşuluğunda yer almaktadır. İnternal kapsül, limitan sulkusu lateral ventrikülden ayırır. Superior limitan sulkus, lateral ventrikül frontal hornu, gövdesi ve atriumu komşuluğunda, anterior limitan sulkusun superior kısmı frontal horn komşuluğunda, inferior limitan sulkusun posterior kısmı ise lateral ventrikülün temporal hornu ve atrium komşuluğunda seyretmektedir.[6] İnsulanın derininde yer alan, serebral hemisferin santral bölgesi, subkortikal gri maddeler ve ak madde liflerinden oluşmaktadır. Bu bölge santral kor olarak adlandırılır.[2] Ekstrem kapsül, insular korteks kaldırıldıktan sonra ilk karşılaşılan yapıdır ve operkülum ile insula arası bağlantıyı sağlayan kısa asosiasyon liflerinden oluşmaktadır. Konuşmanın nonartiküler fonksiyonlarından sorumludur.[7] Klaustrum, eksternal kapsül, putamen ve globus pallidusun üzeri, insular korteks ve ekstrem kapsül tarafından örtülür. Klaustrum, insular korteks ile putamen arasında bulunan ince bir gri madde tabakasıdır.[8] Frontooksipital fasikül, limen insula düzeyinde, unsinat fasikülün üst kısmında

yer alır; frontal ve oksipital bölgeleri birbirine bağlar. Eksternal ve ekstrem kapsül lifleriyle içiçe geçmiştir.[9] Prefrontal korteksi oksipital kortekse bağladıkları gibi temporooksipital lobda yer alan odituar ve vizüel asosiyasyon kortekslerini de prefrontal kortekse bağlar. Unsinat fasikül, amigdala kortikal nükleusu, unkus ve subkallozal bölgeyi de birleştirir. Temporal, insüler ve frontal segment olarak üçe ayrılır.[10] İnsüler segment, limen insula düzeyinde lentiform nükleus ve frontooksipital fasikül altında uzanmaktadır. Frontooksipital fasikül gibi unsinat fasikül de eksternal ve ekstrem kapsül ile ilişkilidir. Limen insula düzeyinde her iki fasikül lifleri birbirlerine karışır.[10] Eksternal kapsül medialinde, insulanın santral bölgesinin komşuluğunda ise putamen yer alır. Temporal stem, insulanın anterior sınırı ile lateral ventrikülün temporal hornu arasından temporal loba giren ak madde kısmını oluşturmaktadır. Anterior temporal lob ve talamus ile beyinsapı ve frontal lob arası bağlantıyı sağlar.[11] 4 katmandan oluşur. En yüzeyel lifleri, ekstrem kapsülden gelen operküluma devam eden kısa asosiyasyon lifleridir. Orta seviyede unsinat fasikül, inferior frontooksipital fasikül ve klaustrokortikal lifler birlikte eksternal kapsül liflerini oluşturur. Derin seviyede anterior komissür, en derin seviyede ise optik radyasyo yer alır.[2]

Orta serebral arter (OSA), insulanın beslenmesini sağlayan tek ana arterdir.[12] OSA'nın M2 segmenti limen insula seviyesinde ya da hemen distalinde başlar. İnsula üstüne doğru uzanan ve insulayı besleyen dallar içerir. M2 segmenti insulanın üzerinden geçerken, superior ve inferior limitan sulkuslara ulaşmadan önce ortalama 8 dal (5-11 arası) vermektedir.[4]

İnsulayı besleyen M2 dalları OSA'nın superior, inferior ve orta trunkuslarından ortaya çıkar. İnsula ayrıca, OSA erken dalları ile aksesuar OSA'dan da beslenebilmektedir.[4]

OSA superior trunkusunun, vakaların %50'sinde tüm insulanın beslenmesini sağladığı daha önce bildirilmiştir.[13] Tanrıöver ve ark. yaptığı bir çalışmada inferior trunkus ve erken dalların da insula beslenmesinde önemli rolleri olduğunu göstermiştir.[14] Aksesuar ve transvers girus, kısa insular giruslar, insular apeks ve anterior limitan sulkusun baskın olarak superior trunkustan; posterior uzun giruslar, inferior limitan sulkus ve limen insulanın ise genellikle inferior trunkustan beslendiği bildirilmiştir. Santral insular bölgenin ise karışık bir arteryal beslenme paterni vardır. Yani, ya superior ya da inferior trunkustan beslenmesi vardır. Sonuç olarak, insulanın ancak çok küçük bir bölgesinde iki trunkustan birden aynı anda arteryal beslenme görülmektedir. Büyük insular perforan arterler genellikle M2 dallarının distal bölümünden ortaya çıkar. İnsular bölgeye yapılan cerrahi yaklaşımlar sırasında korona radiyata enfarktından ve buna bağlı hemiparezi gelişmesinden kaçınmak için bu arterlerin korunması önerilmektedir.[15,16] Bu büyük perforan arterler daha çok insula posterosuperior ve posteroinferiorunda yer almaktadır.[14] İnsulanın venöz drenaj sistemi, arteryal beslenme sisteminden daha kompleks bir yapıdadır. Derin orta serebral ven, insulanın majör drenaj veni iken, superfisyal sylvian ven ise sylvian fissürün en büyük drenaj veni olarak bilinir. İnsular venler, genellikle derin venöz drenaj sisteminin bir parçası olarak bilinmesine rağmen beraberinde superfisyal sylvian vene de drene olabilmektedir. Superfisyal sylvian ven dalları sıklıkla Trolard ve Labbe veni ile bağlantılıdır. Orta insular giruslar ve insular apeks baskın olarak superfisyal sylvian vene dren olurken, posterior kısa giruslar ve anterior limitan sulkus gibi bazı bölgeler ise her iki vene de drene olmaktadır.[4]

İnsulanın fonksiyonel bağlantıları

İnsular korteks, hücresel kompozisyon açısından değerlendirildiği zaman üç kısma ayrılmaktadır.[17] Anterior insula, agranüler yapıda bir korteks iken bunun hemen yanındaki perisantral bölge disgranüler korteks yapısındadır. Posterior insula ise granüler neokorteks yapısındadır. Bu üç farklı yapısal özelliğe sahip alanın sınırları herhangi bir insular sulkus veya girusla tanımlanamamaktadır. İnsular korteks ile diğer beyin bölgeleri arası eferent ve aferent yolların topografik dağılımı insuladaki bu üç yapısal bölge ile ilişkili şekilde sınıflandırılmaktadır.[18]

İnsulanın, serebral korteks, bazal ganglia, amigdaloid kompleks, diğer limbik yapılar ve dorsal talamus ile bağlantıları vardır. Bu bağlantılar primatlar ve insanda çeşitli çalışmalarla detaylı olarak incelenmiştir.[19,20] İnsulanın bağlantılı olduğu her bir bölge ve bunlarla arasında yer alan eferent ve/

veya aferent yollar ayrı ayrı gösterilmiştir. Frontal lob yapılarından olan frontal operkülum, lateral ve posterior orbital korteks, orbitofrontal korteks ve prefrontal korteks ile insula arasında hem eferent hem de aferent (resiprokal) bağlantılar vardır. Motor alanın komşuluğundaki korteks ile birlikte Brodman 12. alanı, inferior frontal girus, her iki hemisferde Brodman 6. alanının medial kısımları ve ventral granüler frontal kortekse insuladan eferent bağlantılar vardır ancak bu bölgelerden insulaya aferent bağlantı yoktur.[19,21] Parietal lobun anterior inferior parietal korteksi, parietal operkülum, primer ve sekonder somatosensörial korteks ve retroinsular bölge ile insula arasında yine resiprokal bağlantılar vardır.[18,19,22,24,25] Temporal lobda, sadece temporal pol ve superior temporal sulkusun insula ile resiprokal bağlantıları vardır. Bunlara ek olarak, insuladan supratemporal düzleme giden eferent bağlantı ile primer asosiasyon ve postodituar korteks, superior temporal korteks ve temporal operkülumdan insulaya giden aferent bağlantılar gösterilmiştir.[18,19,22,25-28] İnsuladan singulat korteks ve prepiriform olfaktör kortekse de eferent bağlantılar gösterilmiştir.[19] Ayrıca Brodman 23 ve 24. alanları ile bunların komşuluğundaki sulkal korteksten insulaya aferent bağlantılar vardır.[19,29] İnsuladan lentiform nükleus, putamenin özellikle ventral/kaudoventral kısımları, klaustrum ya da ventral klaustruma ve kaudat nükleus kuyruğuna eferent bağlantıların gösterildiği çalışmalar olmakla birlikte sadece bir çalışmada klaustrumdan insulaya aferent bağlantı gösterilebilmiştir.[30-36] İnsuladan amigdalanın lateral bazal nükleusu, kortikal ve medial amigdaloid bölgeye eferent bağlantılar, amigdaloid kompleksin bazolateral kısmının lateral nükleusundan ise insulaya aferent bağlantılar gösterilmiştir.[19,22,24,37,38] Amigdala haricindeki diğer limbik yapılardan anterior hipokampus, perirhinal, frontal ve temporal piriform korteks, anterior entorinal korteks ve endopirifrom korteksin insuladan gelen eferent bağlantıları vardır. Ayrıca, periamigdaloid korteks, olfaktör tüberkül ve olfaktör bulbustan insulaya aferent bağlantılar bulunmaktadır.[18,19,22,24,39] İnsula, dorsal talamusun sentromedial, ventral anterior, suprageniküлat-limitans ve ventral posterior inferior nükleuslarından eferent bağlantılar alır. Ventral medial, sentromedial, ventral posterior inferior ve ventral posterolateral nükleuslara ve aynı zamanda, parafasiküler ve dorsal nükleuslara da aferent lifler gönderir.[19,40] Son olarak insulanın lokal intrainsular bağlantılarının da olduğu bildirilmiştir.[19]

İnsulanın fonksiyonel organizasyonu

Şimdiye kadar insula fonksiyonu ile ilgili bilgiler intraserebral elektrot stimülasyonları, insular cerrahi geçirmiş hastaların verileri, radyolojik çalışmalar ve hayvan deneyleriyle elde edilmiştir.[41-43] Genel bir değerlendirme yapıldığında ilk göze çarpan fonksiyonel özeliklerin üst konu başlıkları olfakto-gustatuar, sensörimotor, kognitif ve sosyo-emosyonel alanlar şeklindedir. Bu alanlar içinde somatosensörial, visserosensörial, ağrının algılanması ve ısıya duyarlılık fonksiyonları gibi bazı alt başlıklar için daha detaylı incelemeler de yapılmıştır.

İnsula, operkülumla birlikte primer gustatuar korteksi oluşturur.[40,44,45] Tat bilgisinin değerlendirmesi ve entegrasyonu özellikle insulanın santral kısımlarında olur.[43,46,47] Anterior insulanın stimülasyonu sonucu 'kötü tat' ve korku hissi ile karşılaşılırken, insulanın daha posterior kısımlarının stimülasyonu sonucu salya artışı ya da gastrik motilitede artış görülür. Radyolojik incelemelerde iğrenmenin yüz ifadesi sırasında insular korteksin aktive olduğu görülmüştür.[48] İnsular bir lezyonu olanlarda ipsilateral dil tarafında gustatuar stimulusların kalitatif ve kantitatif ayrımında bozukluk bulunmuştur.[49] Sadece sol insular lezyonu olan hastalarda bilateral tat algılama bozukluğu olabilir.[43]

İnsulanın stimülasyonu sonucu elde edilen cevaplar nedeniyle bu yapının bağımsız bir somatosensörial bölge olduğu düşünülmüştür ve yapılan ileri çalışmalar da bu hipotezi desteklemektedir.[41,42,50,51] İnsula ile primer somatosensörial bölge arasındaki resiprokal bağlantılar daha önce gösterilmiştir.[18,23,24] Bunun da ötesinde, limbik yapılarla olan bağlantıları nedeniyle önemli bir kortikolimbik bir yolaktır. Stimülasyonu sonrası ortaya çıkan mekanoreseptif cevaplar bu şekilde açıklanabilir. Özellikle dorsal insulanın nosiseptif ve termoseptif ağrı süreci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[52,53] Ağrı disosiasyonu denilen ve ağrı hissedilmesine rağmen herhangi bir motor ve duyusal tepki ortaya çıkmayan durumlar ile ilişkili olabileceği gibi diğer adı santral ağrı olan psödotalamik ağrı sendromu ile de ilişkili olabileceği öngörülmektedir.[54,55] İnsula, temelde sensörial sürece dahil olan interosepsiyon (bedenin içindeki

uyaranlara dair hassasiyet)'le ilişkilidir. İnteroseptif bilgi ve emosyon birbirlerine bağlı durumlardır ve hatta birbirlerinin nedenidirler. İnsulada bu iki fonksiyonun resiprokal etkileşimi gösterilmiştir ve bu entegrasyonun devamlılığını sağladığı düşünülen primer bölgenin insula olduğu düşünülmektedir.[56,57]

İnsulanın anteriorunun ve özellikle anterobazal kısmının emosyon ve empati süreci ile ilişkisi üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır.[58-63] İnsulanın, çevresel uyaranlar ve duygusal duruma bir yanıt olarak ortaya çıkan hislerle ve bunların düzenlenmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.[59,62] Empati ile ilgili yapılan çalışmalarda ise insulanın, insan yüzündeki duygusal ifadelerin tanınması ve başka bir bireyin hissettiği acı ile ilişkisi gösterilmiştir.[60,62,64] Sonuç olarak, anterobazal insulanın ayna nöron sistemi ile emosyonel işlemler arasında bir bağlantı oluşturduğu ve bununla birlikte kendi duygularımız ile başka birinde gözlemlediğimiz duygular arasında bir eşleştirmeye izin verdiği iddia edilmektedir.[65]

Anterodorsal insula çeşitli kognitif görevlerle ilişkilendirilmektedir. İşleyen hafıza ve dikkat görevleri insulada işlenmektedir.[66,67] Ayrıca, bu insula bölgesi tahmin edilen (beklenen) uyaranlardan ziyade davranışa uygun yanıt oluşturan inferior frontoparietal nöral ağın bir kısmını oluşturur ve dil işlem sürecinde rolü olduğu da bildirilmiştir.[68,69]

İnsulanın direkt stimülasyonu ya da insula kaynaklı epileptik nöbetler sırasında elde edilen veriler ışığında insulanın bir visseral motor (otonomik) alan gibi çalıştığı gözlemlenmiştir. Nöbet sırasında tetiklenen projektil kusma ve defekasyon dürtüsünde insulanın rolü olduğu düşünülmektedir.[19,70] Yine bu bölgenin stimülasyonu ya da bu bölge kaynaklı epileptik nöbetler sırasında kardiyak aritmi, nabız artışı ve kan basıncı değişiklikleri görülebilmektedir.[71] Sağ insulanın kardiyovasküler sempatik kontrol ile ilişkili olduğu iddia edilir.[72]

Sonuç olarak tüm bu sıralanan farklı fonksiyonel görevler ve bunların kombinasyonları ile olan karmaşık ilişkisi nedeniyle insula, multimodal yüksek bir entegrasyon bölgesi olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Reil JC: On the Vital Force [in German]. Archiv für die Physiologie 1:8-162, 1796.
2. Rhoton AL Jr: The cerebrum. Neurosurgery 51 [Suppl 4]: S1-S51, 2002.
3. Williams PL: Gray's Anatomy, ed 38. London: Churchill Livingstone, 1995.
4. Tanriover N, Rhoton AL Jr, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. J Neurosurg. 2004 May;100(5):891-922.
5. Türe U, Yasargil DCH, Al-Mefty O, et al: Topographic anatomy of the insular region. J Neurosurg. 1999;90:720-733.
6. Rhoton AL Jr: The lateral and third ventricles. Neurosurgery 51 [Suppl 4]:S207-S272, 2002.
7. Makris N, Pandya DN. "The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry". Brain Struct Funct. 2009;213(3):343-58.
8. Kowianski P, Dziewiatkowski J, Kowianska J, Morys J: Comparative anatomy of the claustrum in selected species: a morphometric analysis. Brain Behav Evol. 1999;53:44-54.
9. Peltier J, Verclytte S, Delmaire C, Pruvo JP, Godefroy O, Gars DL: Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking. J Neurosurg. 2009;112:1033-1038.
10. Ebeling U, von Cramon D. Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts. Acta Neurochir. (Wien) 1992;115:143-148.
11. Peuskens D, van Loon J, van Calenbergh F, et al: Anatomy of the anterior temporal lobe and the frontotemporal region demonstrated by fiber dissection. Neurosurgery 2004;55(5):1174-84.
12. Rhoton AL Jr: The supratentorial arteries. Neurosurgery 51 [Suppl 4]:S53-S120, 2002.
13. Varnavas GG, Grand W: The insular cortex: morphological and vascular anatomic characteristics. Neurosurgery 1999;44:127-138.
14. Tanriover N, Kawashima M, Rhoton AL Jr, et al: Microsurgical anatomy of the early branches of the middle cerebral artery: morphometric analysis and classification with angiographic correlation. J Neurosurg. 2003;98:1277-1290.
15. Yasargil MG: Microneurosurgery. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, Vol 4B, 1996.
16. Yasargil MG, von Ammon K, Cavazos E, et al: Tumours of the limbic and paralimbic systems. Acta Neurochir. 118:40-52, 1992.
17. Mesulam MM, Mufson EJ. The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity and function. In: Peters A, Jones EG, editors. Cerebral cortex. Plenum Press; New York: 1985. pp. 179-226.
18. Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. J Comp Neurol. 1982;212:1-22.
19. Augustine, JR. The insular lobe in primates including humans. Neurol Res. 1985;7:2-10.

20. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. Brain Res Rev. 1996;22:229-244.
21. Preuss TM, Goldman-Rakic PS. Connections of the ventral granular frontal cortex of macaques with perisylvian premotor and somatosensory areas: anatomical evidence for somatic representation in primate frontal association cortex. J Comp Neurol. 1989;282:293-316.
22. Friedman DP, Murray EA, O'Neill JB, Mishkin M. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. J Comp Neurol. 1986:252:323-347.
23. Mufson EJ, Mesulam MM. Insula of the old world monkey. II. Afferent cortical input and comments on the claustrum. J Comp Neurol. 1982;212:23-37.
24. Turner BH, Mishkin M, Knapp M. Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. J Comp Neurol. 1980;191:515-543.
25. Emmans D, Markowitsch HJ, Guldin WO. AEV-insular axis: connectivity. Prog. Brain Res. 1988;75:257-269.
26. Markowitsch HJ, Emmans D, Irle E, Streicher M, Preilowski B. Cortical and subcortical afferent connections of the primate's temporal pole: a study of Rhesus monkeys, squirrel monkeys, and marmosets. J Comp Neurol. 1985;242:425-458.
27. Pribram KH, Lennox MA, Dunsmore RH. Some connections of the orbito-fronto-temporal, limbic and hippocampal areas of Macaca mulatta. J Neurophysiol. 1950;13:127-135.
28. Seltzer B, Pandya DN. Post-Rolandic cortical projections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. J Comp Neurol. 1991;312:625-640.
29. Vogt BA, Pandya DN. Cingulate cortex of the rhesus monkey. II. Cortical afferents. J Comp Neurol. 1987;262:271-289.
30. Hurst EM. Some cortical association systems related to auditory functions. J Comp Neurol. 1959;112:103-117.
31. Showers MJC, Lauer EW. Somatovisceral motor patterns in the insula. J Comp Neurol. 1961;117:107-115.
32. Mettler FA. Fiber connections of the corpus striatum of the monkey and baboon. J Comp Neurol. 1945;82:169-204.
33. Rae ASL. The form and structure of the human claustrum. J Comp Neurol. 1954;100:15-39.
34. Turner BH, Mishkin M, Knapp M. Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. J Comp Neurol. 1980;191:515-543.
35. Forbes BF, Moskowitz N. Projections of auditory responsive cortex in the squirrel monkey. Brain Res. 1974;67:239-254.
36. Berke JJ. The claustrum, the external capsule and the extreme capsule of Macaca mulatta. J Comp Neurol. 1960;115:297-331.
37. Aggleton JP, Burton MJ, Passingham RE. Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the Rhesus monkey (Macaca mulatta). Brain Res. 1980;190:347-368.
38. Mufson EJ, Mesulam MM, Pandya DN. Insular interconnections with the amygdala in the Rhesus monkey. Neuroscience 1981;6:1231-1248.
39. Insausti R, Amarai DG, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey. II. Cortical afferents. J Comp Neurol. 1987;264:356-395.
40. Pritchard TC, Hamilton RB, Morse JR, Norgren R. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, Macaca fascicularis. J Comp Neurol. 1986;244:213-228.
41. Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. Epilepsia. 2004;45:1079-1090.
42. Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function. New York: MacMillan; 1950:184-6.
43. Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. Brain Struct Funct. 2010 Jun; 214(5-6):519-34.
44. Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. J Neurophysiol. 1990;63:689-700.
45. Fukuda H, Yamada K, Kinomura S, Kawashima R, Ono S, Yoshioka S, Yamaguchi T, Matui H, Itoh M, Seo S. High order gustatory projections in the human brain studied with positron emission tomography. The Salt Science Annual Research Report, Section of Physiology and Food Science, 1991:337-347.
46. Small DM. Taste representation in the human insula. Brain Struc Func. 2010;214(5-6):551-561.
47. Craig AD. The sentient self. Brain Struc Func. 2010;214(5-6):563-577.
48. Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SCR, Gray JA, David AS. A specific substrate for perceiving facial expressions of disgust. Nature. 1997;389:495-498.
49. Pritchard TC, Macaluso DA, Eslinger PJ. Taste perception in patients with insular cortex lesions. Behav Neurosci. 1999;113:663-671.
50. Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, Guénot M, Fischer C, Mauguière F. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2000;41:681-686.
51. Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux JM, Carmant L, Saint-Hilaire JM, Giard N, Cossette P, Bouthillier A. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. Epilepsia. 2009;50:510-520.
52. Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, Koubeissi M, Lüders HO. Functional neuroanatomy of the insular lobe. Brain Struct Funct. 2011;216(2):137-49.
53. Birklein F, Rolke R, Müller-Forell W. Isolated insular infarction eliminates contralateral cold, cold pain, and pinprick perception. Neurology 2005;65(9):1381.
54. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. Brain 1965;88:269-272.
55. Schmahmann JD, Leifer D. Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. Arch Neurol. 1992;49:1032-1037.
56. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci. 2002;3(8):655-666.
57. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. Nat Neurosci. 2004;7:189-195.
58. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. Curr Opin Neurobiol. 2002;12:169-177.
59. Dolan RJ. Emotion, cognition, and behavior. Science 2002;298:1191-1194.
60. Frith CD, Singer T. The role of social cognition in decision making. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008;363:3875-3886.
61. Lamm C, Singer T. The role of anterior insular cortex in social emotions. Brain Struc Func. 2010;214(5-6):579-591.
62. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. Biol Psychiatry. 2003;54:504-514.
63. Singer T, Lamm C. The social neuroscience of empathy. Ann N Y Acad Sci. 2009;1156:81-96.
64. Singer T, Seymour B, O'Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. Nature

2006;439:466-469.

65. Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. Nat Rev Neurosci. 2006;7:942-951.

66. Mayer JS, Bittner RA, Nikolic D, Bledowski C, Goebel R, Linden DE. Common neural substrates for visual working memory and attention. Neuroimage 2007;36:441-453.
67. Soros P, Marmurek J, Tam F, Baker N, Staines WR, Graham SJ. Functional MRI of working memory and selective attention in vibrotactile frequency discrimination. BMC Neurosci. 2007;8:48.
68. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. Neuron. 2008;58:306-324.
69. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. J Anat. 2000;197:335-359.
70. Fiol ME, Leppik IE, Mireles R, Maxwell R. Ictus emeticus and the insular cortex, Epilepsy Res. 1988;2:127-131.
71. Dasheiff RM, Dickinson LJ. Sudden unexpected death of epileptic patient due to arrhythmia after seizure. Arch. Neurol. 1986;43:194-196.
72. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 1992;42:1727-1732.

94

Oksipital Lobun Fonksiyonel Organizasyonu ve Mikrocerrahi Anatomisi

Orhun Mete Çevik, Abuzer Güngör

Giriş

Oksipital lob görsel yolakların sonlanma yeridir ve çoğunlukla görsel fonksiyonlarla ilgilidir. Bu nedenle görme duyusu oksipital lobun bütünlüğüne bağlıdır. Oksipital lob retinadan başlayan görme ağının en üst noktasıdır. Oksipital lob anatomi ve bağlantılarının bilinmesi, görsel fonksiyonların anlaşılmasında ve lezyon tespitinde çok önemlidir. Oksipital lob aynı zamanda temporal ve parietal lob ile bağlantı kurarak, okuma, yazma ve fark etmek gibi yüksek görme işlevlerinde de rol oynar.

Anatomi

Oksipital lob, hemisferlerin en arkasında parietal lobun arkasındaki küçük alanı kaplar. Tentoryumun hemen üstünde oturur. Lateral yüzde belirgin bir sulkusla ayrımı yoktur, medial yüzde ise iki belirgin sulkus sinirlerini belirler. Bu sulkuslar parietooksipital sulkus ve kalkarin sulkuslardır.[1] Rostral sinirini parietooksipital sulkus oluşturur. Medial planda kalkarin sulkus, oksipital lobu kuneus ve lingual gyrus olarak ikiye böler.[2] Lateral genikulat nukleustan (LGN) gelen fiberler bu bölgede sonlanır.

Striat korteks

Kalkarin sulkusun sınırında, oksipital lobun en onemli fonksiyonunun bulunduğu primer görsel alan vardır. Beyine dıştan bakarken seçilemese de medial yüzeyden seçilebilir. Brodmann haritalamasında 17. alan olarak da bilinen bölgeye striat alan da denir. Bu isim genikulokalkarin nöron fiberlerinin kendine has deseni nedeniyle Gennari'nin striasi (çizgisi) olarak isimlendirmesinden dolayıdır.[3] Striat korteks kalkarin sulkustan korpus kallosuma kadar mediale uzanır. Lateral olarak oksipital lobun dış yüzeyinin 1-2 cm'sine kadar uzanır.[4]

Striat korteks altı bölüm veya laminaya ayrılabilir. En yüzeyel olan lamina I'dir. Nöronlar, dendritik dallarının organizasyonuna göre piramidal ve stellat hücreler olarak iki gruba ayrılır. Optik radyasyondan gelen nöronlar çoğunlukla lamina IV'te sonlanır. Bu nöronların daha az bir kısmi lamina I ve lamina VI'da sonlanır. Bölüm IV daha ileri olarak a, b ve c bölümlerine de ayrılabilir.[9] Lamina IV'daki

bazı hücreler LGN'ye geri projeksiyon yapar. Bu görsel projeksiyon fiberleri lamina IV'un b alt kısmında açık beyaz bir bant olarak görülebilir. Bir diğer ismi korteksin ismini aldığı Gennari'nin striasidir.[3]

Striat kortikal hücrelerin görevleri

Striat kortikal hücrelerin fonksiyonları ana olarak Hubel ve Wiesel tarafından tanımlanmıştır. Alıcı fonksiyonlarına göre bu hücreleri dörde ayırmışlardır, bunlar; dairesel simetrik, basit, kompleks ve hiperkomplekstir. Bu hücreler hiyerarşik olarak bir alt grubundan sinyal alır ve en alttaki dairesel simetrik grup ise lateral genikulat nukleustan veri alır.[3]

Dairesel simetrik hücreler fonksiyon olarak LGN hücrelerine benzer. Yer, hareket ve hızından bağımsız ışık noktalarına tepki verirler. Basit hücrelerin alıcı bölgelerinde 'açık' ve 'kapalı' alanları vardır. Görsel uyaran açık alanına düşerse hücreler sinyal verir, kapalı alanına düşerse sinyal vermez. Basit hücrelerin bu alıcı bölgeleri genellikle paralel bantlar halinde açık ve kapalı olarak değişerek ilerler. Bu nedenler görsel uyaranın oryentasyonu, hareket yönü ve hareket hızına tepki verilmiş olur. Örneğin, vertikal bir görsel uyaran, vertikal bir alıcı bölgeye düşerse, hücreler sinyale başlar, fakat oblik bir uyaran aynı vertikal bölgeye düşerse, bölgenin verdiği tepki daha sınırlı kalır. Böylece görsel yolaklardaki ilk desen ve kontur algısı bu noktada yapılır. Bu basit hücreler neredeyse tamamen lamina IV'tedir.

Kompleks hücreler, basit hücrelere benzer, fakat farklı olarak, çizgisel uyarana pozisyonundan farklı olarak tepki verirler. Kompleks hücreler lamina IV'un dışındaki bölgelerde bulunur.

Hiperkompleks hücreler, önceki üç hücre grubunun tamamının özelliklerini taşır fakat ek olarak uyaran süresine de tepki verir. Bu hücreler de lamina IV dışında bulunur. Kompleks ve hiperkompleks hücreleri ayıran diğer bir özellik ise her iki gözden gelen uyarıyı almalarıdır. Bu hücreler her iki retinadaki görme alanının aynı bölgesinden sinyal alır.

Striat kortikal hücreler oküler baskınlığa göre kolonsal düzenlenmiştir. Her bir kesitteki hücreler kortikal yüzeye dik olarak tüm altı laminaya uzanır ve genel olarak aynı gözdeki uyarana tepki verir. Bitişik hücreler bir göze göre daha baskın yanıt verir. Görme alanının 180 derecelik kısmı kortekste yaklaşık 1mm yer kaplar.[3]

Doğusta oküler baskınlık kolonları gelişmemiştir. Yenidoğan maymun ve kedi deneylerinde tek bir göz bağlandığında bu göze tepki veren hücrelerin küçüldüğü ve karşı gözdeki eşlerinin hipertrofiye uğradığı görülmüştür. Bu bulgular insanlardaki amblyopinin gelişimini açıklamada önemlidir.[4]

Parastriat ve peristriat alanlar

Oksipital lobda ayrıca iki duysal asosiasyon (ilişkilendirme) alanı bulunur. Brodmann'ın 18 ve 19. alanları, diğer isimleriyle parastriat ve peristriat alanlar görsel asosiasyon alanlarıdır. Görsel dikkat, görsel fiksasyonu gibi görsel reflekslerin fonksiyonlarıyla ilgilidir. Striat korteksteki ham görsel veriyi diğer merkezler ile ilişkilendirir. Bu alanlardaki defisitler bu nedenle görsel farkındalık defisitleri, görsel oryentasyonu bozuklukları ve diğer görsel bilgi sorunları oluşturur. 18. alan kuneus, lingual gyrus ve lateral oksipital gyrusta bulunur. Bir tarafında primer görsel alan, diğer tarafında ise 19. alan bulunur. 19. alanın rostral sinirinde ise angüler alan (Brodmann 39. alanı) ve oksipitotemporal alan (Brodmann'ın 37. alanı) bulunur. Bu striat ve peristriat korteksteki nöronlar, primer görsel alan nöronları gibi çalışır fakat farklı olarak hareket, renk ve form gibi daha kompleks görsel uyaranları analiz eder. 18. alan aynı taraf 17. alandan afferent veri alır. Yine aynı taraf 19. alan ile bağlıdır ve aynı zamanda kontralateral 18 ve 19. alan ile bağlantı sağlar. 18. alan aynı zamanda istemli göz hareketleri için önemli bir merkezdir ve frontal lob ile bağlantı kurarak istemli hareket başlatılmasında rol oynar. 19. alan ise pulvinar ve pretektum ile bağlantı sağlar ve çoğunlukla görsel hafıza ve görsel veriyi diğer duyular ile entegre etme fonksiyonunda rol oynar.[4] Peristriat alanlardaki lezyonlar belirli defisitlere yol açar. Renk algı bozukluğu ve hareket algılama bozukluğu bunlara örnek olarak verilebilir. Fakat bu defisitlere ek olarak görsel fonksiyonlarda başka bir bozukluk görülmez.

Oksipital lobda ayrıca birden çok duyuyu birbiriyle bağdaştıran polimodal asosiasyon korteksinin bir bölümü bulunur. Mesulam'a göre, görsel uyaranda obje fark etme ve tanımlamak için farklı asosi-

asyon merkezlerinin beraber çalışması gerekir.[5] Bunun için geçmiş hatıralardan entegrasyon gerekir, bu da özellikle temporal lobdaki bir diğer görsel asosiasyon merkezi, limbik ve paralimbik alanlar katılır. Bu nedenle görsel işlevlerin tümünün oksipital lobda toplandığını varsaymamak gerekir. 1982'de Mishkin ve Ungerleider, çalışmalarında görsel uyaranın ne ve nerede olduğunu analiz etmek için birbirinden farklı iki yolak olduğunu tartışmışlardır.[3] Temporal loba giden bu analize görmenin ventral akımı denir. Görsel uyaranın spatial analizi için de parietal lob ise katılır. Bu iletişime de görmenin dorsal akımı denir.[6]

Görme alanının striat kortekste temsili

Primer görsel korteksin çoğu kalkarin sulkus içinde gömülüdür. Görsel verinin korteks üzerindeki bağdaşım modeli üstünde ilk olarak Holmes çalışmıştır.[7] Holmes haritasına göre ipsilateral hemiretina ile kontralateral alan yarısı kalkarin sulkusun her iki yanında temsil edilir. Bu nedenle sağ kalkarin korteks her iki gözün sağ hemiretinasına ve görme alanını sol yarımına reaksiyon verir. Bu modele göre kalkarin sulkusun sağ superiorundaki hasarında saol inferior görme alanı etkilenir.

Görme alanında yatay meridyen kalkarin sulkusun tabanında temsil edilir. Dikey meridyen ise genellikle oksipital lobun medial yüzeyindedir.[8] Makula oksipital lobun en arka ucunda temsil edilir, fovea is bu arka ucun en tepe noktasındadır. Periferik retina görsel alanın önüne doğru sıra ile projekte olur. Kontralateral gözün uzak periferik nasal retinası sadece korteksin medial uzak anterior kısmına projekte olur.[4] Eşleşmeyen bu nöron fiberleri uniokuler temporal hilali oluşturur ve yatay meridyendeki 60-100 derecelik fiksasyonu temsil eder.[9]

Santral retinanın, nöron yoğunluğu ve görsel aktivitedeki önemi ile görsel korteksteki büyük temsil yüzeyi açıklanabilir. Holmes modeline göre santral retinadaki 15 derecelik acı striat korteksin %25'ini kaplar.[7] Horton ve Hoyt, MRin icadından ve tıpta kullanılmasının ardından yaptığı çalışmasında bu oranları sorgulamış ve santral korteksin striat kortekste çok daha fazla yer kapladığı üzerinde çalışmışlardır. Çalışmalarında kortikal büyütme faktörü terimini kullanmışlardır. Retinadaki temsil edilen nokta foveaya yaklaştıkça korteksteki büyüklüğü aynı oranda büyümektedir.[8] Bu modele göre santral 30 derecelik görsel alan striat korteksin %83'ünü kaplar. Ayrıca temporal hilal alanı en uzak periferik alan olduğu için striat kortekste en az alanı kaplar.

Görsel kortekse kan sağlanması

Oksipital lob ana olarak vertebrobasiler sistem tarafından beslenir. Willis poligonundan çıkan posterior serebral arter (PCA) görsel alan ve bununla ilgili orta-periferik ve periferik görsel alanın kan akımını sağlar. Lateral bölgelere ise kan PCA ve orta serebral arter (MCA) anastomozlarıyla ulaşır. Oksipital ucun kan akımını sağlayan ana dallar PCA'nin parietooksipital (üstte), kalkarine (ortada) ve posterior temporal (altta) dalları ve MCA'nin oksipital dalıdır.[3] Damar oklüzyonlarında görülen görsel alan defektlerindeki masküler alanın korunması, masküler alanın korteksin çok büyük bir alanını kaplaması ve her iki kortekste temsil edilmesi nedeniyledir. Hem PCA ve hem MCAdan beslenen büyük korteks kısmının bir bölümünün olası enfarktlarda korunma olasılığı yüksek olacağı için bu lezyonlarda maküler korunma gözlenir.[8]

Oksipital lob hasarlarının klinikleri

Görme alanı defektleri

Her ilgili retina alanlarından gelen fiberler oksipital lobda çok yakin seyrettiklerinden dolayı, görme alanı defektleri hemen her zaman homonimdir. Lezyon ne kadar posteriordaysa, görme alanı defekti de o kadar birbiriyle uyumlu olur. En sık görülen görme alanı defekti homonim hemianopsidir.[10,11] Ancak, makulanin da ayrıldığı hemianopsi defektleri, kiazma arkasında kesin bir yere işaret etmez. Kuadrantanopi veya diğer tip homonim uyumlu defektler oluşabilir.[11] Görsel yolun diğer yerlerindeki lezyonlarıyla karşılaştırıldığında, oksipital lob lezyonları izole görsel defektler verir.[10]

Etyoloji ve risk faktörleri

Oksipital lob lezyonları enfarkt, enflamasyon, travma ve neoplaziler nedeniyle olabilir.[12] Bunların arasında enfarkt en sık karşılaşılanıdır.[10] Trobe ve arkadaşları[13], 14 vakalık serilerinde izole hemianopsilere yaklaşmış ve %89 etyolojiyi inmelere bağlamışlardır. Buna benzer olarak Fujino ve arkadaşlarının çalıştığı 140 vakalık seride %71 vasküler orijin göstermişlerdir.[14] Bu grubun ise %86'sı oksipital kortekse lokalizedir. Fujino'nun çalışmasında hemianopsi vakalarının yarısından fazlasında oksipital lob lezyon yeri olarak bildirilmiştir.[15]

Çoğu oksipital lob lezyonları kardiyak veya vertebrobasiler sistemli emboliler nedeniyle gelişir. Emboli sebepleri arasında, kalp hastalıkları, subakut bakteriyel endokardit, atrial fibrilasyon veya ülsere arteriyel plaklar sayılabilir. Posterior serebral arterin arteriyel trombozu çok nadirdir. Diğer nedenler arasında, hiperviskozite veya hiperkoagulabilite sebepleri, migren, oral kontraseptif kullanımı, polistemi veya orak hücre anemisi, kardiyak kateterizasyon ve servikal manüplasyon sayılabilir. Bogousslavsky ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 58 vakalık seride, 13 vakada ortalama 4,2 ayda karşı tarafta da enfarkt geliştiğini göstermişlerdir. Sigara kullanımı, hiperlipidemi, kardiyak hastalık, diyabet ve hipertansiyon risk faktörlerinden herhangi ikisinin bir arada bulunmasının riski arttırdığını göstermişlerdir.[15]

Semptomlar

Başlangıçta hasta asemptomatik olabilir, ayrıca doktorun daha önce olmuş fakat hastanın farkında olmadığı bir görme alanı defektini bulması da nadir rastlanan bir durum değildir. Oksipital lob görme alanı defektleri olan hastalar genellikle belirsiz görme bozukluğu şikayeti ile başvurur. Obje seçme veya eşyalara çarpma şikayetleri olur. Hastalar çoğunlukla görme alanı defektini lokalize edemezler.

Vertebrobasiler sistemin oksipital lob enfarktlarındaki yeri nedeniyle hastalar geçici veya kalıcı hipoperfüzyona bağlı fenomen yaşarlar. Daha önce rapor edilen semptomlardan bazıları, fotofobiler, diplopi, bilateral gri görme veya osilopsidir. Buna ek olarak vertigo, hemiparezi, parestezi veya bulantı gibi sistemik şikayetler görülebilir. Ayrıca, nistagmus, bakış palsileri, ve deviasyonlar gibi okular işaretler gözlenebilir. Serebral iskemi ayrıca ilgili tarafta, dural yapılarda da iskemi yaptığı için baş ağrısı yapabilir. Dural duyu rekürren meningeal sinir tarafından trigeminal sinir oftalmik dalı aracılığı ile taşınır, bu nedenle göz ağrısı olarak da görülebilir.[16]

Vasküler kaynaklı sebeplerden oluşan semptomlar akut gelişirken, neoplazmlara bağlı semptomlar yavaş gelişebilir.[10] Tümör nedenli akut başlangıçta tümör içi kanama akla gelmelidir. En sık oksipital lob semptomu yaratan neoplazmlar gliomlar, menengiomlar ve metastazlardır. Oksipital lobun küçük boyutu nedeniyle lezyonlar çok nadir oksipital lobda sinirli kalır ve izole görsel alan defektleri yaratır. Oksipital lob lezyonlarından gelişen, baş ağrısı, bulantı, halüsinasyonlar, nöbet ve kusma genellikle intrakranial basınç artışına bağlanabilir ve tümör lokalizasyonuna çok yardımcı olmaz.[10]

Bilateral lezyonlar

Bilateral oksipital lob lezyonlarına bağlı görmenin tamamen kaybedildiği duruma kortikal körlük denir. Eş zamanlı veya birbiri ardına gelişir. Işık algısı yoktur ve parlak ışığa göz kapağı indirme refleksi kaybolmuştur, buna rağmen ışık refleksleri korunur. Ekstraoküler motilite aynı şekilde korunur. Travma ve tümörler bu tür lezyonlar için daha nadir kaynak olur. Primer etyoloji bu lezyonlarda hipoksidir.[17]

Görme alanında diyametrik olarak ters kuadrantlardaki homonim kuadrantopsiye çapraz kuadrant hemianopsi denir.[9] Kalkarin sulkusun superior ve inferior kıyılarındaki lezyonlarda gelişir. Bu duruma aynı zamanda damalı defekt de denir.[3]

Bilateral oksipital lob travmalarında bilateral yükseklik defekti görülür. Ateşli silah yaralanmaları bu duruma yol açar.[3]

Görme kaybını (tipik, kortikal) inkar etme durumuna "Anton sendromu" denir. Hastalar körlüğü inkar eder ve buna destek için fabrikasyonlar üretir. Bu fenomenin kaynağı hala tartışmalıdır.[3]

Oksipital lob yolakları

Oksipital lob, beyaz yolaklar açısından pek çok önemli fiber yolun başlangıç veya bitiş noktasıdır. Bunlardan biri inferior longitüdinal fasiküldür. Oksipital lobdaki ekstrastriat asosiasyon alanlarından, anterior temporal lob, unkus, parahipokampal gyrus ve amigdalaya bağlantı sağlar. Obje tanıma, görsel ayrım ve görsel hafıza işlevlerinde yol oynar. Superior fronto-oksipital fasikül, oksipital ve parietal loblardan çıkar horizontal düzlemde öne prefrontal ve premotor kortekse ulaşır. Periferik görme, görsel hareket algılama ve görsel-vizuel işleme fonksiyonu ile ilgilidir. Inferior fronto-oksipital fasikül ise, inferior oksipital, superior parietal ve posterior temporal dan çıkarak kompleks yollar izleyerek dorsal ve ventral olarak frontal ve prefrontal kortikal alanlara ulaşır. Bu fasikül fonksiyonel olarak, obje tanıma ve ayırma, semantik işleme ve duygusal-kognitif ilişkileme ile ilgilidir.

Primer görsel yolakların yanında iki tane daha görsel yolak vardır. Bunlar tektal veya kollikuler yol ve pretektal çekirdekler yoludur. Böylece bir nevi optik traktaki tüm fiberler lateral genikulat çekirdeğe uğramaz. Bazıları subkortikal pretektal çekirdeklere giderek talamusa yükselir ve buradan değişik korteks kısımlarına dağılır. Bu sistem özellikle görsel refleksler, pupil refleksi ve belli göz hareketleri için önemlidir. Tektal veya diler adıyla kollikuler yol, superior kolikuluslara gider ve burdan sonra talamusa ve devamında kortekse ulaşır. Superior kolikulus ayrıca somatosensuar ve işitme sistemlerinden de girdi alır. Bu yolak görsel uyarana oryante olma ve takip edebilme özelliğini sağlar. Görsel yolaklar birbirinden bağımsız çalışmaz, retinadan kortekse kadar her kısımda birbiriyle iletişim sağlar ve her aşamada korteksten inen uyaran alır. Görsel algının zenginliği bu yolakların iletişimi ile alakalıdır.

Görsel agnozi, görsel asosiasyon merkezlerinin konuşma merkezi ile bağlantısının bozulduğunda gelişir. Kişi isimleri isimlendiremez fakat, detaylı olarak açıklayabilir. Dokunma ve işitsel bağdaştırma sonrası kişi objeyi isimlendirebilir. Bu bozukluğa aynı zamanda asosiyatif görsel agnozi de denebilir. Literatürde farklı türlerde görsel agnoziler tanımlanmıştır. Benson ve arkadaşları, yüzler için agnoziyi[18], renk isimlendirme bozukluğu olan renk agnozisini (aynı bozukluğa Geshwind renk anomisi demiştir.[19] Dominant oksipital lob ile spleniumun beraber hasarında, posterior aleksi veya oksipital aleksi de denen, okumanın bozulduğu fakat yazmanın korunduğu bozukluk görülür.[20]

KAYNAKLAR

1. Carpenter MB, Sutin J. Human neuroanatomy. 8th ed. Balti- more: Williams and Wilkins, 1983:31-32.
2. DeGroot J. Correlative neuroanatomy. East Norwalk: Apple- ton and Lange, 1991:lOO-109.
3. Miller NR. Walsh and Hoyt's clinical ophthalmology. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982;83-108,138-147.
4. Newman NM. Neuro-ophthalmology, a practical text. East Norwalk: Appleton and Lange, 1992:14-19.
5. Mesulam, M. M. (1985). Principles of behavioral neurology. Philadelphia: F. A. Davis.
6. Castro, A., Neafsey, E. J., Merchut, M. P., & Wurster, R. D. [2002]. Neuroscience: An outline approach. Philadelphia: Mosby/Elsevier
7. Holmes G. The organization of the visual cortex in man. Proc R SOCLond Ser B (Biol) 1945;132:348-361.
8. Horton JC, Hoyt WF. The representation of the visual field in human striate cortex. Arch Ophthalmol 1991;109:816-824.
9. Simpson DE. Clinical features of occipital infarction. J Am Optometric Assoc 1990;61:465-470.
10. Simpson DE. Clinical features of occipital infarction. J Am Optometric Assoc 1990;61:465-470.
11. Lessell S, Lessell, EM, Glaser JS. Topical diagnosis: retrochiasmal visual pathways and higher cortical function. In: Tas- man W, editor. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1-23.
12. Schwartz AE, Oshinskie LJ. Differential diagnosis of postchi- asmal lesions: a problem-oriented approach. J Clin Eye Vi- sion Care 1990;2:199-206.

13. Trobe JD, Lorber ML, Schlezinger NS. Isolated homonymous hemianopias: a review of 104 cases. Arch Ophthalmol 1973;89:377.
14. Fujino T, Kigazawa K, Y amamada R . Homonymous hemi- anopia. A retrospective study of 140 cases. Neuro-ophthalmology 1986;6:17.
15. BogousslavskyJ, Regli F, van Melle G. Unilateral occipital infarction: evaluation of the risks of developing bilateral loss of vision. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;46:78-80.
16. Pessin MS, Lathi ES, Cohen MB et al. Clinical features and mechanism of occipital infarction. Ann Neurol 1987; 21:290-299.
17. Leon Nehmad, O. D. "The end in sight: a look at the occipital lobe." Clinical Eye and Vision Care 10.3 (1998): 125-133.
18. Benson, D. F. (1979). Aphasia, alexia and agraphia. New York: Churchill Livingstone.
19. Geschwind, N. (1965). Disconnection syndromes in ani- mals and man. Brain, 88, 237-294 585-644.
20. Webb, Wanda, and Richard K. Adler. Neurology for the Speech-Language Pathologist-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2016.

95

Serebellum Fonksiyonel Organizasyonu ve Mikrocerrahi Anatomisi

Akın Akakın

Serebellum beyin ağırlığının %10'u kadardır. Ama tüm nöronların %50'sinden fazlası serebellumdadır. 30 milyon fonksiyonel üniteden oluşuyor. Her ünite benzer fonksiyonları yerine getirmesine rağmen farklı girdiler (inputler) üzerinde çalışıyor. Serebellum motor sistemin bir parçasıdır.

Serebellum kişinin yapmak istediği iş ile o anda yaptığı işi birbirleri ile karşılaştırır, hataları düzeltir. Serebellum tek başına bir motor hareket oluşturmaz. Ama motor hareketlerin oluşturulmasında önemli bir rol oynar. Serebellumun bir fonksiyonu deneyim ile değişebilir. Yani serebellumun bir öğrenme süreci vardır.

Serebellum 4. ventrikülün çatısının oluşmasına katkıda bulunur. Serebellar korteks, serebral korteksin yüzde kırkına karşılık gelir. Serebellumda gri madde göreceli olarak serebruma göre daha derindir. Arbor vitae denen bu dağılım serebelluma daha çok gri madde ve beyaz madde taşımasına sebep olmuştur. Bu nedenle serebellumdaki kortikal katlantılara serebral korteksteki gibi girus değil, folia adı verilmiştir.

Serebellum üç anatomik parçadan oluşur; median, vermis ve iki lateral yarımküre. Orta vermis; suboksipital yüzeydeki derin girintisinin aksine serebellumun üst yüzeyinde yarımküreler seviyesinde yukarıya doğru yüksektedir. Vermis, çift yönlü olarak dentat nükleusa bitişik konumlanmıştır ve serebellumun suboksipital yüzeyine tentorial yüzeyden daha yakındır.

Serebellum, organı bir dizi katman ya da yaprakçığa ayıran yarıklara sahiptir. En geniş ve derin olan yarık horizontal sulkustur. Yatay sulkus, semiluner lobülü alt ve üst semiluner lobüllere böler.

Vermis iki yarımkürenin arasında konumlanmaktadır ve her iki yarımküreye de bağlanmasından dolayı transvermiyan yaklaşımda önemli bir yapıdır. Kulmen, tentorial yüzeyde vermisin en tepe bölümünü teşkil etmektedir. Vermisin superiordaki rostral ucuna lingula, ventrikül sınırındaki kaudal ucuna nodül adı verilir. Serebellar hemisferlerin vermise komşu bölümleri paravermian bölge olarak adlandırılır. Serebellum bir hemisferden diğerine devamlılık gösteren bir ak madde kitlesi ve onu çev-

releyen serebellar korteks ile kaplıdır. Arkadan öne doğru üst vermisin alt bölümleri; beyincik lingula, santral lobül, montikulus ve folyum vermisden oluşmaktadır. Primer ve posterolateral yarıklar arasında konumlanmış olan serebellum arka lobu, serebellumun en geniş alt bölümünü teşkil etmektedir. Arka lobun vermal bölümleri sırasıyla; deklive, folyum, tüber, piramit ve uvuladır. Piramidin bu bağlantı bölgesi, kadavra disseksiyonlarında dentat nukleus için bir yer işaretidir.

Lobus sentralis, ön serebellar çentikte bulunan küçük kare bir lobüldür. Disseksiyonlarda posterior yapılan işlemlerde serebellumun nukleusları görülmeye başlar.

Kuadrangular lobüller çıkarıldıktan sonra, ön taraftan dentat nukleusa giden ve ön dentat nukleustan kontralateral tarafa ilerleyen alt serebellar pedinkül fiberleri gözlemlenebilir.

Folyum vermis; vermisin arka uç bölümünde kısa, dar ve gizli şerit şeklinde bir yapıdır. Lateral olarak her iki yarım kürede de oldukça büyük bir lobüle yani yarımkürenin üst yüzeyinin arka üçte birini işgal eden ve altta horizontal sulkusa bağlanan üst semilunar lobüle genişler. Üst semilunar lobül genellikle pontineserebellar ve kortikoserebellar fiberler olarak anılan orta serebellar pedinküllerden gelen fiberler yer almaktadır.

Tentorial yüzey

Tentorial yüzey tentorium ile karşı karşıyadır ve supraserebellar yaklaşımda kullanilan yuzeydir. Tentorial yüzeyin anteromedial bölümü, anterior vermisten oluşan apeks serebellum üzerindeki en yüksek noktadır. Yüzeyi antromedial kenarından posterolateral kenarına aşağı doğru eğimlidir. Tentorial yüzey; superioranterior yönden posterioinferior yöne doğru alt ve orta serebellar pedinkül fiberleri taşımaktadır. Tentorial yüzeyin hemisferik bölümü; kuadranguler, basit ve üst semilunar lobülleri içerir; vermian kısmı ise kulmen, deklive ve foliumu içerir.

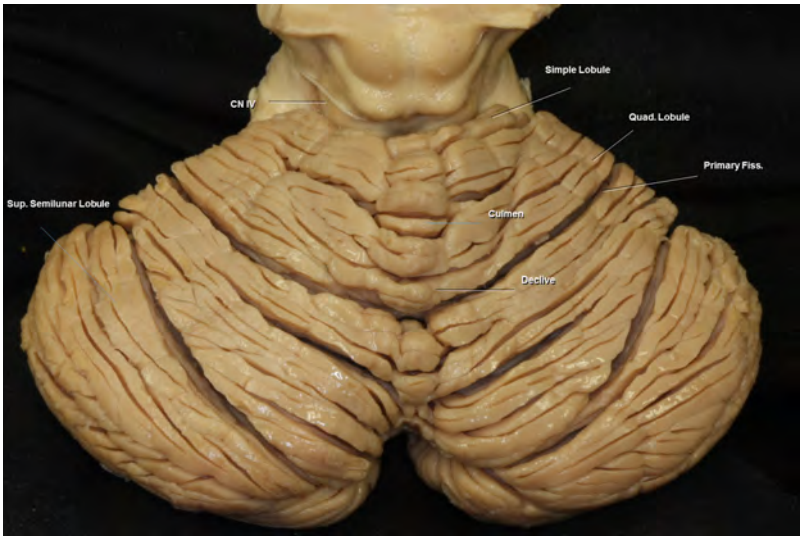
Bu lob orta serebellar pedinkülden kortikoserebellar ve pontineserebellar fiberleri almaktadır. Bu fiberler serebellar pedinkül fiberlerin superior ve inferior tarafında bulunmaktadır.

Tentorial yüzey, ana fissürü olan tentorial fissür tarafından ön ve arka kısımlara bölünmüştür. Yarımkürede kuadranguler ve basit lobüller ve de vermiste kulmen ve deklive arasında yer alan bu fissüre primer fissür de denmektedir. Postklival fissür, basit ve superior semilunar lobülleri ayırır.

Tentorial yüzeyin suboksipital yuzeyden lobdan superior semilunar lobule sinir olaca sekilde horizontal fisur ile ayrilir. Superior serebellar pedinkül ve lateral lemniskus, basit ve kuadrangular lobüllerin disseksiyonundan sonra görülebilirler. Inferior serebellar pedinkül fiberleri ve superior serebellar pedinkül fiberleri basit ve kuadrangular lobüllerin çıkarılmasından sonra gözlemlenebilir. *Disseksiyona superior semilunar lobüle kadar devam edilirse orta serebral lifleri ile superior serebellar lifler ve karşı tarafa geçen inferior serebellar lifler görülebilir, bazi liflerin kontralateral tarafa diğerlerinin ise ipsilateral olarak ilerlediği gözlemlenmektedir. Bu noktada farklı fiber gruplarının teşhis edilmesi son derece zordur. Fizyoloji literatüründe, olivoserebellar ve vestibuloserebellar fiberler kontralateral tarafa ve nodüle lateral geçen fiberler olarak tanımlanmaktadır ve ipsilateral olarak ilerleyen spinoserebellar ve kuneoserebellar fiberler olarak adlandırılırlar. Bazı orta serebellar pedinküler fiberler lateral olarak ve bazıları da medial olarak ilerlerler. Kortikoserebellar fiberler dentat nukleus etrafında bir kavis yapar ve pontineserebellar fiberler arka serebellum ve dentat nukleusa paralel gider*. Orta serebellar pedinkül fiberlerin disseksiyonunun ardından dentat nukleusun üst kısmında çok ince bir kapsül gözlemlenmektedir. Eğer diseksiyon serebellum beyaz maddesine genişletilirse dentat nukleus lateral ve arka kısımlardan ayırt edilebilir.

Lateral sulkus, tavan ve zeminin birleşimiyle oluşmuş dar, kıvrımlı bölgedir. Her bir lateral girintinin rostral duvarını, serebellar pedünküllerin kaudal marjinini oluşturur. Inferior serebellar pedünkül ventral zeminde lateral girintiye yukarı yönlü olarak ilerler ve rostral duvarın ventriküler yüzeyini oluşturmak için ponsun alt kısmında arkaya doğru döner. Inferior serebellar pedinkül dentat nukleusa üst-medial olarak alçalır; superior ve orta serebellar pedinküller arasında bir seyir izler. Lateral lemniskus dentat nukleusun lateral ve üst taraflarından, alt serebellar pedinküle hemen lateral olarak seyir izler ve üst serebellar pedinkül lateralinden geçer.

Trigeminal sinir çıkış noktası orta serebellar pedinkülde lateral bölgededir. Trigeminotalamik trakt lateral lemniskusa lateral olarak geçer ve ipsilateral olarak talamusun ventral posteriomedial nukleusuna ulaşır. Medial longitudinal faskikulusla birleşen vestibular fiberler ve lokus sereusa medialinden talamusa doğru uzanır.



Şekil 1: Serebellum tentorium yüzeyi.

Suboksipital yüzey

Dördüncü ventriküle ve pek çok serebellar tümörlere operatif yaklaşımlar bu yüzey ve yakın çevresini kapsamaktadır. Çentiğin lateral duvarları, serebellar hemisferlerin medial kısmından oluşmaktadır. Vermohemisferik fissürler olarak adlandırılan derin yarıklar; vermisi hemisferlerden ayırır. Çentiğin içindeki vermian yüzey elmas şekline sahiptir. Elmas şeklindeki yapının üst yarısı piramit şeklindedir ve bu nedenle piramit olarak adlandırılır. Piramit bağlantı noktası serebellumda yer alır ve bağlantı bölgesine hemen lateral konumlanan dentat nukleusun yerinin belirlenmesinde önem arz etmektedir. Piramid suboksipital kısmının tepe noktasını oluşturur. Bu yapılar dentat nukleusa posteromedial konumdadır, dentat nukleusa diğer orta hat yapılarından daha yakındır. Vermisin en aşağıdaki alt bölümü olan nodül, uvulanın derininde gizlidir. Nodül lateral girintide dentat nukleus tüberansında bağlantıya sahiptir.

Suboksipital yüzeyin hemisferik bölümünü superior ve inferior semilunar ve biventral lobüllerden ve de tonsillerden oluşmaktadır. Bu bölüm supratonsillar ve subtonsillar yaklaşımlar için önem arz etmektedir. Tonsillobiventral fissür kesilirken dentat nukleusun inferomedial sınırı gözlemlenebilmektedir.

Her bir tonsilin lateral yüzeyi biventral lobül tarafından kaplanmıştır ve aralarındaki fissür biventral fissür olarak adlandırılmaktadır. Superior kutbun arka yüzü medial olarak uvulaya ve lateral olarak biventral lobüle bakar. Tonsilin retraksiyonu veya biventral lobülün kesilmesi dentat nukleusun zarar görmesine yol açabilir. Tonsilin, tonsil bağlantısı ve dentat nukleus etrafında kavis yapan orta serebellar pedinkül fiberleri ile bağlantısı bulunmaktadır.

Tonsiller ve biventral lobül ayıran fissure, tonsillobiventral fissür olarak bilinmektedir. Bu supratonsillar yaklaşım için önemli bir bölgedir. Beyaz madde genel olarak orta serebellar pedinkül fiberlerinden oluşmaktadır. Beyaz maddede disseksiyona devam edildiğinde dentat nukleusun alt sınırı görülebilir ve beyaz maddenin arka tarafa doğru disseksiyonuna devam edilmesiyle de orta serebellar pedinkül fiberleri ortaya çıkarır. Suboksipital bölgeye serebellumun petrozal yüzünden gelen petrozal fissür lateralde superior ve inferior semilunar lobülleri, orta hatta ise folium ve tuberi birbirinden ayırır. Suboksipital bölgedeki prepiramidal fissür tuber ve piramidi ayırırken, lateralde aynı fissürün devamı olan prebiventral fissür inferior semilunar ve biventral lobülleri ayırır. Tonsilobiventral fissür

ise superiorda biventral lobülü inferiorda yer alan tonsillerden ayırmaktadır. Serebellumun suboksipital yüzünün serebrum ve pons ile karşılıklı bağlantıları vardır ve hareketlerin başlatılması ve planlamasında rol oynar. Tentorial yüzeydeki orta serebellar pedinkül iki ana fibere sahiptir; *bir kısmı dentat nukleusa paralel bir seyir izler ve diğerleri de etrafında kavis çizer.* Tentorial yüzeyde orta serebellar pedinkül fiberleri kavis çizer ve kontralateral tarafa geçer ancak suboksipital yüzeyde alt dentat nukleus etrafında kavis çizen orta serebellar pedinkül fiberleri kontralateral tarafa geçmez ancak bunun yerine arka tarafa doğru ilerlerler. Suboksipital yüzeyde, piramit ve uvula dentat nukleusun yüzeye en yakın olduğu bölgeyi oluştururlar. Dentat nukleus kadavra diseksiyonlarında lateral sulkusta önemli bir yer işareti olan tüberansını oluşturur. Dentat nukleus tüberansı üst tarafta ve superior vestibular nukleus bölgesine lateral konumlanmaktadır.

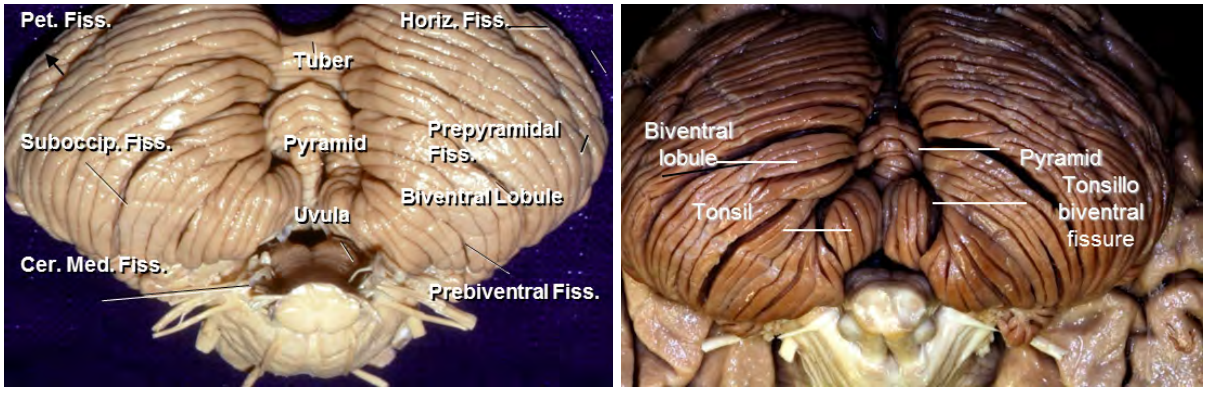
Abdusens nukleus ve fasial fiber tüberansı aksial bölgede dentat nukleus ile aynı anatomik hattadır. Dentat nukleus ve fiberleri, dördüncü ventrikülde fasial ve abdusens nukleusun tavanını ve bir kısım lateral duvarını oluşturmaktadırlar.

Bu fissürler beyinsapı etrafında gözlemlenebilmektedir. Bu fissürlerden ilki, pineal bölgeden aşağı doğru serebellum ve dördüncü ventrikülün üst yarısı arasından inen serebellomesensefalik fissürdür. Superior serebellar pedinküller ile krus serebri lifleri arasında fissür konumlanmaktadır. İkinci fissür, serebellumun ponsun lateral kenarları etrafında kıvrılması ile oluşmuş ve lateral girintiler ile yakın ilişkili olan serebellopontin fissürdür. Orta serebellar pedinkül bu fissürde yer almaktadır ve de kortikoserebellar ve pontineserebellar yolaklari taşır. Üçüncü fissür; serebellum ile medulla arasında yukarıya doğru uzanan ve tavanın inferior yarısı ile yakından alakalı olan serebellomeduler fissürdür. Bu fissür genel itibariyle inferior serebellar pedünkül liflerini taşır ve serebellar tonsiller ile inferior medullar velum ve tela koroideadan oluşan dördüncü ventrikül alt yarısı etrafından yukarı doğru uzanır. Bu fissür; telovelar, subtonsillar ve transerebellomedullar yaklaşımlar açısından son derece önemlidir. Inferior medullar velum bağlantı noktası ve nodül lateral girintide dentat nukleus tüberansı ile çok yakın bir ilişkiye sahiptir. Flokkulus bağlantı noktası genel olarak orta ve superior vestibular nukleuslar ile ilişkilidir.

Postpiramidal fissür piramid ve tuber vermis arasından vermis boyunca geçer ve yarımkürelerde tonsil ve biventral lobüller arkasında ilerler. Dentat nukleus bivental lobülün üst ve ön tarafında ve medial olarak konumlanmıştır. Superior ve inferior semilunar lobül dentat nukleustan fiberleri alır ve bu fiberler genel itibariyle pontineserebellar fiberlerdir.

Piramit ve biventral lobüller lobus piramidisi oluşturmaktadır. Piramit, alt vermisin en geniş çıkıntısını oluşturan konik uzantıdır. Lateral sınır inferiordan semilunar lobülden postpiramidal fissür ile ayrılmaktadır. Serebellumda medial tarafta piramidin dentat nukleusa bir bağlantısı bulunmaktadır.

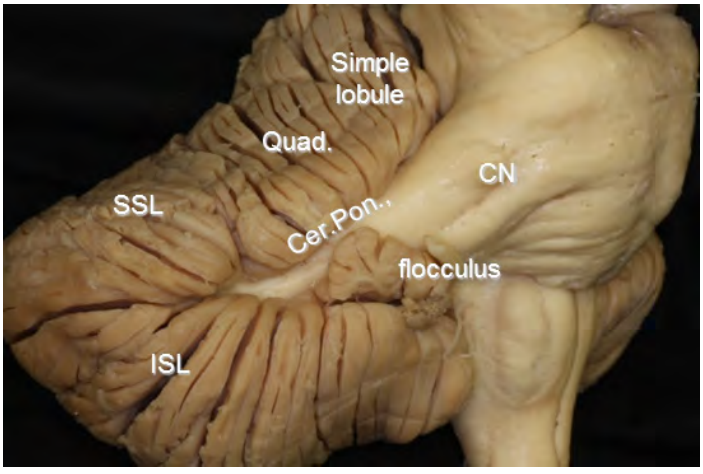
Vermisin merkezinden sagital bölge kesitlerinde, üst serebellar pedinkül fiberleri ve üst meduller velum bir hayat ağacı görünümünde gözlemlenebilmektedir.



Şekil 2: Serebellum suboksipital yüzey

Petrozal yüzey

Petrozal ya da anterior yüzey, petröz kemiğin posterior yüzeyi ile beyinsapı ve dördüncü ventriküle bakar. Petröz yüzeyin lateral veya hemisferik kısmı, petröz kemiğin karşısında yer alır ve serebellopontin açısını açığa çıkarmak için retrakte edilir. Petrozal yüzeyin median veya vermian kısmı, beyinsapı ve dördüncü ventrikülün arka yüzeyinin etrafını saran derin bir uzunlamasına oluk olan anterior serebellar çentiğe sahiptir. Petrozal yüzeylerin sağ ve sol yarıları, vermisin üst ve alt kısmı arasındaki dördüncü ventrikülün araya girmesi nedeniyle, suboksipital ve tentorial yüzeylerdeki gibi bir taraftan diğer tarafa devam eden bir vermis şeridi ile bağlantılı değildirler. Rostral dördüncü ventrikülün vermise ait öğeleri; lingula, santral lobül ve kulmendir; dördüncü ventriküle kaudal yapılar ise nodül ve uvuladır. Hemisferik yüzeyler; merkezi lobülün kanatları ve kuadranguler, simple, biventral, superior ve inferior semilunar lobüllerin ön yüzeyleri, tonsiller ve floküli tarafından oluşturulmuştur. Vermian ve bağlantılı hemisferik kısımlar ise merkezi lobül ve merkezi lobül kanatları, kulmen ve kuadranguler lobüller, nodül ve flokoli ile uvula ve tonsillerdir. Bu yüzey üzerindeki ana fissür, aynı zamanda yatay fissür de denen petrozal fissür, petrozal yüzeyi üst ve alt kısımlara ayırır ve superior ve inferior semilunar lobüller arasındaki suboksipital yüzeyin üzerine uzanır.



Şekil 3: Serebellum petrozal yüzey.

Operatif yaklaşımlar

Suboksipital yarımküreler ve vermisteki lezyonlar için suboksipital ve supraserebellar yaklaşımlar kullanılmaktadır. Aynı zamanda kuadregeminal sisternde yer alan lezyonlar için de uyarlanmışlardır. Serebellumun suboksipital yüzeyinin dikkatlice incelenmesi sonucu saptanan önemli anatomik yer işaretleri tonsiller, uvula ve orta hattır. Dentat nukleus piramit ve uvulanın lateral çizgisinde konumlanmaktadır. Bununla birlikte, disseksiyon esnasında sadece tonsilin superior lateral kisimdan baglandigi görülmektedir. Inferior meduller velum tonsilin retraksiyonu ile görülebilmekte ve telovelar yaklaşım için bir yol oluşturmaktadır.

Tartışma

1977'de Chan-Palay maymunlarda serebellar dentat nukleusun detaylı anatomisini tasvir etmiştir. Bu araştırmada dentatın lateral sınırlarını çevreleyen sirkumferensiyal fiberler gözlemlenmiştir. Serebellum ve beyin kökünü kapsayan konjenital bozukluk ve serebellar ataksilerin klinik ve temel araştırmalarında DTI; MRI için önemli bir tamamlayıcı metot haline gelmiştir.[11] Güncel araştırmalarda serebellar pedinküllerin ve komşu faskikuli ile ilişkilerinin mikroşirürjikal anatomisi yeni bir fiber disseksiyon tekniği kullanılarak incelenmiştir.[1] Serebellumun cerrahi açıdan önemli pek çok araştırmada vurgulanmaktadır[2,3,4], ki bunların hepsi serebellar anatomisinin anlaşılmasında oldukça faydalıdır.

Her ne kadar serebellum daha önceleri duyusal bir bölge olarak algılanmasa da, yeni araştırmalarla serebellumun farklı kognitif işlevlerde rolü kanıtlanmıştır.[5,6] Serebellumun embriyonik temeli ve serebral ilişkileri de üst seviyelerde kognisyonda rolü bulunan serebrum ve serebellum arasında bir bağlantı

ağının varlığına işaret etmektedir.[7,8] Dahası, serebellumda vasküler bozuklukların kognitif bozukluklara yol açtığı kanıtlanmıştır.[8] Benzer şekilde, diaskizi konseptini inceleyen araştırmalar da farklı kognitif görevlerde serebellumun rolünü göstermektedir.[9,10]

Dentat nukleus genelde hassas hareketlerin planlanmasından ve uygulanmasından sorumludur.[14] Bütün motor fonksiyonların duyumsal bilgileri gerektirmesinden dolayı dentat nukleusun, henüz net olmayan spesifik mekanizmalar vasıtasıyla bu duyumsal bilgileri alması ve modüle etmesi muhtemeldir. Dentat nukleusun ana rolü hareket kontrolü olsa da, duyusal işlemede de rolü oynar[15] ve bunun yanında somatik girdilerin işlenmesi, propriyosepsiyon ve nosisepsiyonda da görev alır.[11,12,13]

Disseksiyonlarımızda görüldüğü gibi dentat nukleus merkezi ve lateral olarak her iki serebellar yarımkürede de konumlanmaktadır. Dentat nukleusa giden ana afferent fiberleri orta serebellar pedinkül temsil etmektedir, diğer taraftan da üst serebellar pedinkül ana efferent fiber gruplarını temsil eder. Üst serebellar pedinkülden ana gidiş yolu dentat-rubro-talamik trakttır ve orta serebellar pedinkül ana gidiş yolları kortikoserebellar ve pontineserebellar traktlardır. Üst serebellar pedinkül fiberleri dentat nukleusun ön ve üst kısmından yükselir. Orta serebellar pedinkül fiberleri superiordan ve inferiordan dentat nukleusu sarmaktadırlar.

Supratonsillar yaklaşımda dentat nukleus biventral fissürün altında konumlanmaktadır ve bu yüzden dördüncü ventriküle erişim için bu yaklaşım kullanıldığında nukleus zedelenmeye daha açıktır. Subtonsillar ve telovelar yaklaşımlarda dentat nukleus güvenli bir alanda kalmaktadır.[16,17]

Lateral mesensefalik yaklaşımda, üst serebellar pedinkül fiberleri lateral mesensefalik sulkusun çok yakınında konumlanmaktadır. Bu yaklaşımda, trigeminotalamik trakt, lateral ve medial lemnisküsler ve krus serebri zarar görebilir.

Serebellomedullar fissürün mikroşirürjikal anatomisi ve tela koroidea ile alt medullar velumdan lateral girinti ve dördüncü ventriküle cerrahi giriş ilk olarak 1980'lerin başında Florida Üniversitesinden bir dizi makalede tasvir edilmiştir.[31] Dentat protüberans lateral girintide ve vestibular bölgeye superiolateral konumdadır. Zeminin alt yarısındaki lezyonların açığa çıkarılması için sadece telanın açılması gerekmektedir. Velumun açılması superiolateral girintiyi açığa çıkarır ve dentat nukleusun açığa çıkarılmasına yardımcı olur.[18,19] Telovelar yaklaşımda lateral girinti dentat nukleusa zarar vermeden açılabilir.[6]

Transvermian yaklaşım esnasında vermisin alt bölümü boyunca kesilmesi dördüncü ventriküle erişim sağlamak için kesilmesi gereken altta bulunan nodülün açığa çıkmasını sağlar. Vermis boyunca bu kesim, nodülün ön bölümü ile yakın bağlantılı olan üst medullar velumun konumu tarafından sınırlanmaktadır. Üst meduller velum tavanın üst yarısının medial bölümünü oluşturmaktadır. Alt serebellar vermisin ayrılması kaudal vermis sendromuna sebep olabilir[20,21] ki bu da trunkal ataksi, yürüyüş bozukluğu, kafa ve gövde oskilasyonu ile birlikte dengeleme bozukluğuna sebep olur. Dentat nukleus dördüncü ventrikül posteriolateral sınırı kenarında konumlanmış olduğundan, serebellar vermis ayrılırken bu nukleus zarar görebilir.[22,23]

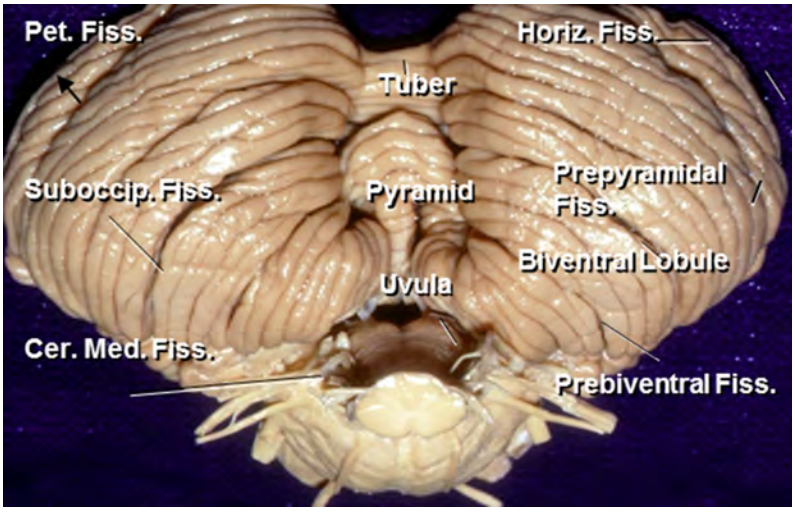
Dentat nukleus zarar gördüğünde ortaya çıkan dengeleme bozukluğu vermian lezyonlarda gözlemlenen rahatsızlıklardan daha şiddetlidir ve bunlara sıklıkla uzuvların istemli hareketi esnasında istemli tremor eşlik eder. Vermis alt bölümünün ayrılması aynı zamanda bir serebellar ve dördüncü ventrikül tümörünün alınması sonrası geçici bir komplikasyon olan serebellar mutizmde[34] de rol oynayabilir.[24,25] Her ne kadar serebellar mutizmin tam anatomik muhteviyatı bilinmese de piramit, uvula ve nodül dahil olmak üzere vermis alt bölümüne işaret edilmektedir. Nodül bölgesi mutizm sendromunda daha önemli gibi gözükmektedir.[26,27,28,29]

Sulkus sınırları ve median eminense lateral olan zemin bölümü yani vestiular bölge dördüncü ventrikül zemininin lateral sınırında konumlanmaktadır. Dentat nukleus vestibular bölgeye lateral ve üst tarafında konumlanmaktadır. Inferior fovea hipoglossal üçgene lateral konumlanan sulkus limitansda sınırlı bir girintidir.[30] Median eminens üst tarafında fasial kollikuliyi, alt bölümünde ise hipoglassal

ve vagal üçgenleri ve de postrema bölgesini barındırır. Dentat nukleus tüberansı dördüncü ventrikül zeminine yaklaşırken önemli bir yer işaretidir ve bu orafarinjeal apraksinin patofizyolojinin anlaşılmasında yarımdı olabilir[31]. Median eminensden funikulus separans geçmektedir. Beyin kökü lezyonlarına yaklaşırken median eminens mikroşirürjikal ve endoskopik olarak bir yer işareti olarak kullanılabilir. Median eminense lateral konumda, lateral girinti içinde dentat nukleus tüberansı olarak bilinen bir başka tüberans bulunur.[32,33,34]

Dördüncü ventrikül lateral girintide Luschka forameni boyunca sereellopontin açı ile devam eder niteliktedir.[35,36] Tavanın üst yarısı medial olarak üst medullar velumdan, lateral olarak da afferent dentat nukleus fiberlerini taşıyan üst serebellar pedinküllerden oluşmaktadır. Alt medulla velum lateral olarak flokkulus pedinküllerine ve medial olarak da nodül yüzeyine karışır. Dentat nukleus nodüle lateral konumlanmaktadır. Transvermian ve üst medullar velum yaklaşımları, nodülün hemen lateral konumunda yer alan nukleusa dikkat edilmesini gerektirir**.**

Serebellar anatomideki volumetrik değişiklikler ve asimetri daha önce araştırma konusu olmuştur. Anatomik verilerin, büzülme etkisi ile canlı beyindeki hacmi konusunda eksik öngörüde bulunması muhtemeldir. Anatomik spesimenlerde önemli miktarda daha geniş olan nukleusların ortalama hacmi aynı zamanda araya giren nukleusların dahil edilmesini de yansıtıyor olabilir.



KAYNAKLAR

1. Perrini P, Tiezzi G, Castagna M, Vannozzi R: Three-dimensional microsurgical anatomy of cerebellar peduncles. Neurosurgical Review. 2013;36: 215-25.
2. Greg Allen, Ph.D.; Eric Courchesne, Ph.D. Differential Effects of Developmental Cerebellar Abnormality on Cognitive and Motor Functions in the Cerebellum: An fMRI Study of Autism Am J Psychiatry 2003;160:262-273.
3. Matsushima T, Inoue T, Inamura T, Natori Y, Ikezaki K, Fukui M Transcerebellomedullary fissure approach with special reference to methods of dissecting the fissure. J Neurosurg 2001:94;257-264.
4. Tanriover N, Ulm AJ, Rhoton AL Jr, Yasuda A Comparison of transvermian and telovelar approach to the fourth ventricle. J Neurosurg 2004:101;484-498,
5. Danner H, Pfister C. The development of the cerebellum in Salmo irideus (Gibbons 1855) Z Mikrosk Anat Forsch. 1973;87(5):637-52.
6. Holmes G: The Croonian lectures on the clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation. Lancet 1922:2;59-65, 111- 115,
7. Andreas G, Gesa Z, Rudolf L, Jürgen L.: The carbohydrate epitope 3-fucosyl-N-acetyllactosamine is developmentally regulated in the human cerebellum. Anatomy and Embryology. 1992:186;543-556.

8. Fujii K, Lenkey C, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the choroidal arteries: Fourth ventricle and cerebellopontine angles. J Neurosurg 1980:52;504-524.
9. Fulton JF, Dow RS: The cerebellum: A summary of functional localization. Yale J Biol Med 1937:10; 89-119.
10. Dani KA, Santosh C, Brennan D, Hadley DM, Muir KW. Crossed cerebellar diaschisis: insights into oxygen challenge MRI. J Cereb Blood Flow Metab. 2012:32; 2114-7.
11. Jeremy D. Schmahmann, M.D. Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome: The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2004; 16:367-378.
12. Christopher J. O'Hallorana, Glynda J. Kinsellaa & Elsdon Storey :The cerebellum and neuropsychological functioning: A critical review Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2012:34;35-56
13. Lynch JC, Hoover JE, and Strick PL. Input to the primate frontal eye field from the substantia nigra, superior colliculus, and dentate nucleus demonstrated by transneuronal transport. Exp Brain Res 1994:100;181-186.
14. Brazis PW, Biller J, Fine M, Palacios E, Pagano RJ. Cerebellar degeneration with Hodgkin's disease: computed tomographic correlation and literature review. Arch Neurol. 1981:38;253-6.
15. Jia-Hong Gao, Lawrence M. Parsons, James M. Bower, Jinhu Xiong, Jinqi Li, Peter T. Fox Cerebellum Implicated in Sensory Acquisition and Discrimination Rather Than Motor Control Science 1996:5261;545-547
16. Jittapiromsak P, Wu A, Nakaji P, Spetzler RF, Preul MC. The challenge of access to the pontomesencephalic junction: an anatomical study of lateral approach and exposure. Skull Base. 2010:20;311-20
17. El-Bahy K. Telovelar approach to the fourth ventricle: operative findings and results in 16 cases. Acta Neurochir (Wien). 2005:147;137-42
18. Matsushima T, Rhoton AL Jr, Lenkey C: Microsurgery of the fourth ventricle: Part 1. Microsurgical anatomy. Neurosurgery 1982:11;631-667.
19. Baker GS: Physiologic abnormalities encountered after removal of brain tumors from the floor of the fourth ventricle. J Neurosurg 1965:23;338-343.
20. J. Siegfried, E. Esslen, U. Gretener, E. Ketz, E. Perret. Functional Anatomy of the Dentate nucleus in the Light of Stereotaxic Operations. Confinia Neurologica 1970:32;1-10.
21. Salvati M, Missori P, Lunardi P, Orlando ER: Transient cerebellar mutism after posterior cranial fossa surgery in an adult. Clin Neurol Neurosurg

1991:93;313-316.

22. Ravizza SM, McCormick CA, Schlerf JE, Justus T, Ivry RB, Fiez JA Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. Brain 2006:129;306-320.
23. Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of posterior fossa cranial nerves, in Barrow DL (ed): Surgery of the Cranial Nerves of the Posterior Fossa: Neurosurgical Topics. Chicago, AANS, 1993:1-103.
24. Lechtenberg R, Gilman S: Speech disorders in cerebellar disease. Ann Neurol 1978:3;285-290.
25. Cohen AR (ed): Surgical Disorders of the Fourth Ventricle. Cambridge: Blackwell Science. 1996: 147-160
26. Dailey AT, McKhann GM II, Berger MS: The pathophysiology of oral pharyngeal apraxia and mutism following posterior fossa tumor resection in children. J Neurosurg 1995:83;467-475.
27. Dietze DD, Jr., Mickle JP: Cerebellar mutism after posterior fossa surgery. Pediatr Neurosurg 1990:16; 25-31.
28. Jean WC, Abdel Aziz KM, Keller JT, et al: Subtonsillar approach to the foramen of Luschka: an anatomic and clinical study. Neurosurgery 2003:52;860-866.
29. Duvernoy HM: The Human Brainstem. New York, Springer-Verlag, 1995.
30. Frazier CH: Remarks upon the surgical aspects of tumors of the cerebellum. N Y State J Med 1918:18; 272-280, 332-337.
31. Ikezaki K, Matsushima T, Inoue T, Yokoyama N, Kaneko Y, Fukui M. Correlation of microanatomical localization with postoperative survival in posterior fossa ependymomas. Neurosurgery 1993:32;38-44.
32. Kellogg JX, Piatt JH Jr. Resection of fourth ventricle tumors without splitting the vermis: the cerebellomedullary fissure approach. Pediatr Neurosurg 1997:27;28-33
33. Hirsch JF, Renier D, Czernichow P, Benveniste L, Pierre-Khan A Medulloblastoma in childhood. Survival and functional results. Acta Neurochir (Wien) 1979:48;1-15.
34. Terry L. Jernigana, Sarah L. Archibaldb, Christine Fennema-Notestineb, Anthony C. Gamstc, Julie C. Stoutd, Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum Neurobiology of Aging 2001:22:4;581-594
35. Gocmen-Mas N, Pelin C, Canan S, Yazici AC, Zagyapan R,Senan S, Karabekir HS, Sahin B: Stereological evaluation of volumetric asymmetry in healthy human cerebellum. Surg Radiol Anat. 2009:31;177-81.
36. Ho NC, Andreasen P, Nopoulos S, Arndt V, Flaum M: Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: A longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia, Arch. Gen. Psychiatry 2003:60; 585-594.

96

Pons ve Medulla Oblangatanın Fonksiyonel Organizasyonu ve Mikrocerrahi Anatomisi

Osman Tanrıverdi, Ömür Günaldı

Giriş

Tarihsel süreçte beyinsapı lezyonlarının cerrahi tedavisi her zaman için tartışmalı olmuştur. Literatürde ve bilimsel toplantılarda fokal gliom, kavernöz malformasyon ve hemanjioblastom gibi intrinsik beyinsapı lezyonlarının cerrahi ekstirpasyonu hakkında hararetli tartışmalar yaşanmıştır. 1939 yılında Bailey ve ark. beyinsapına yaklaşımla ilgili karamsarlıklarını deklare etmişler; 30 yıl sonra Matson ve Ingraham bu tür lezyonların inoperabl olduklarını iddia etmişlerdir.[1,2,3] 1971'e gelindiğinde ilk olarak Lassiter ve ark. bu lezyonlara cerrahi uygulanabileceğinden bahsetmişler, 1986 yılında Epstein ve McCleary kabul edilebilir düzeyde morbidite ve mortalite ile bu tür lezyonlara cerrahi yapılabileceğini bildirmişlerdir.[1,4,5,6]

Beyinsapı, serebellumun ön kısmında yerleşmiş olup midbrain, pons ve medulla oblangatayı içerir. Çok fazla inen ve çıkan yol ile birlikte birçok çekirdeğin beyinsapında sıkı bir şekilde paketlenmiş olması nedeniyle beyinsapında lokalize küçük bir lezyon bile önemli nörolojik disfonksiyonlara neden olabilmektedir. Beyinsapına yaklaşımda yeni yolların tarif edilmesi, nöro görüntüleme sistemlerinin gelişmesi, intraoperatif görüntüleme yöntemlerinin sağladığı avantajlarla günümüzde beyinsapı lezyonları başarılı bir şekilde cerrahi olarak çıkarılabilmektedir.[1,7,8,9] Kafa tabanı mikrocerrahi anatomisi ve güvenli giriş yollarının iyi bilinmesi, pial ve ependimal yüzeyin takip edilmesi, lezyonların çıkarılması esnasında morbiditeyi azaltmak açısından önemli rol oynar.[1] Bu bölümde pons ve medulla oblangatanın fonksiyonel organizsayonu, mikrocerrahi anatomisi ve cerrahi yaklaşım yolları anlatılacaktır.

Pons

Pons "Varolio's pons" olarak da adlandırılmıştır.[10,11] Serebellumun önünde yerleşmiş olan pons, beyinsapının bir kısmını oluşturur ve midbrain ile medulla oblangata arasında lokalizedir.[10] Superiorda mesencephalon, inferiorda medulla oblangata ile devam eder. Üstte sulcus pontocruralis ile mesencephalondan, altta ise sulcus pontobulbaris ile medulla oblangatadan ayrılır.

Ponsun dış yapısı: Pons, kübik bir yapıya sahip olup ortalam yüksekliği 27 mm, genişliği 38 mm ve ön-arka çapı ise 25 mm'dir. Anterior yüzeyi yukarıdan pontomesencephalic sulcus, aşağıdan ise pontomedullar sulcus ile sınırlıdır.[10,11]

Ön yüzey: Ponsun anterior yüzeyi clivusun anterior kısmı üzerindedir. Transvers keside konveks görünümdedir, her iki taraftan orta serebellar pedinkül (brachium pontis) ile devam eder ve yine her iki taraftan trigeminal sinirin sınırını oluşturur. Ön yüzey orta kısımda, anterior yüzey boyunca orta hatta longitudinal bir oluk bulunur.[10] İçinden baziller arterin geçtiği bu oluk sulcus basillaris olarak isimlendirilir. Bu oluğun her iki yan kenarları kabarıktır ve büyük motor yol liflerinin meydana getirdiği kabarıklık eminentia pyramidalis olarak adlandırılır.[12] Trigeminal sinirin posterior kökü serebellum anterior köşesinin hemen altından, orta serebellar pedinkülün üst kısmından çıkar.[10]

Posterior yüzey, lateral yüzey, superior ve inferior uzantılar: Ponsun posterior yüzeyini 4. ventrikül tabanının superior kısmı oluşturur. Rhombdoid fossa olarakta bilinir, velum medullare inferius ve serebellum tarafından örtülmüştür. Lateral yüzey orta serebellar pedinkül ile, superior uzantı serebellar pedinkül, inferior uzantı ise medulla oblangata tabanı olarak devam eder.[10,11,12,13,14,15,16] Yanlarda ve arkada, brachium pontis tarafından kucaklanmış gibi görünen ve bir kısmıda onun biraz üstünde bulunan brachium conjunctivum (superior serebellar pedinkül) görülür. Bu beyin sakının mesencephalon bölümünü serebelluma bağlayan koldur.

Fossa Rhomboidea: Baklava şeklinde olan bu çukur saha aslında 4. ventrikülün döşemesidir. Yanlardan serebellar pedinkül ile sınırlanmıştır. Alt ucuna obex, yanlarına ise recessus lateralisler denilir. Bu fossanın median hattına parelel, orta hatta sulcus medianus olarak isimlendirilen bir oluk görülür. Sulcus medianusun iki yanında iki kabartı halinde eminentia medialis bulunur. Eminentia medialisin hemen lateralinde ise sulcus limitanslar yer almaktadır.[12] Sulcus limitans embriyolojik bir kalıntıdır ve ilkel nöral tüpte alar lamina ile bazal lamina arasındaki sınırı oluşturur. Alar laminadan gelişen duyu merkezleri sulcusun dış tarafında, bazal laminadan gelişen motor merkezler ise sulcusun iç tarafında yer almaktadır.[12]

Ponsun iç yapısı: Pons morfolojik ve fizyolojik olarak iki kısma ayrılmıştır. Ponsun enine kesitlerinde pars basillaris denilen bir ön kısım ve tegmentum denilen bir arka kısıma ayrılır. Tegmentum kısmı medulla oblangatanın yukarı doğru devamıdır. Pars basillaris ise bir kısmı piramislerde devam eden longitudinal lifler ile aralarında nuclei pontis olarak isimlendirilen çekirdekleri içerir.

Pars basillaris: Bu bölgede gri madde ve liflerin dizilimi hemen hemen tüm seviyelerde birbirine benzerdir. Londitudinal lifler crus serebri içinden devam eden kortikonüklear, kortikopontin ve kortikospinal liflerdir. Pons içinde nuclei pontis olarak isimlendirilen çekirdekler bu liflerce kuşatılmıştır. Korticospinal tarkt, ponsu boylu boyunca geçerek piramislere ulaşır. Kortikonüklear liflerin bir kısmı pons içinde bulunan kafa çiftlerinin motor çekirdeklerinde sonlanır, diğer kısmı ise kortikobulbaris olarak medulla-oblangataya devam eder. Pons çekirdeklerinden çıkan aksonlar transvers lifler olarak isimlendirilir ve bu lifler birleşerek brachium pontisi oluştururlar.[10,12]

Transvers Lifler: 2 tip transvers lif tanımlanmıştır.

1. Ponsdan serebelluma doğru, orta serebellar pedinkül ve piramidal yol boyunca seyreden lifler (Pontoserebellar lifler)
2. Akustik yoldan kaynaklanan, trapezoid cismi oluşturan lifler.[10,11]

Pons ile serebellum arasındaki bağlantıyı sağlayan lifler 3 tabakaya bölünmüştür.[11]

1. Superficial tabaka (stratum superficiale pontis): Pontin çekirdekler tarafından kaplanan derin yüzey ile piramidal yol anterioru arasında,
2. Orta tabaka (stratum complexum): piramidal yolda demetleri ayırır,
3. Derin tabaka (stratum profundum pontis): Piramidal yolun arkasında ve medial lemniscusun önünde seyreder.

Longitudinal lifler: Longitudinal lifler kendi içinde kortikospinal, kortikonüklear ve kortikopontin lifler olarak ayrılır. Kortikospinal tarakt pons tabanında birkaç farklı demetleri oluşturur ve medüller piramid içinde kompakt olmayan bir yapı olarak gözlenir. Kortikal lifler kortikonüklear traktdan çıkar; fasial, trigeminal ve abdusens çekirdeklerine yönelir. Kortikospinal lifler serebral korteksden köken alır ve pontoserebellar liflerden köken alan pontin çekirdekte sonlanır.[10,11,16,17]

Pontin çekirdek: Pontin çekirdekler nöronlar içinde küçük bir gruptur ve pons tabanı boyunca dağılmıştır.

Tegmentum: Ponsun posterior kısmı tegmentum olarak adlandırılır, yapısal olarak medulla oblangataya benzer, tegmentum midbraine yönelir ve o şekilde devam eder. Retiküler formasyonu oluşturur, assendan, dessendan ve transvers lifleri hatta kranial sinir çekirdeklerini ve pons gri maddesini kuşatır.[10,11,14,16,18]

Gri madde: Pons ve spinal kord da benzer şekilde gruplandırılmıştır (Pons çekirdeği, superior olive ve retiküler formasyonun gri maddesi). Topografik olarak 3 ana grup çekirdek vardır.

Birinci grup: Ponsun dış kısmını kaplar ve kranial sinir çekirdeklerine karşılık gelir (fasial çekirdek, trigeminal sinirin motor ve duysal dalları).

İkinci grup: Superior olive olarak bilinir, trapezoid cisimin ve lateral lemniscusun çekirdeğidir.

Üçüncü grup ise santral gri madde olarak bilinir, retiküler formasyonun posterior yüzeyini kaplar, VII. CN (kranial sinir) çekirdeğini oluşturan medial collumn ve vestibüler sinirlerin oluşmasına neden olan lateral columndan oluşur ve vestibüler çekirdekte sonlanır.[10,11,16] Homojen gri maddenin oluşturduğu CN çekirdekleri posterior hornun (duysal sinirleri) ve anterior hornun (motor sinirler) tepe veya tabanını temsil eder ve fasial, abducens, trigeminal ve vestibulo-chohlera çekirdekleri içerir.

Fasial sinir ve nükleusu (VII. CN): Motor çekirdekleri pons tegmentumunun inferiorunda ve ventrolateral kısmında yer alır. Motor aksonlar pons tegmentumunda önce 4. ventrikül tabanına doğru ilerleyerek orta çizgiye yaklaşır, sonra abdusens çekirdeğinin etrafında dönerek, 4. ventrikül tabanında stria medullaris üzerinde fasial kollikulusu oluşturur. VII. CN pontomedüller kavşakta vestibulochohlear sinirin (VIII. CN) anterior ve medialinde beyinsapından çıkar. Fasial sinir 6 segmente ayrılır; sisternal, meatal, labirentin, timpanik, mastoid ve ekstrakranial (parotid). Beyinsapından çıkıp internal akustik meatusa (IAM) kadar devam eden 2.5 cm'lik kısım *sisternal segmenti* oluşturur. *Meatal segment* IAM'un antero-superiorunda yaklaşık 8 mm devam eder. *Labirentin segment* ise kohlea ile semisirküler kanallar arasında genikülat gangliona kadar uzanan sinir çapının en aza indiği segmenttir. *Timpanik segment* olarak devam eden fasial sinirin yönü ani bir açılanma ile posterolaterale döner ve bu segment stapesin hemen altında semisirküler kanalların yanında son bulur. *Mastoid segment* buradan stilomastoid foramene kadar uzanır ve sinir kafa tabanını terk eder. Bu sırada bazı lifler parotis bezinin içinden geçer. Fasial sinir orbikularis oris ve okuli, buksinator, oksipital, frontal, stapedius, stilohyoid, posterior digastrik kaslar ve platismadan oluşan kas grubunu innerve eder.[19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31] Fasial nükleus mixt tipte çekirdektir. Lemniscus medialis dış ucunun arkasında yerleşmiştir. Sensorial dalı intermediate siniri olarak bilinir (Wrisberg siniri); motor nükleus pontomedullarde, trapezoid cisim ve derin trigeminal sinir arkasında yerleşmiştir. Motor nükleuslar yüz kaslarının innervasyonundan sorumludur ve bu çekirdeklerin hasarında inferior motor nöron tipte fasial paralizi meydana gelir.[10,11,16,33] Duysal lifler geniculat gangliona doğru bir yol izler ve nükleus traktus solitaride sonlanır. Bu lifler dilin 2/3'ünün tat ve duyusundan sorumludur.

Abducens sinir ve nükleusu (VI. CN): Pons tegmentumunun alt kısmında, 4. ventrikül tabanının hemen altında ve orta hattın iki yanında yer alır. VII. CN'in internal dirseği abdusens sinir nükleusu ile 4. ventrikül tabanının arasından geçer ve ventrikül tabanında stria medullaris transverse liflerinin hemen üzerinde fasial kollikulusu oluşturur. VI. CN kendi nükleusunu terk ettikten sonra ponsun retiküler formasyonundan öne doğru geçerek, piramidlerin hemen üzerinden pontomedüller bileşkeye doğru seyreder. Abdusens sinir pontomedüller bileşkede fasial sinirin medialinden, orta hattın hemen

yakınından çıkar. Klivusun durasına girmek üzere intradural seyrederek superiora ve anterolaterale seyreder. Abdusens sinir petrosfenoidal ligamanın altından, Dorello kanalından geçerek kavernöz sinüse girer. Kavernöz sinüste VI. CN internal karotid arterin kavernöz segmentine ve trigeminal sinirin V_1 segmentine çok yakındır ve V_1'in medialinde seyreder. Abdusens sinir superior orbital fissürden geçer.[20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32] Abdusens nükleus motor çekirdektir, lateral rectus kasını innerve eder ve hasarlanması durumunda tek gözde ipsilateral abduction paralizisi gelişir.[33]

Trigeminal sinir ve nükleusu (V. CN): Trigeminal sinirin; motor nükleus, sensöryal nükleus ve mezensefalik tarkt nükleusu ponsda yerleşmiştir. Trigeminal sinir beyinsapından çıktıktan sonra AICA üstünden petröz kemikte bulunan trigeminal girintiye ve Meckel oluğuna doğru ilerler ve oluğun hemen distalinde superior orbital fissüre yönelen oftalmik (V_1), maksiller (V_2) ve mandibuler (V_3) dallara ayrılır. V. CN motor dalı kafa tabanını V_3 ile birlikte terk eder ve masseter, temporal, lateral ve medial pterygoid, myohyoid, anterior digastric ve tensor veli palatini kaslarını innerve eder. Motor nükleusa santral impulslar presantral girusun alt üçte birinden doğarak, kortikonükleer trakt yolu ile gelir. Bu supranükleer yol ile ipsilateral kortekstende lifler geldiği için, trigeminal sinirin tek taraflı lezyonları çiğneme kaslarında önemli bir kuvvetsizliğe yol açmaz. V. CN'in duysal lifleri trigeminal ganglionun unipolar hücrelerinden çıktıktan sonra, porsio major olarak yüze ve kafanın ön 2/3'üne dağılır. Trigeminal ganglionun üst 1/3 kısmı kavernöz içinde kabul edilir ve ganglion petröz apeksin hemen önünde trigeminal olukta yerleşmiştir. Trigeminal ganglionun çevresi araknoid ile çevrilidir ve bu kısım meckel oluğu olarak isimlendirilir.[20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,34] Sensorial nükleus motor nükleusun lateralinde lokalizedir ve spinal trakt nükleusun kranial uzantısına tekabül eder. Mezensefalik trakt nükleusu, sensorial nükleusdan kraniale midbraine, sensorial nükleus ise medullaya doğru uzanır ve burada spinal trigeminal nükleus adını alır. Somatik motor ve somatik sensorial lifler içerir. V. CN motor lifleri superior serebellar pedünkülün altında yer alan trigeminal sinir motor nükleusundan çıktıktan sonra porsio minor olarak, ponsta ventrolateral ilerler. Bu çekirdek derin proprioseptif duyu, çiğneme kasları ve temporomandibular eklemden sorumludur; ponsun duysal çekirdekleri ve onun aksonları medial lemniscusa bağlanır; ve spinal nükleus ağrı, ısı, dokunma duyusundan sorumludur. Motor çekirdek çiğneme kaslarına lifler verir ve bu da masticator nükleus olarak isimlendirilir.[10]

Vestibulocohlear sinir ve nükleusu (VIII. CN): Tegmentum, VIII. CN'in ventral ve dorsal cohlear çekirdeklerini barındırır. Dorsal çekirdek akustik trabekül olarak isimlendirilir.[35] Dorsal nükleus 4. ventrikül lateral köşesinde akustik tüberkül adı verilen bir çıkıntı oluşturur ve orta hattı çaprazlayarak retiküler formasyonun çekirdeğinde sonlanır. Ventral nükleus lifleri tegmentum ön yarısı içinde horizontal yol takip ederek orta hatta çaprazlaşır. Bu çapraza corpus trapezoideum adı verilir. Corpus trapezoidumdan çıkan lifler lemniscus lateralis adı verilen demetler halinde yükselir. Trapezoid body lifleri arasında nuclei corporis trapezoidei adı verilen küçük çekirdekler bulunur. Bu komponent spinal organdan lifler alarak duyma işleminde rol alır (Organ of Corti).[10,11,16] Vestibüler nükleus 4 adettir; Superior, inferior, medial ve lateral. 4. ventrikül tabanında vestibüler alanda lokalizedir.[10,11,14,16,18,33,36] Bu nükleuslar vestibüler ganglion (Scarpa ganglionu) aracılığıyla iç kulağın vestibüler kısmından gelen impulsları alır ve VIII. CN'in vestibüler lifleri tarafından vestibüler çekirdeğe iletilir.[10,11,16] Hasarlanması durumunda vertigo, postüral instabilite ve nistagmusa neden olur.[10]

Ponsun gri maddesi; Pons nükleusu, superior oliver nükleus, trapozoid cisim nükleusu, lateral lemniskus nükleusu ve retiküler formasyonun gri maddesinden meydana gelir.[10,11,16,33]

Parasempatik sinir sistemi çekirdekleri superior solivary nükleus (sublingual ve submandibüler bezlerin parasempatik innervasyonu) ve lacrimal nükleusu (lacrimal, nazal ve palatin bezlerin parasempatik innervasyonu) içerir.

Ak madde: Lifler ponsda lokalizedir ve kendi içinde transvers ve longitudinal lifler olarak gruplandırılır.

Transvers lifler: Ventral cochlear nükleusdan köken alır, orta hatta geçer ve trapezoid bodyyi oluşturur. Corpus trapezoidumdan çıkan lifler lateral lemniscus olarak adlandırılan demetler halinde yük-

selir.[10,11,16,17,18] Dorsal cochlera ve akustik striadan çıkan lifler 4. ventrikül tabanı boyunca ilerler ve trapezoid bodyye eklenir.

Longitudinal lifler: Pontin tegmentumda assendan, dessendan ve asosiyatif lifler olarak gruplandırılabilir.

Assendan Lifler: Medial, lateral, trigeminal, spinal lemniscus ve superior serebellar pedinkül, çıkan liflerdir.

i) Medial lemniscus; triangüler alanda, piramidal yol arkasında ve raphe yakınındadır. Medüller sensöryel lifler tarafından şekillendirilmiştir ve talamusta gracilis (Goll) ve cuneat (Burdach) nükleuslarla bağlantılıdır. Lateral spinotalamik trakt vasıtasıyla bilinçli proprioseptionu sağlar. Ağrı ve ısı duyusunu taşır.[10,11,14,16,18]

ii) Lateral lemniscus; trapezoid body liflerini oluşturur, demetler halinde yükselerek inferior collicula yönelir. Brachium colliculus inferiordan, corpus geniculatum medialeye gelen işitme impulsları radiatio reticularis yoluyla gyri temporales transverside bulunan kortikal işitme merkezine giderler.

iii) Trigeminal lemniscus; spinal trigeminal nükleus, temel sensörial trigeminal nükleus ve son olarakta talamusda ventral posteromedial nükleuslardan çıkan liflerce oluşturulur.

iv) Spinal lemniscus; anterior ve lateral spinotalamik traktın birleşmesiyle meydana gelir, lateral ve medial lemniscus arasında pontin tegmentumun ön kısmında yerleşmiştir.

v) Superior serebellar pedinkülü esasen serebellum efferent lifleri oluşturur. Dentatorubral trakt, bu liflerin en önemlisidir, dentat nükleusda ortaya çıkar, pontin tegmentumun üst kısmına uzanır, karşı taraf ile çaprazlaşarak decussation superior pedinkülü oluşturur.

Dessedan lifler; Tektospinal, rubrospinal, vestibülospinal, trigeminal spinal ve santral tegmental traktı içerir. Tektospinal trakt superior colliculusdan çıkar (vizual korteks ve retinadan lifler alır) ve üst servikal spinal kordda sonlanır. Motor korteks ile ilişkili ekstrapiramidal lifler rubrospinal traktı oluşturur ancak bu yapının insandaki gelişimi yetersizdir. Vestibülospinal tarkt vestibüler çekirdekten orjin alır ve denge kontrolü ile ilişkili impulsları taşır. Trigeminal spinal trakt sensörial lifleri oluşturur, trigeminal sinir vasıtasıyla beyinsapına girer ve aşağı yönelerek spinal trigeminal nükleus boyunca ilerler. Bu trakt, ilgili nükleusun lateralinde yerleştirilmiştir, pons, medulla ve spinal kord üst kısmına kadar uzanır. Santral tegmental trakt kırmızı nükleusdan medüller olive doğru ilerler. Olive çevresinde miyelinli liflerin kapsülünü şekillendirir ve amiculum olarak isimlendirilir.[10]

***Assosiyasyon lifleri*:** Medial longitudinal fasiküle benzer, tegmentumunun posterior kısmında, 4. ventrikül tabanı altında, orta hattın lateralinde ve posteromedialden retiküler formasyona doğru yerleşmiştir. Assendan ve dessendan lifler içerir, refleks assosiyatif yola katılarak göz, baş, boyunun assosiyatif hareketlerine izin verir.[10,11,14,16,17,18]

Medulla oblangata

Medulla oblangata, medulla ve bulbus olarakta bilinir. Beyinsapının en alt kısmıdır, spinal kord ve encephalon arasındaki izafi bir yapıdır.

Dış yapısı ve komşulukları: Medulla, koni şekline sahip olup, tabanı superiora oryentedir. Ponsun alt ucu ile 1.servikal sinirin çıktığı nokta arasında yer almaktadır. Oksipital kemikte clivusun baziller kısmı üzerine oturur. Posteriorda alt sınırı atlasın üst kenarı hizasındadır. Anteriorda bu sınır dens axisin ortası düzeyindedir ve medulla spinalisin devamıymış gibi görünür. Ortalama boyutları; uzunluk 27-30 mm, ön-arka çapı 20-25 mm, transvers çapı superior extremitede 20-25 mm, inferior extremitede 10-12 mm'dir.[10,11,16]

Ön yüzeyi: Ön yüzün orta hattında fissura medialis anterior bulunur, superiorda pontomedüller bileşke, inferiorda ise foramen caecum (obex) de sonlanır. Fissürün medulla spinalise yakın olan bölümünde, oblik olarak çaprazlaşan birbirine girmiş lifler bulunur. Bu çapraz traktus kortikospina-

lisin çaprazıdır ve decussatio piramidarum olarak adlandırılır. Median sulcus inferiorda decussatio piramidarum tarafından kesintiye uğrar ve yaklaşık 6-8 mm kadar uzanır. Anterior piramid, anterior median sulcusun her iki yanında lokalizedir. VI. CN anterior pontomedüller sulcusdan piramidlere doğru çıkar. Medüller olive, lateralde yerleşmiştir ve preoliver sulcus veya hipoglossal sulcus olarakta bilinen anterolateral sulcus tarafından piramidden ayrılır. Diğer alt CN'ler (glossopharingeus, vagus ve accessorius) olivenin dorsal sınırında posterolateral sulciden meydana gelir.[10,11,14,16,33,37]

Arka yüzey: Posterior yüzey kendi içinde superior ve inferior kısma bölünür. Superior kısım orta hatta 4. ventrikül alt yarısını, lateralde inferior serebellar pedinkülü temsil eder. İnferior kısım posterior median sulcus tarafından ikiye ayrılır. Herbir yarım, medialde bulunan fasiculus gracilis ve tuberculus garcilisi, lateralde bulunan fasiculus cuneatus ve tuberculus cuneatusu içerer; bu yapılar posterior intermediate sulcus tarafından ayrılır.

Lateral yüzey: Anteriorda sulcus anterolateralis, posteriorda sulcus posterolateralis ile sınırlıdır ve medullanın lateral kordu tarafından oluşturulur. Lateral yüzlerin üst kısmında iki oluk arasında oval, zeytine benzeyen bir kabartı görülür. Nükleus olivarisi barındıran bu kabarıklığa oliva denilmektedir. Superior extremite ponsa ulaşmaz, fasial ve intermediate (nevre of Wrisberg) sinirin köken aldığı yer olan ve supraoliver fossa olarak adlandırılan çukur tarafından ayrılır. Olive yalnızca lateral kordun anterior kısmını kuşatır. Supraolivar fossanın arkasında vestibulo-cochlear sinirin çıktığı lateral medüller fossa olarak adlandırılan dar bir alan bulunur.[10,11,14,16,33,37]

İç yapısı: Alt medullanın internal organizasyonu spinal kord ile benzerdir ancak medulla üst bölgesi yapısal olarak spinal korda göre önemli değişiklikler gösterir. Bu farklılığın ana sebibi medulla çekirdekleri tarafından oluşturulan piramidal çaprazlaşma, lemniscal çaprazlaşma ve 4. ventrikül açıklığıdır.[10,11,14,16,17,33]

Beslenme ve solunum mekanizmalarını yöneten merkezler bu kısımda yer almıştır. Bu görevi yapan hedef organların innervasyonu kafa çiftler aracılığıyla olur. Bu sinirlerin beyinsapı içinde yerleşmiş nükleusları, üst kısımda bulunan serebrum gibi suprasegmental oluşumlardan gelen yollar ile medulla spinalisten yükselen yolların hepsi medulla oblangatayı oluşturur.[12]

Gri madde: Medullanın gri maddesi, spinal kordun gri maddesine benzer şekilde kategorize edilmiştir ve inferior oliver nükleus, nükleus gracilis, nükleus cuneate, medial ve dorsal accessorial oliver nükleus ve retiküler formasyonun gri maddesini içerir.

Spinal kord ile benzer olan gri madde, *nükleus ambiguous* (anterolateral nükleus) içerir, buradan farinks ve larenks kaslarının innervasyonu için IX, X ve XI. CN'lere gelen visseral lifler ortaya çıkar; *Hipoglossal nükleus* dilin innervasyonu için motor liflerden doğar; *Vestibüler nükleus* VIII. CN'in vestibüler bölümünden beyinsapına giren duysal çekirdekler içerir; *Nükleus tractus soltarius* sensöryal nukleusdur VII, IX ve X. CN'in afferent visseral liflerini alır ve aşağı yönelerek traktus solitarius boyunca ilerler; *Spinal trigeminal nükleus*, neredeyse kafanın tamamının duyularını getiren somatik afferent liflerdir; ve *Nükleus solivarius inferior* ise preganglionik lif kaynaklıdır, parotid gland innervasyonu için glossopharingeal siniri boylu boyunca takip eder.

Medüller gri madde; nükleus gracilis ve cuneatus, inferior oliver nükleus, dorsal ve medial accessorial oliver nükleusları içerir. İnternal arcuat lifler nükleus gracilis ve cuneatusdan köken alır, orta hatta çapraz yapar, yukarı yönde ilerleyerek medial lemniscusa ulaşır. Nükleus gracilis ve cuneatus, tuberculus gracilis ve cuneatus yüzeyinde bulunur. İnferior oliver nükleus axial kesitlerde orta açıklığı olan çok katlı tabaka gibi görülür ve serebral korteks, spinal kord ve nükleus ruberden gelen verileri alır. İnferior oliver nükleus medüller olivenin yüzeyinde bulunmaktadır, inferior serebellar pedinkülü boylu boyunca geçtikten sonra olivoserebellar lifler vasıtasıyla serebelluma bağlanır, orta hatta çaprazlaşır ve serebellar korteksde sonlanır. Bu yapılar motor öğrenmede rol alır.[10,11,16,17] Medial ve dorsal accessorial oliver nükleus yapısal olarak birbirlerine benzer, bağlantıları ve fonksiyonu nükleus olivarius inferior gibidir. İnferior oliver kompleks ile birlikte oluşur.

Ak madde: Anterolateral kord yapısında piramidal fasikül, serebellar fasikül, goers fasikülü ve assendan anterolateral fasikülü, posterior kord ise fasiculus gracilis ve cunetausu barındırır. Bu fasiküller kendi içinde transvers ve longitudinal lifler olarak gruplandırılır.

Transvers lifler: Medullanın transvers lifleri arcuat lifler olarak adlandırılır ve kendi içinde internal ve external liflere ayrılır. İnternal arcuate lifler nükleus gracilis ve cuneatusun aksonlarını içerer ve medial lemniscus ve olivoserebellar liflere yönelir. External arcuate lifler medullanın yüzeyinde seyreder ve inferior serebellar pedinkül boyunca serebelluma girer.

Longitudinal lifler: Tegmentum pontinin longitudinal lifleri assendan, dessendan ve associative lifler olarak gruplandırılabilir.

Assendan lifler; fasiculus gracilis ve cuneatus, medial lemniscus, lateral ve anterior spinotalamik trakt, anterior spinoserebellar trakt, posterior spinoserebellar trakt ve inferior serebellar pedinkülde bulunur.[10]

Fasiculus gracilis ve cuneatus spinal sinirlerin sensöryel köklerinden gelen lifleri içerir. Fasiculus gracilis, alt ekstremite, pelvis, abdomen ve göğüs alt bölgesinden gelen, fasiculus cuneatus ise göğüs üst bölgesinden, üst ekstremite ve boyundan gelen enformasyonu taşır. Medullanın orta kısmı bu fasiküllerin çekirdeklerini barındırır, ondan çıkan lifler internal arcuat lifler olarak adlandırılır ve medial lamniscusun ilk kısmını oluşturur.[10,11,14,16,18,33]

Medial lemniscus, fasiculus gracilis ve cuneatusdan talamusun ventral posterolateral çekirdeğine enformasyon taşır ve posteriorda kortikospinal trakta, anteriorda tektospinal trakta doğru orta hat yakınında yerleşmiştir.

Lateral ve anterior spinotalamik trakt medullanın lateralinde, spinoserebellar taraktın medialinde yerleşmiştir. Anterior spinotalamik trakt net ayrımı yapılamayan sensöryel enformasyonları (kaba dokunuş, protopatik dokunuş ve tam loaklizasyonunu yapılamayan; kaşınma, gıdıklanma, seksüel duygular gibi) taşır. Lateral spinotalamik trakt deri, kemik, eklem ve kaslardan gelen ağrı ve ısı duyusunu, mesane dolgunluğunu ve idrar yapma hissini taşır.

Anterior spinoserebellar trakt (Gowers fasikülü), oliver nükleusu ve posterior spinoserebellar trakt ile medulla arasındaki lateral boşlukta yüzeyel olarak yerleşmiştir. Spinoserebellar yolda çaprazlaşır, superior serebellar pedinkül ve superior medüller velumu geçerek vermise ulaşır. Superior serebellar pedinkül üzerinde görülür, alt extremite ve gövdeden gelen bilinçsiz proprioseptif enformasyonları taşır.

Posterior spinoserebellar trakt (flechsig fasikülü), anterior spinoserebellar trakt ve inferior serebellar pedinkül ile medulla arasındaki lateral boşlukta yüzeyel olarak yerleşmiştir. Spinoserebellar yolda ipsilateral inferior serebellar pedinkülü geçerek vermise ulaşır. Alt extremiteden gelen bilinçsiz proprioseptif informasyonu taşır.

İnferior serebellar pedinkül (restiform body), 4. ventrikül alt yarısının lateral sınırından lateral resese kadar olan alanda yerleşmiştir. External arcuat lifler ve posterior spinoserebellar traktdan çıkan lifler olivoserebellar lifleri oluşturur.

Desendan lifler; kortikospinal trakt, kortikonükleer trakt, ekstrapiramidal trakt, spinal trigeminal trakt ve soliter traktı kapsar. Kortikospinal trakt lifleri serebral korteksden çıkar ve spinal korda yönelir, medüller piramidlerin anterior kısmını tutar. İnkomplet çaprazlaşma yaparak anterior piramidal fasikülü oluşturur, anterior kord yönünde ilerler ve lateral piramidal fasikülü oluşturarak lateral korda devam eder. Kortikospinal traktın hasarlanması kontrlateral hemiplejiye neden olur.

Kortikonükleer traktda lifler serebral korteksden çıkar ve kranial sinirlerin motor nükleuslarına yönelir (ambiguus ve hipoglossal çekirdek), medüller piramidin posterior ve medial kısmını işgal eder.

Ekstrapiramidal trakt lifleri (tektospinal, rubrospinal, vestibulospinal ve retikülospinal traktlar) beyinsapının farklı bölgelerinden orijinlenir ve spinal korda yönelir. Spinal trigeminal trakt, trigeminal sensöryel lifler tarafından oluşturulur ve lateralde aşağı inerek spinal trigeminal nükleusa gider.

Traktus solitarius, visseral afferent lifler tarafından şekillendirilir, VII, IX, X. CN'ler vasıtasıyla beyinsapına girer ve nükleus traktus solitarius boyunca aşağı yönde ilerler.

Asosiasyon lifler; medial longitudinal fasikülde bulunur. Bu fasikül beyinsapının tüm uzun ekseni boyunca lokalizedir, daima posterior ve medial pozisyonda bulunur. Medullada tektospinal traktın arkasına yerleştirilmiştir.

Medulla oblangatanın ak ve gri maddesinde, retiküler formasyon düzeyinde solunum merkezi, kardiovasküler fonksiyonu kontrol eden vazomotor merkez; nervus vagusun posterior çekirdeği düzeyinde area postrema üzerindeki kusma merkezi, öksürük ve hıçkırık merkezleri gibi önemli otonomik merkezler vardır.[10,11,16,17,18,33]

Ventriculus quartus (Dördüncü ventrikül)

Dördüncü ventrikül olarakta bilinen ventriculus quartus önde pons ve medulla oblangata ile sınırlı piramit şeklinde bir boşluktur. Tabanı fossa rhomboidea olarakta bilinir.[17] Recessus lateralis, inferior serebellar pedinkülün dorsal yüzeyi üzerinde ventrikülün dar kıvrımlı bir uzantısı olarak uzanır.

4. ventrikülün tabanı: Serebellar pedünküller ve lateral reseslere, cerrahi ulaşımı engelleyen en önemli anatomik yapı serebellar hemisferlere tutunan tonsillerdir. Serebellar tonsiller serebelluma superolateralde seyreden bir ak madde yolu olan tonsiller pedünkül aracılığı ile bağlanmıştır. Buna karşın tonsillerin medial, superomedial, inferior ve kısmen inferolateral bölümleri serebelluma bağlantılı olmayıp cerrahi sırasında serbest olarak diseke edilebilir.[19]

4. ventrikül tavanı: Ponsa posteriordan 4. ventrikül tabanından bakıldığında kapsadığı alan stria medullarisler düzeyinden trochlear sinirin çıktığı yere kadar uzanır. Stria medullarislerin hemen üzerinde orta hattın iki yanında bulunan fasial kollikusları fasial sinirlerin VI. CN çevresinde yaptığı dirsek oluşturur. 4. ventrikül tavanı pons ve medullayı bir çadır şeklinde örter ve tavanın en üst noktası ya da apeksi olan fastigium ventrikül çatısının en yüksek ve geniş bölümü olup tavanı rostral ve kaudal kısımlara ayırır. Serebellum içindeki korpus medüllare 4. ventrikül çatısının medial ve ventralinde, fastigium düzeyinde çadır biçiminde bir reses oluşturmak üzere superior ve inferior iki laminaya bölünür; superior ve inferior medüller velum (lamina). Medüller yapının büyük kısmı rostrale devam ederek superior medüller velumu oluşturur. 4. ventrikül tavanı kaudal kısmı orta hatta fastigium düzeyinde superior ve inferior medüller velumun birleşmesi ile başlar ve kaudalde tela koroidea ile devam eder. İnferior medüller velum, flokküloonodüler lobu oluşturan nodulus ve flokkulus arasındaki bağlantının membranöz bir kalıntısı olup, transparan ve ince bir araknoidal nöronal doku katmanıdır. İnferior medüller velum vermisin alt ve öndeki kısmı olan nodulusun medialinden ve üzerinden laterale geçerek flokkulusun pedinkülünü oluşturur. Bu ince ve transparan nöronal tabakanın lateral uzantısı, nodulus ile flokkusları birleştiren dar bir köprü oluşturur. İnferior medüller velum kaudalde tela koroidea ile devamlılık gösterir [19,26,38,39,40] 4. ventrikül tavanının kaudal kısmını oluşturan inferior medüller velum ve tela koroidea birbirlerine telovelar bileşke adı verilen ince transvers hat boyunca yapışır ve heriki anatomik yapı içinde bilinen işlevsel herhangi bir nöral doku bulunmamaktadır. Rostralde yerleşmiş inferiormedüller velumun kaudaldeki tela koroideaya yapıştığı hat olan telovelar bileşke, laterale doğru nodulustan herbir foramen luschkanın bulunduğu lateral resese uzanır. Tela koroideanın subaraknoid boşluğa üç açıklığını; lateral reseste yer alan bir çift foramen luschka ve 4. ventrikül kaudal ucunda orta hat yerleşimli foramen magendie oluşturur.[19,28,41]

Lateral reses: Romboid bir yapı olan 4. ventrikül tabanı rostral üçte iki bölümünde ponsa ve kaudal üçte bir bölümünde medulla oblongataya uzanır. Ventrikül tabanı rostralde apeks olarak serebral akuadukt düzeyine, kaudalde ise foramen magendi anteriorunda yer alan obekse uzanır. Ventrikül tabanını lateral reseslere, sulkus limitansın hemen lateralinde yer alan vestibüler nükleuslar bağlar.

Vestibüler nükleusların rostralinde yer alan stria medüllaris, inferior serebellar pedinküller boyunca orta hattan lateral resese doğru tranvers biçimde seyreder.[19]

Beyinsapına cerrahi yaklaşımlar

Orbitozigomatik yaklaşım: Orbitozigomatik yaklaşımda, hastaya supine pozisyonda baş elevasyonda ve lezyon karşı tarafına olacak şekilde 15-30° rotasyonda pozisyon verilir. Hemikoronal cilt insizyonu yapılır. Temporal adele subperiostal sıyrılarak zigomatik ark gözlenir. Orbitozigomatik osteotomiyi takiben dura dairesel olarak açılır. Silviyan fissür açılarak silviyan proksimaline doğru diseksiyon yapılır. Karotid ve kiazmatik sistern yönünde MCA M_1 segmenti takip edilir. Sistern açılarak karotiko-okulomotor üçgen ortaya konur, burası krural ve interpedinküler sisterne ulaşmak için kullanılan giriş yoludur. Araknoid trabeküller genişçe açılır. Okulomotor sinirin takip edilmesi serebellar pedinküle giriş bölgesinde cerraha rehberlik eder. Mezensefalon, pontomezensefalik bileşke ve pons üzerindeki lezyonlara ulaşım imkanı sağlar. Bu yaklaşım III. CN, PCA ve SCA arasından mesencephalona giriş için güvenli bir alan sağlar. Ventral yaklaşımlardan kaçınılmalıdır çünkü bu alan motor traktlar açısından zengindir ve motor traktlar beyinsapına ventral yolla ulaşır. Liliquest membranın açılması cerrahın interpedinküler sisterne ulaşmasına imkan sağlar. Son derece kompleks olan bu bölgede nazik diseksiyon yapılmalıdır. Bu alan, baziller arter bifurkasyonu, PCA ve SCA'nın her ikisi, medial posterior koroidal arterler, talamoperforatör arterler ve proksimal SCA'nın perforatörleri tarafından doldurulur, bu da cerrahi hareket alanını önemli ölçüde kısıtlar.

Subtemporal yaklaşım: Hastaya sagittal sütur yere parelel olacak şekilde lateral dekübit pozisyon verilir. Tragus önünden düz vertikal insizyon yapılır, temporal fasia ve adele açılarak temporal kemik ortaya konur. Zigomatik arkın hemen önüne burr-hole açılır. Beyinsapı yaklaşımında tüm alana hakim olacak şekilde geniş kraniotomi yapılır. Dura "U" şeklinde açılır, diseksiyon temporal lob tabanından, tentoryal kenar görülene kadar uzatılarak anterior ve orta incisural alan görülür. Ambient, krural ve interpedinküler sistern araknoidi genişçe açılır. Midbrain lateral yüzeyi pontomezensefalik bileşkeye kadar iner, PCA'nın anterior P_2 (P_2A crural), P_2P (ambient) segmentleri ve middle posterior coroidal arter sahaya geçerek cerrahi alanın çoğunu kaplar. Lateral mezensefalik ven sıklıkla lateral mezensefalik sulkusu kaplar. Bu koridor, anterior mezensefalik alana ve lateral mezensefalik sulkusa doğrudan ulaşma imkanı sağlar. 4. ventrikülün tabanı geçilirken mümkün olduğunca dikkatli olunmalıdır. 4. ventrikül tabanına yaklaşımda solunum ve yutma güçlüğü gibi önemli alt kranial sinir defisitleri ortaya çıkabilir.

Subtemporal transtentorial yaklaşım: Subtemporal transtentorial yaklaşımda, transtentorial genişletme trochlear sinirin tentoriuma girişinin hemen öncesinde kesilmesi ve retrakte edilmesi ile elde edilir. Bu sayede pontomezensefalik bileşke, üst ponsun anterolaterali ve hatta SCA'ya ulaşılabilir.

Anterior petrozektomi: Kawase yaklaşımı olarakta bilinir. Subtemporal yaklaşımla kombine edilebileceği gibi ponsun daha anterolateralini görmek için tek başınada uygulanabilir. İnternal akustik kanal drillenir, görüntü anteriorda trigeminal sinir V_3 segmenti ve lateralde büyük superfisial petrozal sinir tarafından sınırlandırılır.

Telovelar yaklaşım: Bu yaklaşımda serebellum suboksipital yüzeyi ortaya konduktan sonra her iki taraftaki uvulotonsiller boşluk ve serebellomedüller fissür cerrahi mikroskop altında herhangi bir nörovasküler dokuya zarar vermeden lateral ve derin diseksiyonla açılır. Tonsillerin alt sınırı ortaya konduktan sonra cerrahi diseksiyon serebellar tonsil medial yüzü ile uvulanın buna komşu kenarı arasında genişletilir. Tonsilin uvulaya bakan yüzü superolaterale, uvula ise karşı yöne doğru ekarte edilir ve inferior medüller velum ile tela koroidea ortaya konur. Bu diseksiyon sırasında PISA'nın medial ve lateral trunkuslara ayrıldığı bifurkasyon bölgesi çoğu zaman ortaya konabilmektedir. Telovelar yaklaşımda 4. ventrikül tavanını açmak için kullanılan insizyon üç ayrı basamakta tamamlanır. İnsizyonun tela koroideayı açan ilk basamağı foramen magendinin yakınlarında başlayıp, yukarıda tela ve inferior medüller velumun birleştiği telovelar bileşkeye kadar uzanır. Tela koroideayı açan insizyonun ilk bölümü ile 4. ventrikül tabanının büyük bölümü ortaya konabilir. İnsizyonun ikinci basamağında inferior

medüller velum superiora doğru açılır ve aynı taraf superolateral resesi görülür. İnsizyonun ikinci basamağı tamamlandığında, 4.venrikül tabanı geniş olarak cerrahi görüş alanına girer. İnsizyonun üçüncü basamağında serebellar tonsil ve medulla oblongata posterior kısmı arasındaki serebellomedüller fissür kullanılır ve lateral resesin posterior duvarını oluşturan tela koroidea açılır. Bu şekilde sadece lateral resese değil, foramen luschkaya da erişim sağlanır. Telovelar yaklaşımda üç basamaklı insizyonun tamamlanması ile 4. ventrikül, serebellar pedünküller, lateral reses ve foramen luschkaya geniş bir cerrahi görüş açısı sağlanır. Telovelar yaklaşımda cerrahi görüş alanı vermisin posteriordaki en geniş şeridi olan uvulapiramidal bileşke tarafından sınırlanır.[42] Uvulapiramidal bileşke tonsil ve uvulanın lateral ve medial retraksiyonlarını sınırlar ve cerrahi görüş açısını azaltır. Ayrıca telovelar yaklaşım sırasında vermisin en lateral sınırı olan uvulopiramidal bileşke dentat nükleusa oldukça yakın bir komşuluk gösterir. Dentat nükleusun yerleşimi serebellar hemisfer ak maddesinde oldukça sabittir, ve hemen herzaman superior ile inferior medüller velum bileşkesi olan fastigium hizasında yer alır.[19]

Median supraserebellar infratentorial yaklaşım: Bu yaklaşım suboksipital telovelar yaklaşım ile benzerlik gösterir. Cilt insizyonu kraniotomiye imkan sağlayacak şekilde transvers sinüsün hemen üzerine uzatılır. Dura "Y" şeklinde açılır. Serebellumun tentoryal yüzeyinden başlayarak diseksiyon yapılır ve serebellar sistern açılır. Bu aşamada köprü venler koagüle edilebilir. Derinde quadrigeminal sistern bulunur. Pineal glandı çevreleyen kompleks venöz yapılar; internal serebral ven, internal oksipital ven, rosentalin bazal veni ve serebello-mezensefalik fissürün venleri bulunur. Diseksiyon dahada derinleştikçe quadrigeminal plate cerraha yol gösterir, superior-inferior colliculi ve intercolliculler güvenli zonu barındırır.

Ekstremlateral supraserebellar infratentorial yaklaşım: Bu yaklaşımda hastaya lateral dekübit, baş hafif flexion ve ipsilateral rotasyonda olacak şekilde pozisyon verilir. Retroarikular cilt insizyonu yapılır. Asterionun hemen önüne burr-hole açılır ve transvers sinüsü geçecek şekilde modifiye retrosigmoid kraniektomi yapılır. Dura bir tarafta transvers sinüs, diğer tarafta sigmoid sinüs tabanı boyunca ters "T" şeklinde açılır. Tentoryal yüzey boyunca araknoid diseke edilir, az sayıdaki köprü venlerin yakılması serebello-mezensefalik fissüre ulaşma imkanı sağlar. Ambien sistern açılır, sıklıkla SCA yakınında, posterolateral midbrain boyunca trochlear sinir ortaya konur. Quadrigeminal sisternin açılması oblique yaklaşımla collicular bölgeye ve inferior colliculusa ulaşma imkanı sağlar. Supraserebellar infratentorial yaklaşım zor bir yaklaşımdır. Tentoryumun kesilmesi ile daha iyi bir görüş elde edilebilir. Bunlara ilave olarak talamus ve orta temporal lobdaki lezyonlara ulaşma imkanı sağlar.

Retrosigmoid yaklaşım: Bu yaklaşımda hastaya lateral, baş hafif fleksiyonda ve ipsilateral rotasyonda olacak şekilde pozisyon verilir. Kulak memesinin 2 parmak arkasında olacak şekilde lineer insizyon yapılır. Asterionun hemen üzerine burr-hole açılır ve retrosigmoid kraniotomi yapılır. Transvers ve sigmoid sinüs tabanı görülecek şekilde ters çevrilmiş "T" şeklinde dura açılır. Serebellumun posterior yüzeyi boyunca diseksiyon yapılır ve serebello-pontin sisterne ulaşılır. Hem superior petrozal ven, hemde trigeminal fasial ve vestibülo-cochlear sinir etrafındaki araknoid bandlar açılarak, orta serebellar pedinkül ve lateral pons ortaya konur. Bu bölge V. CN giriş bölgesindeki 3 güvenli zonu içerir. Bu yöntem beyin cerrahlarının diğer yöntemlere oranla daha sık kullandığı ve daha aşina olduğu bir yaklaşımdır.

Far lateral yaklaşım: Hastaya park-bench pozisyonu verilir. Hokey stick insizyon yapılarak suboksipital kas tabakalarına ulaşılır. Kas tabakaları retrakte edilir. Suboksipital üçgen eleve edildiğinde cerrahi sahaya ulaşılır. Superior obliq, inferior obliq ve rektus capitis posterior major kaslar, vertebral arterin V_3 segmentine üçgen sınırında koruma sağlar. Rectus capitis posterior minor kası, rectus capitis posterior major kası medialinde yerleşmiştir ve bu iki kas kaldırıldığında C_1 posterior arkı ve vertebral arter ortaya konulur. Vertebral arter subperiosteal diseksiyonla C_1 posterior arkından uzaklaştırılır. Transvers foramenin posterior arkı drillenerek vertebral arter mobilize edilebilir. Lateral suboksipital kraniotomi, posterior sınırı sigmoid sinüs olacak şekilde yukarı ve aşağı genişletilir. Oksipital kondil posterior 1/3'ü anterolateral medüller lezyona ulaşmak için drillenir. Dura curvilineer şekilde açılır. Sisterna manga üzerindeki araknoidin yanısıra lateral serebellomedüller sisternde açılır. Vertebral ar-

ter V_4 segmenti PICA'nın doğduğu yerde, hipoglossal rootletlerin önünde, spinal accessory sinir lateralinde görülebilir. Posterolateral medüller yüzeye ve servikomedüller bileşkeye ulaşmak için geniş pencere açılır. Nervus accessorius, glosopharingeal ve vagus ile birlikte juguler foramene girer. Premedüller sisterne ventral yolla diseksiyon yapılması anterolateral sulcus ve oliver zona ulaşma imkanı sağlar.

Sonuç

Beyinsapı lezyonları beyin cerrahlarının karşı karşıya kaldıkları en zorlu vakalardır. 1980'lere kadar dokunulmaz olarak kabul edilen bu bölgeye günümüzde nöro görüntüleme teknikleri, intraoperatif elektrofizyolojik nöromonitorizasyon yöntemlerinin geliştirilmesi ve mikrocerrahi tecrübenin artması ile başarılı cerrahi girişimler yapılabilmektedir. Ancak gelişen teknolojinin yanı sıra beyinsapının iç-dış morfolojisi, mikrocerrahi anatomisi ve beyinsapına güvenli giriş yollarının bilinmesi, güvenli cerrahi için esas teşkil etmektedir.[43]

KAYNAKLAR

1. Cavalcanti DD, Preul MC, Kalani MY, Spetzler RF. Microsurgical anatomy of safe entry zones to the brainstem: J Neurosurg 2016;124(5):1359-76.
2. Bailey P, Buchanan DN, Bucy PC. Intracranial Tumors of Infancy and Childhood. Chicago: University of Chicago Press, 1939
3. Matson DD, Ingraham FD Neurosurgery of Infancy andChildhood, ed 2. Springfield, IL: Thomas, 1969
4. Lassiter KR, Alexander E, Davis CH, Kelly DL. Surgical treatment of brain stem gliomas: J Neurosurg 1971;34:719-25.
5. Epstein F, McCleary EL. Intrinsic brain-stem tumors of childhood; surgical indications: J Neurosurg 1986;64:11-5.
6. Raimondi AJ: Pediatric Neurosurgery: Theoretical Principles- Art of Surgical Techniques. New York: Springer, 1987
7. Bricolo A, Turazzi S. Surgery for gliomas and other mass lesions of the brainstem: Adv Tech Stand Neurosurg 1995;22:261-341.
8. Kyoshima K, Kobayashi S, Gibo H, Kuroyanagi T. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions; Report of three cases: J Neurosurg 1993;78:987-93.
9. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, et al. Cavernous malformations of the brainstem; experience with 100 patients: J Neurosurg 1999;90:50-8.
10. Párraga RG, Possatti LL, Alves RV, Ribas GC, Türe U, de Oliveira E. Microsurgical anatomy and internal architecture of the brainstem in 3D images; surgical considerations. J Neurosurg 2016;124(5):1377-89.
11. Testut L, Latarjet A: Tratado de Anatomía Humana, ed 9. Barcelona: Editorial Salvat, 1997
12. Dere F. MSS'nin temel yapısal ve fonksiyonel organizasyonu. Nöroanotomi Fonksiyonel Nöroloji atlası ve ders kitabı. 3. Baskı. Adana Nobel tıp kitapevi. 1999, s.148-229.
13. Martinez JAG, de Oliveira E, Tedeschi H, Wen HT, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the brain stem: Op Tech Neurosurg 2000;3:80-6.
14. Naidich TP, Duvernoy HM, Delman BN, Sorensen AG, Kollias SS, Haacke EM. Duvernoy's Atlas of the Human BrainStem and Cerebellum: High-Field MRI, Surface Anatomy,Internal Structure, Vascularization and 3D Sectional Anatomy. New York: Springer-Verlag, 2009, pp 5-245
15. Rhoton AL: Cranial Anatomy and Surgical Approaches. Schaumburg: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 522-26
16. Snell RS: Neuroanatomía Clínica, ed 4. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1999, pp 189-218
17. Machado A: Neuroanatomia Funcional, ed 2. São Paulo: Atheneu, 1993
18. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C: The Human Central Nervous System. Berlin: Springer, 2008, pp 190-245
19. Tanriover N, Ulu MO, Ozlen F, Yilmaz I, Uzan M, Akar Z, et al. Microsurgical Anatomy of the Supra and Infratentorial Area and the Skull Base Part I. Cerebellum and Brain Stem-Surgical Anatomy and Approaches : Türk Nöroşirurji Dergisi. 2008;18(2):65-95.
20. Baehr M: Duus' Topical Diagnosis in neurology: Anatomy, physiology, signs, symptoms. 4th edition Thieme Medical Publishers: 2005
21. Carpenter MB, Sutin J. Human Neuroanatomy. 8 ed Baltimore: Williams & Wilkins, 1983
22. Carpenter MB. Core text of neuroanatomy. 4 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991
23. Crosby E C, Humphrey T, Lauer EW. Correlative anatomy of the nervous system. New York: Macmillian Co., 1962.
24. Duvernoy HM. The human brain. Wien: Springer, 1991.
25. Ludwig E, Klinger J. Atlas cerebri humani. Basel: S, Karger, 1956.
26. Matsushima T, Rhoton AL, Lenkey C. Microsurgery of the fourth ventricle: Part 1. Microsurgical anatomy. Neurosurgery 1982;11:631-67.
27. Pernkoff E. Atlas of topographical and applied human anatomy. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1989.
28. Rhoton AL Jr: The posterior cranial fossa: Microsurgical anatomy and surgical approaches. Neurosurgery 2000;47(1):S1-S297.
29. Seeger W: Microsurgery of the brain. Anatomical and technical principles. Wien: Springer, 1980.
30. Standring S, Ellis H, Collins P, Wigley C, Berkovitz, B. Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice. ed 39 New York, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

31. Williams PL, Warwick R (eds): Gray's Anatomy, ed 3. Philadelphia: Saunders, 1980.
32. Tanriover N, Abe H, Rhoton AL, Kawashima M, Sanus GZ, Akar ZC. Microsurgical anatomy of the superior Petrosal venous complex: new classifications and implications for subtemporal transtentorial and retrosigmoid suprameatal approaches: J Neurosurg 2007;106(6):1041-50.
33. Giliberto G, Lanzino DJ, Diehn FE, Factor D, Flemming KD, Lanzino G. Brainstem cavernous malformations; anatomical, clinical, and surgical considerations: Neurosurg Focus 2010;29(3):E9.
34. Yagmurlu K, Rhoton AL Jr, Tanriover N, Bennett JA. Three-dimensional microsurgical anatomy and the safe entry zones of the brainstem: Neurosurgery 2014;l4:602-20.
35. Martins C, Yasuda A, Campero A, Ulm AJ, Tanriover N, Rhoton AL Microsurgical anatomy of the dural arteries: Neurosurgery 2005;56(2):211-51.
36. Vesalius A. De Humani Corporis Fabrica. Basel. Johannes Oporinus, 1543.
37. de Oliveira E, Rhoton AL, Peace D. Microsurgical anatomy of the region of the foramen magnum: Surg Neurol 1985;24:293-352.
38. Matsushima T, Rhoton AL, de Oliveira E, Peace D. Microsurgical anatomy of the veins of the posterior fossa: J Neurosurg 1983;59:63-105.
39. Matsushima T, Fukui M, Inoue T, Natori Y, Fujii K. Microsurgical and magnetic resonance imaging anatomy of the cerebello-medullary fissure and its application during fourth ventricle surgery: Neurosurgery 1992;30:325-30.
40. Matsushima T, Inoue T, Inamura T, Natori Y, Ikezaki K, Fukui M. Trans cerebello-medullary fissure approach with special reference to methods of dissecting the issure: J Neurosurg 2001;94:257-64.
41. Yaşargil MG. Microneurosurgery: Microsurgical anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain. Vol. 1, Stuttgart: Georg Thieme, 1984.
42. Tanriover N, Ulm AJ, Rhoton AL Jr, Yasuda A. Comparison of the transvermian and telovelar approaches to the fourth ventricle: J Neurosurg 2004;101:484-98.
43. Sindou M. Practical Handbook of Neurosurgery. New York: Springer, 2009, Vol 2, pp 349-72.

97

Medulla Spinalis Fonksiyonel Organizasyonu ve Mikrocerrahi Anatomisi

Gülgün Şengül

Silindir şeklinde devam eden merkezi sinir sistemi dokusu olan omurilik spinal sinirlerin çıktığı bir dizi segmental yapılarla tanımlanır. Vertebral kanal içinde bulunur ve yukarıda foramen magnumun alt kenarına kadar uzanarak bulbus ile devam eder. Alt ucu omurilik genelde koniktir ve conus medullaris olarak tanımlanır ve buradan filum terminale adlı fibröz bir bant başlar. Filum terminale dura içinde yaklaşık 15 cm ilerler ve S2 seviyesinde duradan çıkarak ligamentum coccygeum ile birlikte ilk koksigeal vertebranın dorsal yüzeyinde sonlanır (Fontes vd., 2006). İnsanda filum terminale glial hücrelerden, sinir liflerinden ve omuriliğin merkezi kanal etrafında kalan ependim hücrelerinden, elastisitesini veren longitudinal düzenlenmiş kollagen demetleri ve bir miktar elastik liflerden oluşur (Choi vd.,1992).

Vertebral kolonda omurilik meninges olarak adlandırılan üç zarla çevrelenmiştir. Bunlar; pia mater, arachnoid mater ve dura materdir. Bunlar birbirinden subdural ve subarachnoideal boşluklarla ayrılmıştır. Serebrospinal sıvı arachnoid ve pia mater arasındaki subarachnoid boşluktadır. Epidural boşluk dura ve vertebral kolonun periosteumu arasında bulunur; yağ, lenfatik doku, küçük arterler ve venöz pleksusla doludur. Omuriliğin her bir tarafında pia mater, ligamentum denticulatum olarak isimlendirilen fibröz bir yapı tarafından arachnoid ve dura ile bağlıdır. Omurilik gebeliğin 19. haftasında vertebral kanal boyunca 4. lumbar vertebraya kadar uzanır. Bundan sonra, vertebral kolon hızlı bir şekilde gelişir. Omurilik, tam olarak ikinci lumbar vertebranın alt sınırının hemen karşısında biter ve doğumdan yaklaşık 2 ay sonra erişkin seviyesine erişir (Barson, 1970), ancak son torasik ve üçüncü lumbar vertebralar arasında herhangi bir yerde de sonlanabilir. Sonuç olarak sadece omurilik servikal segmentlerde aynı sayılı vertebralarla hemen hemen aynı seviyededir. Servikal seviyelerin altında spinal sinirler büyük çoğunlukta oblik olarak aşağı doğru intervertebral foraminalarda ilerler. İnsanlarda, C8 segmenti C7 vertebra seviyesiyle, T12 segmenti T9-T10 seviyesiyle ve L5 segmenti T11-T12 vertebra seviyesiyle birliktedir (Ranson ve Clark, 1953).

Omuriliğin ortalama uzunluğu erkeklerde 43-45 cm, kadınlarda 42-43 cm'dir (McCotter RE, 1915). Barson (1970) taze omuriliğin ağırlığını ortalama olarak 28.3 g±3.5 g, olarak ölçmüştür. Genişleme böl-

gelerinin rostrokaudal ve horizontal uzunluğu C6'da 13-14 x 9 mm, L3'te 12 x 8.5 mm ve orta torasik omurilik 10 x 8 mm olarak ölçülmüştür (Truex ve Carpenter, 1969). Rostrocaudal uzunluk üst servikal segmentlerden T1-T2'ye doğru azalır, torasik segmentlerde sabit kalır ve T12'den L3'e kademeli olarak artar (Ko vd., 2004).

İnsanlarda, omuriliğin en geniş bölümleri servikal bölgede bulunur, ardından bunu bel, torakal ve sakral bölümler izler (Barson ve Sands, 1977). İnsanlarda omuriliğin kesit alanı C1'den C6'ya artar ve daha sonra C8'den T2'ye hızla azalır. En uzun omurilik segmenti T7'de bulunur ve bundan sonraki segmentlerde, diğer servikal segmentlerden biraz daha uzun olan C5 haricinde, rostral ve kaudal segmentler kademeli olarak kısalır (Malinska vd., 1972).

Omurilik gri ve beyaz cevheri

Omurilik, dışta beyaz cevher, içte gri cevherden oluşur. Gri cevher nöronal hücre gövdeleri (somata) ve uzantılarını, glial hücreler ve primer afferentlerin merkezi sonlanmalarını içerir. Enine kesitlerde, gri cevher bir kelebek şeklini veya "H" harfini andırır. Gri cevherin merkezinde bulunan canalis centralis bulbusun kaudal yarısından başlayarak, omuriliğin tüm uzunluğu boyunca uzanır.

Beyaz cevher çoğunlukla longitudinal olarak giden aksonlardan ve ayrıca dorsal boynuzun omuriliğin kenarına değdiği bölgenin dışında gri cevheri çevreleyen glial hücrelerden oluşur. Gri cevher boynuzları beyaz cevheri üç kolona (funiculi) böler: dorsal, lateral ve ventral. Beyaz cevherin dorsal kolonu başlıca dorsal kök ganglion hücrelerinin merkezi uzantılarından oluşur, bunlar fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatusları oluşturur. Lateral ve anterior kolonlar çeşitli uzun inen ve çıkan yolları içerir. Çıkan yollar spinotalamik, spinoserebellar ve spinotectal yolları içerir ve inen yollar kortikospinal, vestibulospinal, tektospinal ve retikulospinal yolları içerir. Ayrıca beyaz cevherdeki propriospinal lifler bir omurilik segmenti ile diğeri arasındaki bağlantıyı sağlar.

Gri cevherin dorsal ve ventral kısımları omurilik boyunca kolonları oluşturan arka (cornu dorsalis, dorsal boynuz) ve ön boynuzlar (cornu ventralis, ventral boynuz) olarak adlandırılır. Torasik ve üst lumbar segmentlerde lateral boynuz (cornu lateralis) da bulunur. Dorsal ve ventral boynuzlar dorsolateral ve ventrolateral olarak omurilik byunca yerleşirler. Canalis centralisi çevreleyen ve iki kısma ayıran bölge ara gri cevher olarak adlandırılır ve dorsal ve ventral gri kommissürlerden oluşur. Torasik omurilik ve üst lumbar segmentlerde, küçük bir lateral boynuz da bulunur ve preganglionik sempatik nöronları içerir. Üst sakral segmentler, preganglionik parasempatik nöronların bulunduğu bir sakral parasempatik nucleus içerir. Arka boynuz nöronları dorsal kök ganglion nöronlarının merkezi uzantıları yoluyla primer afferentlerini iletir. Arka boynuz ucu, omuriliğin dış yüzeyinden, gri maddede sonlanmadan önce kısa mesaflere inen ve çıkan primer afferentler olan, ince bir dorsolateral yol (Lissauerin yolu) tarafından ayrılır. Ventral boynuz üç grup efferent nöron grubu içerir ve bunların aksonları ventral sinir köklerinden omuriliği terk eder: somatik efferent nöronlar büyük hücre gövdelidir ve Nissl tanecikleri (alfa motor nöronlar) içerir, küçük motor nöronlar kas iğciklerinin intrafusal lifleri (gamma motor nöronlar) ve internöronlar.

Gri cevher ve beyaz oranı düzenlemesi omurilik bölgeleri arasında çeşitlilik gösterir. Servikal omurilik segmentleri oval şekillidir ve inen ve çıkan yolların tamamını içermesi nedeniyle büyük bir oranda beyaz cevher ile birlikte en geniş omurilik segmentleridir. Transvers çapı tüm servikal segmentlerde anteroposterior çapı aşar. Üst servikal segmentlerde, arka boynuz genişlemiştir ve ön boynuz görece küçüktür. Servikal omuriliğin dorsal kolonu medialde fasciculus gracilis ve lateralde fasciculus cuneatusdan oluşur.

Torasik segmentler daha küçük beyaz ve gri cevher içerdiği için servikal segmentlerden daha küçüktür. Omurilik transvers kesitlerde yuvarlaktır ve beyaz cevher üstten alt segmentlere gidildikçe azalır. Üst segmentlerde (T1'den T6'ya), fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus dorsal funiculusta bulunur oysaki daha kaudal seviyelerde sadece fasciculus gracilis bulunur. Ön ve arka boynuzlar küçüktür ve brankial pleksus ile ilişkili olan T1 dışında koniktir. Üst torasik segmentlerde ön boynuz sadece aksiyal kaslara giden motor nöronları içerir, abdominal kas motor nöronları da aşağı segment-

lerde bulunur; bu aşağı torasik segmentlerdeki ön boynuzu üst segmentlerden daha geniş yapar. İntermediolateral kolon lateral funiculusa lateral boynuz (cornu lateralis) olarak adlandırılan bir çıkıntı oluşturur. Büyük nöronların yuvarlak bir nucleusu, dorsal nucleus (Clarke nucleusu) torasik omurilik boyunca arka boynuzun tabanında bulunur.

Lumbar omurilik segmentleri de transvers kesitlerde yuvarlak olarak görülür. Üst lumbar omurilik segmentleri aşağı torasik segmentlerin şekline benzer, dorsal nucleusu da içerir. Dorsal ve ventral boynuzlar L3'ten L5'e genişler ve ventral boynuz lateral olarak çıkıntı yapar. Gri cevher lumbar omurilikte beyaz maddeden daha geniştir; dorsal funiculus üst segmentlerdeki kadar geniş değildir ve sadece fasciculus gracilisi içerir.

Sakral segmentlerde omurilik görece daha küçüktür ve yüksek gri-beyaz madde oranıyla yuvarlaktır. Ön ve arka boynuzlar geniş ve kalındır, dorsalden canalis centralise doğru kısa kalın bir gri kommissür bulunur. Yüzeyel arka boynuz burada iyi gelişmiştir. Koksigeal segmentler daha küçüktür, gri maddece boldur; ön boynuz kaudale gidildikçe küçülür.

Omurilik gri cevheri brankial ve lumbosakral pleksusların köken aldığı bölgelerde oldukça genişlemiştir. Bu ekstremite genişlemeleri servikal (intumescentia cervicalis) ve lumbar (lumbosakral, intumescentia lumbalis) genişlemeler olarak adlandırılır. Gri cevher genişleme bölgelerinde çıkıntılar ile daha geniştir. Intumescentia cervicalis C4'ten T1 vertebra seviyelerine karşılık gelen C4'ten T1 omurilik segmentlerinde yer alır. Intumescentia lumbalis L2'den S2'ye omurilik segmentlerinden oluşur ve T9-T12 vertebral seviyelerine karşılık gelir.

Beyaz cevher servikal seviyelerde daha büyüktür ve aşağı seviyelerde gidildikçe azalır, çünkü inen yollar indikçe liflerini kaybeder ve çıkan yolların lifleri çıktıkça çoğalır. Beyaz cevher intumescentia cervicalisde artar (Kameyama vd., 1996). Orta ve aşağı torasik segmentler boyunca sabit kalır, fakat sonrasında T12'den L4'e tekrar artar ve S1'e hızlıca azalır (Kameyama vd., 1996).

Intumescentia cervicalis omuriliğin transvers çapının artması nedeniyle olur (Fountas vd., 1998); kesit alanı C4'te 122 mm^2, C2'de 110 mm^2 ve C7'de 85 mm^2'dir (Sherman vd., 1990). Servikal genişlemenin insan kadavralarında sagittal çapı 7.5 mm'dir ve transvers çapı 13 mm'dir (Ko vd., 2004) ve intumescentia lumbalis bölgesinin kesit alanı yaklaşık 50 mm^2'dir, sagittal çapı yaklaşık 7 mm ve transvers çapı 9 mm'dir (Ko vd., 2004).

Transvers kesitlerde bir fissura mediana anterior ve bir sulcus medianus posterior omuriliği iki yarıma böler. Fissura mediana anteriorun servikal omurilikte ortalama derinliği 3 mm'dir (Fountas vd., 1998). Dorsal ve ventral köklerin çıktığı sulcus dorsolateralis ve sulcus ventrolateralisler de transvers kesitlerde bulunur.

İnsan omuriliği 31 segmentten (8 servical, 12 torasik, 5 lumbar, 5 sakral ve 1 koksigeal segment) oluşur ve bunlardan çıkan 31 çift spinal sinir bulunur. Ventral ve dorsal köklerin birleşmesiyle oluşan 31 çift spinal sinir bu segmentlerden çıkar ve vertebral kolonu intervertebral foraminalardan terk eder. Conus medullarisin aşağısına uzanan spinal sinirler at kuyruğuna benzerliği nedeniyle cauda equina adında bir sinir demeti oluştururlar. Omuriliğin torasik, lumbar ve sakral segmentlerinden köken alan spinal sinirler canalis vertebralisden aynı sayılı vertebraların altından çıkar. Servikal omurilikte C1-C7 sinirleri aynı sayılı vertebraların yukarısından çıkar ve C8 siniri C7 ile T1 arasından çıkar. Sıklıkla C1'de dorsal kök bulunmaz.

Her bir dorsal kök omuriliğin dorsolateral sulcusuna-dorsal kök giriş zonu (DREZ)- bir hat halinde düzenlenmiş bir seri kökçük (fila radicularia) tarafından bağlanmıştır. İnsanlarda, 31 çift dorsal kök bulunur; C1 spinal sinirinin dorsal kökü çok küçüktür ve nadiren yoktur. Dorsal kökler daha kalın ve daha çok lif nedeniyle ventral köklerden büyüktür. İnsanlarda servikal bölgelerde dorsal kökçüklerin ortalama sayısı C3-T1 arasında 6.7-8.7 aralığında ve DREZ uzunluğu C7'de 10.7 mm'den C4'te 12.7 mm'ye çeşitlilik gösterir (Alleyne vd., 1998).

İnsanlarda 6-8 dorsal ve ventral kökçük (fila radicularia) bulunur. Dorsal kökler deriden, subkutanöz ve derin dokulardan ve organlardan gelen afferent ve az sayıda efferent liflerden oluşur. Ventral kök lifleri somatik efferent (motor) lifler ve otonomik preganglionik lifler içerir ve kalın α ve orta büyüklükte γ motor aksonlarından oluşur. Bunlar omuriliğin sulcus ventrolateralisinden eliptik bir alan olan ve anterior kök çıkış zonu (AREZ) olarak adlandırılan bölgeden doğar.

RexedI-IX'ları

Omurilik gri maddesi nöronal hücre gövdeleri, dendritler, aksonlar ve glial hücrelerden oluşur. Nöronlar çoğunlukla multipolardır ve çeşitli büyüklüktedirler. Herhangi bir spinal seviyede (transvers kesitlerde görüldüğü üzere) spinal gri cevher 10 laminadan oluşur, bunlar nöronal büyüklük, şekil, sitolojik özellikler ve yoğunluk göz önüne alınarak belirlenmiştir. Bu tanımlama İsveç'li nöroanatomist Bror Rexed (Rexed, 1952; 1954) tarafından yapılmıştır ve sonraki çalışmalarda bu laminaların projeksiyonları ve fonksiyonları gibi karakteristik yapıları göz önüne alındığında yaygın olarak kabul görmüştür. İlk dokuz lamina dorsal ve ventral olarak düzenlenmiştir (lamina I-IX), X. lamina ise canalis centraliisi çevreleyen hücrelerin oluşturduğu halka şeklinde bir alandır.

Lamina I, daha önce nucleus marginalis ya da posteromarginal nucleus olarak bilinen ince bir tabakadır, dorsal boynuzun ucunu örter ve kenarları etrafında kıvrılır. Miyelinli aksonlardan oluşan demetler bu tabakaya girerek retiküler bir görünüm verir ve bazen de onunla üstteki gri cevher arasındaki sınırı kaplar. Lamina I, şekil ve büyüklük bakımından farklı nöronlarla, birlikte düşük nöronal yoğunluğa ve retinüler bir görünüm kazandıran miyelinli sinir liflerinin gevşek şekilde paketlenmiş nöropiline sahiptir. Waldeyer'in marginal hücreleri olarak da bilinen paralel yerleşimli büyük fusiform nöronlar belirgindir, ancak az sayıda bulunur. Az sitoplazmalı küçük ve orta boy fusiform nöronlar yaygındır ve insan omuriliği lamina I'de bir miktar küçük multipolar nöron da bulunur (Schoenen ve Faull, 2004).

Lamina I ve II yüzeysel arka boynuzu oluşturur. Bu, vücut boyunca bulunan eklemlerden, deri ve iç organ kaslarından birincil sinyal getiren (afferent) Aδ- ve C liflerinin sonlanma bölgesidir (Christensen ve Perl, 1970; Hoheisel vd., 1989). Ağrı yüzeysel dorsal boynuzun supraspinal projeksiyon nöronları vasıtasıyla alınır, modüle edilir ve üst beyin merkezlerine iletilir. Primer afferentler, lamina I'de sonlanacak şekilde dorsal köklerden geçerek ağrı ve sıcaklık hakkında bilgi taşırlar.

Lamina II

Omuriliğin ikinci tabakası, Rolando (1824) tarafından ilk kez miyelinli liflerin eksikliği nedeniyle yarı saydam görünümünden dolayı "substantia gelatinosa" olarak adlandırılan lamina II'dir. Tepede bükülüp transvers kesimlerde lamina I'in şeklini izleyerek geniş bir bant oluşturur. Lamina II'deki nöronal yoğunluk Nissl boyalı kesitlerde koyu renk bir görünüm verir. Lamina II, dış bölge (IIo) ve iç bölge (IIi) olarak ikiye ayrılabilir (Molander vd., 1984; 1989; Rexed, 1954). Dış bölge lamina II'nin yaklaşık olarak çeyreğini oluşturur ve iç bölgedekilere göre daha küçük ve daha yoğun kümelenmiş hücrelerden oluşur (Schoenen ve Faull, 2004).

İnsanlarda lamina II'de adacık, filamentli, tüylü ve yıldız hücreleri olmak üzere dört nöron sınıfı tanımlamıştır. Fonksiyonel olarak, iki tür lamina II nöron vardır: projeksiyon nöronları (Golgi tip I nöronları) ve lokal internöronlar (Golgi tip II nöronları). Aksonlar ya dorsolateral fasikülün içine girer ya da bitişik lateral funikülün içine girer ve bazıları da kontrolör lamina II'ye geçen komissural liflerdir. Bununla birlikte, lamina II nöronlarının çoğunluğu lokal bağlantıları oluşturur ve aksonları lamina II içinde sonlanır.

Lamina II, Aδ ve C liflerinin başlıca sonlanma bölgesidir. Segmental ve suprasegmental etkilerin birleştirilmesinin yapıldığı yerdir ve ağrı iletiminin düzenlemesinde büyük role sahiptir. Nöronlar çevre laminalardaki çıkan projeksiyon nöronlarının çıkışının düzenlenmesinde ve primer afferent liflerin girdilerinin birleştirimesiyle de ilişkilendirilmektedir (Millan, 1999).

Lamina III

Lamina III, dorsal boynuz boyunca geniş bir bant oluşturur. İlk iki tabakadan daha kalındır ve lateralde lamina II medialde beyaz cevher lamina III'ü sınırlamaktadır. Lamina III, uzunlamasına bir düzen oluşturan küçük ve orta boy myelin liflerin varlığı ile lamina II'den ayırt edilir. Buradaki nöronlar lamina II'ninkinden daha büyük ve yoğun olarak kümelenmiştir. Nöronlar morfolojik olarak heterojen bir yapıda olup yuvarlak, hafifçe uzamış veya iğ şeklindedir ve hafifçe boyalı çekirdek, çok düşük mitarda sitoplazma ve az miktarda Nissl maddesi içerir.

Hayvan çalışmaları lamina III içindeki projeksiyon nöronlarının gelen duyusal bilgiyi spinoservikal (Brown, 1977) yola veya post-sinaptik dorsal kolon yoluna (Brown, 1977; Brown ve Fyffe, 1981) iletiğini göstermiştir. Ayrıca burada spinotalamik, spinohipotalamik, spinoparabrakial ve spinoretiküler projeksiyonlar da tanımlanmıştır(Giesler vd., 1978; Giesler vd., 1979; Kayalioglu vd., 1999; Kevetter ve Willis, 1983; Todd vd., 2000).

Lamina IV

Eskiden nucleus propriusun tabanı veya dorsal boynuzun başı olarak da bilinen lamina IV, lamina III'ün yaklaşık iki katı kalınlıkta olup dorsal boynuz boyunca düz bir şekilde uzanır. Thorasik ve üst lumbar seviyelerde medial kısmında dorsal nucleus ve C1-C6 segmentlerinde internal basilar nucleus bulunur. Nöronların daha düşük oğunlukta bulunması ve büyük hücrelerin varlığı lamina IV'ü ilk üç laminadan ayırır (Schoenen ve Faull, 2004). Lamina V'den de farklıdır, çünkü lamina V'in nöronları lamina IV'ünkinden daha heterojendir ve lamina V'in lateral bölgelerinde pek çok uzunlamasına yönlendirilmiş miyelinli akson bulunmaktadır.

Lamina IV, orta ila büyük boyutlu, yuvarlak, üçgen veya çok kutuplu şekildeki nöronlardan oluşur. Perikaryonun en büyük çapı 25 ila 75 μm arasındadır. Dendritler lateral, dorsal ve medialde uzanır; başlıca dorsal dendritler, bir anten gibi görünür ve 1000 μm'yi aşan mesafelere kraniokaudal) olarak uzanır. Lamina IV'ün afferent ve efferent projeksiyonları lamina III ile benzerdir. Postsinaptik dorsal kolon yolu (Bennett vd., 1983) ve spinoservikal yol (Willis ve Coggeshall, 1991) nöronları lamina IV'de bulunur. Spinoserebellar (Edgley ve Gallimore, 1988), spinohipotalamik, spinomesensefalik ve spinotalamik (Kayalioglu vd., 1999) nöronlar ve nukleus accumbens ve septal nucleus (Kayalioglu vd., 1996), lateral parabrakial bölge ve retiküler nucleuslara (Todd vd., 2000) projeksiyon yapan nöronlar deney hayvanlarında gösterilmiştir.

Lamina IV nöron hafif mekanik uyaranlara tepki verir (Cervero vd., 1988). Bazıları geniş dinamik aralıklı nosiseptif nöronlardır (De Koninck vd., 1992). Yüzey laminalara ulaşan dendritlere sahip anten tipi hücreler nosiseptif afferentlerle iletişime girerler ve aynı zamanda lamina II internöronları tarafından modüle edilirler.

Lamina V

Dorsal boynuzun boynu olarak da adlandırılan lamina V, dorsal boynuzun en dar yeri boyunca kalın bir bant olarak uzanır. İnsanda lamina V homojen, yoğun bir medial bölgeye ve ağsı bir lateral bölge lif demetlerine sahiptir. Lamina V'in medial kısmı orta büyüklükte fusiform veya üçgen nöronlar içerir; lateral kısımda orta büyüklükte multipolar nöronlar bulunur. Lamina V'in lateral sınırı belirgin değildir ve dorsolateral funiculusdan kolaylıkla ayırt edilemez. Lamina V daha heterojen hücrelerle hücre mimarisi bakımından olarak lamina 4'en ayrılır. Lamina VI da küçük, kümelenmiş, kompakt hücreli bir orta kısımdan ve nispeten daha büyük hücrelerden oluşan bir lateral kısımdan oluşur; ancak bunlar lamina V ile karşılaştırıldığında daha düzenlidir. Lamina V nöronlarının dendritleri ağırlıklı olarak dorsoventral olarak uzanır ve dorsal ve ventral uzantılar simetrik olma eğilimindedir. Lamina V birden fazla girdi alabilen geniş dinamik çeşitlilikte nöronlar ile karakterizedir (Ritz ve Greenspan, 1985; Willis ve Coggeshall, 1991).

Somatik nosiseptif ve mekanoreseptif liflere ek olarak, visseral C lifleri de lamina V'de sonlanır ve lamina V'in yanı sıra lamina I'in de somatik ve visseral girdilerin birleşme noktası olduğu öne sürülmektedir (Willis ve Coggeshall, 1991).

Lamina VI

Lamina VI yalnızca servikal ve lumbosakral genişlemelerde bulunur ve yaklaşık olarak dorsal boynuzun tabanına karşılık gelir. Daha kalın laminalar olan V ve VII arasında ince bir katman oluşturur; bu laminalarla sınırları genellikle belirsizdir. İnsanlarda daha az belirgin olmasına rağmen, lamina VI da lamina V gibi medial ve lateral kısımlara ayrılabilir. Medialde, genellikle uzayan, iğsi veya üçgen şeklinde küçük ve orta boy hücreler bulunurken, lateralde nöronlar geniş ve multipolardır. Medial kısım laminanın yaklaşık üçte birini kapladığı ve hücrelerin koyu renkte boyandığı ve sıkı bir şekilde kümelenmiş olduğu saptanmıştır. Lateralde ise hücreler daha büyük ve daha az sayıdadır.

Lamina VI hücrelerinin çoğunluğu ya propriospinal nöronlar ya da kısa lokal projeksiyon yapan aksonlarla internöronlar olup çoğu ventral boynuz motonöronlarına bağlanır. Lamina V nöronları, omuriliğin yüzeyel tabakalarına projekte eden dendritlerden kutanöz ve nosiseptif uyaranları ve nucvleus ruber nöronlarından inen uyaranları alırlar (Brown, 1974; Waldron ve Gwyn, 1969).

Lamina VII

Lamina VII, lamina V ve VI'ya ventral olarak yerleşmiş büyük bir heterojen bölgeyi kaplar. Sınırları farklı seviyelerde değişmekle birlikte, orta bölgenin büyük bölümünü oluşturur ve ventral boynuza doğru uzanır. Servikal ve lumbosakral genişlemelerde, lamina VII ventral boynuza uzanırken, torasik segmentlerde ventral boynuzun orta bölgesinde ve tabanında bulunur. T1'den L2 veya L3'e kadar olan segmnetlerde, lamina VII lateral boynuzu da kapsar. Lamina VII interneronları, central cervical nucleus, nucleus dorsalis ve nucleus intermediomedialisi ve sakral parasempatik nucleusu içerir.

Lamina VII nöronları çoğunlukla orta boy nöronlardır ve fuziform, çok kutuplu ve üçgen şeklindedir. Nöronlar lamina boyunca eşit olarak dağılmışlardır ve bu laminaya homojen bir görünüm verir. Lamina VII nöronları, bütün gri cevher boyunca uzanabilen, eas olarak mediolateral düzlemde yayılan çok sayıda dendrite sahiptir. Motornöronların dorsolateral kolonuna bitişik lamina VII nöronları, transvers düzlemde eğik olarak yönlendirilmiş bipolar bir dendritik ağaca sahiptir. Lamina VII'nin geniş merkezi bölümündeki hücreler uzun, seyrek ventral dendritlere sahiptir; Bunlar, lamina IX'un motor nöron gruplarına bağlanan Renshaw internöron hücreleridir (Schoenen ve Faull, 2004). Lamina VII nöronlarının çoğunluğu motor nöron gruplarına projekte olan premotor internöronlardır. İnen motor yolakları bu interneuronlar vasıtasıyla motoneuronları kontrol eder.

Lamina VIII

Insan omuriliğinde, lamina 8 ventral boynuzun tüm tabanı boyunca uzanır. Küçükten orta büyüklüğe ve üçgen ile çok kutuplu arası değişen boyut ve şekillerde nöronlar içerir. Lamina VIII'in heterojenliği onu daha homojen olan lamina VII'den ayırır (Schoenen ve Faull, 2004). Çoğu hücre büyük, üçgen veya çok kutuptur ve motoneuronlarla hemen hemen aynıdır, ancak daha ince Nissl granülleri vardır.

Lamina VIII nöronlarının çoğunluğu propriospinal interneuronlardır. Bunlar motor aktivitenin koordinasyonunda rol oynarlar (Krutk ve Mrowczynski, 2004). Bazı nöronların aksonları, gri cevhere hemen komşu beyaz cevherde (propriospinal lifler olarak adlandırılır) iner veya çıkar.

Lamina IX

Lamina IX gerçek bir lamina değil, lamina VII ve VIII içine gömülü motor nöron gruplarıdır. Bunlar çapı 30 ila 70 μm olan ve büyük vezikül çekirdeğine, çok sayıda dendrite ve büyük aksonlara sahip olan multipolar nöronlardır ve aksonları ventral kökleri oluştururlar. Sitoplazmalarında çok sayıdaki iri Nissl cisimcikleri, nöronlara Nissl boyamasında koyu bir görünüm verir Lamina IX'daki en büyük nöronlar, çizgili kasların ekstensif liflerini sağlayan α-motor nöronlardır. Ayrıca kas iğciklerindeki intrafusal lifleri innerve eden küçük γ-motor nöronlar, hem ekstrafusal hem de intrafusal kas liflerini in-

nerve eden β-motor nöronlar ve internöronlar da bulunur. Lamina IX motor nöron kolonları genellikle birkaç komşu omurilik segmenti üzerinde dağıtılan motor havuzlara ayrılmıştır ve her motor havuzu ayrı bir kası innerve etmektedir. Bunlar somatotopik olarak düzenlenmiştir, fleksör kasları innerve eden motor nöronlar ön boynuzda daha dorsalde, ekstensör kasları innerve eden sinirler daha ventral olarak bulunur. Ekstremite seviyelerinde, lateral motor nöron grupları dorsal ekstremite kaslarını, medial motor nöron grupları ventral ekstremite kaslarını innerve eder. Ayrıca, aksiyal kasları besleyen motor nöronlar ekstremite kaslarının medialinde bulunur.

Hayvan çalışmaları, lamina IX nöronlarının lateral gruplarının serebellum üzerine projekte olduğunu göstermiştir. (Matsushita, 1999; Rivero-Melian ve Grant, 1990). Bu laminaya inen projeksiyonlar serebral korteks ve beyin sapından gelmektedir. Ventral boynuzun medialinde bulunan nöronlar vestibulospinal ve retikülospinal sistemlerden afferentler alırken, ventral boynuzun lateralindeki nöronlar kortikospinal ve rubrospinal yolaklardan afferent alırlar (Siegel ve Sapru, 2006).

Lamina X

Lamina X omuriliğin canalis centralis etrafındak bölümüdür. olarak da bilinir. Küçük-orta boyutlu multipolar nöronlar, triangular (üçgensi) ve iğ şekilli (fusiform) nöronlardan oluşur. Neuropil yoğun içerikli bir yapıya sahiptir, fakat nöronal yoğunluk düşüktür. Nucleus lntermediomedialis buraya komşudur ve bazı kısımlar kısmen lamina X'da gömülüdür.

Lamina Xnöronları somatik ve viseral afferentleri Aδ ve C lifleriyle iletir. Nosiseptif iletim ve visseral nosisepsiyonu içeren visserosepsiyonda görev alırlar (Heise ve Kayalioglu, 2009). Hayvan çalışmaları lateral parabrakial nukleus, nucleus tractus solitarius ve amigdala (Menetrey ve Basbaum, 1987b), medullar ve pontine retiküler formasyon (Nahinet vd., 1983), periaqueduktal gri cevher, thalamus ve hypothalamus (Kayalioglu vd., 1999) gibi supraspinal bölgelere lamina X'dan doğrudan projeksiyonlar olduğunu göstermektedir. Lamina X nöronlarının aksonları funiculus dorsalis içinde postsinaptik dorsal kolon yolunu oluşturmak üzere ilerler ve nucleus gracilis ve cuneatusda sonlanır. Çıkan propriospinal aksonlar da tüm spinal seviyelerde lamina X'a projekte olurlar (Matsushita, 1998). Lamina X'a beyin sapından çıkan bir projeksiyon da bulunur, çıkan nosiseptif iletimin inhibisyonunda görev alır (Holstege ve Kuypers, 1987).

KAYNAKLAR

1. Alleyne C.H., Jr., Cawley C.M., Barrow D.L., Bonner G.D. Microsurgical anatomy of the dorsal cervical nerve roots and the cervical dorsal root ganglion/ventral root complexes. Surg Neurol 1998;50:213-218.
2. Barson A.J. The vertebral level of termination of the spinal cord during normal and abnormal development. J Anat 1970;106:489-497.
3. Barson A.J., Sands J. Regional and segmental characteristics of the human adult spinal cord. J Anat 1977;123:797-803.
4. Bennett G.J., Seltzer Z., Lu G.W., Nishikawa N., Dubner R. The cells of origin of the dorsal column postsynaptic projection in the lumbosacral enlargements of cats and monkeys. Somatosens Res 1983;1:131-149.
5. Brown A.G. Cutaneous axons and sensory neurones in the spinal cord. Br Med Bull 1977;33:109-112.
6. Brown A.G., Fyffe R.E. Direct observations on the contacts made between Ia afferent fibres and alpha-motoneurones in the cat's lumbosacral spinal cord. J Physiol 1981;313:121-140.
7. Brown L.T. Rubrospinal projections in the rat. J Comp Neurol 1974;154:169-187.
8. Cervero F., Handwerker H.O., Laird J.M. Prolonged noxious mechanical stimulation of the rat's tail: responses and encoding properties of dorsal horn neurones. J Physiol 1988;404:419-436.
9. Choi B.H., Kim R.C., Suzuki M., Choe W. The ventriculus terminalis and filum terminale of the human spinal cord. Hum Pathol 1992;23:916-920.
10. Christensen B.N., Perl E.R. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. J Neurophysiol 1970;33:293-307.
11. De Koninck Y., Ribeiro-da-Silva A., Henry J.L., Cuello A.C. Spinal neurons exhibiting a specific nociceptive response receive abundant substance P-containing synaptic contacts. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:5073-5077.

12. Edgley S.A., Gallimore C.M. The morphology and projections of dorsal horn spinocerebellar tract neurones in the cat. J Physiol 1988;397:99-111.
13. Fontes R.B., Saad F., Soares M.S., de Oliveira F., Pinto F.C., Liberti E.A. Ultrastructural study of the filum terminale and its elastic fibers. Neurosurgery 2006;58:978-984; discussion 978-984.
14. Fountas K.N., Kapsalaki E.Z., Jackson J., Vogel R.L., Robinson J.S., Jr. Cervical spinal cord--smaller than considered? Spine (Phila Pa 1976) 1998;23:1513-1516.
15. Giesler G.J., Jr., Cannon J.T., Urca G., Liebeskind J.C. Long ascending projections from substantia gelatinosa Rolandi and the subjacent dorsal horn in the rat. Science 1978;202:984-986.
16. Giesler G.J., Jr., Menetrey D., Basbaum A.I. Differential origins of spinothalamic tract projections to medial and lateral thalamus in the rat. J Comp Neurol 1979;184:107-126.
17. Hoheisel U., Lehmann-Willenbrock E., Mense S. Termination patterns of identified group II and III afferent fibres from deep tissues in the spinal cord of the cat. Neuroscience 1989;28:495-507.
18. Heise C, and Kayalioglu G: Spinal cord transmitter substances. InWatson C, Paxinos G, Kayalioglu G, editors: ''The spinal cord. A Christopher and Dana Reeve foundation text and atlas'', 191-198, 2009.
19. Holstege G. Some anatomical observations on the projections from the hypothalamus to brainstem and spinal cord: an HRP and autoradiographic tracing study in the cat. J Comp Neurol 1987;260:98-126.
20. Kameyama T., Hashizume Y., Sobue G. Morphologic features of the normal human cadaveric spinal cord. Spine (Phila Pa 1976) 1996;21:1285-1290.
21. Kayalioglu G., Robertson B., Kristensson K., Grant G. Nitric oxide synthase and interferon-gamma receptor immunoreactivities in relation to ascending spinal pathways to thalamus, hypothalamus, and the periaqueductal grey in the rat. Somatosens Mot Res 1999;16:280-290.
22. Kevetter G.A., Willis W.D. Collaterals of spinothalamic cells in the rat. J Comp Neurol 1983;215:453-464.
23. Ko H.Y., Park J.H., Shin Y.B., Baek S.Y. Gross quantitative measurements of spinal cord segments in human. Spinal Cord 2004;42:35-40.
24. Krutki P., Mrowczynski W. Convergence of forelimb afferent actions on C7-Th1 propriospinal neurones bilaterally projecting to sacral segments of the cat spinal cord. Arch Ital Biol 2004;142:47-58.
25. LaMotte CC, Kapadia SE, Shapiro CM: Central projections of the sciatic, saphenous, median, and ulnar nerves of the rat demonstrated by transganglionic transport of choleragenoid-HRP (B-HRP) and wheat germ agglutinin-HRP (WGA-HRP), J Comp
26. Neurol 311:546-562, 1991.
27. Malinska J., Kapoun S., Malinsky J. Topography of the spinal cord in the East Central Euorpean hedgehog (Erinaceus roumanicus centroeuropaeus). Folia Morphol (Praha) 1972;20:182-184.
28. Matsushita M. Ascending propriospinal afferents to area X (substantia grisea centralis) of the spinal cord in the rat. Exp Brain Res 1998;119:356-366.
29. Matsushita M. Projections from the upper lumbar cord to the cerebellar nuclei in the rat, studied by anterograde axonal tracing. J Comp Neurol 1999;412:633-648.
30. McCotter RE: Regarding the length and extent of the human medulla spinalis, Anat Rec 10:559-564, 1915.
31. Menetrey D., Basbaum A.I. Spinal and trigeminal projections to the nucleus of the solitary tract: a possible substrate for somatovisceral and viscerovisceral reflex activation. J Comp Neurol 1987b;255:439-450.
32. Millan M.J. The induction of pain: an integrative review. Prog Neurobiol 1999;57:1-164.
33. Molander C., Xu Q., Grant G. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat. I. The lower thoracic and lumbosacral cord. J Comp Neurol 1984;230:133-141.
34. Molander C, Xu Q, Rivero-Melian C, Grant G: Cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat: II. The cervical and upper thoracic cord, J Comp Neurol 289:375-385, 1989.
35. Ranson SW, Clarke SL: The anatomy of the nervous system, ed 9, Philadelphia, 1953, Saunders.
36. Nahin RL, Madsen AM, Giesler GJ Jr: Anatomical and physiological studies of the gray matter surrounding the spinal cord central canal, J Comp Neurol 220:321-335, 1983.
37. Rexed B: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat, J Comp Neurol 96:414-495, 1952.
38. Rexed B: A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat, J Comp Neurol 100:297-379, 1954.
39. Ritz L.A., Greenspan J.D. Morphological features of lamina V neurons receiving nociceptive input in cat sacrocaudal spinal cord. J Comp Neurol 1985;238:440-452.
40. Rivero-Melian C., Grant G. Lumbar dorsal root projections to spinocerebellar cell groups in the rat spinal cord: a double labeling study. Exp Brain Res 1990;81:85-94.
41. Schoenen J, Faull RLM: Spinal cord: cyto- and chemoarchitecture. In Paxinos G, editor: The human nervous system, ed 2, San Diego, 2004, Elsevier Academic Press.
42. Schoenen J, Faull RLM: Spinal cord: cyto- and chemoarchitecture. In Paxinos G, editor: The human nervous system, ed 2, San Diego, 2004, Elsevier Academic Press.
43. Sherman J.L., Nassaux P.Y., Citrin C.M. Measurements of the normal cervical spinal cord on MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 1990;11:369-372.
44. Siegel A, Sapru HN: Essential neuroscience, Baltimore, 2006, Lippincott Williams and Wilkins.
45. Truex RC, Carpenter MB: Human neuroanatomy, ed 6, Baltimore, 1969,
46. Williams and Wilkins.
47. Waldron H.A., Gwyn D.G. Descending nerve tracts in the spinal cord of the rat. I. Fibers from the midbrain. J Comp Neurol 1969;137:143-153.
48. Willis WD Jr, Coggeshall RE: Sensory Mechanisms of the Spinal Cord, 3rd ed, New York, 2004, Kluwer Academic/Plenum Publishers.

98

Bilinç: Tanımı, Anatomisi ve Bozuklukları

Mustafa Seçkin

"Aslında, insan zihninin "farkında" olduğu sadece kendi bedeni değildir. Zihin, aynı zamanda, kendisinin de farkındadır. İnsan bir şeyi bilir (yani bedenine yaptığı etkiyi bilir), ama aynı zamanda, bildiğini de bilir, bildiğini-bildiğini de bilir".[1]

1. Bilinç: Tanımı, anatomisi ve bozuklukları

1.1. Bilincin tanımı: Fenomenoloji ve nörobilim çerçevesinde bilinci anlamak

İnsan beyninin fonksiyonel nöroanatomisinin incelenmesinde karşılaşılan en büyük zorluklardan birisi, belirli bir bilişsel fonksiyon ile beynin belirli bir bölgesinin aktivitesinin ilişkilendirilmesi ile sonuçlanan aşırı indirgemeci yaklaşımın aşılmaya çalışılması sırasında ortaya çıkar. Bu gerçek göz ardı edilerek yapılan lokalizasyon çalışmaları, beyni uzunca bir süre yanlış yorumlamamıza yol açmakla kalmayıp, hasarlanmasına rağmen belirgin klinik bulguya neden olmayan nöral alanların beynin "sessiz bölgeleri" olarak tanımlanması ile sonuçlanmıştır.[2] Ancak, zaman içerisinde bu "sessiz" alanların dahi insan davranışı ve karar verme mekanizmaları üzerindeki etkilerinin gösterilmesi sayesinde, beynin bazı bölgelerinin hasarının rutin nörolojik muayenelerle saptanamayan sonuçlar doğurabileceği anlaşılmıştır.[3] Oysaki, farklı bilişsel yetilerimizi oluşturan birbirinden farklı nöral alanlar, bu fonksiyonlardan genellikle tek başına sorumlu olmayıp o fonksiyonların oluşması için "gerekli" olan ve daha büyük bir bölgesel ağ (network) içerisinde belli bir fonksiyona katkıda bulunan yapılardan biri olarak görev alırlar.[4] Aynı yapı bir başka nöral ağın sinyal yolakları ile de kesişerek farklı bir fonksiyonel şebekenin oluşmasına katkıda bulunabilir. Örneğin, sol inferior frontal girus (IFG) dil şebekesinin önemli bir parçası iken uygunsuz yanıtın inhibisyonu sırasında yürütücü işlev şebekesinin bir parçası olarak da görev alır.[5-7] Dolayısıyla, belli bir fonksiyon için çok önemli olan bir nöroanatomik yapı, başka bir fonksiyonel şebeke içerisinde de farklı bir işlevi yerine getirebilir.[4]

Duysal girdinin bilinç düzeyine ulaşma sürecinde gelinen en yüksek sinaptik seviyede transmodal alanlar yer alır. Bu alanlar aferent ve eferent bağlantıları ile unimodal ve diğer transmodal alanlar arasındaki bağlantısallığın kavşak noktalarını oluşturur. Bu kavşak noktaları, Mesulam'ın birer "epicentre" olarak da tanımladığı "konverjans-diverjans" alanları olarak görev yapar.[8,9] İnsan beyninde anatomik olarak en az beş farklı kortikal ağ bulunur. Bunlara ait transmodal alanların spesifik olarak etkilenmesi uzaysal dikkat, dil, bellek/emosyon, obje/yüz tanıma ya da yürütücü işlev bozukluğu gibi farklı klinik bulgularla seyreden kognitif bozukluklara neden olur.[9] Multimodal görüntüleme çalışma-

larında farklı demans sendromlarının (örn: Alzheimer tipi demans, davranış varyantı frontotemporal demans, primer progresif afazi, posterior kortikal atrofi vb.) birbirinden farklı bilişsel şebekelere ait transmodal alanların selektif nörodejenerasyonu sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir.[10] Uzaysal dikkat şebekesine ait posterior parietal korteks ve frontal göz alanı; bellek/emosyon şebekesine ait hipokampal-entorinal korteks ve amigdala; obje/yüz tanıma şebekesine ait orta temporal ve temporopolar korteksler; yürütücü işlev şebekesine ait lateral prefrontal korteks birer transmodal alan olarak görev alır.[9] Bunlara ek olarak son yıllarda, özellikle primer progresif afazi (PPA) çalışmaları sayesinde, daha önceden dil şebekesine ait olarak kabul edilmeyen sol anterior temporal lobun (ATL) tekkelime anlamadaki rolü anlaşıldı. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise ATL, medial temporal girus (MTG) ve inferior frontal girus (IFG) arasındaki güçlü bağlantısallığın gösterilmesi sonucunda dil şebekesine ait transmodal alanlar yeniden tanımlandı.[11,12] Ayrıca, klasik bilişsel şebekelerden farklı olarak, dinlenim halindeki beyinde aktive olan ve kişinin kendisi ile ilgili değerlendirmeler yaptığı (self-referential) bilişsel süreçlerde rol alan posterior singulat korteks, medial prefrontal (MPF) korteks ve inferior parietal lobdan (IPL) oluşan bir nöral ağ "default mode network" olarak tanımlanmıştır. Türkçe terminolojiye de "olağan durum şebekesi" olarak kazandırılmıştır.[13-15]

İlk atalarından bugünkü türünün ilk temsilcilerine geçiş sürecinde, yaklaşık 4 milyon yıl süren bir evrimin sonucunda, frontal lobdaki büyüme ve kranial volümdeki artış ile birlikte anatomik olarak canlı türleri arasında en gelişmiş neokortekse kavuşan insan, son 50-100 bin yıl içerisinde nöroanatomik olarak büyük bir değişikliğe uğramadığı halde milyonlarca yılda başaramadığı kognitif ilerlemeyi bu süre içerisinde başarmıştır. Bu durum, insan beyninin bilişsel kapasitesinin artmasının anatomik gelişimden çok kompütasyonel kapasitesinin artması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bir görsel imajın beyinde tanıdık bir yüz olarak tanımlanması veya bir kelimenin bir anlam ifade etmesi için çok sayıda sinaptik seviyede eş zamanlı ya da birbirini izleyen aktivasyon oluşması gerekir. Aşağıdan yukarı aktivasyonla uyarılan imgelemlerin yukarıdan aşağı bir kontrol mekanizması ile de denetlenerek duysal girdinin yaratacağı karmaşa önlenmekte ve algının doğruluğu sağlanmaktadır.[9] Örneğin, isimlendirme testi sırasında bir kediye, köpek veya çorap dememiz için kedi resminin zihnimizde yarattığı imgelemin karşılığı olan kelimeyi zihinsel sözlüğümüzde aktive olan çok sayıdaki kelimenin ortografik temsili (lemma) arasından seçip, uygun olmayan yanıtları inhibe etmemiz, daha sonra bu ortografik şifreleri doğru ses şifreleri (fonem) ile eşleştirip bu sesleri çıkartabilecek doğru motor programlamayı yaparak artiküle etmemiz gerekir. İnsan beyninde milisaniyeler içerisinde gerçekleşen bu sürecin herhangi bir aşamasında gerçekleşebilecek bir disfonksiyon, isimlendirme bozukluğu veya parafazi (semantik veya fonemik) ile kendini gösterir.[16]

Böyle bir organizasyonel yapıya sahip olan insan beyninde "bilinç", anatomik olarak lokalize edilmesi en zor olan fonksiyon olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle, bilinci daha basit bileşenlere ayırıp (örn: uyanıklık, farkındalık vs.) her bir alt fonksiyonun anatomi ile ilişkisini ayrı ayrı anlamaya çalışmak, lokalizasyon sorununu çözmede yararlı bir yöntem olarak kabul görmüştür.[17] Ancak bu yaklaşım, zamanla bilincin "uyanık olup olmama" ve sözel emirlere verilen "motor yanıt" ile sınırlı bir çerçeve içerisine hapsolmasına yol açmakla kalmamış, bu motor yanıttan yoksun bireylerdeki "farkındalığın" fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin devreye girmesiyle aksi ispatlanana kadar yok sayılmasına neden olmuştur.[18,19] Bilincin normal kabul edilmesi için uyanıklık ilk koşul olarak kabul edilebilir, ancak yeterli değildir. Vejetatif durum, epileptik otomatizmler veya akinetik mutizm gibi durumlarda kişi uyanık görünür ancak bilinç normal değildir. Bunun tersi bir durum ise beynin uyanıklık aktivitesine yakın bir fizyolojik süreç içerisinde olduğu REM uykusu sırasında görülür.[19] Kişinin bilincinin açık olduğu ancak kuadriplejik olduğu, konuşamadığı, ses dahi çıkaramadığı ve yalnızca göz hareketleri ile iletişim kurabildiği "locked-in sendromu" (LIS) ise, hastada motor yanıtın sınırlı olduğu durumlarda bilinç muayenesinin dikkatli yapılmasının ne kadar önemli olduğunun güzel bir örneğidir. Genellikle bilateral ventral pons hasarına bağlı olarak görülen locked-in sendromunda, vertikal göz hareketleri ve göz kırpma dışında motor yanıt oluşmaz. Ancak bu göz hareketleri dikkatlice değerlendirilmezse bilinçli yanıtlar olarak algılanamayabilir ve hastanın koma, vejetatif durum veya akinetik mutizm tablosunda olduğu düşünülebilir. Bu hastalarda LIS gelişmesinden itibaren bilincin açık olduğunun

anlaşılmasının haftalar sürebildiği, hatta bazı olgularda ancak 5-6 yıl geçtikten sonra aslında bilincin açık olduğunun fark edilebildiği bildirilmiştir. Kişinin bilincinin tamamen açık olduğu, farkındalığının tam olduğu, dış dünyayı algılayabildiği ama onunla etkileşiminin oldukça sınırlı olduğu bu klinik durumda, bilinç bedenin içerisinde "kilitlenip" kalır ve sınırlı iletişim becerisiyle "orada olduğunu" dış dünyaya anlatmaya çalışır.[20]

Plum ve Posner tarafından yapılan klasik tanıma göre bilinç, uyku ve farkındalık gibi iki ana fonksiyonu yerine getiren farklı beyin yapıları tarafından oluşturulur ve bu yapılar bilinç seviyesinin kontrol edilmesinden sorumludur.[17] Antonio Damasio'nun bilinç tanımı ise bunun çok ötesine geçer ve Damasio, bilinci öncelikle fenomenolojik olarak iki farklı yönden bakarak anlamaya çalışır. Birincisi gözlemcinin perspektifidir ve bu gözlemci ister klinisyen ister araştırmacı olsun, karşıdaki bireyin bilinç düzeyi uyanıklık ve dikkat, arka plan duyguları (background emotions) ve amaca yönelik davranışlar ile ölçülür. Arka plan duyguları, bir bireyi gözlemlerken beden postürünün ve hareketlerinin hızı ve keskinliğindeki ince ayrıntılar, göz hareketlerinin hızı ve amplitüdündeki değişiklikler ve yüz kaslarındaki kontraksiyonun derecesi ile o kişiyi "gergin", "huzursuz", "enerjik" veya "hevesli" şeklinde tanımlamamıza yardımcı olur. Gözlemci için, arka plan duyguları o bireyin mental durumu hakkında pre-verbal emosyonel işaretlerdir ve bu işaretlerin yokluğu, o bireyin bilinç düzeyinin değerlendirilmesini zorlaştırır.[21] Tanımları daha eskiye dayanan primer duygular (örn; iğrenme, korku, üzüntü, sevinç) ve sosyal duygular (örn; utanma, kıskançlık, suçluluk) dışsal uyaranlarla tetiklenirken, arka plan duyguları içsel uyaranlarla ortaya çıkar.[22]

Damasio'ya göre, bilinci tamamlayan ikinci perspektif özneye aittir. Buna göre, özne için bilinç, dışsal uyaranların sensörimotor sistem üzerinde yaptığı değişiklikler ve bu değişikliklerin bireyin içsel durumuna etkisi sayesinde ortaya çıkan nöral paternler sayesinde oluşur.[21] Özne ile dış dünya arasındaki ilişkiyi belirleyen bilişsel süreç ise öznelliğin (subjectivity) nöral temellerini oluşturur. Bilinç için uyanıklıktan sonra gelen ikinci koşul olan farkındalık, "bireyin kendi varlığının ve çevresindekilerin farkında olduğu bir zihinsel durum" olarak tanımlanabilir. Bu farkındalığın temel bilinçlilik haline ulaşması, bilişsel fonksiyonlara öznellik eklenmesi ile gerçekleşir.[23] Bilincin bu temel yapısı (core consciousness) "şimdi" ve "burada" ile ilgiliyken, bilginin farklı düzeylerde işlemlenmesi ile "yaşam boyu evrilen, bellek ile etkileşen ve dil ile güçlenen" daha kapsamlı bir bilinçlilik hali (extended consciousness) ortaya çıkar.[21-23] Bilincin son yıllarda "first-person perspective" olarak da adlandırılmaya başlanan bu yönü yalnızca felsefenin değil sinirbilimin de önemli konu başlıkları içerisinde yer alır. Bu görüşe göre, farkındalık kavramı kişinin kendi varlığının bilincinde olmasını içeren kendi farkındalığı (self consciousness) çerçevesinde de ele alınmaktadır. Gerek nörogörüntüleme, gerekse elektrofizyolojik yöntemlerle, kişinin kendi perspektifini kullanarak karar verme sürecinde olduğu durumlardaki nöral aktivasyon paternleri incelenerek bilinç kavramı "öznenin perspektifinden" de anlaşılmaya çalışılmaktadır.[24,25] Bunu anlayabilmek ise teknolojik donanımdan ziyade "mental relativizm" gerektirir. İnsanlardaki kognitif ilerlemenin bir medeniyet kurma düzeyinde bir üretkenliğe dönüşmesindeki en önemli faktörlerinden birisi olan mental relativizm, olguları bir başka bireyin perspektifinden görme yetisi olarak tanımlanabilir.[9] Mental relativizm, önceleri daha çok felsefi bir kavramken, son yıllarda "zihin teorisi" (theory of mind) adı altında, özellikle empati kurma bozukluğu olan hasta gruplarında (örn; frontotemporal demans) incelenen bir kognitif yeti olarak kabul edilmiştir.[26] Dolayısıyla, bir gözlemcinin, bilinci öznenin perspektifinden anlamak için yeterli çabayı göstermemesi, öncelikle gözlemcinin davranışının bilişsel açıdan sorgulanması gerektiği sonucunu doğurur.

Ancak, en iyimser ifadeyle söylenecek olursa, teknolojik yetersizlik nedeniyle gözlemcinin "gözleyemediğinde", orada olmadığına hükmettiği bilincin özneye ait yönü, pozitivizmin kurbanı olur. Bu durumda, pragmatik tıp için öznenin bedeni hala çalışan organlardan ibaret olan bir rezerve, bir başka ifadeyle "kalbi atan bir kadavraya" dönüşür.[27] Bu hataya düşmemek ve bilinç kavramını, onun oluşmasını ve devamlılığını sağlayan nöral yapıları daha iyi anlayabilmek için sadece klasik lezyon çalışmalarını değil, bilinç değişikliklerine neden olan farklı süreçleri de multimodal yöntemlerle yapılan çalışmalar ışığında incelemek ve bilinci öznenin perspektifinden de tespit etmeye çalışmak gerekmektedir.

1.2. Bilincin nöral korelatları: Bilinci oluşturan nöroanatomik yapılar

Bilinci oluşturan beyin yapılarının anlaşılmasına yönelik çalışmaların önemli bir bölümü, bilinç değişikliklerine neden olan klinik durumlarda hangi yapıların etkilendiğinin incelenmesini içermektedir. Bilinç değişiklikleri yapısal bir lezyona bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, yapısal hasarın olmadığı ancak fonksiyonel etkilenmenin söz konusu olduğu klinik (örn: epilepsi, anestezi) veya fizyolojik durumlarda da (örn: uyku) görülebilir.[19,28,29] Epileptik nöbet, anestezi ve uyku sırasında olan bilinç değişikliklerinin nöral korelatları ile bilinci etkileyen koma, vejetatif durum gibi klinik bulgulara yol açan yapısal lezyonların lokasyonları büyük ölçüde örtüşmektedir. Farklı klinik ve fizyolojik modellerin esas alındığı çalışmalarda elde edilen sonuçların tutarlılığı, beyinde "bilincin nöral korelatları" olarak tanımlanabilecek bir şebekenin varlığını desteklemektedir.[18,19,30,31]

Bu bölümde, tüm bu süreçler, bu alandaki güncel literatürle uyumlu olarak "bilinci etkileyen durumlar" (altered states of consciousness) terimi ile ifade edilecek olup, "bilinç bozukluğu" terimi ise yalnızca patolojik süreçlere gönderme yapmak amacı ile kullanılacaktır.[32,33] Ayrıca tam bilinçlilik hali ile derin koma arasında basamaklı kötüleşme veya iyileşme sürecinin olması, farklı yapıların etkilenmesi sonucunda bilincin farklı düzeylerde etkilenebileceğini göstermektedir. Bilinçteki etkilenmenin şiddeti ile buna neden olan yapılar arasındaki ilişkinin gösterilmesi, her bir anatomik yapının bilincin oluşumundaki spesifik rolü hakkında daha fazla bilgi edinmemizi sağlamaktadır.

Bilinçlilik halinin oluşabilmesi ve sürdürülebilmesi, beyinsapı, talamus, hipotalamus ve kortikal aktivite arasındaki kompleks etkileşim sayesinde mümkün olur. Bu nedenle, beyinsapı retiküler formasyon (BSRF) aktivitesinin bozulması kortikal yapılar sağlam olsa dahi koma ile sonuçlanabilir. Bu durumun tam tersi söz konusu olduğunda ise, bilateral kortikal hasarlı olgularda BSRF korunmuş olsa dahi, koma ile sonuçlanabilecek bir bilinç bozukluğu ortaya çıkabilir.[17] Beyinsapının serebrovasküler hasarı sonucunda komaya neden olan lezyonlar genellikle bilateral tegmental yerleşimlidir. Bu olgularda pons tek başına tutulabileceği gibi, üst pontin alanlar ile birlikte mezensefalona uzanan daha geniş lezyonlar da komaya yol açabilir. Beyinsapında, tegmentumun dışında kalan veya bu yapıyı tek taraflı olarak etkileyen küçük lezyonların olduğu olgularda bilinç korunur.[34]

Bilinç şebekesinin kortikal bileşenlerinin önemli bir bölümü Mesulam tarafından "heteromodal" asosiasyon korteksi olarak tanımlanan yapılar tarafından oluşturulur.[35] Medial frontal, anterior singulat, posterior singulat ve prekuneus ile retrosplenial korteksi içeren medial parietal alanlara ek olarak lateral frontal, anterior insula, orbito-frontal ve lateral temporo-parietal asosiasyon korteksi, bilinç sisteminin ana kortikal yapıları arasında yer alır.[18,21,30] İçsel farkındalık ile dış dünyanın farkındalığı arasındaki disosiasyonun nöral korelatları ise lezyonların beynin orta hat veya lateral yüzeyindeki kortikal alanların tutulduğu farklı lezyon tiplerinin incelenmesi ve sağlıklı bireylerdeki fonksiyonel görüntüleme çalışmaları sayesinde gösterilebilmiştir.[36] Orta hatta yer alan anterior singulat/meziofrontal alanlarla birlikte posterior singulat/prekuneal korteks, içsel farkındalıkla ilgili bilişsel süreçlerde yer alır. Bilateral dorsolateral prefrontal (DLPF) korteks ve posterior parietal korteks ise, dış dünyanın farkındalığı ve dikkatin bir dış merkeze yönlendirilmesi süreçlerinde rol oynamaktadır.[37] İçsel farkındalık ve "kendilik" (self) kavramı ise özel bir araştırma konusu olarak ele alınmaktadır ve bu fonksiyonlar özellikle kortikal orta hat yapıları ile ilişkilendirilmiştir. Kişinin kendisi ile ilgili otobiyografik bilgilere odaklandığında medial prefrontal (MPF) korteks ve posteromedial korteksin aktive olduğu, kendisine ait kişilik özelliklerini değerlendirmesi istendiğinde ise anterior singulat korteksin posterior bölümünde aktivasyon olduğu gösterilmiştir.[38] Bu çalışmalar, hastalardaki farkındalığın sadece dış dünyanın farkındalığı ve bunun sonucunda mümkün olabilen dış dünya ile iletişim kurma becerisi (örn: anlamlı verbal yanıtlar ve/veya verilen emirlere uygun motor yanıtlar) ile sınırlı olamayacağını hatta içsel farkındalık ve "kendilik" kavramının bile alt bileşenleri olan karmaşık bilişsel süreçlere dayandığını bizlere göstermiştir.

Buraya kadar farklı bilişsel süreçlerdeki görevleri vurgulanan her bir kortikal alanın kendi spesifik fonksiyonuna ek olarak, yukarıda vurgulanmış olan yapıların tümünün bilateral kollektif aktivitesi, bilincin düzeyini belirler. Yüksek kortikal alanların subkortikal uyanıklık sistemleri ile olan etkileşimi

ise uyanıklık ve dikkat düzeyinin kontrolünü sağlar. Üst beyinsapında yer alan retiküler aktive edici sisteme ek olarak talamus, hipotalamus ve bazal ön beyin ise bilinç şebekesinin subkortikal yapılarının ana bileşenleridir. Ancak, bilinci anlamak anatomik yapılara ek olarak nörofizyolojiyi de bilmeyi gerektirir. Bilişsel şebekelerin kendi içlerindeki ve birbirleri arasındaki bağlantısallığı, senkronize osilasyonlar, yavaş kortikal potansiyeller hatta hücre düzeyindeki fizyolojik aktiviteler bilinç sisteminin nöroanatomik yapılarının işlevselliğini belirler.[30] Ayrıca, "bilginin entegrasyonu" teorisine göre duysal sistemlerle elde edilen bilginin kortikal düzeyde işlemlenmesi süreci, bilincin oluşması ve sürdürülmesi için büyük önem taşır. Bilginin entegrasyonunun geçici olarak bozulduğu durumlarda dahi (örn; epileptik nöbet ve genel anestezi) bilinç bozuklukları ortaya çıkar.[30,31,39]

1.3. Bilinci etkileyen durumlar:

Derin koma ile tam bilinçlilik hali arasında bilincin adeta bir gradiyent gibi farklı düzeylerde etkilendiği ve hem iyileşmenin hem de kötüleşmenin basamaklarının incelendiği çalışmalar, bilinç şebekesinde yer alan yapıların bilincin düzelmesi veya bozulması sürecinde ne ölçüde rol aldığını anlamamızı sağlamaktadır. Derin koma, vejetatif durum (vegetative state), minimal bilinçlilik durumu (minimally conscious state) ve konfüzyonel durum, hasarlı bir beyinde normal kognitif fonksiyonların geri kazanılması sürecinde bilincin girdiği zorlu serüvenin aşamalarını oluşturur. Bu bölümde, bilinç bozukluğunun her aşamasındaki bulgular, kliniko-patolojik korelasyon çerçevesinde ele alınıp bilinç şebekesinin anatomik bileşenlerinin neler olduğu sorusuna yanıt verilmeye çalışılacaktır. Ayrıca, genel anestezi ve epilepsi gibi, beyinde fonksiyonel etkilenmeye yol açan durumlarda, hedef anatomik yapıların neler olduğu incelenerek elde edilen bulgular sonucunda oluşturulan hipotezler gözden geçirilecek ve son olarak, bilincin nöral korelatları konusunda ulaşılan güncel bilimsel bilgi ışığında, "beyin ölümü" kavramı yeniden ele alınacaktır.

a. Koma ve diğer bilinç bozuklukları

Komadaki bir hastanın iyileşme süreci, genellikle aşamalı bir seyir gösterir. Uyanıklık düzeyinde bir iyileşme ile birlikte verilen emirleri takip edemeyecek durumda olan hastalar "vejetatif durum" (vegetative state) denen bir sürece girerler. Vejetatif durumdaki hastaların bir bölümünde bilincin restorasyonu devam eder ve iyileşme görülür, kimi hastalarda ise vejetatif durum bir aydan uzun sürebilir. Vejetetatif durumun kronikleşmeye eğilimi 1970'lerde Jennett ve Plum tarafından "persistant" vejetatif durum olarak tanımlanmış, 1990'larda "permanent" terimi tercih edilmeye başlanmıştır. Ancak, günümüzde "travmatik" veya "nontravmatik" vejetatif durum terimlerinin kullanımı önerilerek prognoz açısından belirleyici olması nedeniyle altta yatan etyolojiye vurgu yapılmaya başlanmıştır.[18] Laureys, vejetatif durumdaki hastalardaki düzelmenin, posterio-medial parietal alanlar ile frontal alanlar arasındaki fonksiyonel konnektivitenin rekonstrüksiyonu soncunda olabileceğini öne sürmüştür. Toplam 60 hastanın incelendiği bir seride vejetatif durumdaki hastalarda bilinç düzeyindeki düzelmenin mekanizmaları incelenmiş ve prekuneus metabolizmasının normale dönmesinin bilincin açılmasındaki en önemli faktör olduğu ve bunu fronto-parietal asosiasyon alanlarının izlediği gösterilmiştir.[40]

Vejetatif durumdaki hastaların bir bölümünde basit emirleri takip edebilecek kadar ılımlı bir düzelme olduğunun gözlenmesi ve derin komadan uyanan ancak vejetatif durum tanımına tam olarak uymayan bir hasta grubunun tanımlanması, koma araştırmacılarını bu hasta grubunun bulgularını daha iyi açıklayabilmek için yeni bir sınıflama geliştirmeye teşvik etmiştir. Bu amaçla, 2002 yılında yayınlanan tanı kriterlerine göre, farkındalığın motor yanıtlarının gözlendiği ve tam olmamakla beraber verbal veya nonverbal (göz teması veya bilinçli takip) iletişimin oluşmaya başladığı hastalardaki bilinç bozukluğu "minimal bilinçlilik durumu" (minimally conscious state [MCS]) olarak tanımlandı.[41] Posterior singulat/precuneus düzeyinde fonksiyonel konnektivitenin daha yüksek düzeyde olması, bu hastaları vejetatif durumdaki hastalardan ayıran önemli bir bulgu olarak göze çarpmaktadır.[18] Ancak "minimal bilinçlilik durumu" (MBD) da sendromik bir sınıflama olarak kendi içerisinde homojen değildir. Bu hastalar arasında sadece sesi lokalize edip iletişimleri göz teması ile sınırlı olanlar MBD-, oldukça sınırlı da olsa dil fonksiyonlarını geri kazanmaya başlayıp anlamlı verbal çıkışı olanlar ise MBD+ olarak gruplandırılır. Bu iki alt grubu birbirinden ayıran en önemli nörogörüntüleme bulgusunun, dil

şebekesi ile birlikte premotor, suplementer motor ve sensörimotor alanları içine alan sol hemisferik kortikal yapılardaki, MBD+ hastaları lehine olan, serebral metabolizma artışı olduğu gösterilmiş ve bilincin geri kazanılması sürecinde dil fonksiyonlarının önemi vurgulanmıştır. Fonksiyonel konnektivite analizleri ile, MBD- hastalarda Broca alanı ile dil şebekesinin diğer bölümleri arasında diskonneksiyon gösterilirken, mezio-frontal ve serebellar alanların da Broca alanı ile konnektivitesinde belirgin azalma saptanmıştır.[42] Bu bulgular, komadaki hastanın bilincini geri kazanma sürecinde dil fonksiyonlarının düzelmesinin prognoz açısından ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Böylece, kapsamlı bir bilinçlilik hali için dil fonksiyonlarının önemini vurgulayan Damasio'nun ve insanın kognitif evriminin en önemli basamağının dil yetisini kazanması süreci olduğunu öne süren Mesulam'ın teorileri klinik bulgularla da desteklenmektedir.[9,21,23]

Koma ile ilgili gelişmeler bunlarla da sınırlı kalmamış ve vejetatif durum tanısı almış hastaların yaklaşık %40'ında yatak başı muayenede saptanamayan ancak fonksiyonel görüntülemede yüksek kortikal alanların uyarıldığı tasklar içeren deney paradigmaları ile tespit edilebilen "örtük" bir farkındalığın olduğu gösterilmiştir.[19,43] Bazı hastaların fonksiyonel görüntüleme sırasında veya elektrofizyolojik yöntemlerle yapılan incelemelerde "kendi isimlerini duyduklarında" veya "tanıdık aile bireylerinin resimleri gösterildiğinde" gözlenen kortikal aktivasyon, hatta dil fonksiyonlarının rezidüel düzeyde korunmuş olabileceğini destekleyen bulgular, geleneksel yatak başı muayenesinin hastaların gerçek kognitif rezervlerinin ve bilinç düzeylerinin değerlendirilmesinde yeterince duyarlı olmadığı görüşünü desteklemektedir.[44-46]

Bu bulgular, önde gelen koma araştırmacılarının, "bitki-gibi" (vegetable-like) algılanabilecek bir anlam çağrıştırmasından ve yanlış anlamalara yol açmasından dolayı en başından beri sevmedikleri "vejetatif" terimini kullanmaktan vazgeçmeleri için yeterli kanıtı onlara sunmuştur. Böylece, "vejetatif durum" tanımı yerine, bilinçli motor yanıtın gösterilemediği ancak, sadece yatak başı muayene ile farkındalığın değerlendirilemeyeceğinden dolayı yok da sayılamayacağı bir "yanıtsız uyanıklık" (unresponsive wakefullness) durumu, yeni bir sendrom olarak tanımlanmıştır.[47,48] Aslında "bilinçsiz olarak büyüyen" anlamına gelen "vegetative" teriminin, eski kitaplarda Türkçe'ye "bitkisel" olarak çevrilmiş olması ve hala pek çok klinisyen tarafından da bu yanlış terminolojinin kullanılmaya devam edilmesi, bu konuda gösterilen hassasiyetin ne kadar haklı olduğunu da gözler önüne sermektedir. Ayrıca, vejetatif durum tanısı ile uzun süre izlenmiş olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendiğinde bu hastaların önemli bir bölümünde MBD tanı kriterlerini karşılayabilecek kadar bilinçlilik belirtilerinin olduğu görülmüştür. Vejetatif durum tanısında hatayı azaltmak için hastaların uyanıklık düzeyindeki dalgalanmaların iyi takip edilmesi, refleks ve istemli hareket arasındaki farklılığın ayırt edilebilmesi ve Coma Recovery Scale-Revised (CSR-R) veya benzeri standardize klinik ölçeklerin kullanılması önerilmektedir.[19]

b. Genel anestezinin bilinç şebekesi üzerine etkisi

Genel anestezikler, bilinç şebekesi içerisinde yapısal ve kalıcı bir hasar yapmaksızın fonksiyonel değişikliklere yol açarak hızlı bir etki ile geçici süre bilinç kaybına neden olurlar.[49] Ancak genel anesteziklere bağlı bilinç değişiklikleri, "wet blanket theory" ile ifade edilen, ıslak bir battaniyenin, üzerine atıldığı ateşi tamamen söndürmesi gibi, tüm nöral aktiviteleri baskılama yolu ile değil, beyindeki spesifik yapılar üzerindeki seçici etki sayesinde ortaya çıkar.[50] Anestezik maddelerin etkileri ile ilgili ilk nörogörüntüleme çalışmaları, serebral metabolizma ve kan akımında global bir düşüş olduğunu destekler nitelikte olsa da bunun aksini ilk olarak Alkire, propofol anestezinin beyin üzerinde etkilerinin bölgesel heterojenite gösterdiğini ortaya koyarak ispatlamış, ondan sonraki çalışmalarla da bu bulgular desteklenmiştir.[51,52]

Genel anestezikler, talamokortikal, kortikotalamik veya retikülotalamik bağlantılardan sorumlu nöral alanlardaki dinlenim membran potansiyellerini hiperpolarize eder.[53] Bunun sonucunda, efektif talamokortikal ve kortikotalamik bağlantısallığın bozulduğu, anestezi ile oluşturulan yanıtsızlık noktasında ise talamus ile korteksin artık birbiri ile efektif bir etkileşim içine giremeyeceği öne sürülmüştür.[28,54] Talamik supresyonun çok sayıda genel anestezik maddenin ortak etki mekanizması olması

"talamik switch hipotezi" adı verilen bir görüşün ortaya atılmasına neden olmuştur. Talamusun bir elektrik düğmesi gibi "kapanmasının" anestezi sırasında kortikotalamik geri-bildirimin azalması nedeniyle meydana geldiğine inanılmaktadır.[55] Santral talamusun çıkan ve inen yollarla olan bağlantılarının uyanıklık düzeyini modüle etmedeki rolünden dolayı, talamo-fronto-talamik yolakta meydana gelen fonksiyonel diskonneksiyonun, anestezik ilaçların bilinç üzerindeki etkilerinin ana mekanizmalarından biri olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.[49,56,57]

Ancak, genel anestezi sırasında primer duysal alanlarda beyin aktivitesinin korunuyor olması, ortaya çıkan bilinç değişikliğinin kortikal de-afferentasyon sonucu olmadığını düşündürmektedir. Genel anestezi sırasında, uyarılmış potansiyeller, primer duysal alanlarda normal olarak kayıtlanmıştır. Anestezik maddelere en çok duyarlı olan korteksin 5'inci tabakasında yer alan nöronlar, talamus ile birlikte beyinsapındaki uyanıklık merkezlerine projekte olur. Bu durum, kortikal deaktivasyonun bu yapılar üzerindeki sekonder etkisinin hem talamik aktiviteyi hem de uyanıklığı azaltmasına neden oluyor olabilir. Hayvan modellerinde ise, korteksin çıkartılmasından sonra, genel anesteziklerin talamusu etkilemediğinin gösterilmesi, anestezi ile oluşan bilinç değişikliklerinin esas olarak kortikal fonksiyon bozukluğu sonucunda olduğu görüşünü desteklemektedir.[28] Fonksiyonel konnektivite çalışmaları ile anestezi altındaki kişilerde fronto-parietal asosiasyon korteksinde efektif konnektivitede azalma gösterilmiş ve bunun yüksek kortikal düzeydeki bilgi entegrasyonunu bozmasının bilinci etkileyen önemli bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Propofol anestezisinde, kuneus, prekuneus, posterior singulat korteks, retrosplenial korteks ve dorsolateral prefrontal kortekste serebral kan akımında seçici bir azalma görülür.[50] Bu yapılar ise, bilinç değişikliklerine neden olan diğer klinik durumlarda (örn; koma, epileptik nöbet, derin uyku) etkilenen kortikal alanlarla örtüşmektedir.[21,28]

c. Epileptik aktivite ile oluşan bilinç bozukluğunun mekanizması

Bilinç bozukluklarına neden olan epileptik aktiviteler, jeneralize, kompleks parsiyel ve absans nöbetler sırasında ortaya çıkar.[29,58,59] Nöbet sırasındaki klinik bulgular göz önünde bulundurulduğunda, epileptik nöbetlerdeki bilinç bozukluğunun beynin büyük bir bölümünün fonksiyonundaki bozulmaya bağlı olduğu düşünülebilir. Ancak, "jeneralize nöbet" sınıflaması içerisinde yer alan nöbetler dahi tam anlamıyla jeneralizasyon göstermez ve bu nöbetler sırasında fokal şebekeler, nöbet aktivitesinden etkilenerek bilinç bozukluğuna neden olurlar.[29,60-62]

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile epileptik nöbetlerin beyindeki hangi alanları etkileyerek bilinç değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir.[29,63] Bilinç bozukluğu ile seyreden farklı nöbet tiplerinde epileptik aktivite sırasında spesifik anatomik yapıların etkilenmesi, nöbet tipi farklı da olsa bilinç bozukluğuna neden olan yapıların ortak olduğunu göstermektedir. Jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetler, temporal lobdan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler ve absans nöbetlerdeki kortikal ve subkortikal disfonksiyon paterni ortak özellikler taşır ve her üç nöbet tipinde de üst beyinsapı ve medial talamus, anterior and posterior interhemisferik alanlar (anterior and posterior singulat, medial frontal korteks ve prekuneus), frontal ve parietal asosiasyon kortekslerini içine alan ve yukarıda da anlatıldığı gibi "bilinç şebekesi" içerisinde yer alan yapılar spesifik olarak etkilenir (64). Nöbetin etyolojisine bağlı olarak bu yapılardaki fonksiyonel bozulma aşırı nöronal deşarjdan kaynaklanabileceği gibi nöronal aktivitenin azalmasından da kaynaklanabilir. Ancak, farklı nöbet tiplerindeki etki mekanizmaları ne olursa olsun o nöbetler sırasında bilincin bozulabilmesi için etkilenmesi gereken anatomik yapılar ortaktır.[29] JTK nöbetler sırasında talamus ve üst beyinsapında serebral kan akımında artış olurken singulat girusta azalma olur. Lateral frontal ve parietal asosiasyon korteksinde de serebral kan akımında belirgin artış olur.[65] Motor korteksin metabolizmasında bir değişiklik olmaması, JTK nöbetler sırasındaki motor manifestasyonların primer olarak beyinsapından köken aldığı görüşünü desteklemektedir.[66]

Parsiyel nöbetlerde bilincin nasıl bozulduğunu açıklamak için geliştirilen bir hipoteze (network inhibition hypothesis) göre, temporal nöbetlerde nöbet aktivitesi orta hatta yer alan subkortikal yapılara yayılarak bu yapıların normal fonksiyonunu bloke eder ve bilateral kortikal supresyona neden olur. Kortikal düzeyde, lateral frontal ve parietal asosiasyon alanları, bu supresyondan spesifik olarak etki-

lenir.[29,63] Gerek JTK nöbetlerde gerekse temporal nöbetlerde, bilinç bozukluğu sırasında benzer kortikal ve subkortikal alanların metabolizmasının bozulması ve bu yapıların genel anesteziklerin hedef aldığı alanlarla ve komadaki hastaların lezyon haritaları ile örtüşmesi, insan beyninde "bilinç şebekesi" olarak tanımlanabilecek bir nöral ağın varlığı teorisini desteklemektedir.[67]

d. Beyin ölümü kavramı ve öznenin bilinci

Bu bölümde, "beyin ölümü" kavramı, bilinci etkileyen durumlardan biri olarak ele alınacaktır. Yukarıda incelenen klinik durumlara benzer bir şekilde, beyin ölümü tanısı alan bireylerde de beynin canlılığının izlerinin olup olmadığının araştırıldığı deneysel çalışmalar ve klinik olgular tarafsız bir bakış açısı ile anlatılacaktır. Tam bir bilinçlilik hali ile bilinç düzeyinin en az olduğu (veya ortadan kalktığı) klinik durumlar arasındaki sürecin aşamalarının incelenmesi, bilincin nöral korelatlarının daha iyi anlaşılması için oldukça önemlidir. Bu amaçla, beyin ölümü kavramı da "bilinci etkileyen bir durum" olarak tartışılacaktır.

Son yıllarda, koma ve bilinç üzerinde yoğunlaşan çalışmalarda, fonksiyonel nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak, verilen emirlere bilinçli motor yanıt alınamayan hastalarda dahi, muayene ile saptanabilenden daha fazla bir bilinç düzeyinin var olabileceğini düşündürebilecek bulgular elde edilmiştir. Vejetatif durum ile ilgili genel kabul gören klinik görüş, bu bireylerde bilinçli farkındalığın olmadığı yönündedir. Bundan dolayı, zaman zaman aile bireyleri bu durumdaki hastalarının kendileri ile göz teması kurduğunu ve o sırada odada olduklarının farkında olduğunu ifade etseler dahi bu sözler klinisyenler tarafından genellikle göz ardı edilir. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi çok sayıda çalışma ile tekrarlanan bulgular, vejetatif durum tanılı hastaların yaklaşık yarısında fonksiyonel görüntülemeler ile saptanabilen, asosiasyon korteksi düzeyinde yüksek kortikal aktivitenin varlığını göstermektedir. Dolayısıyla, "yanıtsız uyanıklık" oluşmasına neden olan bu klinik durum, hastalarda farkındalığın fragmanları aracılığı ile bir çeşit "rezidüel kognisyon" olarak da kabul edilebilecek bir bilinç düzeyi oluşmasına neden olabilir.[18,68] Locked-in sendromu (LIS) gelişen hastaları içeren bir çalışmada, bu hastalarda bilincin açık olduğunu ilk fark edenlerin de çoğunlukla hastalardan sorumlu hekimler değil, aile bireyleri (olguların %55'inde) olduğunu bildirilmiştir.[20]

Öte yandan, vejetatif durum tanısı almış hastaların önemli bir bölümünde, farkındalığın kısmen korunmuş olabileceğinin gösterilmesi, koma araştırmacılarını "beyin ölümü" konusunda da yeni sorulara yöneltmiştir. Beyin ölümü tanısı, ağır, yapısal beyin hasarı olan hastada gelişen derin koma, beyinsapı reflekslerinin kaybı ve spontan solunumun ortadan kalktığı ve geri dönüşümü olmayan bir klinik durumu ifade eder. Beyin ölümü kavramı, kimi klinisyenlerce beyin, beyinsapı ve serebellumu da kapsar şekilde "tüm beyin ölümü" (whole brain death) olarak kabul edilirken, kimi klinisyenler, yukarıda belirtilen klinik bulguların oluştuğu beyinsapı hasarlı olgularda da beyin ölümü tanısının konulabileceğini savunmaktadır.[69] Ancak, "tüm beyin ölümü" kavramı üzerinden beyin ölümü tanısı konulan hastalarda dahi, otopside "korunmuş nöron kümeleri" saptanmıştır.[70,71]

Steven Laureys, "teorik bir olgu" olarak tanımladığı düşüncesinde, klinik olarak saptanabilecek tüm fonksiyonların ortadan kalktığı multifokal beyinsapı hasarlı bir hastada "rezidüel" bir ARAS aktivitesi olabileceğini belirtmiştir. Bu durumdaki hastada, dalgalanma gösteren minimal düzeyde bir farkındalık olsa dahi, hastanın dış dünya ile iletişimi ortadan kalkacağı için yanlış tanı almasının mümkün olabileceğini öne sürmüştür. Laureys, bu teorik olgunun "beyin ölümü" değil "super locked-in sendromu" olarak tanımlanması gerektiğini dile getirerek "Beynin ölümü için beynin ne kadarının ölmesi gerekir?" diye soran James L. Bernat ile benzer düşünceleri paylaşmıştır.[72,73]

Fonksiyonel görüntüleme ve nörofizyoloji çalışmaları, bilinci etkileyen durumlarda geleneksel muayene yöntemleri ile elde edilen klinik bilgilerin beynin canlılığını (vitality) ve korunmuş kognitif kapasitesini doğru bir şekilde yansıtmıyor olabileceği düşüncesinin doğmasına neden olmuştur.[19,45,46] Beyin ölümü tanı kriterlerini karşılayan hastalarda tanı konulduktan sonra en fazla birkaç gün içerisinde kardiyak ölümün de gerçekleşeceğini savunan görüşün aksine, bu durumun tüm olgular için geçerli olmadığı ve haftalar, hatta aylarca yaşayan olguların sanıldığı kadar az olmadığı gösterilmiştir. Uygun medikal tedavinin sürdürülmesi durumunda beyin ölümü tanısı alan hastalar arasında bir

yıldan uzun yaşatılanlar olmuş ve bunlardan biri çocuk yaşta beyin ölümü tanısı aldıktan sonra yoğun bakımda tam 15 yıl yaşamış ve bu süreçte puberteye girdiği bile görülmüştür. Dolayısıyla, yıllarca da sürse, sonunda ölümün kaçınılmaz olduğu için komanın irreverzibl olmasının "ölüm" ile eşit tutulmaması gerektiği ve irreverzibl bir komadaki kişinin "ölmekte" olduğu ancak henüz "ölü" olmadığı görüşü de bir karşıt görüş olarak savunulmaktadır.[27,69,74]

Eğer gerekli tıbbi tedavi ve yaşam desteği sürdürülürse bazı olguların endokrin ve kardiyak fonksiyonlarını günlerce, hatta haftalarca koruyabildikleri gösterilmiştir. Beyin ölümü tanısı almış gebe hastalar ile ilgili çalışmaların incelendiği bir meta-analizde bildirilen 30 hastanın beyin ölümü kriterlerini karşıladıktan sonra ortalama 38,3 gün yaşatıldığı, bunlardan 12'sinde fetusun yeterli maturiteye ulaştırılarak sezeryan ile doğumun gerçekleştirildiği ve bu bebeklerin hepsinin neonatal dönemi sağlıklı atlattığı bildirilmiştir. Yirmi dört aylık takip verilerinin de bildirildiği 6 bebeğin ise sağlıklı gelişimlerini sürdürdüğü gösterilmiştir. Gebe hastalardan bir tanesinin, beyin ölümü tanısının ardından fetusun gelişmesinin tamamlanması için tıbbi desteğin sürdürülmesi sonucunda toplam 107 gün yaşatıldığı ve terme ulaşılıp bebeğin sağlıklı bir şekilde anne karnından alınmasının ardından takiplerde bebeğin de 18'inci ay sonunda hala sağlık durumunu koruduğu rapor edilmiştir.[75] Beyin ölümü kriterlerini klinik olarak karşılayan ancak apne testi uygulanmayarak uzun süre yaşatılan bir başka olgu da Japonya'dan bildirilmiştir. Yukarıda vurgulanan gebe olgulara benzer bir şekilde gebeliği sırasında kardiyak arrest sonrasında beyin ölümü gelişen hastada apne testi ile gelişebilecek olası bir hipoksinin fetusa etkisi göz önünde bulundurularak bu test uygulanmamış ve sonrasında ailenin de isteği ile, medikal tedavi ve yaşam desteği sürdürülerek takiplerinin 78'inci gününde (gebeliğin 34'üncü haftasında) sezeryana dahi gerek kalmadan vajinal yolla doğurtulan bebek 40 günün sonunda sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir. "Beyin ölümü" tanısına rağmen doğuma kadar yaşatılan anne ise doğumdan sonra tam bir yıl daha yaşatılabilmiştir.[76] Bu olgularda beyin ölümü tanısına rağmen hastaların uzun süre yaşatılabilmiş olmaları bir yana, fetal gelişimin sağlıklı bir sürmesini sağlayacak hormonal ve diğer fizyolojik fonksiyonların da görece korunmuş olması, beyin ölümü tanısı almış bir bireyin "kalbi atan bir kadavradan" daha fazlası olabileceğini bizlere göstermektedir.[27]

Beyin ölümü tanısının ve sonrasındaki uygulamaların doğurabileceği sonuçlardan en çok etkilenen hasta gruplarından birini de iskemik inme sonucunda komaya giren hastalar oluşturmaktadır. İskemik serebrovasküler hasar sonrasında klinik olarak beyin ölümü tanısı almış hastalardaki bilinç kaybının ve beyinsapı reflekslerinin alınamamasının, beyinsapı veya tüm beyni etkileyen bir global iskemik penumbra (GİP) ile ilişkili olabileceği iddiası ortaya atılmıştır. Bu hastalarda, iskemik penumbra sınırları içerisinde beyin kan akımının çok düşük seviyelerde olmasından kaynaklanabilecek düz EEG'nin beyin ölümü için destekleyici bir bulgu olarak kabul edilmesinin ise bir hata olabileceği ifade edilmiştir. Bu yaklaşıma göre, hastaların önemli bir bölümünde beyin veya beyinsapı hasarının iskemik doğada olduğu göz önünde bulundurularak, inmenin akut dönemindeki hastalarda beyin ölümü tanı kriterleri karşılansa dahi, bu hastaların inme tedavi protokollerine uygun bir şekilde tıbbi tedavilerinin ve yaşam desteklerinin devam ettirilmesi önerilmektedir.[77]

Beyin ölümü tanısında kullanılan apne testinin ise hiperkarbi, ağır hipoksi, hipotansiyon ve kardiyak aritmi gibi şiddetli komplikasyonlara yol açabileceği gösterilmiştir. Yukarıda sayılan nedenlere bağlı olarak, apne testinin penumbra alanında infarktı hızlandırabileceğinden ve özellikle test sırasında hastaların yaklaşık %40'ında ortaya çıkan arteriyel hipotansiyonun intrakranial dolaşımın kalıcı olarak bozulmasına neden olabileceğinden dolayı, bu testin kullanımının yeniden sorgulanması önerilmektedir. Bazı olgularda anjiografi ile hipotalamik kan akımı gösterilemediği halde beyin ölümü tanısından saatler sonra dahi hipotalamik ve hipofiziyel hormon düzeylerinin normal sınırlarda kalması ve termoregülasyonun korunması, anjiografi ile ölçülemeyecek düzeyde bir mikrosirkülasyonun devam ediyor olabileceğini düşündürmektedir. Bu koşullarda apne testinin neden olacağı komplikasyonlar mikrosirkülasyonu da bozarak, mevcut olan hasarın daha da artmasına neden olabilir.[77-80] Hatta, nadiren de olsa beyin ölümü kriterlerini klinik olarak karşılayan olgularda rezidüel mikrosirkülasyonun varlığının nörogörüntüleme ile de doğrulanması, klinik tanının duyarlılığı konusundaki tartışmaların alevlenmesine neden olmuştur.[81,82]

Yukarıda anlatılana benzer bir mikrosirkülasyonun beyinsapı veya kortikal düzeyde de sürdürülüyor olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, global iskemik penumbra nedeniyle bilinç kaybı ve arefleksi gelişen hastalarda, apne testinin beynin canlılığını ölçmek yerine beyin ölümünü indüklediği görüşü kolay kolay göz ardı edilemeyecek gibi durmaktadır. Dolayısıyla, klinik olarak beyin ölümü tanı kriterleri karşılansa dahi, beyin ölümü tanısı için acele etmeyip kan basıncının korunması, oksijen desteğinin sürdürülmesi ve gerekli diğer medikal tedavilerinin uygulanması durumunda, bu hastaların bulgularının gerileme şansı olabilir. Bu düşünce sadece bir teori olarak kalmayıp, baziler arter oklüzyonu sonrasında bilinci kapanan ve beyin ölümü tanı kriterlerini karşılayan ancak apne testi yapmak yerine intra-arteriyel trombolitik verilmesi sonucunda klinik düzelmenin gerçekleştiği olgular da bildirilmiştir.[77] Türk Nöroloji Derneği (TND) tarafından 2014 yılında yayınlanan Beyin Ölümü Tanı Kılavuzu'nda derin komadaki hastalarda beyin ölümü değerlendirilmesine başlanabilmesi için yerine getirilmesi gereken sekiz şart tanımlanmıştır. İskemik beyin hasarı sonrası gelişen komadaki hastada beyin ölümü değerlendirmesine başlanması için gerekli koşul ise şu şekilde tanımlanmıştır;*"Kardiyopulmoner resusitasyon veya benzeri hipoksik iskemik akut beyin hasarına neden olan olaylardan hemen sonra gerçekleştirilen nörolojik muayene bulguları beyin ölümü tanısı icin güvenilir değildir; beyin ölümünün üc temel klinik muayene bulgusunun (koma, beyi sapı reflekslerinin kaybı, apne testi) değerlendirilmesine başlanması icin en az 24 saat beklenmeli ve muayene bulguları serebral kan dolaşımını değerlendiren testler ile desteklenmelidir"*. Ayrıca, iskemik etyolojiye bağlı beyin ölümü şüphesi olan hastada ilk muayeneden sonraki bekleme süresinin de "24 saat" olması gerektiği belirtilmektedir. Böylece, iskemik inme ile gelen bir hastada, akut dönemde derin koma ve beyinsapı reflekslerinin kaybı söz konusu olsa dahi, iskemik hasarın kalıcı olup olmayacağı konusunda belirleyici olan ilk 48 saatlik zaman dilimi içerisinde tedavinin sürdürülmesi mümkün olabilecektir. TND Beyin Ölümü Tanı Kılavuzu'nun apne testi ile ilgili bölümünde ise, test sırasında hastada hemodinamik bozulma veya hipoksemi olması durumunda testin hemen sonlandırılması gerektiği vurgulanmaktadır.[83]

Beyin ölümü tanısı ile ilgili uygulamaları düzenleyen yönetmelikler ise ülkeler arası farklılıklar göstermektedir.[84] Daha da ilginci, aynı ülke içerisinde hastanelerin beyin ölümü kriterlerini yorumlama ve klinik uygulamaya geçirme biçimleri bile değişkenlik göstermekte, hatta aynı hastane içerisinde dahi farklı kliniklerde beyin ölümü kriterleri farklı uygulanmaktadır.[85,86] Dolayısıyla, beyin ölümü tanı kriterlerindeki farklılıklar ve uygulanma biçimindeki tutarsızlıklar, aynı klinik bulgulara sahip iki hastadan birisinin canlı, diğerinin ise ölü kabul edilmesi gibi çok büyük bir çelişkiye neden olabilmektedir. Ülkemizde ise, beyin ölümüne bağlı "tıbbi ölüm halinin" saptanabilmesi için Sağlık Bakanlığı tarafından 2012 yılında çıkartılan yönetmelikte kardiyoloji, nöroloji, beyin cerrahisi ve anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlarından oluşan 4 kişilik kurulun oy birliği gerekli görülürken, 2014 yılında bu kanun maddesi değiştirilerek biri nöroloji veya beyin cerrahisi uzmanı, diğeri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanı olan iki hekimin kararının yeterli olacağına karar verilmiştir. Türk Nöroloji Derneği ise, beyin ölümü deklarasyonu için "bizzat nöroloji uzmanı tarafından muayene ve klinik değerlendirmeyi" gerekli gördüğünü belirterek ve tüm olgular için nöroloji konsültasyonu yapılmasını önermiştir.[83]

Beyin ölümü ile ilgili literatürün bu az bilinen ve belki de göz ardı edilen yönü, klinik olarak beyin ölümü tanısı almış olan hastalardaki rezidüel beyin aktivitesinin ne anlama geliyor olabileceğinin yeniden sorgulanması için yeterli sayıda delili bizlere sunmaktadır. Bilincin nöral korelatlarının incelenmesinde kullanılan yöntemlerin önemli bir bölümü gözlemcinin perspektifinden bilinci tespit etmeyi amaçladığından dolayı, Damasio'nun vurguladığı öznenin perspektifinden bilincin varlığı için gerekli minimal nöral aktivitenin ne kadar olması gerektiği konusunda hala yanıtlanmayı bekleyen çok fazla soru bulunmaktadır.

Koma ve bilinç ile ilgili çalışmalar yalnızca bilincin nöroanatomisini daha iyi anlamamızı sağlamakla kalmamış, bilinç felsefesi ile modern tıp arasında bir köprü kurulmasına da yardımcı olmuştur. Ancak, bilinci incelerken ulaşılan her yeni bilgi, yeni sorular doğurarak bu alanda bilmediklerimizin bildiklerimizden fazla olduğunu bizlere göstermiştir. Hala kalbi atan bir bedende, bilincin "dışarısı ile iletişim kurma yetisini kaybetmiş bir beyin" içerisinde hapsolmuş olabileceği fikrinin dünyanın en

önde gelen yoğun bakım klinisyenleri ve koma araştırmacıları tarafından savunuluyor olması bu konunun üzerinde düşünmeye ve tartışmaya değer olduğunu bizlere göstermektedir. "Ölüm varken ben yokum. Ben varken ölüm yok. O halde üzülecek ne var?" diyen Epiküros'un bakış açısına göre tekrar değerlendirecek olursak, beyin ölümü kararı verildiğinde öznenin orada olmadığına dair daha fazla kanıta sahip olana kadar bilimsel şüpheciliği elden bırakmamak gerekmektedir. Nöral aktivitenin ve beynin canlılığının daha hassas yöntemlerle değerlendirilmesi, derin komadaki hastalar arasında rezidüel düzeyde de olsa bilinçlilik hali olanlarla olmayanların ayrımının ve prognoz tayininin daha doğru ve daha hızlı yapılmasını sağlayacaktır.

Sonuç

İnsan bilincinin, diğer yüksek kortikal fonksiyonlar gibi, beynin belli bir bölgesinde yer tutan spesifik bir fonksiyon olduğunu düşünmek büyük bir yanılgı olur. Bunun yerine, bilincin sağlıklı bir kognitif düzeyi sağlamak için gerekli tüm nöral ağların bir arada çalışması ile oluşan, bir başka ifadeyle tüm bilişsel fonksiyonların entegrasyonu ile oluşan bir sonuç olduğunu söylemek daha doğru olacaktır. Mesulam, bu bakış açısını bizlere sunarken lokalizasyonun varlığını inkar etmeden "eşpotansiyellik" kavramını da devreye sokarak beynin sadece frenolojik olarak ele alınmasının doğurabileceği hataların önüne geçmeyi amaçlamakta ve beyni, özellikle de bilincin oluşması sürecinde, komputasyonel olarak çalışan bir yapı olarak ele almaktadır. Mesulam'a göre lokalizasyon beyinde yaygın olarak temsil edilirken eşpotansiyellik ise bölgesel seçicilik gösterebilir.[9]

Bilincin nöral korelatlarını bu prensipler eşliğinde ele aldığımızda, koma ve diğer bilinç bozukluklarının incelenmesinden elde edilen bilgilere dayanarak, bu alanların bilincin oluşması için "gerekli" olduğunu ancak tam bir bilinç düzeyinin oluşması için "yeterli" olmadığını belirtmek daha doğru olacaktır. Tam kapasitede bir insan bilincinin oluşması için gerekli biyolojik sürecin anlaşılması için mevcut bilimsel verilerden çok daha fazlasına ihtiyacımızın olduğunu söylemek, bilinci "transandantal" bir kavram gibi ele almak ve yeniden kartezyen dualizme dönüş gibi algılanmamalıdır. Bu bakış açısı, yakın gelecekte, son yüzyılda kognitif sinirbilimde elde edilen bilgiler sayesinde bilinç hakkında öğrendiklerimizden çok daha fazlasını bizlere öğretecek bilimsel gelişmelerin gerçekleşeceğine olan inancın bir sonucu olarak görülmelidir.

Teşekkür: *İnsan bilincini daha iyi anlayabilmek için sinirbilim ve felsefe arasında köprü kurmamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Nilgün Toker ve hekimlik hayatımda edindiğim klinik bilgileri borçlu olduğum tüm hastalarıma ve ailelerine teşekkürlerimi sunarım.*

KAYNAKLAR

1. Fransez M. Spinoza'nın Tao'su. Akıllı İnançtan İnançlı Akla: Kabalcı Yayınevi 2012.
2. Penfield W. The Mystery of Mind. Princeton: Princeton University Press; 1975.
3. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science. 1994;264(5162):1102-5.
4. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Annals of neurology. 1990;28(5):597-613.
5. Swick D, Ashley V, Turken AU. Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. BMC neuroscience. 2008;9:102.
6. Ball G, Stokes PR, Rhodes RA, Bose SK, Rezek I, Wink AM, et al. Executive functions and prefrontal cortex: a matter of persistence? Frontiers in systems neuroscience. 2011;5:3.
7. Schroeter ML, Vogt B, Frisch S, Becker G, Barthel H, Mueller K, et al. Executive deficits are related to the inferior frontal junction in early dementia. Brain : a journal of neurology. 2012;135(Pt 1):201-15.
8. Meyer K, Damasio A. Convergence and divergence in a neural architecture for recognition and memory. Trends in neurosciences. 2009;32(7):376-82.
9. Mesulam MM. From sensation to cognition. Brain : a journal of neurology. 1998;121 (Pt 6):1013-52.
10. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. Neuron. 2009;62(1):42-52.

11. Hurley RS, Bonakdarpour B, Wang X, Mesulam MM. Asymmetric connectivity between the anterior temporal lobe and the language network. Journal of cognitive neuroscience. 2015;27(3):464-73.
12. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nature reviews Neurology. 2014;10(10):554-69.
13. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(2):676-82.
14. Davey CG, Pujol J, Harrison BJ. Mapping the self in the brain's default mode network. NeuroImage. 2016;132:390-7.
15. Gürvit İH. Sosyal Kognisyon veya Fakülte Psikolojisinin Diyalektik Sentezi Olarak Bir Mental Psikoloji/Nörolojiye Doğru. Archives of Neuropsychiatry (Turkish) 2014;51:298-302.
16. Seckin M, Mesulam MM, Voss JL, Huang W, Rogalski EJ, Hurley RS. Am I looking at a cat or a dog? Gaze in the semantic variant of primary progressive aphasia is subject to excessive taxonomic capture. Journal of neurolinguistics. 2016;37:68-81.
17. Plum F, Posner JB. The Diagnosis of Stupor and Coma. Philadelphia, PA: F. A. Davis Company; 1980.
18. Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. NeuroImage. 2012;61(2):478-91.
19. Di Perri C, Thibaut A, Heine L, Soddu A, Demertzi A, Laureys S. Measuring consciousness in coma and related states. World journal of radiology. 2014;6(8):589-97.
20. Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, Ghorbel S, Schnakers C, Perrin F, et al. The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? Progress in brain research. 2005;150:495-511.
21. Damasio A, Meyer K. Consciousness: An overview of the phenomenon and of its possible neural basis. In: Laureys S, Tononi G, editors. The Neurology of consciousness: Cognitive neuroscience and neuropathology. First ed: Elsevier,Ltd; 2009. p. 3-12.
22. Damasio A. The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness New York: Harcourt Brace 1999.
23. Damasio A. Self Comes to Mind: Constructing the Conscious Brain. First ed: Pantheon Books; 2010.
24. Vogeley K, May M, Ritzl A, Falkai P, Zilles K, Fink GR. Neural correlates of first-person perspective as one constituent of human self-consciousness. Journal of cognitive neuroscience. 2004;16(5):817-27.
25. Northoff G, Heinzel A. First-Person Neuroscience: a new methodological approach for linking mental and neuronal states. Philosophy, ethics, and humanities in medicine : PEHM. 2006;1(1):E3.
26. Synn A, Mothakunnel A, Kumfor F, Chen Y, Piguet O, Hodges JR, et al. Mental States in Moving Shapes: Distinct Cortical and Subcortical Contributions to Theory of Mind Impairments in Dementia. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2018;61(2):521-35.
27. Lock M. Inventing a new death and making it believable. Anthropology & medicine. 2002;9(2):97-115.
28. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. Science. 2008;322(5903):876-80.
29. Blumenfeld H, Taylor J. Why do seizures cause loss of consciousness? The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry. 2003;9(5):301-10.
30. Blumenfeld H. Neuroanatomical Basis of Consciousness. In: Laureys S, Gosseries O, Tononi G, editors. The Neurology of Consciousness Second ed2016. p. 3-30.
31. Tononi G, Boly M, Gosseries O, Laureys S. The Neurology of Consciousness: An Overview. In: Laureys S, Gosseries O, Tononi G, editors. The Neurology of Consciousness Second edition ed2016.
32. Gosseries O, Thibaut A, Boly M, Rosanova M, Massimini M, Laureys S. Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation. 2014;33(2):65-71.
33. Boly M, Massimini M, Tononi G. Theoretical approaches to the diagnosis of altered states of consciousness. Progress in brain research. 2009;177:383-98.
34. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. Brain : a journal of neurology. 2003;126(Pt 7):1524-36.
35. Mesulam M. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. Oxford, New York: Oxford University Press 2000.
36. Demertzi A, Soddu A, Laureys S. Consciousness supporting networks. Current opinion in neurobiology. 2013;23(2):239-44.
37. Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, Noirhomme Q, Bredart S, Boly M, et al. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. Journal of cognitive neuroscience. 2011;23(3):570-8.
38. Araujo HF, Kaplan J, Damasio H, Damasio A. Neural correlates of different self domains. Brain and behavior. 2015;5(12):e00409.
39. Tononi G. An information integration theory of consciousness. BMC neuroscience. 2004;5:42.
40. Laureys S, Boly M, Maquet P. Tracking the recovery of consciousness from coma. The Journal of clinical investigation. 2006;116(7):1823-5.
41. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. Neurology. 2002;58(3):349-53.
42. Bruno MA, Majerus S, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Gosseries O, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. Journal of neurology. 2012;259(6):1087-98.
43. Di Perri C, Stender J, Laureys S, Gosseries O. Functional neuroanatomy of disorders of consciousness. Epilepsy & behavior : E&B. 2014;30:28-32.
44. Di HB, Yu SM, Weng XC, Laureys S, Yu D, Li JQ, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. Neurology. 2007;68(12):895-9.
45. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R, et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. Brain : a journal of neurology. 2002;125(Pt 6):1210-34.
46. Coleman MR, Rodd JM, Davis MH, Johnsrude IS, Menon DK, Pickard JD, et al. Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. Brain : a journal of neurology. 2007;130(Pt 10):2494-507.
47. Laureys S, Boly M. Unresponsive wakefulness syndrome. Archives italiennes de biologie. 2012;150(2-3):31-5.
48. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, Leon-Carrion J, Sannita WG, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. BMC medicine. 2010;8:68.
49. Mashour GA. Integrating the science of consciousness and anesthesia. Anesthesia and analgesia. 2006;103(4):975-82.
50. Hudetz AG. General anesthesia and human brain connectivity. Brain connectivity. 2012;2(6):291-302.
51. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, Shah NK, Wu JC, Kao YJ. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. Anesthesiology. 1995;82(2):393-403; discussion 27A.
52. Schlunzen L, Juul N, Hansen KV, Cold GE. Regional cerebral blood flow and glucose metabolism during propofol anaesthesia in healthy subjects studied with positron emission tomography. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2012;56(2):248-55.
53. Berg-Johnsen J, Langmoen IA. Isoflurane hyperpolarizes neurones in rat and human cerebral cortex. Acta physiologica Scandinavica. 1987;130(4):679-85.

54. Alkire MT. Loss of effective connectivity during general anesthesia. International anesthesiology clinics. 2008;46(3):55-73.
55. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. Consciousness and cognition. 2000;9(3):370-86.
56. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1129:105-18.
57. Schiff ND. Recovery of consciousness after severe brain injury: the role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart-brain interface. Cleveland Clinic journal of medicine. 2010;77 pl 3:S27-33.
58. Kuchta J, Klug N, Ernestus RI. Nonconvulsive status epilepticus as a possible cause of coma in neurosurgical intensive care. Central European neurosurgery. 2009;70(4):176-9.
59. Blumenfeld H. Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent? Progress in brain research. 2005;150:271-86.
60. McNally KA, Blumenfeld H. Focal network involvement in generalized seizures: new insights from electroconvulsive therapy. Epilepsy & behavior : E&B. 2004;5(1):3-12.
61. Yamauchi T. Impairment of consciousness during epileptic seizures with special reference to neuronal mechanisms. Epilepsia. 1998;39 pl 5:16-20.
62. Cavanna AE, Monaco F. Brain mechanisms of altered conscious states during epileptic seizures. Nature reviews Neurology. 2009;5(5):267-76.
63. Yu L, Blumenfeld H. Theories of impaired consciousness in epilepsy. Annals of the New York Academy of Sciences. 2009;1157:48-60.
64. Blumenfeld H. Epilepsy and consciousness. . In: Laureys S TG, editor. The Neurology of consciousness: Cognitive neuroscience and neuropathology. First ed. Amsterdam,Netherlands: Elsevier,Ltd.; 2009. p. 247-60.
65. Blumenfeld H, Westerveld M, Ostroff RB, Vanderhill SD, Freeman J, Necochea A, et al. Selective frontal, parietal, and temporal networks in generalized seizures. NeuroImage. 2003;19(4):1556-66.
66. Browning RA. Role of the brain-stem reticular formation in tonic-clonic seizures: lesion and pharmacological studies. Federation proceedings. 1985;44(8):2425-31.
67. Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: an update. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1124:239-61.
68. Menon DK, Owen AM, Williams EJ, Minhas PS, Allen CM, Boniface SJ, et al. Cortical processing in persistent vegetative state. Wolfson Brain Imaging Centre Team. Lancet. 1998;352(9123):200.
69. Shewmon DA. "Brainstem death," "brain death" and death: a critical re-evaluation of the purported equivalence. Issues in law & medicine. 1998;14(2):125-45.
70. Snodgrass SR. The evolution of brain death. Pediatric neurology. 2014;51(4):478-80.
71. Wijdicks EF. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. Neurology. 2010;75(1):77-83.
72. Laureys S. Science and society: death, unconsciousness and the brain. Nature reviews Neuroscience. 2005;6(11):899-909.
73. Bernat JL. How much of the brain must die in brain death? The Journal of clinical ethics. 1992;3(1):21-6; discussion 7-8.
74. Shewmon DA. Chronic "brain death": meta-analysis and conceptual consequences. Neurology. 1998;51(6):1538-45.
75. Esmaeilzadeh M, Dictus C, Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Eichbaum M, Hofer S, et al. One life ends, another begins: Management of a brain-dead pregnant mother-A systematic review. BMC medicine. 2010;8:74.
76. Kinoshita Y, Kamohara H, Kotera A, Sagishima K, Tashiro T, Niimori D. Healthy baby delivered vaginally from a brain-dead mother. Acute medicine & surgery. 2015;2(3):211-3.
77. Coimbra CG. Implications of ischemic penumbra for the diagnosis of brain death. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 1999;32(12):1479-87.
78. Joffe AR, Anton NR, Duff JP. The apnea test: rationale, confounders, and criticism. Journal of child neurology. 2010;25(11):1435-43.
79. Tibballs J. A critique of the apneic oxygenation test for the diagnosis of "brain death". Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2010;11(4):475-8.
80. Kosteljanetz M, Ohrstrom JK, Skjodt S, Teglbjaerg PS. Clinical brain death with preserved cerebral arterial circulation. Acta neurologica Scandinavica. 1988;78(5):418-21.
81. Zuckier LS, Kolano J. Radionuclide studies in the determination of brain death: criteria, concepts, and controversies. Seminars in nuclear medicine. 2008;38(4):262-73.
82. Ala TA, Kuhn MJ, Johnson AJ. A case meeting clinical brain death criteria with residual cerebral perfusion. AJNR American journal of neuroradiology. 2006;27(9):1805-6.
83. Turkish Neurological Society - Diagnostic Guidelines for Brain Death*. Turk J Neurol. 2014;20(3):101-4.
84. Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology. 2002;58(1):20-5.
85. Pandey A, Sahota P, Nattanmai P, Newey CR. Variability in Diagnosing Brain Death at an Academic Medical Center. Neuroscience journal. 2017;2017:6017958.
86. Greer DM, Varelas PN, Haque S, Wijdicks EF. Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. Neurology. 2008;70(4):284-9.

99

DİKKAT
Tipleri, Anatomisi, Fizyolojisi ve Bozuklukları

Zerrin Yıldırım, Öget Öktem Tanör, Hakan Gürvit

1. Giriş

Kompleks organizmalar sürekli olarak uyaran bombardımanına maruz kalırlar. Maruz kalınan bu uyaran yüküyle baş etmenin yolu bunlardan hangisinin önceliğe sahip olduğuna yani o birey için hangi uyaranın davranışsal öneme haiz olduğuna karar vermekten geçer. Bu veri akınının bir kısmının yüksek düzeyde işlenmesi, geri kalanın ise daha düşük düzeyde işlenmesi veya hiç işlenmeyip baskılanması 'dikkat' olarak açıklanabilir. Amerikan psikolojisinin kurucu babası William James klasikleşmiş tanımında şunları söyler (1890): "Herkes dikkatin ne olduğunu bilir. Dikkat, berrak ve canlı bir şekilde zihne sahip çıkmak, sayısız gibi duran eş zamanlı mümkün nesneler veya düşünce akışları arasından birini ele geçirmektir. Odaklanma, bilincin konsantrasyonu dikkatin özüdür. Bir kısım şeyle etkin bir şekilde uğraşabilmek için diğer bir kısım şeyden çekilmeyi içerir". Bu tanım çağdaş nöropsikolojide kullanılan biçimiyle dikkate ilişkin bir çok kavramı barındırmaktadır. Gerek nöropsikolojik bilimsel jargonda ve gerekse de günlük dilde dikkate ilişkin birçok kavram küçük nüanslarla ayrılır veya birbirine eşdeğer olarak kullanılır. İzleyen paragraflarda bu kavramlar gözden geçirilecektir.

Dikkate ilişkin terminolojik kavramlar büyük ölçüde dikotomik kontrastlar veya kutuplar olarak sınıflandırılır: basit-karmaşık dikkat, uyanıklık-uyku, bilinçlilik-bilinçsizlik, global-lokal dikkat, endojen-eksojen dikkat, dahili-harici dikkatgibi.

Basit dikkat tüm spesifik zihinsel işlemler için gerekli olan optimum dikkat kapasitesidir. Uyanıklık düzeyi olarak da adlandırılabilecek bu kapasite uykululukta olduğu gibi fizyolojik, sedatif ilaçlarla olduğu gibi farmakolojik, uyanıklık kusurlarında olduğu gibi patolojik olarak kısıtlanabilir. Konfüzyonel durum olarak da adlandırılabilecek olan bu basit dikkatin kısıtlandığı durumlarda tüm diğer spesifik zihinsel işlemler de optimum olarak sürdürülemeyecektir. Derin uyku (non REM veya yavaş dalga uykusu), anestezi ve koma ise basit dikkatin tümüyle kaybolduğu uyanıklık kayıplarıdır. Türkçe konuşma dilinde "uyanıklık" kelimesiyle tanımladığımız basit dikkati İngilizce "wakefulness" karşılığı olarak kullanıyoruz. Uyanık kişinin aynı zamanda bilinçli ("conscious") ve farkındalık ("awareness")

sahibi de olduğu varsayılır. Aşağıda bu kelimelerin örtüşme ve ayrışmalarına değinilecektir. "Wakefulness" kelimesinin dikkat terminolojisinde de kullanılan nüansları "arousal", "alertness" ve vigilance" kelimelerini Türkçe'de tek tek karşılamak ve dikkat terminolojisine tercüme etmek güç. "Uyarılma" "arousal" karşılığı kullanılabilse de "alertness" karşılığı günlük dil kelimeleri "tetikte olma" veya "dikkat kesilme" kelimelerinin bilimsel jargon içinde yerleşmiş oldukları söylenemez. "Arousal" en tutarlı olarak uyku-uyanıklık spektrumunda korteksin non-spesifik olarak aktive olmasının karşılığı olarak kullanılmaktadır.[1] Aşırı-uyarılma kavramının İngilizce karşılıkları, anksiyete, mani ve post-travmatik gerginlik bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklardaki patolojik tehlike beklentisi veya tetikte olma durumunu ifade etmek üzereher üç kelimenin de başına "hyper" ön eki eklenerek kullanılmaktadır. Bu kelimelerden ilk ikisi ile nüansı çok da aşikar olmayan "vigilance" Fransızca fonetiğinden aktarılarak "vijilans" olarak Türkçe'de kullanılabilir. Vijilans uyanık (ve uyarılmış) bir kişinin belli bir göreve uzunca bir süre dikkatini odaklayabilmesi olarak tanımlanabilir.[1] Bu kullanım dikkat terminolojisinin temel kavramlarından biri olan sürdürülen dikkat ("sustained attention") ile eş anlamlıdır."Alertness" tonik ve fazik olarak da ayrılabilmektedir. Bu kullanımda tonik "alertness" sürdürülen dikkat ve vijilans ile eş anlamlı iken, fazik "alertness" dikkatin kaydırılması (yönelim cevabı) ile ilintilidir.[2] Sürdürülen dikkat, odaklanmış dikkat, bölünmüş dikkat, dikkatin yürütücü kontrolü, uygunsuz cevabın inhibisyonu, enterferans direnci, dikkat çekerlik, dikkatin kaydırılması gibi dikkat terminolojisi kavramları, bunların büyük bölümü küçük nüanslarla örtüşmekle birlikte hep birlikte **karmaşık dikkate** ilişkindirler. Karmaşık dikkat unsurları, amaca yönelik davranışın eyleme geçirildiği zaman süreci boyunca, hedefe ulaşılana kadar, eylem planının çalışma belleğinde tutulması ve planın bu süre boyunca uygunsuz uyaranların enterferansına karşı muhafaza edilmesi, bu süre boyunca davranışsal olarak anlamlı ("behaviorally relevant"), dikkat çeker ("salient") yeni bir uyaran belirdiği takdirde süregitmekte olan davranışın durdurulup dikkatin yeni uyarana kaydırılarak yeniden oryante edilmesine ("reorienting") ilişkindir şeklinde tanımlanabilir. Klinik nöropsikolojide bu farklı dikkat kavramları farklı test ve görevler ile nicelleştirilerek ölçülebilir hale getirilir (örn., basit dikkat için düz sayı menzili, sürdürülen dikkat için sözel akıcılık, uygunsuz cevabın inhibisyonu için Stroop enterferansı, dikkatin yürütücü kontrolü için Luria desenleri gibi).

Uyanıklık-uyku spektrumu bir kutbunda derin uykunun olduğu uyarılma düzeyleri olarak kavranmasına paralel bir şekilde bilinç-bilinçsizlik (patolojik olarak koma, farmakolojik olarak anestezi) spektrumu bilinç düzeyleri olarak kavranabilir.[3] Klinik nöroloji ve nörobilimsel araştırmalardaki genel kullanımlarına geçmeden önce uyanıklık-bilinç, uyku-bilinçsizlik kavramlarının örtüşmeleri ve nüanslarını gözden geçirerek başlayalım. Günlük dilde uyanıklık ve bilinçlilik eş anlamlı, verbal ve motor cevaplılık ("responsiveness") ise bilinç (uyanıklık) düzeylerinin ölçütleri gibi kullanılır. Bununla birlikte non-REM uykusundan REM uykusuna geçişle birlikte rüyalarda uyanıklığın olmadığı farklı bir bilinçlilik düzeyine geçilmiş olur.[4] Rüya bilinçliliğinin bir farkındalığa karşılık geldiği, hatta bunun dışardan uyarımla rüyayı kontrol etmek üzere tetiklenebileceği de ileri sürülebilir.[5] Komadan düzelmenin ilk evresi olan "cevapsız uyanıklık sendromu" (unresponsive wakefulness syndrome-UWS) ise verbal ve motor cevaplılığın izlenmediği bir uyanıklık durumudur.[6] Nihayet, İngilizce'deki "unconscious" kelimesinin gramatik olarak özne isim (örn., "The unconscious" ve "unconsciousness"), nesne isim (örn., "to be unconscious") veya sıfat olarak (örn., "unconscious information processing") kullanımlarının bilimsel terminolojide çok farklı anlamlar taşıdığı ve Türkçe'de farklı karşılandığı vurgulanmalıdır. Özne isim olarak ilk kelime psikanalitik bir kavramdır ve Türkçe'de "bilinçdışı" olarak karşılanmaktadır. Psikanalitik bilinçdışı insan bebeğinin psişik gelişiminde bilinç ile eş zamanlı olarak evrilip oluşan ve insan dürtülerinin kökeni olarak davranışları üzerinde sürekli nedensel etkileri olan bir psişik aygıttır. Bu tanıma göre bilinçdışı bilincin azalıp kaybolduğu bir spektrumun kutbu değil, bilinç ile yan yana insan öznesinin psişesinin yapısal bir bileşenidir. İkinci özne isim olan "bilinçsizlik" koma ve anestezi durumları ile derin uyku durumu için kullanılır. Nesne isim ise bu durumlardan birindeki bireyi niteler: "he is unconcious". Bu aynı kelime Türkçe'ye bu kez yine "bilinçdışı" olarak veya bir konuda farkındalığı olmayan veya düşüncesizce dürtüsel davranan bir bireyi niteleyen "bilinçsiz" olarak değil bunların yerine "bilinci kayıp" olarak çevrilir. Son olarak sıfat olarak bilinçdışı kognitif nörobilimde

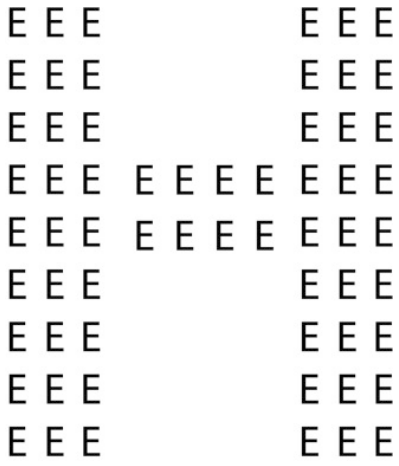
bilinçli farkındalığa ulaşmayan bilgi işleme süreçlerini tanımlamak üzere kullanılır. Böyle bakıldığında uyanık ve "bilinçli" bir bireyin zihinsel işlevlerinin büyük bölümü bilinçli farkındalığa ulaşmaz, dolayısıyla bilinçdışı süreçlerdir. Genel olarak uyanık bir kişinin verili bir andaki yaşantılamasına ait erken algısal modalite-spesifik bilgi işleme bölümü bilinçdışıdır diyebiliriz. Bilinçli farkındalık için gerekli olan zamansal ve mekansal olarak (bağlamsal) bütüncül yaşantılama parçalı modalite-spesifik bilginin üst düzey heteromodal kortekslerde transmodal olarak birleştirilmesi ile gerçekleşir. Fenomenal yaşantının algısal izlerini taşıyan çıkan algısal yolaklar ilgili duysal modalitelerin primer kortekslerine ulaştıktan sonra, modalite-spesifik bilgi işleme unimodal asosiasyon kortekslerinin yokuş yukarı ve yokuş aşağı alanlarında paralel olarak bilinçdışı bir şekilde işlenmeye devam eder. Bu ileri besleme yolaklarının üst düzey heteromodal asosiasyon kortekslerine ulaşıp parçalı duysal bilginin transmodal olarak bağlanıp yaşantılamanın bilinçli farkındalığa çıkmasına kadar bir 500 ms geçmesi gerekir. Öğrenilen ve daha sonra davranış seçimlerini belirleyen enformasyon parçalarının önemli bir bölümü örtük öğrenme ("implicit learning") olarak sınıflanır, dolayısıyla bilinçdışıdır. Hazırlama belleği, klasik ve operan koşullanma bunlar arasında sayılabilir. Nihayet kör görüş, kontrlateral mekan ihmali gibi patolojik durumlarda bilinçli farkındalığa ulaşmayan materyelin davranışı belirlediği gösterilmiştir. Kısa süre önce elinde gizlediği çuvaldızı el sıkışırken batırdığını bilinçli olarak hatırlamamasına rağmen bir süre sonra yine elini uzatan doktorunun elini sıkmayı reddeden amnestik hastanın durumu emosyonal bellekte örtük olarak depolanan materyelin bilinçdışı olarak davranışı belirlediğine örnektir.[7] Bu örnekler farkındalığın ille de bilinç ile birlikte olması gerekmediğini göstermektedir. Bilinçli farkındalık ile odaklanmış dikkat arasındaki ilişkinin en çarpıcı örneklerinden biri de görsel sahnedeki büyük ölçekli değişikliklerin farkedilmediği "değişim körlüğü"[8] ve beklenmedik çarpıcı bir uyaranın farkedilmediği "dikkatsizlik körlüğü" olarak adlandırılan "kognitif körlük" durumlarıdır. Yapılan bir deneyde katılımcılara basketbol oyuncularının olduğu ve arada beklenmedik goril kıyafetli bir kadının belirdiği bir video izletilmiş, birinci grup katılımcıdan oyuncuların kaç pas attıklarını saymaları, ikinci gruptan ise bu pasların kaçının havadan, kaçının sektirerek olduğunu ayrı ayrı saymaları istenmiştir. Deney sonunda bütün katılımcıların yaklaşık yarısının goril kadını tespit edemedikleri, bu oranın ikinci grupta (zor koşul) istatistik olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur.[9]

Bilinç düzeyi bozulmaları geleneksel olarak klinik nörolojide uyaranlara cevaplılıkdeğerlendirilmeleri ile derecelendirilir. Bilinçli kişi davranışsal anlam taşıyan uyaranlara uygun verbal ve motor cevap üretebilir. Bilinç düzeyi bozulmalarının (bilinçsizlik) ilk evresi ancak güçlü akustik uyaranla uyarılıp verbal cevap üretilebilen somnolanstır. Bir sonraki düzey uyarılma ve verbal cevap için akustik uyaranın yeterli olmadığı, ağrılı uyaranın gerektiği stupor durumudur. Uyarılmanın sağlanamadığı durumlar koma durumlarıdır ve kendi içinde düzeylere ayrılır. Ağrılı uyarana karşı "uygun" motor cevabın (uyaranın serbest elle lokalizasyonu, uyaranın uygulandığı ekstremitenin uyarandan uzaklaşacak şekilde fleksiyonu) üretildiği düzey hafif komadır. Ağrılı uyarana "uygunsuz" motor cevabın (uyaranın uygulandığı ekstremitenin uyarana yaklaşacak şekilde ekstansiyonu) üretildiği düzey orta komadır. Motor cevabın hiç üretilemediği düzey ise ağır komadır. Ağır komanın beyinsapı reflekslerinin de alınamadığı düzeyi genellikle beyin ölümüne karşılık gelir (solunum tarzı, serebral kan akımı ve EEG bulgularıyla karar verilir). Komadan sağ kalan hastaların bir bölümü zaman içinde uzun süreli düzelme evrelerinden geçebilirler. Bu evreler de bilinç ve cevaplılık düzeyleri olarak tanımlanır. Komadan bir sonraki evre eskiden "persistan vejetatif durum" olarak adlandırılan ve herhangi bir cevabın üretilemediği UWSve cevaplılığın bazı unsurlarının üretilebildiği "minimal bilinçlilik durumu"dur (minimal conscious state-MCS). Bilinç değişikliklerine neden olan beyin hasarı, anestetiklerle tetiklenen bilinç değişiklikleri ve uyku-uyanıklığın fizyolojik bilinç değişiklikleri ritmisiteleri geniş boyutlu beyin ağlarının bağlantısallıklarındaki azalma ve artmalarda yansımaktadır. Özetle bu bağlantısallık değişiklikleri başlıca olağan durum ağı ("default mode network" - DMN), dikkat çekerlik ağı ("salience network"-SN) ve yürütücü kontrol ağında ("executive control network"-ECN) izlenmektedir.[3]

Global-lokal dikkat modalite-spesifik dikkat biçimleridir ve en yaygın biçimde görsel duysal modalitede çalışılmıştır. Ancak işitsel ve somatosensoryel analogları da mevcuttur.[10,11] Giuseppe Arcimboldo'nun sayısız meyve ve sebzeden oluşturduğu insan portrelerinin algılanması buna güzel

bir örnektir. Yüzün algılanması global dikkatin ürünü iken tek tek meyve sebzelerin algılanması lokal dikkati gerektirir.Görsel modalitede en bilinen deneysel görev Navon harfleridir. Navon harfleri bir dizi lokal harfin farklı bir global harf oluşturacak şekilde bir araya gelmeleridir **(Şekil 1)**.[12] Dorsal görsel işleme yolağını ("nerde yolağı") etkileyen patolojik durumlar (inmeler, posterior kortikal atrofi gibi) sonucunda simultanagnozik hastalar lokal harfleri ayırt edebilirken global harfleri algılayamazlar. Normal bireylerde global-lokal dikkat için baskınlık farklılıkları bildirilmiştir: global dikkat lokal dikkate göre daha baskın[12], çocuklarda lokal dikkat, erişkinlerde global dikkat daha baskın[11], erkeklerde global dikkat, kadınlarda lokal dikkat daha baskın[13], global dikkat için sağ hemisfer, lokal dikkat için sol hemisfer daha baskın[14] gibi.

Lokal E harfleri global H harfini oluşturuyorlar.



Şekil 1: Navon harfleri

Endojen dikkat dikkatin hedefe-yönelik, yukardan-aşağı yönlendirilmesi,**eksojen dikkat** ise dışsal uyaranlarla, uyarana-yönelik, aşağıdan-yukarı yönlendirilmesi durumlarıdır.[15] Günlük yaşantılamada düşünüldüğünde endojen dikkat davranış niyetleri ve hedefleri ile aktive edilen dikkat türü iken, eksojen dikkat davranışsal anlam taşıyan ve sıklıkla da beklenmedik bir şekilde beliren dışsal uyaranların endojen dikkat kontrolünde süregiden hedefe yönelik davranışı durdurması ve dikkati yeni uyarana kaydırmasıdır. Endojen dikkat amaca yönelik davranış boyunca algısal ve motor bileşenlerden oluşan bir dikkat setini muhafaza eder. Posner dikkat için, dikkat literatüründe yaygın kabul gören üç temel mekanizma ("Posner trinitesi") önermiştir: uyarılma (alerting), yönlenme (orienting) ve yürütücü kontrol (executive control).[2] **Uyarılma** bir uyaranın algılanmasına hazırlığa karşılık gelen nöral durum değişiklikleri veya gelmekte olan uyarana yönelik vijilans durumudur. **Yönlenme** duysal girdiler arasından enformasyonun seçilmesidir. Beklenmedik uyaranlara karşı refleksif olabileceği gibi, hedefin bulunması için mekanın aktif olarak tarandığı durumlarda olduğu gibi iradi olabilir. Göz ve başın hedefe yönlendirildiği durumlara açık, yönlendirilmeden hedefin periferide saptandığı durumlara gizil yönlenme adı verilir. **Yürütücü kontrol** görevin yerine getirilmesi sırasında belirebilecek görevle çelişen alışılmış cevap kalıplarının baskılanması ve görevle uyumlu cevap setinin sürdürülmesi şeklinde tanımlanabilir. Farklı renklerde yazılmış renk kelimelerinin okunmayıp renginin söylenmesinin talep edildiği Stroop görevinin yerine getirilmesi yürütücü kontrol gerektirir.

Stroop görevinde denek otomatik davranış olan renk kelimeleri okumayı baskılayıp kendisinden talep edilen görev olan kelimelerin basılı olduğu renklerini söylemelidir.

Şekil 2: Stroop görevi

Tanımlarından anlaşılabileceği gibi **harici dikkat** dış dünya kökenli bir uyaranla başlatılan dikkat görevleri iken **dahili dikkat** tam tersine kişi kökenli bir uyarana dikkatin odaklanmasıdır. Şimdiye kadar gözden geçirilen dikkat biçimlerinin tümü harici dikkat örnekleridir. Dahili dikkate örnek olarak akut veya kronik bir ağrıya odaklanmak[16], meditasyon sırasında nefese odaklanmak gösterilebilir.[17] Aşağıda tartışılacağı gibi dikkatin harici veya dahili bir uyarana odaklanması olağan durum ağını (default mode network-DMN) deaktive ederken, uyaranlardan bağımsız geçmişte, gelecekte veya şimdi ve burda kendini tasarlamak veya zihinsel gezinme ("mind wandering") DMN'yi aktive eder.

Dikkate ilişkin kavramlara dair yaptığımız bu girişten sonra ilerleyen bölümlerde öncelikle daha çok deney hayvanlarından ve insan olmayan primatlardan analoji ile elde edilmiş bilgilerin derlenmesiyle klasik nöroanatomiden, daha sonra ise entrensek bağlantısallık ağları çalışmalarıyla elde edilmiş fonksiyonel nöroanatomiden söz edilecektir. Daha sonra dikkate ilişkin patolojik durumlardan ve klinikte dikkatin değerlendirilmesinden bahsedilecektir. Sunulacak bilgi için Marsel Mesulam'ın "Principles of Behavioral and Cognitive Neurology" isimli kitabının 2. edisyonu (Mesulam 2000) ve spesifik referanslar temel alınmıştır.

2. Klasik nöroanatomi

2.1 Aşağıdan yukarı modülasyon

Asandan retiküler aktive edici sistem (ARAS)

Asandan retiküler aktive edici sistem (ARAS) beyinsapı retiküler formasyonunu (RF) serebral kortekse bağlantılandıran yolaklar topluluğudur. ARAS'ın en kaudal yapısı RF'nin aktivitesinin uyanıklık, en rostral kortikal bileşeninin farkındalıktan sorumlu olduğu söylenebilir. Terminolojik olarak RF geleneksel merkezi yapıları (ağırlıkla GABA-erjik nöronlar taşıyan mezansefalik kuneiform/subkuneiform [CuN/SCuN] ve rostral ponstaki pontis oralis çekirdeği [NPo]) ve yine rostral pons ile mezansefalonda yerleşik spesifik nörotransmitter çekirdekleri şeklindeki "genişletilmiş" RF'ye (noradrenerjik locus coeruleus [LC], serotonerjik dorsal raphe [DR] ve median raphe, kolinerjik pedunculopontintegmental nukleus [PPT] ve laterodorsal tegmental nukleus [LDT], glutamaterjik parabrachial nukleus [PbN]) karşılık gelir. ARAS doğrudan kortekse ulaşabildiği gibitalamik intralaminar çekirdekler (ILN) hipotalamus ve bazal ön beyine uğradıktan sonra dolaylı olarak da ulaşır. ARAS'ın kortekse ulaşıp kortikal aktivasyonu sağlayacak RF kökenli diğer nörotransmitterlerine bu ara duraklarından lateral hipotalamus orexin ve histamin ile bazal ön beyin ise Meynert'in bazal çekirdeği (NBM) kökenli asetil kolin ile katkıda bulunurlar.

ARAS klasik olarak biri dorsal, diğeri ventral iki ana yolaktan oluşur:

1. Dorsal (retikulotalamokortikal) yolak

RF'den başlayıp ILN iledevam edip tüm kortekse bir projeksiyon şeklinde yayılan (difüz projeksiyon sistemi) yolaktır. Başlıca kökeni merkezi RF yapıları ve kolinerjik PPT ve LDT'dir. ILN'den çıkan lifler ise serebral korteks, özellikle 1. tabakasına ve striatuma projete olur. Bu talamokortikal yolak glutamaterjik eksitatördür.

2. Ventral (retikulo-ekstratalamokortikal) yolak

RF'de nörotransmittereözgü çekirdeklerden başlar ve hipotalamus ve bazal ön beyin üzerinden dolaylı ve daha az miktarda da doğrudan serebral kortekse projeksiyon gönderir. Bu yolaklar postsinaptik reseptör alt tiplerine göre eksitatör veya inhibitör etki gösterecek spesifik nörotransmitterleri kortekse ulaştırırlar.

Bu iki yolak da deney hayvanlarında saptanmış ve insan nöroanatomisine analoji ile aktarılmıştır. ARAS bağlantısallığını insanda saptamanın geleneksel metodolojik zorluklarını yakın tarihlerde geliştirilen yüksek anguler rezolüsyonlu difüzyon görüntüleme (HARDI) kullanarak bir ölçüde aşan bir çalışmada klasik bilgi önemli ölçüde yetkinleştirilmiştir.[18] İlgi alanı (ROI) tohumlarının genişletilmiş RF'nin her bir yapısına konulduğu bu çalışmada merkezi RF kökenli lif demetlerinin rostral mezansefalonda dorsal ve ventral olarak ayrıldığı izlenmiştir. Yazarlar ventral yolağa ventral tegmental traktus (VTT), dorsal yolağa dorsal tegmental traktus (DTT) adını vermişlerdir. VTT başlıca hipotalamus ve bazal ön beyinle bağlantılanan kaudal (VTT_C) ve talamik orta hat çekirdeklerinden paraventriküler çekirdekle (PV) bağlantılanan rostral (VTT_R) ayırt edilmiştir. DTT ise başlıca talamik retiküler çekirdeğe (TRN) bağlantılanan lateral (VTT_L) ve başlıca ILN ile bağlantılanan bir medial (VTT_M) ortaya konmuştur.

ARAS alana özgü olmayan dikkat modülasyonunu düzenlemektedir. Duysal modaliteden bağımsız biçimde uyanıklığın sağlanması ve uyanıklık sırasındaki dikkatin ayarlanmasından sorumludur. Uyanıklığa geçerken ya da uyanıklık esnasında dikkatin yoğunlaşması gereken bir durumda RF ve talamusta özellikle ILN'de aktivasyon görülür.[19] Böylece duysal bilginin talamus aracılığıyla kortekse daha fazla gitmesi sağlanmış olur.

Hızlı göz hareketleri (REM) uykusu, uyanıklığa geçiş, heyecan ve dikkatle ilişkili olarakelektroansefalografide (EEG) görülen desenkron hızlı aktivite, ARAS'ın bileşenleri olan RF, talamus ve bazal çekirdekle ilişkili bulunmuştur.[20] RF ve ILN'dekinöronlar EEG desenkronizasyonu sırasında yüksek hızda ateşlemektedirler. Uykuya geçiş esnasında EEG'de uyku iğciklerinin başlamasından hemen önce ateşleme hızı düşer.[21,22] RF'teki bu aktive artışı ve eşlik eden EEG'de senkronizasyonu korteksin uyarılabilirliğini arttırmakta gibi görünmektedir. Aynı zamanda REM uykusu esnasında da benzer aktivite artışının görülmesi dikkatin REM uykusu esnasında içsel uyarana yönelik olarak artmış olabileceği fikrini ortaya atmıştır. Seçici dikkat ve dikkatin kaydırılması ödevleriyle yapılan maymun deneylerinde uyaran beklentisi anında RF aktivitesinin arttığının gösterilmesi, RF'in sadece uyanıklığın sürdürülmesinde değil, uyanıklık esnasında dikkatin modüle edilmesinde de görev aldığını göstermektedir.[23]

TRN beyinsapı ve serebral korteksten girdi alır fakat serebral kortekse projete olmaz. GABAerjik projeksiyonlarla diğer talamik çekirdeklerin aktivitesini baskılar.[24] Beyinsapından gelen kolinerjik innervasyon diğer talamik çekirdeklerin aksine TRN'yi inhibe eder, böylece diğer çekirdekler üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırmış olur. Talamo-kortikal yolağa resiprokal tabaka VI kökenli kortiko-talamik yolak ise TRN'ye eksitatör akson kollaterali verirler ve böylece korteks kendisini eksite eden talamik kökeni dolaylı olarak inhibe etmiş olur.

Transmitter spesifik ekstratalamik yolaklar ise dikkat üzerinde çeşitli nüanslarla etkili olmaktadır. Kolinerjik yolaklar uyanıklığa geçiş ve REM uykusu sırasında beyin aktivitesinin düzenlenmesi, öğrenme ve bellek, mekânsal dikkatin kaydırılması, dikkatin sürdürülmesi, yenilik ilişkili P300 potansiyellerinin oluşmasından sorumludur. Uyanıklığa geçiş sırasında EEG'de görülen düşük voltajlı hızlı aktiviteyle ilişkilidir. Serotonerjik yolak duygu durum ve emosyonel davranışı yönetmekle birlikte serotonerjik beyinsapı nöronlarının elektriksel olarak uyarılması serebral kortekste düşük voltajlı hızlı

aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca serotonerjik agonistlerin çelinebilirliği azalttığı gösterilmiştir. Noradrenalin ise santral sinir sisteminin genel uyarılabilirliğini arttırır. Locus coeruleus nöronları uykuya dalma ve yavaş dalga uykusu sırasında yavaş ateşlerken uyanıklık ve REM uykusu sırasında hızlı ani boşalımlar şeklinde ateşlerler. Noradrenalin uyanıklığa geçiş, dikkat, dikkatin odaklanması, uyku-uyanıklık döngüsü, öğrenme, metabolizma ve yenilik arayıcı davranışlara aracılık etmektedir. En iyi yeni, beklenmedik, ağrısız uyaranla aktive olur. Ventral tegmental alandan (VTA) prefrontal kortekse (PFC) ulaşan dopaminerjik nöronlar ise yürütücü işlevler, planlama, karar verme, soyutlama, çalışma belleği ve motivasyonla ilişkilidir. Hipotalamustan histaminerjik projeksiyonların ise uyanıklığa geçişi regüle ettiği düşünülmektedir.[25]

2.2 Alana özgü dikkat modülasyonu

Serebral korteks bütünüyle alana özgü dikkat modülasyonuna katılır. Her kortikal bölge özelleştiği alana göre dikkat modülasyonunu destekler. Davranışsal öneme sahip uyaranın algısal modalitesine göre işleneceği primer ya da asosiasyon korteksinde bir aktivite artışı meydana gelir. Aynı anda üç modaliteyeait duysal bilgi verilerek birine dikkat edilmesi istendiğinde ise dikkat edilen modalitenin primer kortikal alanında en yüksek aktivite artışı izlenir.[26] Harekete duyarlı görsel asosiasyon alanları olan MT (V5) ve MST, noktalar yön tercihlerine uygun şekilde hareket ettiğinde aktive olurlar fakat hayvana hareket eden uyarana dikkat etmesini gerektiren bir ödev verildiğinde bu aktivasyonun arttığı izlenmiştir.[27] V4 ya da inferior temporal korteks nöronları da dikkat edilen bir uyarana normalden daha büyük yanıtlar verirler.[28,29] Yüzlerin dikkatlice incelenmesi esnasında, pasif bir izleme anına kıyasla, fusiform yüz alanında daha fazla aktivite artışı ortaya çıkar.[30] İnferior parietal lobül (IPL) nöronlarında da davranışsal öneme sahip bir hedefe bakarken aktivite artışı izlenmektedir.[31,32] Ayrıca sol hemisfer posterioru dikkat edilen sözcüklere yanıt olarak daha büyük P300 yanıtları oluşturur.[33] İnsanda en fazla dikkat uyandıran yeni ve hareketli nesnelerdir. Özellikle V4 ve fusiform girusta yeni görsel uyarana yönelik artmış yanıt izlenir. Denekler tanıdık ve basit şekiller yerine her zaman yeni ve karışık şekillere bakmak için daha çok vakit harcarlar.[34,35] Çalışma belleği, yeni olaylara ve uyaranlara yönelik tercihli dikkat de PFC tarafından düzenlenir.

Bazı uyaranların baskılanmasını gerektiren seçici dikkat ödevlerinde dikkat edilen modaliteye ait kortikal alanda aktivite artışı izlenirken, baskılanması gereken çeldiricilere ait kortikal alanlarda aktivite azalması izlenmektedir.[36] Görsel bir uyarana seçici dikkat, işitsel ve somatosensöryel asosiasyon kortekslerinde aktivite azalmasına neden olmaktadır.[37] Maymunda V4 ve inferior temporal korteks nöronları reseptif alanlarındaki dikkat edilmeyen görsel uyarana karşı azalmış bir yanıt gösterirler. Böylece uyaranların filtrelenmesi sağlanmış olur. Bu nedenle inferotemporal lezyona sahip maymunlar ilgisiz görsel uyaranı baskılayamazlar ve öğrenme güçlüğü sergilerler.[25]

Bu örnekler korteksin ilgili modalitesine uygun ve davranışsal öneme sahip bir uyaran karşısında etkinliğini arttırarak ya da baskılanması gereken bir uyaran karşısında etkinliğini azaltarak dikkat modülasyonuna katıldığını göstermektedir.

Klinikte alana özgü dikkat bozukluklarının izole olarak görülmesi nadirdir. Serebrovasküler hastalıklar, toksik metabolik ensefalopatiler ilgili alanlarda lezyonlara yol açsa da eşlik eden nörolojik defisitler dikkat kusurunu saptamayı zorlaştırmaktadır. Unilateral ihmal iyi bir örnek olarak gösterilebilir. Dejeneratif hastalıkların erken dönemlerinde de bellek ve dile özgü dikkat bozuklukları saptanabilir.

2.3 Yukarıdan aşağı modülasyon

Bütün dikkat görevlerinin ortak bileşeni PFC ve posterior parietal kortekslerdir (PPC). Özel bir dikkat işlevi olan çalışma belleği bilginin çevrim içi tutulması ve aktif manipülasyonunu içerir. Bilginin aktif manipülasyonu dorsolateral PFC'nin (dlPFC) aktivasyonunu gerektirirken, bilginin çevrim içi tutulması hem PFC hem de PPC aktivasyonunu gerektirir. Önce bir ipucu bilgisi verilip, daha sonra bu bilginin bir gecikme süresi boyunca çevrim içi tutulmasını gerektiren çalışma belleği ödevlerinde gecikme öncesi verilen ipucu görsel bir motif ya da bir renk olduğunda inferotemporal korteks, bir konum olduğunda ise PPC nöronlarında aktivite artışı izlenir.[25]

Dikkatin yönlendirilmesinde uyaranın emosyonel veya motivasyonel değeri de oldukça büyük öneme sahiptir. Uyaranın motivasyonel kodlanması amigdala, orbitofrontal korteks (OFC), substantia nigra ve locus coeruleustan çıkan yolları da içeren subkortikal limbik ve paralimbik yapılar tarafından düzenlenir.[38] Amigdala emosyonel ifadeleri olan yüzlere verilen görsel asosiasyon korteksi yanıtlarını modüle etmektedir. Açlık derecesi OFC'nin yiyeceğe yanıtını düzenler. Singulat korteks seçici ve bölünmüş dikkat ödevlerinde aktive olur ve bu aktivasyon vijilans ve mekânsal dikkat performansını arttırır. Hayvan açken yemeğe, susamışken sıvı bir şeye baktığında PPC nöronları daha fazla ateşler.[25]

Mekansal dikkat ve motivasyona ilişkin yapılan çalışmada besin ipucu verilen deneklerde açlık seçici olarak peristriat korteks, amigdala, posterior singulat korteks (PCC) ve parahipokampal korteks (PHC) gibi limbik yapılar ve beyinsapı monoaminerjik çekirdeklerinde aktivite artışına neden olmuştur.[38]

Frontal loblar en iyi yeni ve beklenmedik uyaranlara yanıt verirler. Bu nedenle frontal korteksin hasarlanması çevresel uyaranlara ilgisizlik veya apatiyle sonuçlanacaktır.

Prefrontal ve parietal korteksler limbik alanlarla beraber duygu durum ve motivasyonun dikkatle ilişkilendirilmesini böylece duysal uyaranın dikkat açısından değerinin belirlenmesini sağlarlar. Bu modülasyon sağ hemisfer baskın şekilde özelleşmiştir.

Bir dikkat görevinde uygun yanıtın verilmesi için dikkatin sürdürülmesi ve uygunsuz yanıtın inhibisyonu gerekmektedir. Barkley'in yanıt inhibisyonu için önerdiği kognitif modelde uygunsuz bir yanıtın henüz başlangıçta inhibe edilmesi, sürdürülen uygunsuz bir yanıtın durdurulması ve gecikme periyodları sırasında müdahale ve çeldiricilere direnç gösterilmesi işlemlerinin gerekliliğinden bahsetmiştir.[39] Bazal ganglionlar uygunsuz yanıtların bastırılmasında[40] ve PFC çeldiricilere direnç gösterilmesinde görev almaktadır.[41] Kaudat çekirdek ve putamen frontal korteksten nöral girdiler alıp, globus pallidus ve sonra talamusa bilgi göndererek frontostriatal şebekeyi oluşturur. Bu şebeke motor planlama, başlama ve zamanlamayı modüle eden suplementer motor alanı (SMA) regüle ediyor gibi görünmektedir.[42] Uygun yanıtın seçilmesi ve uygunsuz yanıtın ihibisyonunu gerektiren bas-basma (Go-no go) ödevlerinde PFC, bazal ganglionlar ve SMA'da aktivasyon izlenmiştir. Bu ödevlerde anterior singulat korteks (ACC) yanıt inhibisyonuna katılmıyor gibi görünmektedir.[43]

2.4 Görsel-mekansal seçici dikkat

Mekansal dikkat bir çok karmaşık kognitif işlevin aynı anda çalışmasını gerektiren bir seçici dikkat görevidir. Uyaranın motivasyonel değerinin belirlenmesi, hedefin konumunun bedene ve duysal organlara göre haritalanması ve buna yönelik arama stratejilerinin planlanması, dikkat odağının bir uyarandan diğerine kaydırılması, dikkat odağının globalden lokal bir perspektife doğru daraltılması mekânsal dikkat işlevinin bileşenlerindendir. Mesulam'ın mekânsal seçici dikkat için önerdiği nörokognitif model üç temel yapıdan oluşmaktadır: PPC, frontal göz alanı (FEF) ve ACC. PPC kişi dışı mekanın temsili, lateral premotor korteks ya da FEF istemli göz hareketleri ve hareketin yönlendirilmesi, ACC ise dikkatin yürütücü işlevlerinden sorumludur.[25]

Görsel dikkat deneylerindeki önemli bir özellik nöronların reseptif alanlarındaki bir uyarana artmış ateşlemeyle yanıt vermeleridir.[44]Talamik lateral genikulat ve pulvinar çekirdekler, superior kollikulus (SC), V1, V2, V4, MT, IT, LIP, FEF, PFC nöronları dikkatle ilişkili olarak ateşleme hızlarını arttırmaktadırlar.[45] Ayrıca nöronların yerel elektriksel potansiyellerinin ölçülmesi ve bunların arasındaki senkronizasyon da dikkat işlevlerini yansıtıyor gibi görünmektedir. Nöronlardaki gamma band (25-100 Hz) senkronizasyonu ve yerel gamma band artışının davranışsal performansla korele olduğu bulunmuştur.[46,47] Dikkat aynı zamanda bazı nöronlarda ateşleme değişkenliklerini baskılayarak da sinyal gürültü oranını modüle etmektedir.[48]

Yani dikkat görsel nöronlarda ateşleme hızını arttırarak, senkron aktivite aracılığıyla nöral kodlamayı güçlendirerek ve nöron popülasyonlarının yanıtlarındaki değişkenlikleri baskılayarak görsel işlemenin etkinliğini arttırıyor gibi görünmektedir.[45]

2.4.1 Frontal göz alanı

İnsanda PFCde presantral ve superior frontal sulkusların birleştiği BA6'da yerleşen FEF, maymunda BA8'in posteriorunda yer almaktadır. Beyinsapında kontrlateral parapontin retiküler formasyon (PPRF) ile bağlantılıdır ve göz kürelerinin kontrlateral mekana çevrilmesi emrini PPRF'ye iletir. Deneyler FEF'in açık ve gizil mekânsal dikkat görevlerinde göz hareketlerinin dışında dikkat kaymalarıyla da ilişkili olduğunu göstermiştir. Maymun FEF'i PPC, peristriat ve inferotemporal korteks, singulat korteks, diğer prefrontal alanlar ve talamusun dorsomedial ve medial pulvinar çekirdekleriyle karşılıklı bağlantılıdır, parietal kortekste LIP ve 7a ile bağlantılıdır. Aynı zamanda striatum, SC ve subtalamik çekirdeğe projeksiyonlar gönderir. FEF'e singulat korteksten gelen limbik afferentler mekânsal dikkatin motivasyonel olarak yönlendirilmesini sağlıyor gibi görünmektedir.[25]

Çoğu FEF nöronu kendi reseptif alanlarındaki bir görsel uyarana yanıt verir. Bunların bir kısmı ise davranışsal önemi olan bir hedefe yapılan bir sakkaddan hemen önce aktive olurlar. FEF nöronlarının yeterince yüksek akımla elektriksel mikrostimulasyonu sakkadların ortaya çıkmasını sağlar. Maymunlar üzerinde yapılan bir görsel dikkat deneyinde FEF'in bir sakkad üretmeye yetmeyecek düzeyde *eşik altı bir mikrostimulasyonu* dikkat performansını arttırmıştır.[49] Ayrıca FEF nöronlarının mikrostimulasyonunun V4 nöronlarının görsel uyarana yanıtını da arttırdığı gözlenmiştir.[50] FEF mikrostimulasyonunun kortekstеki görsel aktivasyon üzerindeki etkisini göstermek amacıyla yapılan fMRI çalışmalarında FEF mikrostimulasyonunun bir çok görsel alanda aktivasyona neden olduğunu ve kontrast duyarlılığını arttırdığı görülmüştür.[51]

Yani FEF davranışsal önemi olan görsel hedeflerin araştırılması, onlara odaklanılması, fiksasyonun sürdürülmesi, uygunsuz sakkadların baskılanmasında önemli rol oynar. Ayrıca FEF nöronlarınınhedefin hatırlanan yerine yapılan bir sakkaddan hemen önce aktive olması da bu nöronların sadece motor bir işleve sahip olmaktan ziyade görsel sahnenin zihinsel temsillerinin çevrim içi tutulmasının dahil olduğu bir çalışma belleği işlevine sahip olduğunu da göstermektedir.[25]

Bunun yanı sıra FEF'in tek yanlı inaktivasyonu kontraversif sakkadların bozulmasına neden olmakla birlikte dikkat ödevlerinde de bozulmaya neden olmaktadır.[52] FEF inaktivasyonuyla gerçekleştirilen, özellikle örtük dikkat görevlerinde mekânsal seçici dikkatin bozulduğu izlenmiştir. Bu bozukluklar özellikle geçersiz ipucunun verildiği, endojen dikkat kaydırmanın gerekli olduğu görevlerde daha belirgindir.[53]

Yani FEF aktivitesi dikkatin yönlendirilmesi için zorunlu gibi görünmektedir.[45]

Frontal lobun dorsomedial yüzeyinde bulunan diğer bir alan ise Suplamenter görme alanı'dır (SEF). SEF nöronları sakkadik göz hareketlerinden önce deşarj yaparlar ve FEF gibi hem gerçek hem de hayal edilen sakkadik göz hareketleriyle aktive olurlar.[54] SEF nöronlarının dış olayların nesne merkezli koordinatlarının kodlanmasında rol oynuyor olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle ihmalin nesne merkezli yönlerinin ortaya çıkışından sorumlu olabilir.[25]

2.4.2 Superior kollikulus

Dikkatin modülasyonuyla ilişkili olan bir diğer okulomotor alan ise SC'dir. SC memelilerde mezansefalonda bulunan laminar bir yapıdır. Daha alt omurgalılarda tektum olarak isimlendirilmektedir. Tabaka sayısı türler arasında değişiklik göstermektedir. Daha yüzeysel tabakalar retinadan doğrudan girdi alırken derin tabakalar işitme ve somatosensoryel modalitelerin de dahil olduğu multimodal bir girdi alırlar. Böylelikle multimodal girdilerle mekanın egosantrik koordinatlara göre topografik haritasının çıkarılmasını sağlamakta, baş ve göz hareketlerini düzenlemektedir.

Retinal input alan yüzeysel tabaka nöronları kendi reseptif alanlarındaki bir görsel uyaranla aktifleşirler.[55] Aynı zamanda belli bir doğrultu ve amplitüddeki sakkadlardan hemen önce aktifleşebilirler. Bazıları da görsel bir uyarana değil sadece sakkadlara yanıt vermektedir. SC'nin mikrostimülasyonu da dikkat görevlerinde performansı arttırmaktadır.[56,57] Lovejoy ve Krauzlis maymunlar üzerinde yaptıkları deneyde, SC inaktivasyonu durumunda ipucuyla gösterilen yerleşimdeki uyaranın hareket yönünün tespitinde bozulma olduğunu göstermişlerdir. Bu bozulma sadece çeldirici uyaranlar oldu-

ğunda belirgindir. Bu da performansta SC inaktivasyonuyla ortaya çıkan düşüşün görsel bozukluk değil dikkat bozukluğu nedeniyle olduğunu desteklemektedir.[58]

2.4.3 Parietal bileşen

Daha önce de belirtildiği gibi PPC PFC ile beraber tüm dikkat görevlerinin ortak bileşenidir. Sağlıklı deneklerde yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında görsel-mekansal dikkat, taktil arama, okulomotor arama, işitsel hedef saptanama görevlerinde istikrarlı olarak aktive olan PPC bileşeni ise intraparietal sulkusun (IPS) kıyılarıdır. PPC premotor korteks, FEF, SC, PHC ve singulat korteks, insula ve OFC gibi birçok paralimbik alanla karşılıklı bağlantılıdır ve mekânsal dikkat için gerekli informasyonun entegrasyonunu sağladığı düşünülmektedir.[25]

Makak PPC'si superior parietal lobül (SPL), IPLve medial parietal korteksi içermektedir. IPS boyunca korteks LIP, MIP, VIP ve AIP bölgelerini içerir. IPLnin posterioru olan BA7a ve LIP alanı görsel-mekânsal dikkatle ilişkiliyken, SPL, BA7b, MIP, VIP ve AIP uzanma ve yakalama işlevleri ile ilişkilidir. LIP nöronları FEF ve SC gibi görsel ve motor işlevlere sahiptir. Wardak ve arkadaşlarının FEF ve LIP inaktivasyonuyla yaptıkları deneylerde her iki bölgenin de inaktivasyonunun dikkat ödevlerinde bozukluğa yol açtığı fakat FEF inaktivasyonunun çeldirici varlığı ya da yokluğundan bağımsız olarak dikkati bozduğu, LIP inaktivasyonunun ise daha çok çeldiricilerle kurulan düzeneklerde dikkat kusuruna neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca FEF inaktivasyonuyla bellekle ilişkili sakkadların bozulduğu fakat LIP inaktivasyonunda bu sakkadların çoğunlukla sağlam kaldığı gözlenmiştir.[59] Fakat daha ileri bir çalışmada LIP dorsal bölgesinin inaktivasyonunda sakkadların bozulduğu fakat dikkatle ilişkili aramanın sağlam kaldığı, LIP ventral bölgesinin hasarında ise her ikisinin de bozulduğu izlenmiştir.[60] Bu ve daha sonraki kıyaslama çalışmaları görsel mekânsal dikkat ödevlerinde LIP alanının daha çok aşağıdan yukarı modülasyonda FEF alanının ise yukarıdan aşağı modülasyonda görev aldığını göstermektedir.[61]

Mikrostimülasyon çalışmalarında ise LIP uyarılmasının sakkadik göz hareketlerini tetiklediği, görsel hedefe ya da bu hedefin hatırlanan konumuna yapılacak sakkaddan önce yanıt verdiği saptanmıştır.[62] LIP nöronları maymun, davranışsal önemi olan bir uyaranı reseptif alana getirecek bir sakkad yapmaya niyetlendiğinde yanıt verir. Görsel dikkat ödevlerinde bir diğer önemli alan olan 7a LIP ile karşılıklı olarak bağlantılıdır. 7a alanı FEF ile daha az bağlantı içerir, bu alanın mikrostimülasyonu sakkadik göz hareketlerini tetiklemez.[63]

Mekansal dikkat dış mekanın motivasyonel öneme sahip hedeflerinin belirlenmesi, dikkatin bir kişi dışı hedeften diğerine kaydırılması, hedefin haritalanması ve bu haritaya göre hareket planlarının oluşturulmasını içermektedir. Posterior IPL ve komşu IPS nöronlarının ateşleme hızı hayvan aç olduğunda yemek susuz olduğunda sıvı gibi hedeflerin varlığında, onlara baktığında ve yöneldiğinde artar.[64] Bazı nöronlarsa yukarıda da bahsettiğimiz gibi hedeflenmiş sakkadik göz hareketinden önce aktifleşir.[65]

Kişi dışı dünyanın temsilinin oluşturulması ilk olarak görsel dünyanın retinosantrik koordinatlarda kaydedilmesiyle başlar. Verilecek motor yanıtın oluşturulabilmesi için retinosantrik koordinatların egosantrik koordinatlara transformasyonu gerekmektedir. PPC nöronlarının bazıları baş pozisyonuyla ilgili propriyoseptif bilgiyi kullanarak beden merkezli, vestibüler bilgiyi kullanarak dünya merkezli bir temsil yaratırken, bazıları coğrafi işaretleyicilere göre dünya merkezli koordinatları kodlamaktadır. LIP daha çok propriyoseptif verilere göre beden merkezli bir temsil oluşturmakla ilişkiliyken, 7a alanı vestibüler girdi ve coğrafi işaretleyicileri kullanarak dünya merkezli bir temsil oluşturmakla ilişkilidir.[63] İşitsel bilginin kodlanması da benzer bir yön tercihi sergiler, bu da işitsel ve görsel bilginin koordine edilebildiğini göstermektedir.[66]

7a ve LIP nöronları gizil dikkat kayması ödevlerinde de aktifleşirler. Gizil dikkat kaymasına neden olacak ipucunun ortaya çıkmasıyla uyarılırlar. Ancak hedef ipucundan farklı bir yerdeyse 7a alanındaki nöronlar uyarılır. İpucuyla aynı yerde bulunan hedefe yanıtın olmaması 7a nöronlarının, baş ve göz hareketi gerekmese dahi, dikkat odağının yer değiştirmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.[67,68]

Bunların yanı sıra posterior ve medial parietal korteks nöronları ise mekânsal dikkatin motor çıktılarıyla ilişkili görünmektedir. BA5 nöronları hayvana verilen hareket et ya da etme ödevinde hareket başlamadan önce aktivasyon göstermektedirler. Hareketin düşünülmesi dahi bu bölgeyi aktive etmektedir. MIP nöronları hayvan görsel bir hedefe uzandığında ateşlenirler. Bu nöronlar premotor korteksin kol bölgesine projeksiyonlar göndermektedirler. AIP alanı ise ventral premotor alan ile karşılıklı bağlantılıdır ve karmaşık görsel nesnelerin tutulmasını koordine eder. VIP nöronlarının taktil ve görsel seçicilikleri olduğu bu nedenle görülen nesnenin ağızla kavranma işlevinin entegrasyonunu sağlayabileceği düşünülmektedir. 7b nöronlarının da benzer şekilde taktil ve görsel reseptif alanlara sahip olduğu bu nedenle gözler hareket etmese dahi görsel rehberlik altında taktil aramanın yönlendirilmesinde rol oynayabileceği düşünülür. Medial parietal kortekste V6 alanı da hedefin beden merkezli koordinatlarda kodlanmasını sağlayan nöronları içermektedir. Bu da LIP alanının elle ulaşma, taktil arama gibi işlevlerinin koordinasyonu ve hedef lokalizasyonuna katkıda bulunduklarını düşündürmektedir.[25]

2.4.4 Temporo-oksipitoparietal alan ve superior temporal sulkus

Makak beyninde MT (V5), MST ve FST alanları superior temporal sulkusun kıyılarında yerleşen ve özellikle hareket algılayan nöronlar içeren bölgelerdir. MST nöronları hareket yönü tercihi gösterirler, davranışsal önemi olan uyaranlarda yanıtları artar, dikkatin hareket halindeki hedefe yönlendirilmesinde görev almaktadırlar. MST alanı ve daha az olmak üzere FST alanı da, IPL, FEF ve singulat korteksle ve ayrıca görsel asosiasyon korteksleriyle karşılıklı bağlantılıdır. VIP nöronları yakın mekan, MST nöronları ise uzak mekandaki hareketlere daha duyarlı görünmektedir.[69] İnsanda bu bölgelerin dikkat şebekesine ne oranda katıldığı henüz anlaşılamamıştır. Fakat gizil dikkat kayması görevlerinde MT olarak tanımlanan temporal, parietal ve oksipital lobların birleştiği yerde aktivasyon izlenmesi ve bu bölgeye sınırlı hasarın görme alanı kusuru olmaksızın hedef eksiltme görevlerinde bozukluğa neden olması bu alanın da mekânsal dikkat şebekesinin bir parçası olabileceğine işaret etmektedir.[25]

2.4.5 Talamik pulvinar çekirdek

Pulvinar çekirdek lateral ve inferior bileşenleri ile korteksin görsel asosiasyon alanları,anterior bileşeni ile somatosensoryel asosiasyon alanları, medial bileşeni ile ise başlıca temporo-parietal heteromodal asosiasyon alanlarınaprojeksiyonlar sağlayan bir talamus çekirdeğidir. Kortiko-pulvino-kortikal yolaklarla kortiko-kortikal lokal ve geniş boyutlu nöral ağlarımodüle ettiği düşünülmektedir.[70] Pulvinar çekirdek nöronları maymun reseptif alanındaki bir uyarana dikkat ettiği koşulda, aynı uyaranın varlığında dikkatini başka bir yere yönlendirdiği koşula göre daha fazla aktive olmaktadırlar.[71] Lateral pulvinarın farmakolojik inaktivasyonu maymunlarda dikkat eksikliğine neden olmuştur.[72] Pulvinar çekirdeğin reseptif alanındaki bir hedefe dikkat edildiğinde pulvinar, V4 alanı ve IT alanında senkronize bir aktivite artışı izlenmiştir.[73]

Medial pulvinar BA7a'nın ana talamik çekirdeğiyken, medyodorsal çekirdek FEF'in ana talamik girdisini sağlamaktadır. Pulvinar lezyonlarından sonra kontrlateral ihmal görülmesi de pulvinarın dikkat modülasyonuna katıldığını desteklemektedir.

2.4.6 Singulat korteks

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla gizil dikkat kayması, okulomotor ve taktil arama görevlerinde ACC aktivasyonu, mekânsal dikkatin kaydırılması ödevlerinde de PCC aktivitasyonu izlenmiştir. Dorsal ACC (dACC) nöronları davranışsal öneme sahip ipuçlarına cevap olarak ve hareketin planlanması ve yürütülmesi sırasında aktifleşir. PCC nöronlarının aktivitesi ise sakkadik göz hareketlerinden sonra belirgin olarak artar, böylece görsel dikkatteki kaymalara katıldığı düşünülmektedir.[25]

ACC'nin bu mekânsal dikkat görevinden ziyade seçici dikkat ve bölünmüş dikkat gibi dikkatin yürütücü işlevlerinden sorumlu olduğu bilinmektedir.

2.4.7 Mekansal dikkat için sağ hemisfer baskınlığı

Kontrlezyonel mekansal ihmalin çoğunlukla sağ hemisfer lezyonlarından sonra ortaya çıkması, sağ hemisfer lezyonuna bağlı ihmal sendromunun sol hemisfer lezyonlarına göre daha ağır ve kalıcı karakterde olması ve sağ hemisfer inhibisyonuyla yapılan deneylerde ihmal sendromunun ortaya çıkması mekânsal dikkatin sağ hemisferde baskın olarak özelleştiğine işaret etmektedir. Mesulam'ın sağ hemisfer özelleşmesine dair önermesine göre sol hemisfer dikkati daha çok sağ yarı mekana yöneltirken, sağ hemisfer dikkatin her iki yarı mekana yöneltilmesini sağlar. Ayrıca sağ hemisfer mekânsal dikkate daha çok nöral kaynak ayırmaktadır. Yani sağ hemisfer "global" bir algıya sahipken sol hemisfer "fokal" bir algıya sahiptir.

Deneklerden dikkatini her iki yöne eşit olarak kaydırmalarının istendiği fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında sağ hemisferde daha çok aktivasyon görülmüştür.[74] Sağ hemisfer hasarı hedefe yönelik sakkadların hızını her iki yönde azaltırkan, sol hemisfer hasasında sadece sağ yönde yapılan sakkadlarda yavaşlama izlenmektedir.[75,76] Sol elini kullanların çoğunda da yöneltilmiş dikkat için sağ hemisfer baskınlığı korunmaktadır.[77] Nadiren sağ elini kullanan bir hastada tek taraflı sol hemisfer lezyonuna bağlı sağ yarı alan ihmali "çapraz ihmal" görülebilir.[78]

Global (bilateral) ve fokal (unilateral) dikkatin kıyaslandığı ödevlerde parietal ve frontal loblarda bilateral uyarana yanıt olarak daha fazla aktivasyon oluştuğu izlenmiştir.[79,80] IPL, IPS ve inferior frontal girusun bilateral ve unilateral mekânsal dikkate katılımının değerlendirildiği bir çalışmada her üç alanın da bilateral dikkat ödevinde unilaterale kıyasla daha fazla aktive olduğu izlenmiştir. Fakat bilateral dikkat ödevinde sağ IPL lezyonusoldaki homoloğuna kıyasla daha fazla dikkat kaybına neden olmuştur. Bu da sağ parietal lezyonlarda daha fazla kontrlezyonel yarı alan ihmali görülmesinin sebebi olabilir.[81]

3. Dikkate ilişkin fonksiyonel nöral ağlar

Son yıllarda fonksiyonel MRG'ninklasik görev ilintili çalışmaları yanısıra görevden bağımsız dinlenim durumlarında da kullanılır olmasıyla beyinde kognitif-emosyonelve sensori-motor işlevlerden sorumlu oldukları düşünülen, birbirleriyle senkron aktivite gösteren nöral alanlardan oluşan ve entrensek bağlantısallık ağları (intrinsic connectivity networks-ICN) adı verilen ağlar tanımlanmıştır.[82,83,84,85] ICN'lere çizge (graph) teorisi yaklaşımı bu birbirleriyle bağlantılı nöral alanları köşeler, bağlantıları ise kenarlar olarak resmetmektedir. Bir çizgenin kenarları işlevsel bağlantılar olabileceği gibi çoğunlukla köşeler arasındaki yapısal bağlara da karşılık gelir.[86] ICN yaklaşımı, öncesinde deney hayvanlarından ve özellikle insan olmayan primatlardan analoji ile insana aktarılan klasik nöroanatomibilgilerine önemli katkılarda bulunmaktadır. Kısa zaman içinde dikkat işlevlerinden sorumlu artan sayıda farklı ICN'ler tanımlanmıştır.

Yukarda sözedildiği gibi davranışın hedefine ulaşabilmesi endojen dikkatin yukardan-aşağı mekanizmalarla uygunsuz uyaranların girişiminden korunarak sürdürülebilmesine bağlıdır. Amaca yönelik davranış sırasında ortaya çıkabilecek davranışsal olarak önem taşıyan, beklenmedik ve yeni bir uyaran durumunda sürmekte olan davranış askıya alınıp yeni uyaranın niteliğini analiz edebilmek için dikkat yeni uyarana eksojen, aşağıdan yukarıya mekanizmalarla kaydırılabilmelidir.

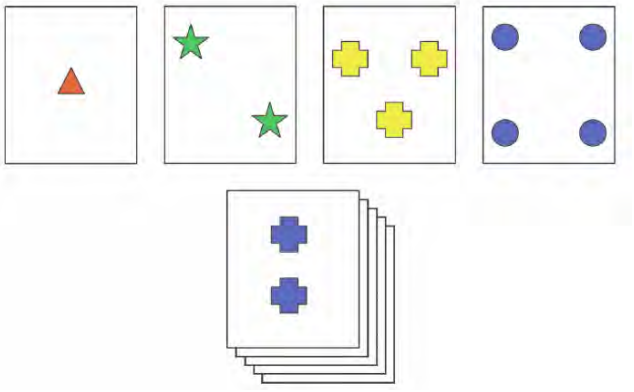
Günlük yaşamdauyanık bir kişi amaca yönelik bir davranış sürdürmediği takdirde, düşüncelere dalmış ve kendi zihninde geçmiş, bugün ve gelecek arasında gidip gelen bir yolculuğa çıkmış durumdadır (mind wandering). Bu kişinin beyninde o sırada olağan durum ağı (default mode network-DMN) aktif durumdadır. O sırada bir zil sesi işittiği takdirde başka bir nöral ağ, dikkat çekerlik ağı (salience network-SN). DMN'nin aktivitesini sonlandırmalı ve zil sesinin niteliğini saptayıp uygun davranışı devreye sokmak üzere yürütücü kontrol ağına (executive control network-ECN) görevi vermelidir.[86,87,88] SN'nin majör kortikal köşeleri dACC ve dorsal anterior insuladır (dAI).

Kişi düşüncelere dalmak yerine kitap okumak veya konferans dinlemek gibi bir dışsal uyarana dikkatini yönlendirmiş durumda ise bu kez amaca yönelik dikkat ağı olan dorsal dikkat ağı (dorsal attention network-DAN) aktif durumdadır, bu sırada devreye girecek bir alarm sesi beklenmedik uyaranı

saptama işlevine sahip (uyaran kökenli dikkat) diğer bir dikkat ağı olan ventral dikkat ağını (ventral attention network-VAN) aktive eder. VAN aktivitesi DAN'ı susturarak yeni uyaranın niteliğini öğrenmeye yönelik yeni davranışı tetikler.[89] VAN'ın DAN kontrolündeki davranışı durdurması ve dikkati yeni uyarana kaydırmasına Corbetta ve Shulman "devre kırma" (circuit breaking) adını vermektedirler. DAN frontal bileşeni FEF, parietal bileşeni IPS olan iki majör köşeden oluşmaktadır ve her iki hemsiferde yerleşiktir. VAN ise frontal bileşeni dAI'nin hemen posterior komşuluğu ve başlıca ventrolateral PFC (vlPFC), parietal bileşeni ise temporoparietal bileşkedir (TPJ) ve sağ hemisfer baskınlığı gösterir. Mesulam'ın maymun nöroanatomisine dayandırdığı yöneltilmiş dikkate ilişkin geniş boyutlu nörokognitif ağı DAN için tanımlananlar ile örtüşmektedir. Corbetta ve Shulman başlıca VAN'ın sağ hemisfer baskınlığı, ihmal davranışının yukardan aşağı kontrolden (dikkatin iradi kaydırılması) çok, ihmal edilen mekanda yeni uyaranın saptanmasını içeren aşağıdan-yukarı dikkati bozduğunu gerekçe göstererek hasarlandığında kontrlateral ihmal sendromuna neden olan ağın VAN olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Süregiden ve dikkat gerektiren davranış sadece izleme veya dinlemeden daha karmaşık, amaca yönelik davranış boyunca problem çözmek ve bağlamın değişen koşullarını izlemeyi,yeni bağlamların yeni kurallarının bulunmasını gerektiren bir durum ise ECN zihinsel esneklik ile görevin gerektirdiği problemleri çözmek üzere devrededir. ECN'nin bu karmaşık görevi başarıyla yerine getirmesi bir başka dikkat kontrol ağı olan singolo-operküler ağın (cinguloopercular network - CON) kişiyi uygunsuz dış uyaranların sürekli müdahelesinden koruması gerekecektir.[90] Bir nöropsikolojik test olan Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) bu tür karmaşık bir göreve iyi bir örnektir.[91] Bu testte denekten örnek dört karttan birine birden fazla özellik ile benzeyen (örn., renk, şekil veya miktar) kartları tek tek o sırada geçerli eşleme kuralının bulunarak (soyutlanarak) yerleştirmesi istenir. Eşleme kuralı deneği uyarmadan her on doğru yerleştirme sonrasında kendiliğinden değişir. Denek kural değişikliklerini onbirinci yerleştirme ile birlikte başlayan negatif geri bildirimleri değerlendirerek öğrenmeli ve yeni kuralı yeniden bulabilmelidir. On doğru yerleştirme boyunca davranışta sebat edememek (seti koruma başarısızlığı), kural değiştikten sonra eski davranışta ısrar etmek (perseverasyon) test başarısının başlıca ölçütleridir. Frontal lob hasarları test performansını yukarda anılan ağların işlevselliğini bozarak düşürür. CON'un düşük işlevselliği doğru kuralda sebat etmeyi bozarak WKET'de artan "kurulumu sürdürmede başarısızlık" puanı olarak yansıyacak, ECN'nin düşük işlevselliği ise problem çözme davranışını bozarak negatif geribildirime rağmen eski kurala göre dizmekte ısrara yolaçıp artmış "perseveratif cevap" puanında yansıyacaktır. CON ağının nöral köşeleri SN ile örtüşüyora benzemekle birlikte SN'e göre daha geniş bir bölgeyi içerdiği düşünülmektedir.[92] ECN veya fronto-parietal kontrol ağı frontalde dlPFC, parietalde IPL nöral köşelerinden oluşmaktadır.

WKET boyunca denek o sırada geçerli olan kuralı bulup, geçerli kurala göre eşlemekte sebat edebilmeli, kural değiştiğinde ise negatif geri bildirimden bunu kavramalı ve davranışını yeni kuralı bulmak üzere değiştirmelidir. Yukardaki şekilde yüzleri açık duran dört referans kart ve onların altında deneğin kapalı desteden açtığı ve referans kartlardan birinin altına eşlemesi istenen sırası gelmiş kart görünmektedir. Açılan kart o sırada geçerli olan kurala göre "renk" (4. kart), "şekil" (3. kart) veya "miktar"dan (2. kart) birine göre eşlenmelidir.



Şekil 3: Wisconsin kart eşleme testi

4. Patolojik durumlar

4.1 Konfüzyonel durum

Akut konfüzyonel durum, organik beyin sendromu, organik psikoz ya da daha yaygın kullanımıyla deliryum isimleriyle de bilinir. Beynin özellikle dikkat matrisi işlevlerinde belirgin olan fonksiyon bozukluğunu ifade eder. Global bir dikkat bozukluğunun yanı sıra buna sekonder yönelim bozukluğu, bellek kaybı, ajitasyon, hallusinasyonlar gibi başka kognitif ve davranışsal bozukluklar da görülmektedir.[25]

Klinik tablonun en belirgin özelliği dikkat bozukluğudur. Seçici dikkat, vijilans, bölünmüş dikkat ve çalışma belleği bozulmuştur. Uygunsuz uyarana direnç bozulur. Hasta amaca yönelik bir hareket dizisini yerine getiremez. Düşünce akışı dağılabilir. Yönelim çoğunlukla bozulmuştur. İllüzyonlar, hallusinasyonlar, hezeyanlar ve ajitasyon görülebilir. Bellek ve lisan bozuklukları görülebilir. Yargılama bozulabilir. Hesap yapma, bellek ya da lisan bozuklukları dikkat bozukluğuna sekonder olarak ortaya çıkmış olabilir. Bir hesaplama görevini akıldan yapması istendiğinde performansı oldukça düşükken, kağıt kalem kullanmasına izin verildiğinde oldukça düzelebilir.[25] Psikomotor hareketlilik değişkendir, hasta hipoaktif, hiperaktif olabilir ya da her ikisinin özelliklerini birden taşıyabilir.[93,94] Hepatik ensefelopatiye bağlı konfüzyonel durum daha çok apatik bir tabloyla kendini gösterirken, alkol, barbiturat ya da opiat geri çekilmesi bağlı olanlar ajitasyon, uyarılabilirlik eşiğinde düşüklükle seyreden hiperaktif bir tabloya yol açarlar. Hipoaktif akut konfüzyonel durum hiperaktif forma oranla daha sık görülmekle beraber tanının atlanması ihtimali daha yüksektir.[95]

Diğer bir tipik özellik ise klinik tablonun gün içerisinde dalgalanması ve özellikle geceleri şiddetlenmesidir (günbatımı fenomeni).

Risk 65 yaşın üzerindeki hastalarda daha yüksektir.[96] Hastaneye yatırılan 65 yaş üzerindeki hastaların %14-56'sında akut konfüzyonel durum görülmektedir ve yaklaşık %20'si kabul sırasında akut konfüzyonel durumdadır.[97,98] Görme ve işitme kaybı, immobilite, uyku bozuklukları, kronik ağrı, pre morbid kognitif bozukluklar, eşlik eden demans varlığı, enfeksiyon hastalıkları, dehidratasyon, malnutrisyon, akut metabolik bozukluklar, 3'ten fazla ilaç kullanımı, ağır hastalık durumu konfüzyonel durum için predispozan faktörlerdir. Ek olarak akut enfeksiyonlar, operasyon, kataterler, diagnostik süreçler, antikolinerjik ilaçlar, duysal izolasyon, psikososyal stres, fiziksel kısıtlama, odanın değiştirilmesi, tedavi eden sağlık personelinin değişmesi, cerrahi ya da diğer iyatrojenik komplikasyonlar, sirkadiyen ritmin bozulması (yoğun bakım koşulları gibi) akut metabolik dengesizlikler akut konfüzyonel durum gelişmesine zemin hazırlarlar.[25] Toksik-metabolik ensefalopatiler, ilaçlar, serebrovasküler olaylar, yer kaplayıcı lezyonlar, travma, fokal-multifokal beyin lezyonları, epileptik nöbetler, santral sinir sistemi enfeksiyonları, çevresel faktörler konfüzyonel durumun nedenleri arasında yer alır.

Antikolinerjik ilaçlar, antihistaminik ilaçlar, dopaminerjik Parkinson ilaçları, amfetamin, kokain, halüsinojenler, kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar, benzodiazepinler, bazı antikonvülzanla (fenitoin, fenobarbital, valproat, vigabatrin), lityum, kemoterapotikler, asiklovir, amfoterisin B, izoniazid, meperidin ve diğer narkotikelr, digoksin, beta blokerler, klonidin, lidokain konfüzyonel duruma neden olabilecek ilaçlardandır.[93]

Toksik-metabolik ensefalopatiler nöron ve glianın metabolik işleyişini bozarak konfüzyonel tabloya yol açmaktadır.

Patofizyolojide kolinerjik geçişte azalma ve ve/veya dopaminde artış rol oynamaktadır. Bu nedenle dopaminerjik ya da antikolinerjik etkisi belirgin olan ilaçlar konfüzyonel durum yaratmaya daha meyillidir. Birçok ilaç, alkol ve anestezik ajanın en belirgin etkisi retiküler formasyon ve yüksek asosiasyon korteksleri üzerinedir.[25]

Demans akut konfüzyonel durum için önemli bir predispozan bir faktör olmakla beraber konfüzyonel durum ayırıcı tanısında da önemli bir yer tutar. Demanslı hastalarda da dikkat bozukluğu görülebilir fakat kronik progresif seyirli bir tablodur. Ayrıca Wernicke afazisi, depresyon, psikoz gibi durumlar da akut konfüzyonel durumdan ayrılmalıdır.

Klinik tablonun saatler günler içerisinde gelişmesi ve dalgalı seyir göstermesi bizi AKD düşünmeye yönlendirmelidir. Hastanın premorbid kognitif durumu ve işlevselliği, risk faktörleri ve ilaç kullanımı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Genel fizik muayene ve nörolojik muayene ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Kognitif muayenede öncelik uyanıklık ve dikkat muayenesine verilmelidir. Dikkati ileri düzeyde bozuk olan bir kişide yapılacak diğer kognitif muayeneler sağlıklı olmayacaktır. Sayı menzili testi, yılın aylarının geriye doğru sayılması, geriye doğru seri çıkarma testi, A vijilans testi, Stroop enterferans testi, Alternan diziler testi (Luria Alterne Dizileri) dikkati değerlendirmek için yapılabilecek yatak başı testlerdir. Daha sonra kişi yer ve zaman yönelimi değerlendirilmelidir. Ardından bellek, dikkat, lisan, yargılama ve soyutlama gibi diğer kognitif özellikler değerlendirilmelidir. Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM) kullanılabilir. Laboratuar incelemesi etyolojinin belirlenmesinde önemlidir. Uygun kan testlerinin yanı sıra EEG tanıda yardımcı bir yöntemdir. Akut konfüzyonel durumda EEG çoğunlukla patolojik özellikler gösterir. Yaygın yavaş dalga aktivitesi en sık görülen bulgudur.[93] Toksik-metabolik ensefalopatilerde de EEG'nin normal olması beklenen bir durum değildir. Altta yatan nörolojik bir hastalık düşünülüyorsa BT ya da MR görüntüleme yapılmalıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonun, neoplastik/paraneoplastik ensefalopatiler için lomber ponksiyon yapılmalıdır.

Tedavi altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasına yönelik olmalıdır. Ek olarak hastanın kullandığı ilaçlar düzenlenmeli, uyku hijyeni sağlanmalı, duysal yoksunluk ya da aşırı uyarılma önlenmeli, hidrasyon ve beslenme düzenlenmelidir. Prognoz hastanın yaşı ve klinik durumuna bağlı olarak değişir. Örneğin yaşlı hastalarda hafif bir metabolik bozukluk dahi konfüzyonel durum gelişmesine neden olabilir ve bozukluk düzeltilmesine rağmen iyileşme uzayabilir ve hasta normal zihinsel durumuna ulaşamayabilir. Genç hastalarda ise ancak ağır bir toksik-metabolik bozukluk konfüzyonel tabloya yol açabilir ve iyileşme dramatiktir. Bazen de hafif bir metabolik bozukluk ya da enfeksiyon nedeniyle hastada aslında var olan örtük bir demans tablosu alevlenebilir, tetikleyici neden düzeltilse dahi hasta tam anlamıyla normale dönemez.

4.2 Unilateral mekansal ihmal sendromu

Mekansal dikkat nöral kaynakların çevrenin motivasyonel değere sahip parçalarına yönelmesini sağlayan birbiriyle ilişki halindeki duysal, motor ve kognitif işlevleri tanımlar.[38] Hedefin motivasyonel değerinin saptanması, konumunun belirlenmesi, bedenin hedefe göre konumunun belirlenmesi, dikkat odağının kaydırılabilmesi, dikkatin aralığının daraltılabilmesi gibi bileşenlere sahiptir.

Mekansal dikkatin bu bileşenlerinin bozulması kontrlezyonel unilateral mekânsal ihmal sendromuna yol açar. Mekansal dikkat için sağ hemisfer baskınlığı söz konusu olduğundan bu sendrom sağ hemisfer lezyonlarından sonra, sol hemisfer lezyonlarına oranla daha sık ve ağır olarak görülmektedir. Mesulam'ın tarif ettiği modele göre sol hemisfer dikkati çoğunlukla sağ yöne kaydırırken sağ hemisfer dikkati mekanın her iki tarafına da dağıtır. Böylece sağ hemisfer dikkati hep sağ hem sol yöne kaydırarak global bir dikkat alanı sağlamaktadır.

Unilateral mekânsal ihmal sendromunda kişinin kendi bedeni ve mekanın sol yarısının bilinçli farkındalığının kaybı söz konusudur. Ağır formunda hasta yüzünün sadece sağ yarısını traş edip, tepsinin soluna konan yemeği yemeyebilir, bir kopya ödevinde çizimin sol tarafını kopyalamayabilir. Hasta bakış parezisi ya da görme kusuru olmadığı halde sürekli sağa bakma eğiliminde olabilir. Soldan gelen görsel, işitsel ya da taktil uyaranları yok sayabilir. Bedeninin sol yarımındaki felci inkar edebileceği gibi, soldaki ekstremitesinin ona ait olduğunu da inkar edebilir. Daha silik bulgulara sahip olan hastalarda ise yatak başı bazı testlerden faydalanmak gerekir. Hastaya iki taraftan aynı uyaran aynı anda verildiğinde hastanın soldaki uyaranı farketmemesi söndürme fenomeni olarak adlandırılır. Birden fazla duyu modalitesinde söndürme olması hemen her zaman ihmali yansıtmaktadır. Çizgi bölme testinde ise hastadan hastadan yatay bir çizginin orta noktasını göstermesi istendiğinde hasta orta hattın sağındaki bir noktayı işaret edecektir.

Bu hastalarda mekanın iç temsilinde de sol taraf ihmal edilmektedir. Hastadan gözlerini kapatıp bedenlerinin orta çizgisini göstermeleri istendiğinde hastalar orta çizginin sağını gösterme eğiliminde olurlar.[25]

Bu hastalar aynı zamanda görsel ya da taktil olarak mekanın taranması ya da araştırılmasında da sol tarafı ihmal ederler. Bu durum yalnızca sol tarafın ihmali değil aynı zamanda motor sistemlerin ince ayarındaki sağ taraf yanlılığının da bir sonucudur. Arama davranışı hastanın bir kağıttaki hedefleri işaretlemesi istenerek test edilebilir. İhmali olan hastalar göreve sağ taraftan başlarlar ve soldaki hedefleri daha çok kaçırma eğilimindedirler. Ya da sayfanın solundaki sözcüklerin okunmaması da görülebilir.

Sol mekan ihmali olan hastalarda hedefe motivasyonel bir anlam kazandırılmasıyla ihmalin kısmen yenilebileceği gösterilmiştir. Örneğin sol yarı ihmali olan ve tepsidekilerin sağ tarafındaki yemekleri yiyen bir hasta, bir öğün aç bırakıldıktan sonra tepsinin solundaki yemeğine uzanabilmiştir.[25]

Halligan ve Marshall 1988 yılında sol mekan ihmali hastalarıyla yaptıkları çalışmada hastalara üst üste 2 ev çizimi gösterilmiştir. Bu iki ev çiziminin sağ yarımı tamamen aynı oldukları halde üstteki evin sol yarımı alev almış şekilde çizilmiştir. Hastalara öncelikle bu iki ev arasında bir fark olup olmadığı sorulduğunda hastalar evlerin sol yarısını ihmal ettiklerinden herhangi bir fark görmediklerini belirttikleri halde, bu evlerden hangisinde oturmayı tercih edecekleri sorulduğunda hastalar alttaki sağlam evi tercih edeceklerini belirtmişlerdir. Bu da ihmalde görsel algının emosyonel olarak işlendiğini fakat bilinçli farkındalığa ulaşmadığını göstermektedir.[99]

Bir uyaranın kişiye göre solda olması referans noktasına göre değişir. Referans çerçevesi tanımına göre: egosantrik (gözlemciye göre), allosantrik (başka bir kişi dışı olaya göre), dünya merkezli (belirli bir yapıya göre) ve nesne merkezli (bir nesnenin ana eksenine göre) mekânsal ihmal sendromları tanımlanmıştır. Egosantrik koordinatlara göre gözleri sağa çevirmek mekanın sağ yarısını görme alanının sol yarısına getireceğinden mekanın sağ yarısındaki ihmali arttırır. Ya da tersi olarak gözleri sola çevirmek mekanın sol yarısındaki ihmali azaltacaktır. Allosantrik koordinatları anlamak için ise söndürme fenomeninden faydalanılabilir. Klasik söndürme fenomeninde hastanın sağ ve sol görme alanlarına aynı anda uyaran verildiğinde sol görme alanındaki uyaran söndürülür. Fakat iki uyaran aynı anda aynı görme alanına verildiğinde uyaranlardan daha solda olan söndürülür. Bisiach ve Luzzatti yaptıkları çalışmada sol mekan ihmali olan hastalardan kendilerini Milano'daki katedral meydanında katedralin merdivenlerinde otururken hayal etmelerini ve gördükleri mekanı tarif etmelerini istemişlerdir. Hastalar bu ilk durumda meydanın kendilerine göre sağ tarafında kalan yapıları detaylıca tarif ederlerken sol tarafta kalan yapıları ihmal etmişlerdir. İkinci aşamada ise hastalardan katedrale karşıdan baktıklarını hayal edip mekanı tarif etmeleri istendiğinde az önce detaylıca tarif ettikleri yapılar bu yeni koşulda hasta için zihinsel temsilin sol tarafında kaldıklarından ihmal edilmiş, bir önceki koşulda ihmal edilen yapılar ise zihinsel temsilin sağ tarafına geçtiklerinden hastalar tarafından detaylıca anlatılmıştır. Bu da kontralateral mekan ihmalinin sadece algısal bir fenomen olmadığını transmodal kognitif bir fenomen olduğunu göstermektedir.[100]

Dünya ve nesne merkezli koordinatları anlamak için Hallingan ve Marshall'ın kule çizimi testine bakılabilir. Hastadan önce dik bir kule çizimini kopya etmesi istenmiş ve hasta kulenin sol yarısını ihmal ederek sadece sağ tarafını çizmiştir. İkinci aşamada aynı kulenin 45^{o} sağa eğik bir çizimini kopya etmesi istendiğinde hasta çizimin sol tarafını değil kule dikmiş gibi algılanarak kulenin sol tarafını ihmal etmiştir. Yani uyaranın ihmal edilen sol yarısı, artık solda olmadığı halde, değişmemiştir. Bu da ihmalin nesnenin içselleştirilmiş temsili üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir.[101]

İhmal sendromu yaygın olarak bir parietal sendrom olarak görülse de, mekânsal dikkat ağının PPC, ACC, FEF ve subkortikal talamik-striatal bileşenlerinin tanımlanmasıyla bir ağ sendromu olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Bu bileşenlerin fokal lezyonlarında farklı klinik sunumlarla unilateral mekânsal ihmal sendromları gelişebilir. Örneğin sağ hemisfer PPC hasarları algısal, frontal hasarlar motor ve ACC hasarları motivasyonel ağırlıklı unilateral mekânsal ihmal sendromuna yol açarlar.[93]

4.4 Koma ve uzamış bilinç bozuklukları

Bilinç bozuklukları hastanın uyandırılma derecesine göre sınıflanmaktadır. Derin uykudaymış gibi görünen, hiçbir uyarana yanıt vermeyen, konuşmayan hastalar bilinç bozukluğunun en ağır şekli olan

koma durumundadırlar. Stuporda hasta uykudaymış gibi görünür fakat ısrarlı bir taktil uyaran ya da ağrılı uyarana yanıt verebilir ve uyaran kesildiğinde tekrar cevapsız hale gelir. Somnolans ise hastanın uykuya eğilimli olduğu, fakat sesli uyaranlara yanıt verebildiği durumdur. Beyinsapı refleksleri sağlam olabilir. Eşlik eden nörolojik muayene ve fizik muayene bulguları etyolojiye bağlı olarak değişkendir. Vücut ısısı, kalp atım hızı, kan basıncı, solunum paterni normal olabileceği gibi taşikardi/bradikardi, hipotermi/hipertermi, hipotansiyon/hipertansiyon, taşikardi/bradikardi, hipoventilasyon/hiperventilasyon, terleme/kuru cilt görülebilir. Bu bulgular hem etyolojinin aydınlatılması hem de ayırıcı tanı açısından önem taşımaktadır.[93]

Uyanıklığın sağlanmasındaki 3 temel anatomik yapı pons ve mezansefalondaki ARAS, talamus ve kortekstir. ARAS ya da talamokortikal devrenin fonksiyonel ya da yapısal hasarına neden olabilecek ilaçlar, toksinler, metabolik bozukluklar, kafa travması, inme, hipoksi ya da yapısal lezyonlar bahsettiğimiz bilinç bozukluklarına neden olabilir.[102] Bu nedenle çoğunlukla ani başlangıçlıdır.

Prognozu belirleyen etyolojidir. Hipoglisemi komasında hasta glukoz replasmanından sonra hızla düzelirken, yapısal bir beyin lezyonunda düzelme yavaş olacaktır.[93] Bazı hastalarda ise zamanla gözlerin tekrar açıldığı, uyku-uyanıklık siklusunun başladığı bir tablo gelişir. Persistan vejetatif durum olarak adlandırılan bu klinikte hasta hala yanıtsızdır. Gözleri spontan olarak açıktır ya da dokunmakla açılır. Fakat göz takibi ve istemli göz hareketi yoktur. Gözleri kendisine yaklaşan kişiye refleks olarak yönelebilir. Gezici göz hareketleri izlenebilir. Solunum, kan basıncı, vücut ısısı, kalp ritmi stabildir. Neokorteks ya da talamusun yaygın hasarı, bilateral talamik hasar ya da geniş ak madde hasarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve bu hastaların postmortem analizlerinde hastaların uyanık görünmelerini açıklayacak şekilde beyinsapı, hipotalamus ve ARAS'ın geniş oranda korunduğu izlenmiştir.[102] Talamusun intralaminar çekirdeğinde bulunan ve korteksin supragranüler tabakalarına projete olan kalbindin pozitif talamik hücrelerin hasarının vejetatif durumla sonuçlanabileceği bildirilmiştir.[102,103] Beyin metabolizması özellikle PCCve prekuneusta belirgin olmak üzere azalmıştır.[104,105]

Minimal bilinçlilik durumu olarak adlandırılan tabloda ise hasta uyanıktır, kendisi ve çevresinin farkında olduğu izlenimi verir, motor emirlerin bazılarını yerine getirebilir, evet/hayır gibi kısa fakat anlaşılır yanıtlar verebilir, amaçlı hareketler izlenebilir.[93]

Uyanıklık ve bilince katılan ikincil yapılar singulat korteks ve SCdir. Singulat korteks somatomotor işlevlerinin yanında dikkat, emosyon ve bilince de katkıda bulunur. Bilincin azaldığı yavaş dalga uykusu, hipnoz, anestezi gibi durumlar singulat kortekste azalmış aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Bilateral ACC hasarında akinetik mutizm adı verilen nadir görülen bir tablo ortaya çıkar. Adından da anlaşılacağı üzere hasta hareketsiz ve konuşmamaktadır. Bazı hastalarda spontan olarak ya da ağrıya yanıt olarak hareket görülebilir ya da birkaç kelime söyleyebildiği izlenebilir. Abulik bir izlenimdedir, göz takibi yapabilir. Son olarak bilateral medial parietal hasarı olan hastalarda da hastanın uyanık olduğu bir bilinç bozukluğu tablosu görülebilir.[106]

4.5 Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) üç temel bulgusu dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik olan bir çocukluk çağı hastalığıdır. Bulgular erişkinlik çağında da devam edebilir. Hastalık klinik özelliklerine göre (a) Hiperaktivite ve dürtüselliğin ön planda olduğu, (b) Dikkatsizliğin ön planda olduğu ve (c) Kombine olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır. Barkley DEHB'de birincil yetersizliğin enterferans kontrolü ve yanıt inhibisyonunda olduğunu ve bunun sürdürülebilir dikkat ve yürütücü fonksiyon bozukluğuyla sonuçlandığını ileri sürmüştür.[39]

Frontostriatal ağın bileşenleri olan PFC enterferans kontrolünde, bazal ganglia ise yanıt inhibisyonunda rol almaktadır.[107] Yapısal çalışmalarda DEHB'li bireylerin prefrontal volümlerinin kontrollere oranla daha küçük olduğuve fonksiyonel çalışmalarda ise frontal ve singulat bölgelerinde hipoaktivite varlığı gösterilmiştir.[108,109,110] Bu bulgular hastanın uygun davranışı sürdürme ve uygun olmayan davranışı inhibe etmekteki yetersizliğini açıklamaktadır.[111] Seçici dikkat ağının bir bileşeni olan SPL'nin de DEHB'li çocuklarda daha düşük volümde[112,113] ve daha düşük metabolizmada[114] olduğu gösterilmiştir.

55 fMRG çalışmasının incelendiği bir meta analizdeDEHB'li hastalarda frontoparietal yerleşimli ECN, putamen ve VAN'da hipoaktivasyon, DMN ve görsel ağlarda hiperaktivasyon bildirilmiştir.[115] Bu bulgular DEHB'de frontostriatal aktivasyon yetersizliği olduğunu ve DMN ile görev esnasında aktive olan frontoparietal, ventral ve dorsal dikkat ağları arasındaki dengenin DEHB'li bireylerde bozulduğunu öne süren olağan durum ağı hipotezini destekler niteliktedir.[116] Görsel ağlar ve somatomotor sistemdeki hiperaktivasyonun ise PFC ve ACCdeki fonksiyonel yetersizliği kompanse etme mekanizması olduğu ileri sürülmektedir.[117]

Hasta bireylerin çocuklarında ya da hasta bir ikiz kardeşi olan çocukta hastalık görülme ihtimali daha yüksektir. Genetik çalışmalarla D4 dopamin reseptör geni, D2 dopamin reseptör geni ve dopamin transporter geni anormallikleri tanımlanmıştır.[71]

Hastalığın tedavisinde dopamin taşıyıcısını inhibe ederek dopaminin postsinaptik etkisini artıran bir santral sinir sistemi stimulanı olan metil fenidat kullanılmaktadır.

4.6 Frontotemporal demans

İlk olarak 1892 yılında Arnold Pick tarafından tanımlanmış, bir pre-senil demanstır. Alzheimer demansına göre daha erken yaşta başlar, ailesel geçiş daha belirgindir. Davranışsal varyant FTD (FTDdv), ilerleyici tutuk afazi (PNFA), semantik demans (SD) ve motor varyant biçimlerinde farklı klinik alt tipleri mevcuttur. Burada konumuz Mesulam'ın tanımladığı 4 nöropsikolojik profilden progresif davranışsal/yürütücü bozukluk ya da progresif frontal ağ sendromu kliniğiyle seyreden FTDdv olacaktır. Bu hastalık kendilik bilinci[118], zihin kuramı[119], empati[120] ve ahlaklılık[121] gibi kompleks sosyal-emosyonel işlevlerin bozulmasıyla seyreder. Bu kompleks işlevler ACC, frontoinsula, amigdala ve striatum tarafından düzenlenmektedir. Klinik tabloda uygunsuz davranışlar, kurallara aldırışsızlık, uygunsuz cinsel içerikli konuşma, inisiasyon kaybı, iç görü kaybı, oburluk, çocuksuluk, dikkatin kolaylıkla çelinebilir olması başlıca özelliklerdir. Muayene esnasında hastada ön planda yürütücü işlevlerle ilgili testlerde bozukluk, uygunsuz cevabı baskılayamama, çelinebilirlik, dürtüsellik ve apati gözlenebilir. Perseverasyonlar ve stereotipik konuşmalar olabilir. Bellek testleri dikkate ikincil bozulmuştur. Eşlik eden dilsel varyant ya da motor varyant bulguları eklenebilir.[122]

Son yıllarda giderek fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarıyla demans tablolarının birer geniş nöral ağ hastalığı olduğu görüşü yaygınlaşmaktadır.[123] fMRG çalışmaları FTDdv hastalığının dikkat ve sosyal-emosyonel fonksiyonları düzenleyen SN bileşenlerinin dejenerasyonu sonucu olduğunu desteklemektedir. Seeley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FTDdv'nin SN bağlantısını özellikle frontal ve anterior insula, mid-singulat ve SN ile bağlantısı bilinen çeşitli subkortikal, limbik ve beyinsapı nodları düzeyinde bozduğu gösterilmiştir.[88,124]

Sağlıklı bireylerdeki DMN ve SN arasındaki karşılıklı korelasyon FTDdv ve Alzheimer hastalarında zıt yönlerde bozulmuştur. Erken dönem FTDdv hastalarında SN aktivitesi azalıp, DMN aktivitesi artarken, erken dönem Alzheimer hastalarında DMN aktivitesi azalıp, SN aktivitesi artmaktadır.[88,125,126,127]

5. Dikkatin değerlendirilmesi

Dikkatin değerlendirilmesi konusuna, önce gündelik dikkat tonusunun yani ***Basit Dikkat***'in değerlendirilmesi ile başlayalım. Basit dikkat, sayı menzili testleri ile değerlendirilir. Hastanın ileri (düz) sayı menzilinin kaç sayı, geri (ters) sayı menzilinin kaç sayı olduğu saptanır. Verilecek sayı dizilerini Wechsler'in Erişkin Zeka Testi ölçeklerinde de, bellek ölçeklerinde de (Wechsler Memory Scale) bulmak mümkündür.[128,129] Bu ölçeklerden birinde, ileri menzile 4 sayılık bir dizi ile, birinde ise 3 sayılık bir dizi ile bakmaya başlanılır. Hastaya, kendisine sırası karışık (örneğin) 4 sayı söyleneceğini, dikkatle dinlemesini, biz bitirdiğimiz zaman başlayarak bu sayıları aynı bizim verdiğimiz sıra ile tekrarlamasını söyleriz. Monoton bir ses tonu ile, saniyede bir sayı olacak şekilde, mesela: 6,4,3,9 şeklinde söyleriz. Hasta aynı sayıları ama sırasını değiştirerek söylerse, bu kabul edilmez. Doğru yapmışsa, "şimdi bir sayı daha uzun bir dizi söylüyorum, dinleyin." diyerek 5 sayılık dizi verilir. Her basamakta, hastanın iki hakkı vardır; ikiden birinde doğru söylerse bir üst basamağa geçilir. Herhangi bir basamakta her iki dizide de başarısız olursa, başarılı olduğu bir önceki dizinin rakam sayısı, hastanın İleri sayı menzili

olarak kabul edilir. Örneğin, 8 rakamlık dizilerin her ikisinde de başarısızsa, İleri sayı menzili 7'dir. Geri sayı menzili, bu ölçeklerden birinde 2, birinde 3 sayı ile başlar. Hastaya, "Şimdi bu yaptığımızın tam tersini yapacağız; ben size üç sayı söyleyeceğim, siz benim gibi değil, son sayıdan başlayıp sırayla geriye doğru bunları söyleyeceksiniz. Örneğin ben 5,9,1 dersem, siz 1,9,5 diyeceksiniz." diyerek örnek de verdikten sonra, gene saniyede bir sayı hızla ve monoton bir sesle "2,8,3" deriz ve onun "3,8,2" demesini bekleriz. Yer değiştirmeler gene yanlış sayılır. Burada da her dizi için hastanın iki hakkı vardır; ikiden birini tam yaparsa, bir üst diziye geçilir. Burada da, örneğin hasta 7'lik dizinin her ikisinde de yanlış yapmışsa, geri sayı menzili 6'dır.

Sayı menzili testinde normal patern, ileri menzilin geri menzile kıyasla 1 ya da 2 sayı daha fazla olmasıdır.[130] Örneğin 6-5, 7-6, 7-5 gibi. Geri sayı menzilinin ileri sayı menzilinden 3 sayı ya da daha fazla düşük olması (7-4 gibi, 8-4 gibi), Çalışma Belleğinde (Working Memory) bir sorun olduğunu düşündürtecek bir bulgudur. Çünkü geri menzil, gerçekten de, verilen sayıları önce olduğu gibi (ileri biçimiyle) akılda tutmayı ve sonra birer birer geri gitmeyi gerektirmesiyle, tam bir çalışma belleği görevidir.

Bazan da tersine, hastanın ileri doğru örneğin ancak 5 sayı söyleyebilmişken, geriye doğru da 5 sayı (hatta bazan 6 sayı) söylediğini görebiliriz. Bu durum, kişinin dikkatinde bir dalgalanma olduğunu düşündürür; Dikkatini bazan verebilmekte, bazan verememektedir. Depresyon hastalarında rastlanabilen bir durumdur. Lezak (a.g.e.), ileri 5 sayı söyleyebilmişken geriye doğru da 5 sayı söyleyen hastalarda, dönüp hastaya üçüncü bir ileri doğru 6'lık dizi verirsek, bu sefer yapabildiğini göreceğimizi söyler. Bizim deneyimimizin de bu doğrultuda olduğunu söyleyebiliriz.

Yukarda,sürdürülen dikkat, bölünmüş dikkat, uygunsuz cevap inhibisyonu gibi, aralarında nüanslar ve örtüşmeler olan kavramların ***Karmaşık Dikkat*** başlığı altında toplanabileceğinden söz etmiştik. Şimdi bunların değerlendirilmesinde kullanılan ölçekleri görelim.

Sürdürülen dikkat ya da dikkati odaklama ve sürdürme testleri, genellikle çeşitli Akıcılık testlerinden (1 dakika boyunca kelime üretme) oluşur. Kategori Akıcılığı testi[131], genellikle hayvan kategorisinden kelimeler üretmek şeklinde kullanılır. Hastaya, 1 dakika boyunca, koşan, sürünen, uçan, yüzen, vahşi, evcil her çeşit hayvan isimleri söylemesi yönergesi verilir, hasta söylemeye başlayınca hızla yazarken, bir yandan da hastanın 5 saniye veya üzerindeki duraklamaları işaret edilir, ayrıca ilk 30 saniye bitince bunu belirtecek bir işaret konulur. Aynı hayvan ismi birden çok kere söylenmişse bu da işaretlenir ve tekrarlanan hayvan adı toplam sayıya katılmaz. Normalde de bir insanın ilk 30 saniyede söyleyeceği hayvan sayısı, ikinci 30 saniyede söyleyeceklerinden biraz daha fazla olur. Ama çok büyük bir fark, kişinin dikkatini sürdürme becerisindeki bozulmayı işaret eder. Yaş ve eğitim düzeylerine göre toplanan normlara bakılarak hasta normal sayıda, örneğin bir dakikada 26 hayvan söylemiş olsa bile, ilk yarı/ikinci yarı arasındaki büyük fark (örneğimizde 26 hayvanın 20'sini ilk 30 saniyede söyleyip ikinci 30 saniyede sadece 8 hayvan söyleyebilmiş olmak) da, sayının yeterliliğine karşın, dikkati sürdürmede bir bozulma olduğunu düşündürür. Lezak (a.g.e.), normal bir insanın da, 1 dakika süren bir görev sırasında bir kere (en çok iki kere) 5 saniyelik bir duraklama yapmasının normal olduğunu, ama ikiden çok fazla defa 5 saniye ya da bir kere bile olsa 9-10 saniye veya üstü bir duraklamanın, dikkati sürdürmede bir bozulmayı gösterdiğini belirtir.

Kategori akıcılığının dışında, Fonemik Akıcılık veya Ses Akıcılığı da denilen, Kontrollü Sözel Kelime Çağrışımı da denilen, gene 1 dakika boyunca belli bir harfle başlayan kelimeler üretme testi de, dikkatin odaklanması ve sürdürülmesinde kullanılır. Gene Benton ve ekibinin çalışmalarıyla başlayan, başka araştırıcıların çalışmalarıyla gelişen bu akıcılık testi, en son haliyle birer dakikada F, A ve S harfleriyle kelime üretme şeklinde yerleşmiştir.[130] Bu test, FAS diye bilinir ve bu üç harfin her biri ile başlayan ve birer dakikada söylenecek harflerin toplamından oluşur. Bu bölümün ikinci yazarı, 1983'te Nöropsikoloji Laboratuarını kurarak çalışmaya başladığında, İngilizcede ve Latin dillerinde F harfiyle başlayan çok sayıda kelime olmasına karşılık Türkçede bu harfle başlayan kelime sayısının azlığını görüp, F yerine K harfini koydu, ilk normatif veriler bu şekilde toplandı[132] ve bu test Türkiye'de KAS olarak anılır oldu. Hastaya "Bir dakika boyunca filan harfle başlayan kelimeler söyleyeceksiniz; her şey

söylenebilir, ama bir yasak var: özel isim söylemeyeceksiniz yani insan ismi, şehir ismi, ülke ismi söylemek yasak; onun dışında her şeyi söyleyebilirsiniz." denilir. Böylece kategori akıcılığında olduğu gibi, kişinin hem kaç kelime üretebildiği, hem ilk 30 saniye ile ikinci 30 saniye arasında nasıl bir fark olduğu, duraklamaları varsa kaç kere kaçar saniye durakladığı gibi ögelere bakılarak dikkati sürdürme becerisi değerlendirilirken, özel isim söylemek yasak olduğu halde hasta kendini tutamayıp o harfle başlayan bir özel isim söylerse, karmaşık dikkat işlevlerinden olan "uygunsuz cevabı inhibe etme" becerisinde de bozulma olduğu görülebilir.

Akıcılık testleri dışında, geri sayım testleri de, dikkati sürdürme becerisini değerlendirmede kullanılır. En zorundan en kolayına doğru geri sayım testlerini şöyle sıralayabiliriz: (yüzden 7 çıkararak sayma), (yüzden 3 çıkararak sayma), (ayları geriye doğru sayma), (haftanın günlerini geriye doğru sayma), (20'den birer birer geriye doğru sayma). Ama değerlendirici, bunların hiç birini yapamayan bir hasta ile karşılaşırsa, kendisinden 10'dan birer birer geriye doğru saymasını istemeli ve bunu yanlışsız veya kaç yanlışla, kaç saniyede başardığını kaydetmelidir. Böylece, üç dört ay sonra yapılacak ikinci değerlendirmede, hastanın daha da bozulup bozulmadığını görme fırsatını kaçırmamış oluruz.

Karmaşık Dikkat'in ikinci tipi olan Bölünmüş Dikkat veya Set Değiştirme denilen, dikkatin bir bir yere-bir bir başka yere sıra ile yöneltilmesi becerisini değerlendiren testlerin en bilineni İz Sürme (Trail Making) testidir. Bu test önce Army Individual Test Battery'nin (1944) bir parçası olarak ortaya çıkmış, sonradan kendisine geniş bir kullanım alanı bulmuştur (bu test için bkz: Spreen & Strauss, 1991).[133] Bu testin B formunda hasta, bir sayfa üzerinde darmadağınık serpiştirilmiş harfler ve rakamlar görür; kendisinden beklenen şey, kalemini kaldırmadan bir rakam-bir harf şeklinde ilerleyerek (yani 1'den A'ya, A'dan 2'ye, 2'den B'ye, B'den 3'e vb) çizmesidir. Böylece bir rakam-bir harf şeklinde ilerleyebilmesi beklenir. Bu testin, Türk alfabesi kullanılarak 50 yaş üstü popülasyon için Türkiye standardizasyonu yapılmıştır.[134] Alfabenin sırasını bilemeyecek durumda olan kişiler için, Renkli İz Sürme testi geliştirilmiştir.[135] Burada kağıdın yüzünde sadece rakamlar vardır; ama her rakam sarı ve pembe renklerde ikişer kere yazılmıştır. Hasta, kalemiyle, sarı 1'den pembe 2'ye, oradan sarı 3'e, sonra pembe 4'e gitmek şeklinde rakam rakam ilerlerken bir yandan da her seferinde renk değiştirecektir. Bu testin Türkiye normatif çalışması vardır.[136] Karmaşık dikkatin bu tipini ölçen daha pratik bir test de, 1 dakika boyunca bir meyve adı-bir insan ismi söyleme görevi olabilir; böylece hastanın iki meyve üstüste veya iki insan adı üstüste söyleyerek kategori perseverasyonu yapıp yapmadığı görülebilir. Luria'nın geliştirdiği, tepesi bir düz-bir sivri çizilen şekiller testi de kullanılabilir.[137] Bunu yanyana iki çift olarak çizip hastanın önüne koyduktan sonra, bir alt satırdan başlayarak bir satır boyunca aynı paterni sürdürerek çizmesini isteyebiliriz. Dikkatini bir ona bir buna çevirmekte zorlanan hasta, yanyana düz veya yanyana sivri şekiller çizerek kategori değiştirmedeki zorluğunu ortaya koyabilir.

Üçüncü tip karmaşık dikkati yani uygun olmayan cevabı inhibe edebilmeyi, çeldirici uyaranları dikkat alanı dışında tutabilmeyi, dürtü kontrolünü değerlendiren testlerin en meşhuru da Stroop testidir.[138] Stroop tarafından (1935) geliştirilen bu testin, çok çeşitli versiyonları vardır. Hepsindeki ortak nokta, kişide, okutmak yoluyla bir okuma eğilimi geliştirmek, sonra renk söyleterek renk söyleme eğilimi geliştirmek, daha sonra bu iki eğilimden okuma eğilimini bastırarak renk söylemesini istemektir. Testin en kritik aşaması şöyledir: Bir sayfada, örneğin dört renk adı (sarı, mavi, kırmızı, yeşil) rastgele bir sıra ile, satır satır, sayfa boyu yazılmıştır, ama her bir renk adı kendi anlamını taşıyan renkten başka bir renkle yazılmıştır (örneğin "Sarı" kelimesi asla sarı renkle yazılmamıştır, mavi/yeşil/kırmızı renklerden biriyle yazılıdır; aynı şekilde "Mavi" yazan kelimeler, sarı/yeşil/kırmızı renklerden biri ile yazılıdır; bunun gibi) **(Şekil 2)**. Bu sayfayı hastadan önce okuması istenir, kaç dakika veya saniyede okuduğu not edilir. Sonra kendisine, artık okumanın yasak olduğu, bu sefer sayfa boyunca yazılı olan kelimelerin ne renkle yazılmış olduğunu söylemesinin istendiği bildirilir. Hasta başka bir renkle yazılı renk adını okumadan, artık ne renkle yazılmışsa o rengin adını söyleyecektir. Gene süre tutulur. Yaptığı yanlışlar (kelimenin yazılı olduğu rengi söylemek yerine, yazılı olan renk adını okumak) işaretlenir. Renk söyleme süresinden okuma süresi çıkarılınca kalan süre farkı, "enterferans süresi" diye adlandırılır; bu süre ne kadar uzunsa, hasta o an için uygun olamayan cevabı vermemek için o kadar zorlanmış

demektir. Yaptığı yanlışların sayısı da (hasta yanlışını farkedip, "ay, sarı dedim, mavi demeliydim" diye düzeltebilir de, hiç farketmeden devam da edebilir), kişinin o an için uygun olmayan, ama içinden gelen cevap eğilimini bastıramadığını, uygun olmadığını bildiği tepkisini bastıramadığını, dürtüsünü kontrol edemediğini gösterir. Çeşitli Stroop versiyonlarından Victoria versiyonunun Türkiye standardizasyonu yapılmıştır.[139] Dürtü kontrolünü değerlendirmek için kullanılabilecek basit bir test de yap-yapma (Go-No go) testi olabilir. Hastanın parmağını masanın üzerine koyması sağlanır, sonra kendisine, elinizi kendisine göstermeden, masanın altından, masaya bir kere vurursanız parmağını havaya kaldırıp tekrar masaya koymasını, ama iki kere vurursanız parmağını hiç kıpırdatmamasını söylersiniz. Sonra karışık bir şekilde elinizle masaya bir kere/iki kere vurup, parmağını kaldırmaması gereken durumlarda da çok sayıda kaldırma yapıyor mu diye bakabilirsiniz.

Genel "Dikkat" konusunun dışında kalmakla birlikte, görsel-uzamsal dikkat konusunun, daha açık deyişle "sol mekân ihmali" konusunun nasıl değerlendirilebileceğine de kısaca değinelim. En basiti, ihmal sendromu olan kişiye, çeşitli uzunluklarda çizgiler verip, bunları kalemle tam ortasından bölmesini istemek olabilir. Sol mekân ihmali olan hasta, çizgiyi ortadan değil, sağa yakın bir yerden bölecektir. Üç papatya resmi çizip bunları kopya etmesi de istenebilir. Nesne odaklı ihmali olan hasta, her üç papatyayı da, sadece sağ taraftaki yapraklarını yapıp soldakileri ihmal ederek çizer. Kendi odaklı ihmali olan hasta ise, üç papatyadan en solda olanı ihmal edip iki papatyayı kopya edecektir.

KAYNAKLAR

1. Oken BS, Salinsky MC, Elsas SM. Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. Clin Neurophysiol 2006;117:1885-901.
2. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. Annu Rev Neurosci 1990;13:25-42.
3. Mashour GA, Hudetz AG. Neural Correlates of Unconsciousness in Large-Scale Brain Networks. Trends Neurosci 2018;41:150-60.
4. Kahn D, Gover T. Consciousness in dreams. Int Rev Neurobiol 2010;92:181-95.
5. Voss U, Holzmann R, Hobson A, Paulus W, Koppehele-Gossel J, Klimke A et al. Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. Nat Neurosci 2014;17:810-2.
6. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, Leon-Carrion J, Sannita WG et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. BMC Med 2010;8:68.
7. Claparede E. Recognition and selfhood. Conscious Cogn 1995;4:371-8.
8. Simons DJ, Rensink RA.Change blindness: past, present, and future. Trends Cogn Sci 2005;9:16-20.
9. Simons DJ, Chabris CF. Gorillas in our midst: sustained inattentional blindness for dynamic events. Perception 1999;28:1059-74.
10. Ouimet T, Foster NE, Hyde KL. Auditory global-local processing: effects of attention and musical experience. J Acoust Soc Am 2012;132:2536-44.
11. Puspitawati I, Jebrane A, Vinter A. Local and global processing in blind and sighted children in a naming and drawing task. Child Dev 2014;85:1077-90.
12. Navon D. Forest Before Trees: The Precedence of Global Features in Visual Perception. Cognitive Psychology 1977;9:353-383.
13. Pletzer B. Sex-specific strategy use and global-local processing: a perspective toward integrating sex differences in cognition. Front Neurosci 2014;8:425.
14. Fink GR, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. Where in the brain does visual attention select the forest and the trees?. Nature 1996;382:626-8.
15. Posner M, Cohen Y. Components of attention. In: Bouman H, Bowhuis D, editors. Attention and performance. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1984. pp. 531-556.
16. Alshelh Z, Marciszewski KK, Akhter R, Di Pietro F, Mills EP, Vickers ER et al. Disruption of default mode network dynamics in acute and chronic pain states. Neuroimage Clin 2018;17:222-31.
17. Scheibner HJ, Bogler C, Gleich T, Haynes JD, Bermpohl F. Internal and external attention and the default mode network. Neuroimage 2017;148:381-89.
18. Edlow BL, Takahashi E, Wu O, Benner T, Dai G, Bu L et al. Neuroanatomic connectivity of the human ascending arousal system critical to consciousness and its disorders. J Neuropathol Exp Neurol 2012;71:531-46.
19. Kinomura S, Larsson J, Gulyas B, Roland PE. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. Science 1996;271:512-515.
20. Mesulam MM. Cholinergic pathways and the ascending reticular activating system of the human brain. Ann N Y Acad Sci 1995;757:169-79.
21. Glenn LL, Steriade M. Discharge rate and excitability of cortically projecting intralaminar thalamic neurons during waking and sleep states. J Neurosci 1982;2:1387-404.
22. Steriade M. Mechanisms underlying cortical activation: neuronal organization and properties of the midbrain reticular core and intralaminar thalamic nuclei. In: Pompeiano O, Ajmone Marson C, eds. Brain Mechanisms and Perceptual Awareness. New York: Raven Press;1981. p. 327-77.

23. Ray CL, Mirsky AF, Pragay EB. Functional analysis of attention-related unit activity in the reticular formation of the monkey. Exp Neurol 1982;77:544-62.
24. Guillery RW, Feig SL, Lozsadi DA. Paying attention to the thalamic reticular nucleus. Trends Neurosci 1998;21:28-32.
25. Mesulam MM. Attentional networks, confusional states and neglect syndromes. In: Mesulam MM, ed. Principles of behavioral and cognitive neurology. New York: Oxford University Press; 2000 p. 174-256.
26. Roland PE. Cortical regulation of selective attention in man. J Neurophysiol 1982;48:1059-78.
27. Treue S, Maunsell JHR. Attentional modulation of visual signal processing in the parietal cortex. In Thier P, Karnath HO, eds. Parietal Lobe Contributions to Orientation in 3D Space. Springer, Berlin, 1997, pp. 355-84.
28. Fuster JM, Jervey JP. Inferotemporal neurons distinguish and retain behaviorally relevant features of visual stimuli. Science 1981;212:952-55.
29. Spitzer H, Desimone R, Moran J. Increased attention enhances both behavioral and neuronal performance. Science 1988;240:338-40.
30. Wojciulik E, Kanwisher N, Driver J. Covert visual attention modulates face specific activity in human fusiform gyrus: an fMRI study. J Neurophysiol 1998;79:1574-78.
31. Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex: 1. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. J Neurophysiol 1981;46:755-71.
32. Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. Ann Neurol 1981;10:309-25.
33. McCarthy G, Nobre AC. Modulation of semantic processing by spatial selective attention. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993;88:210-19.
34. Berlyne D: Conflict, Arousal and Curiosity. McGraw-Hill, New York, 1960.
35. Butler RA: Discrimination learning by rhesus monkeys to visual-exploration motivation. J Comp Physiol Psychol 1953;46:95-98.
36. Ghatan PH, Hsieh JC, Petersson KM, Stone-Elander S, Ingvar M. Coexistence of attention-based facilitation and inhibition in the human cortex. Neuroimage 1997;7:23-29.
37. Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL, Raichle ME, Fiez JA, Miezin FM et al. SE: Top-down modulation of early sensory cortex. Cereb Cortex 1997;7:193-206.
38. Mohanty A, Gitelman DR, Small DM, Mesulam MM. The Spatial Attention Network Interacts with Limbic and Monoaminergic Systems to Modulate Motivation-Induced Attention Shifts. Cerebral Cortex November 2008;18:2604-13
39. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychological Bulletin 1997;121:65-94.
40. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Progress in Neurobiology 1996;50(4):381-425.
41. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal corte function. Annual Review of Neuroscience 2001;24:167-202.
42. Deiber MP, Honda M, Ibanez V, Sadato N, Hallett M. Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. Journal of Neurophysiology 1991;81(6):3065-77.
43. Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Lei Z, Trommer BL, Davenport ND et al. Neural development of selective attention and response inhibition. NeuroImage 2003;20:737-51.
44. Noudoost B, Chang MH, Steinmetz NA, Moore T. Top-down control of visual attention. Curr Opin Neurobiol 2010;20(2):183-90.
45. Noudoost B, Albarran E, Moore T. Neural signatures, circuitry, and modulators of visual selective attention. In: Gazzaniga MS, Mangun GR, eds. The Cognitive Neurosciences. 5 th ed. London: MIT Press; 2014. p. 233-244.
46. Fries P, Womelsdorf T, Oostenveld R, Desimone R. The effects of visual stimulation and selective visual attention on rhythmic neuronal synchronization in macaque area V4. J Neurosci 2008 Apr 30;28(18):4823-35.
47. Gregoriou GG, Gotts SJ, Zhou H, Desimone R. High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention. Science 2009;29;324(5931):1207-10.
48. Mitchell JF, Sundberg KA, Reynolds JH. Differential attention-dependent response modulation across cell classes in macaque visual area V4. Neuron 2007;5;55(1):131-41.
49. Moore T, Fallah M. Control of eye movements and spatial attention. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98;1273-76.
50. Moore T, Armstrong KM. Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. Nature 2003;421;370-73.
51. Ekstrom LB, Roelfsema PR, Arsenault JT, Kolster H, Vanduffel W. Modulation of the contrast response function by electrical microstimulation of the macaque frontal eye field. J Neurosci 2009;29(34);10683-94.
52. Wardak C, Ibos G, Duhamel JR, Olivier E. Contribution of the monkey frontal eye field to covert visual attention. J Neurosci 2006;26(16):4228-35.
53. Monosov LE, Thompson KG. Frontal eye field activity enhances object identification during covert visual search. J Neurophysiol 2009;102(6):3656-72.
54. Bodis-Wollner I, Bucher SF, Seelos KC, Paulus W, Reiser M, Oertel WH. Functional MRI mapping of occipital and frontal cortical activity during voluntary and imagined saccades. Neurology 1997;49:416-20.
55. Goldberg ME, Wurtz RH. Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. J Neurophysiol 1972;35(4):542-59.
56. Muller JR, Philiastides MG, Newsome WT. Microstimulation of the superior colliculus focuses attention without moving eyes. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(3):524-29.
57. Cavanaugh J, Wurtz RH. Subcortical modulation of attention counters change blindness. J Neurosci 2004;24(50):11236-43.
58. Lovejoy LP, Krauzlis RJ. Inactivation of primate superior colliculus impairs covert selection of signals for perceptual judgments. Nat Neurosci 2010;13(2):261-66
59. Wardak C, Olivier E, Duamel JR. A deficit in covert attention after parietal cortex inactivation in the monkey. Neuron 2004;42(3):501-8.
60. Liu Y, Yttri EA, Snyder LH. Intention and attention: Different functional roles for LIPd and LIPv. Nat Neurosci 2010;13(4):495-500.
61. Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and parietal cortices. Science 2007;315:1860-62.
62. Andersen RA. Encoding of intention and spatial location in the posterior parietal cortex. Cereb Cortex 1995;5:457-69.
63. Snyder LH, Grieve KL, Brotchie P, Andersen RA. Separate body- and World referenced representations of visual space in parietal cortex. Nature 1998;394:887-91.
64. Lynch JC. The functional organization of posterior parietal association cortex. Behav Brain Sci 1980;3:485-99.
65. Snyder LH, Batista AP, Andersen RA. Change in motor plan, without a change in the spatial locus of attention, modulates activity in posterior parietal cortex. J Neurophysiol 1998;79:2814-19.
66. Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning

movements. Ann Rev Neurosci 1997;20:303-30.

67. Robinson DL, Bowman EM, Kertzman C. Covert orienting of attention in macaques. II. Contribution of parietal cortex. J Neurophysiol 1995;74:698-712.
68. Steinmetz MA. Contributions of posterior parietal cortex to cognitive functions in primates. Psychobiology 1998;26:109-18.
69. Colby CL, Duhamel JR. Spatial representations for action in parietal cortex. Cog Brain Res 1996;5:105-15.
70. Sherman SM, Guillery RW. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2002;357(1428):1695-708.
71. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. The resting brain, attention and consciousness. Neuroscience: Exploring tha brain. 4 th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 719-50.
72. Desimone R, Wessinger M, Thomas L, Schneider W. Attentional control of visual perception: Cortical and subcortical mechanisms. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1990;55:963-71.
73. Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. Science 2012;337(6095):753-56.
74. Nobre, A C, Coull, J T, Mesulam, M-M and Frith, C D: The neural system for directing spatial and temporal attention compared with PET. Soc Neurosci Abstr 1997;23:300.
75. Oyachi H, Ohtsuka K. Transcranial magnetic stimulation of the posterior parietal cortex degrades accuracy of memory-guided saccades in humans. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1441-49.
76. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y. Cortical control of reflexive visually-guided saccades. Brain 1991;114:1473-85.
77. Spiers PA, Schomer DL, Blume HW, Kleefield J, O'Reilly G, Weintraub S et al. Visual neglect during intracarotid amobarbital testing. Neurology 1990;40:1600-6.
78. Fujimori M, Wakisaka K, Yamadori A, Imamura T, Uehara T, Yamashita K et al. Crossed non-dominant hemisphere syndrome in a right-hander. Behav Neurol 1994;7:123-26.
79. Pinsk MA, Doniger GM, Kastner S. Push-pull mechanism of selective attention in human extrastriate cortex. J Neurophysiol 2004;92:622-29.
80. Geng JJ, Eger E, Ruff CC, Kristjansson A, Rothstein P, Driver J. Online attentional selection from competing stimuli in opposite visual fields: effects on human visual cortex and control processes. J Neurophysiol 2006;96:2601-12.
81. Çiçek M, Gitelman D, Hurley RSE, Nobre A, Mesulam MM. Anatomical Physiology of Spatial Extinction. Cerebral Cortex December 2007;17:2892-98.
82. Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, Turner JA, Ray KL, McKay DR et al. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. J Cogn Neurosci 2011;23:4022-37.
83. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol 2011;106:1125-65.
84. Power JD, Cohen AL, Nelson SM, Wig GS, Barnes KA, Church JA et al. Functional network organization of the human brain. Neuron 2011;72:665-78.
85. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects', Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:13848-53.
86. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. Neuron 2010;65:550-62.
87. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. Brain Struct Funct 2010;214:655-67.
88. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. J Neurosci 2007;27:2349-56.
89. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nat Rev Neurosci 2002;3:201-15.
90. Dosenbach NU, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE. A dual-networks architecture of top-down control. Trends Cogn Sci 2008;12:99-105.
91. Robinson AL, Heaton RK, Lehman RA, Stilson DW. The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. J Consult Clin Psychol 1980;48:605-14.
92. Cole MW, Reynolds JR, Power JD, Repovs G, Anticevic A, Braver TS. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. Nat Neurosci 2013;16:1348-55.
93. Topcuoglu ES. Akut konfüzyonel durum. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri;2013. p. 1013-14.
94. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL et al. Occurrence, causes, and outcomes of delirium in patients with advanced cancer. Arch Intern Med 2000;160(6):786-94.
95. Gutzmann H. Delir. In: Bergener M, Hampel H, Möller HJ, Zaudig M, eds. Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005;503-21.
96. Lindesay J, Rockwood K, Rolfson D: Die Epidemiologie des Delirs. In: Lindesay J, Rockwood K, Rolfson D, eds. Akute Verwirrtheit, Delir im Alter. Bern: Hans Huber Verlag 2009;71-94.
97. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S: Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. J Pain Symptom Manage 2001;22:997-1006.
98. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA et al.: Riskfactors for delirium in hospitalized elderly. JAMA 1992;267: 827-31.
99. Marshall JC, Halligan PW. Blindsight and insight in visuo-spatial neglect. Nature 1988;336(6201):766-7.
100. Bisiach E, Luzzatti C. Unilateral neglect of representational space. Cortex 1978;14:129-33.
101. Halligan PW, Marshall JC. Toward a principled explanation of unilateral neglect. Cog Neuropsychol 1994;11:167-206.
102. Tononi G, Koch C. The Neural Correlates of Consciousness. Ann. N.Y. Acad. Sci 2008;1124:239-61.
103. Jones EG. A new view of specific and nonspecific thalamocortical connections. Adv. Neurol 1998;77:49-71; discussion 72-43.
104. Laureys S, Owen AM, Schiff N D. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. LancetNeurol 2004;3:537-46.
105. Schiff ND. Multimodal neuroimaging approaches to disorders of consciousness. J. Head Trauma Rehabil 2006a;21:388-397.
106. Damasio A. The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness. New York; Houghton Mifflin Harcourt:1999.
107. Casey BJ, Durston S, Fossella JA. Evidence for a mechanistic model of cognitive control. Clinical Neuroscience Research 2001;1:267-82.
108. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. Archives of General Psychiatry 1996;53:607-16.

109. Yeo RA, Hill DE, Campbell RA, Vigil J, Petropoulos H, Hart B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2003:42:303-10.

110. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. Functional deficits in basal ganglia of children with attentiondeficit/ hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. Nature Medicine 2000;6:470-73.

111. Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Lei Z, Trommer BL, Davenport ND et al. Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Journal of Child Psychology and Psychiatry 2005;46:1:94-111

112. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. JAMA 2002;288:1740-48.

113. Filipek PA, Semrud Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF et al. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology 1997;48(3, Pt 2):589-601.

114. Ernst M, Cohen RM, Liebenauer LL, Jons PH, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1997;36:1399-406.

115. Cortese S,Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP et al. Towards systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. Am J Psychiatry 2012;169(10):1038-55.

116. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. Trends Cogn Sci 2012;16:17-26.

117. Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficithyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. Clin Psychol Rev2006;26:445-65.

118. Sturm VE, Levenson RW, Rosen HJ, Allison SC, Miller BL. Preserved simple emotion and diminished self-conscious emotion in frontotemporal lobar degeneration. Brain 2006;129:2508-16

119. Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR, Hodges JR. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. Neuropsychologia 2006;44(6):950-8.

120. Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Miller BL. Self awareness and personality change in dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery &Psychiatry 2005;76:632-39.

121. Mendez MF, Shapira JS. Altered emotional morality in frontotemporal dementia. Cogn Neuropsychiatry 2009;14(3):165-79.

122. Gurvit H. Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. Oge AE, Baykan B. Nöroloji. 2. Baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;2011. p. 443-512.

123. Mesulam MM. Defining neurocognitive networks in the BOLD new world of computed connectivity. Neuron 2009;62:1-3.

124. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. Neuron 2009;16;62(1):42-52.

125. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain:A network analysis of the default mode hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100(1):253-8.

126. Fransson P..Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. Hum Brain Mapp 2005;Sep;26(1):15-29.

127. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. Proceedings of the National Academy of Sciences, United States of America 2005;102(27):9673-78.

128. Wechsler D. WAIS-R Manual. New York, The Psychological Corporation 1981.

129. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised Manual. The Psychological Corporation 1987.

130. Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 3 rd ed. Oxford University Press, New York;1995.

131. Benton AL, Hamsher K deS, Sivan AB. Multilingual Aphasia Examination (3rd ed). San Antonio, TX: Psychological Corporation;1994.

132. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde penformansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, yayınlanmamış psikoloji yüksek lisans tezi. 1997.

133. Spreen O, Strauss E. A Compendimum of Neuropsychological Tests. Oxford University Press, New York 1991.

134. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz Sürrme Testi'nin 50 Yaş Üzeri Türk Yetişkin ve Yaşlı Örneklem için Standardizayonu Çalışması. Türk Geriatri Dergisi 2007;10(2):73-82.

135. Maj M, D'Elia L, Satz P et al. Evaluation of two new neuropsychological tests to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: A WHO study. Archives of Clinical Neuropsychology 1993;8:123-35.

136. Kudiaki Ç, Aslan A. Executive functions in a Turkish sample: Associations with demographic variables and normative data. Applied Neuropsychology 2008;15:194-204.

137. Luria AR. The Working Brain. Penguin Books;1973.

138. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology 1935;18:643-62.

139. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. 2.baskı. Ankara: Eryılmaz Ofset Matbaası;2006.

100

Dilin Nöroanatomisine Giriş

Mustafa Seçkin

Dil fonksiyonları bir bireyin çevresi ile olan etkileşimi için hayati bir role sahiptir. Kelimeler, dilin temel yapılarını oluşturur ve kelimelerin doğru kullanımı dış dünya ile anlamlı bir ilişki kurulabilmesine yardımcı olur. Bir doğal dil içerisinde, kelimeler farklı dilbilimsel kategorilerde temsil edilir. Örneğin, çevremizdeki objelere işaret eden kelimeler "ad" olarak sınıflandırılırken, hareketlere işaret eden kelimeler "eylem" olarak sınıflandırılır. Bu kelimeler ancak karşılıkları olan kavramlarla ilişkilendirilebildiğinde bir "anlam" kazanır.[1] Dolayısıyla, beyindeki dil şebekesinin hasarı sonucunda kelimeler ile karşılıkları olan kavramlar arasındaki bağın zayıflaması, bir bireyin kelimeleri anlamasını ve düşüncelerini anlamlı dilbilimsel yapılar içerisinde sözel ve/veya yazılı olarak ifade etmesini zorlaştırır.

Kelimeleri teker teker anlamak oldukça önemlidir. Ancak, dil şebekesi içerisindeki bilişsel sürecin bir parçası olan "anlamlandırma" sürecinin de tam olarak gerçekleştirilebilmesi için, bir cümle yapısı içerisinde, adlar, eylemler ve diğer yapılar arasındaki dilbilimsel ilişkinin de çözümlenmesi gerekmektedir. Bu da cümlenin dilbilgisel (gramatik) yapısı, bir başka deyişle sentaks ile ilgili süreçleri içerir.[2,3] Dil bozuklukları nörolojik hastalıklarda sıkça karşılaşılan klinik durumlar olmasına rağmen gerek tek-kelime gerekse cümle anlama bozukluklarının mekanizmaları yakın zamana kadar yeterince anlaşılamamış ya da klinik bulgu-lezyon ilişkileri yanlış yorumlanmıştır. Dilin nöroanatomisine giriş niteliğindeki bu bölümde, "sağlıklı bir beyinde dil fonksiyonları hangi alanlar tarafından yürütülmektedir?" sorusu yanıtlanmaya çalışılacaktır. Bu amaçla, klasik afaziyolojinin dil şebekesi tanımı güncel çalışmalar ışığında yeniden sorgulanacaktır.

Dil şebekesi ile ilgili bilgimizin önemli bir bölümü 19'uncu yüzyıl sonlarında serebrovasküler hasar (inme) nedeniyle gelişen afazi olgularında yapılan lezyon çalışmalarının bulgularına dayanmaktadır. Superior temporal girusun posteriorunda yer alan kortikal bölge Wernicke alanı olarak tanımlanmış ve bu alanın kelime ve cümlelerin anlaşılmasından sorumlu olduğu kabul edilmiştir. Broca alanı olarak da bilinen inferior frontal girusun ise dilbilgisel yapıların konuşma içeriğine dönüşmesi ve karmaşık yapıdaki cümlelerin anlaşılmasından sorumlu olduğu düşüncesi kabul görmüştür. İnme sendromlarının bir diğer prototipi olan iletim tipi afazide ise tekrarlanmanın bozulduğu ve konuşma içeriğinde sık

fonetik parafazilerin görüldüğü ancak anlamanın ve gramerin görece korunduğu bildirilmiştir. Daha sonra Wernicke-Geschwind Modeli olarak da tanımlanan bu modele göre Broca ve Wernicke alanları yukarıdaki gibi tanımlanmış ve arkuat fasikül ise tekrarlama ile ilişkilendirilmiştir.[4]

Ancak, histopatolojik çalışmalar ve nörogörüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde serebrovasküler hasarın dil şebekesi üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılabilmiştir. Bu gelişmeleri tetikleyen en önemli nedenlerden biri de klasik afazi sendromlarına uymayan atipik olguların tanımlanmasıdır. Örneğin, Wernicke veya Broca alanında lezyonu olup da bu lezyonlarla uyumlu klasik afazi sendromlarının olmadığı olgular bildirilmiştir. Ayrıca bunun tam tersi, yani Wernicke veya Broca afazisi olup da Wernicke veya Broca alanlarında klasik paterne uyan lezyonların görülmediği olgular da rapor edilmiştir.[5] Diffüzyon tensor traktografi (DTI) tekniğinin de kullanılmaya başlanması ile klasik afazi sendromları ile prezente olan olgularda kortikal hasara ek olarak subkortikal projeksiyon liflerinin de etkilenmiş olduğu gösterilmiştir. Buna göre, bir hastada Wernicke veya Broca alanını içine alan bir lezyonun yukarıda vurgulandığı gibi klasik tipte bir dil bozukluğu oluşturabilmesi için kortikal hasara ek olarak subkortikal projeksiyon liflerinde de ciddi bir hasar olması gerekmektedir.[6]

Wernicke alanı ile ilgili görüş ayrılıklarına neden olan bir başka konu ise bu alanın nöroanatomik lokalizasyonu ile ilgilidir. Superior temporal girusun posterior alanlarına ek olarak, angular girus, supramarjinal girus ve orta temporal girusun posterior alanları da farklı araştırmacılar tarafından Wernicke alanı içerisine dahil edilmiştir. Öte yandan DTI ile ağır arkuat fasikülü hasarının tespit edildiği bazı olgularda klasik afaziyolojide tanımlanan iletim tipi afazinin görülmediği, tekrarlamanın korunduğu ancak gramer bozukluklarının ön planda olduğu gösterilmiştir. Bu gelişmeler, yalnızca Wernicke ve Broca alanlarının değil bu iki alan arasındaki projeksiyon liflerini içeren arkuat fasikülün de dil şebekesindeki gerçek rolünün sorgulanmasına neden olmuştur.[7]

İnme modellerinin esas alındığı çalışmalarda lezyon-semptom ilişkisi ile ilgili çelişkili hatta yanıltıcı sonuçların ortaya çıkması dilin nöroanatomisinin incelenmesinde yeni bir modele ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır ve son yıllarda nörodejeneratif afazilerin incelenmesi ile dil fonksiyonlarındaki bozulmanın mekanizmalarının daha iyi anlaşılacağı görüşü öne çıkmaktadır.[8] Alzheimer hastalığı veya frontotemporal lobar dejenerasyon nedeniyle gelişen bir fokal demans sendromu olan primer progresif afazide kortikal alanlar atrofiye uğrarken subkortikal alanlar görece korunur ve inme modellerinde fokal lezyonu nadiren görülen anterior temporal lob (ATL) gibi alanları da içine alan tüm perisilvian dil şebekesi spesifik olarak etkilenir.[9] Primer progresif afazi (PPA) için 3 alt tip tanımlanmıştır. Gramer bozukluğu ile giden alt tip agramatik PPA (PPA-G), kelime-bulma güçlüğünün ön planda olduğu ve tekrarlamanın da sıklıkla bozulduğu alt tip logopenik PPA (PPA-L), tek-kelime anlama bozukluğu ve isimlendirme bozukluğunun ön planda olduğu alt tip ise semantik PPA (PPA-S) olarak tanımlanmıştır.[10] Ancak unutulmamalıdır ki, bu kriterler İngilizce konuşan progresif afazi hastaları esas alınarak oluşturulmuş olup Türkçe'nin yapısından kaynaklanan farklılıklardan dolayı Türkçe konuşan PPA hastalarının (özellikle agramatik ve logopenik alt tiplerin) klinik prezentasyonu farklı özellikler sergileyebilir. Türkçe'nin sondan eklemeli bir dil olması ve söz dizimi kurallarının İngilizce'ye oranla oldukça farklı olması, özellikle agramatizmin değerlendirilmesi sırasında göz önünde bulundurulması gereken iki önemli dilbilimsel özellik olarak karşımıza çıkar. Buna ek olarak, gramerin korunduğu varsayılan logopenik PPA'da kelime-bulma güçlüğünün altında yatan geri-çağırma (retrieval) bozukluğu, kelime eklerinin (morfemlerin) doğru seçimini de zorlaştırıyor olabileceğinden dolayı, Türkçe konuşan logopenik PPA hastalarında söz diziminin korunduğu ancak morfemlerin etkilendiği tipte bir gramer bozukluğu da görülebilir. Henüz olgu serileri düzeyindeki bu gözlemlere ek olarak daha fazla hastanın katılımı ile yapılacak ayrıntılı dil muayeneleri sayesinde Türkçe konuşan hastalardaki özgün afazi paternleri daha iyi anlaşılacaktır.

Progresif afazilerin incelenmesi yalnızca diller arası farklılıkların afazi paternlerini nasıl etkilediğini göstermekle kalmayıp dil şebekesinin nöral korelatlarının da daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Agramatik PPA olgularında kortikal atrofinin en belirgin olduğu alanlar IFG ve dorsal lateral prefrontal korteks iken, logopenik PPA'da superior temporal lobun posterior alanlarını ve inferior par-

yetal lobu (IPL) da içine alan temporoparyetal bileşkede belirgin atrofi görülür. Semantik PPA'da ise inferior, orta ve superior temporal girusun ventral alanları ve bu üç girusun en ventralde birleşerek oluşturduğu temporal kutup (temporal pole), atrofinin pik düzeye ulaştığı kortikal yapıları oluşturur.[11] Hasta gruplarının ortalama atrofi haritalarının oluşturulması yoluyla elde edilen bu sonuçlara ek olarak bir farklı yaklaşım kullanılarak her bir dil testinin skorlarının atrofi oranları ile korelasyonu sonucunda daha spesifik atrofi haritaları da elde edilmiştir. Buna göre, karmaşık gramer yapısındaki cümlelerin anlaşılmasının test edildiği Northwestern Anagram Testi (NAT) skorları ile en yüksek korelasyon gösteren atrofi alanları sol hemisferde inferior frontal girusun anterior (IFGa) ve posterior (IFGp) bölümlerini, sensörimotor korteksin inferior bölümlerini ve inferior paryetal lobun supramarjinal girusu da içine alan bölümlerini içermektedir. Tek-kelime anlamanın test edildiği Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) skorları ile en çok korelasyon gösteren atrofi alanları ise yine sol hemisferde superior, orta ve inferior temporal girusların anterior bölümlerini içerir.[12] ATL ile IFG pars orbitalis ve orbitofrontal korteksi bağlayan unsinat fasikül ise semantik süreçlerde rol alan subkortikal liflerin önemli bir bölümünü içerir.[13]

Bunlara ek olarak, tekrarlama skorlarındaki düşüklük sol hemisferde superior temporal girusun posterior alanlarındaki atrofi ile, resim tanımlama testi sırasında dakikada üretilen kelime sayısı (word per minute) veya ortalama sözce uzunluğu (mean length of utterance) gibi parametrelerle ölçülen sözel akıcılık ise bilateral orta frontal girusun posterior bölgeleri ve sol hemisferde inferior frontal sulkustaki atrofi ile yüksek korelasyon göstermektedir.[12,14] Ayrıca, sol inferior frontal girusun pars opercularis bölümü ile pre-suplementer motor alan (pre-SMA) ve anterior singulat korteksi bağlayan frontal aslant traktındaki hasarın sözel akıcılıktaki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[13]

Burada ilginç olan ve daha sonraki çalışmalarla da desteklenen bulgulardan birisi de progresif afazi hastalarında, özellikle logopenik grupta, Wernicke alanını da içine alan posterior superior temporal girus atrofisine rağmen anlamanın gerek tek-kelime düzeyinde gerekse cümle düzeyinde korunmuş olmasıdır. Wernicke alanındaki atrofi ne cümle anlama testleri ile ne de tek-kelime anlama testleri ile korelasyon göstermemektedir. Ayrıca, atrofi-semptom ilişkisine bakıldığında hem tek-kelime anlama hem de cümle anlama fonksiyonlarını tek başına yürüten bir kortikal alan bulunmamaktadır ve anlamanın bu iki farklı komponenti dil şebekesinin ventral (ATL) ve dorsal (IFG) bölgelerinin birer fonksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.[3,6,15] Bu durumda yepyeni sorular ile karşılaşıyoruz. Beyinde Wernicke alanı olarak adlandırabileceğimiz bir alan gerçekten var mı? Eğer var ise, Wernicke alanının gerçek lokasyonu neresi? Yukarıda da belirtildiği gibi Wernicke alanının lokasyonu için farklı araştırmacılar tarafından farklı kortikal alanlar işaret edilmiştir. Ancak bunların hepsi bir araya getirildiğinde, posterior temporal bölgenin superior, orta ve inferior alanlarını hatta temporoparyetal bileşkeye uzanan kortikal alanları içine alan oldukça geniş ve nonspesifik bir anatomik bölge içerisinde temsil edilen Wernicke alanı neredeyse enigmatik bir yapıya bürünmektedir.[6]

Wernicke alanı dil şebekesinin bir ana bileşeni ise bu alanın dil şebekesinin diğer bileşenleri (nodları) olan IFG ve ATL ile yüksek bağlantısallık içerisinde olması gerektiği hipotezinden yola çıkılarak yapılan ve yalnızca sağlıklı bireyleri içeren bir fonksiyonel konnektivite çalışmasında, istirahat halindeki bir beyinde IFG bir ilgi alanı olarak işaretlendiğinde bu alanın en güçlü fonksiyonel konnektiviteyi ATL ve medial temporal girusu (MTG) içeren kortikal alanlarla gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgunun tutarlılığını ölçmek için ATL bir ilgi alanı olarak seçildiğinde ATL ile IFG ve MTG arasında, MTG bir ilgi alanı olarak işaretlendiğinde ise MTG ile ATL ve IFG arasında güçlü bir fonksiyonel konnektivite saptanmıştır.[16] Daha önceki lezyon çalışmaları ile birlikte değerlendirildiğinde anterior temporal lop (ATL) dil şebekesinin ana bileşenlerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, IFG ve ATL ile en güçlü konnektiviteye sahip olan medial temporal girus (MTG) yeni Wernicke alanı olarak kabul edilmektedir. Medial temporal girusun, kelimelerin semantik temsilinin oluşmasında ve zihinsel sözlük (lexicon) içerisinden kelimelerin seçilmesi (lexical selection) sürecinde rol aldığı düşünülmektedir.[17]

Serebrovasküler olaylara bağlı posterior superior temporal girus lezyonları sonucunda anlamanın hem tek-kelime düzeyinde hem de cümle düzeyinde bozulması, bu kortikal alanı ATL ile bağlayan

ventral yolakların ve IFG ile bağlayan dorsal yolakların bir arada etkilenmesinden kaynaklanır. Bu durum Wernicke afazisinin bir çift-diskonneksiyon sendromu olarak da tanımlanmasına neden olmuştur.[6] Burada rol alan ve tek-kelime anlama sürecinde ATL ile konnektiviteyi sağlayan ventral yolakların önemli bir bölümünü orta longitudinal fasikül oluştururken, karmaşık gramatik yapıdaki cümlelerin anlaşılmasında IFG ile konnektiviteyi sağlayan dorsal yolaklara ait projeksiyon lifleri ise arkuat fasikül içerisinde taşınmaktadır. Wernicke-Geschwind modelinin aksine bu bulgular, arkuat fasikülün karmaşık gramatik yapıdaki cümlelerin anlaşılması ve söz-dizimi analizi süreçlerinde rol aldığını göstermektedir. Superior longitudinal fasikülün ise tekrarlamada önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.[18,19]

Sonuç

Multimodal görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve progresif afaziler gibi yeni hasta gruplarının da incelenmesi sonucunda elde edilen bu yeni bulgular, dil şebekesi ile ilgili klasik bilgilerin değişmesine ve dil şebekesi ile ilgili yeni bir nöroanatomik modelin oluşturulmasına katkıda bulunmuştur. Bu gelişmeler, dilin nöroanatomisi ile ilgili olarak yalnızca teorik bilgi düzeyinde bir ilerleme sağlamakla kalmayıp transkraniyel manyetik stimülasyon (TMS) ve benzeri girişimsel yöntemler için gerekli anatomik referans noktalarının da daha doğru belirlenmesini sağlayarak afazi hastalarında uygulanan girişimsel tedavinin etkinliğinin de artmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Levelt WJ, Praamstra P, Meyer AS, Helenius P, Salmelin R. An MEG study of picture naming. Journal of cognitive neuroscience. 1998;10(5):553-67.
2. Friederici AD, Weissenborn J. Mapping sentence form onto meaning: the syntax-semantic interface. Brain research. 2007;1146:50-8.
3. den Ouden DB, Saur D, Mader W, Schelter B, Lukic S, Wali E, et al. Network modulation during complex syntactic processing. NeuroImage. 2012;59(1):815-23.
4. Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior. 2008;44(8):953-61.
5. Fridriksson J, Fillmore P, Guo D, Rorden C. Chronic Broca's Aphasia Is Caused by Damage to Broca's and Wernicke's Areas. Cerebral cortex. 2015;25(12):4689-96.
6. Mesulam MM, Thompson CK, Weintraub S, Rogalski EJ. The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. Brain : a journal of neurology. 2015;138(Pt 8):2423-37.
7. Fridriksson J, Bonilha L, Rorden C. Severe Broca's aphasia without Broca's area damage. Behavioural neurology. 2007;18(4):237-8.
8. Harciarek M, Kertesz A. Primary progressive aphasias and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. Neuropsychology review. 2011;21(3):271-87.
9. Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the language network: the 2013 H. Houston Merritt Lecture. Neurology. 2013;81(5):456-62.
10. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 2011;76(11):1006-14.
11. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Weintraub S, Mesulam MM. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. Neurology. 2011;76(21):1804-10.
12. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Thompson CK, Weintraub S, et al. Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2011;31(9):3344-50.
13. Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, Malik F, Martersteck A, Wieneke C, et al. A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. Brain : a journal of neurology. 2013;136(Pt 8):2619-28.
14. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. Brain : a journal of neurology. 2012;135(Pt 5):1537-53.
15. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nature reviews Neurology. 2014;10(10):554-69.
16. Hurley RS, Bonakdarpour B, Wang X, Mesulam MM. Asymmetric connectivity between the anterior temporal lobe and the language network. Journal of cognitive neuroscience. 2015;27(3):464-73.
17. Piai V, Knight RT. Lexical selection with competing distractors: Evidence from left temporal lobe lesions. Psychonomic bulletin & review. 2018;25(2):710-7.
18. Friederici AD, Gierhan SM. The language network. Current opinion in neurobiology. 2013;23(2):250-4.
19. Gierhan SM. Connections for auditory language in the human brain. Brain and language. 2013;127(2):205-21.

101

Fonetik Bozukluklar, Fonoloji ve Anatomik Temelleri

Şükrü Torun

Giriş

Fonksiyonel dil-beyin organizasyonuna ilişkin güncel görünüme bakıldığında, gelişmiş nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı iyi dizayn edilmiş çalışmaların ortaya koyduğu bilgilerden hareketle dilin fonksiyonel nöroanatomisini daha ayrıntılı olarak ele almaya yönelik çabalarının yoğunlaştığı ve sadece dil-konuşmayı gerçekleştiren nöral işlemlerin 'beynin neresinde' değil, 'nasıl' yürütüldüğüne ilişkin sorulara da yanıt arandığını görülmektedir. Fonetik, fonoloji, sentaks, semantik gibi linguistik komponentlere yönelik süreçlerin anatomik yerleşimleri ve bu süreçleri yürüten nöral işlem akışları ile ilgilen bu güncel yaklaşım, dili üretme ve anlama ilgili beyin organizasyonlarını daha kapsamlı olarak değerlendiren yeni modellerin geliştirilmesini de zorunlu kılmıştır. Bu modeller, dilin içerdiği linguistik ögeleri ve bunlarla ilgili fonksiyonel anatomiyi birlikte ele almaktadır.

Özellikle fonksiyonel MR çalışmalarından elde edilen sonuçlar, dille ilgili nöral mimariyi açıklamaya dönük güncel teorileri de etkilemiş olan modülerlik teorisinin daha farklı bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini göstermektedir. Gerçekten de modülerlik teorisi ilk haliyle "alana özgü sabit bir nöral mimari" öngörür.[1] Her modül belirli inputlar üzerinde çalışan spesifik bir fonksiyonel içerik alanını temsil eder. Buna göre dil, örneğin müzik gibi diğer bilişsel alanlardan tamamen ayrı bir modülde işlenir. Dilin modüler organizasyonuna ilişkin görüşler gramer, fonetik, fonoloji, sentaks, semantik ve leksikon gibi linguistik bileşenlerin ayrı modüllerde gerçekleştirildiğini öne sürer.[1,2,3] Oysa yeni veriler, kognitif sistemlerin -dil için yapısal olarak doğuştan gelen 'hazır olma' özelliğini de yok saymayan bir bakışla- nöral plastisite ve adaptif fonksiyon kavramlarını da kapsayan daha geniş etkileşim süreçleri ile birlikte incelenmesini gerektirmektedir. Bu gereklilikten hareketle şekillenen görüşler ve bu doğrultuda yapılan fMRI çalışmalarının sağladığı destekleyici kanıtlar, beyinde herhangi bir linguistik bileşen için fokal bir modüler aktivasyon yerine, tutarlı bir modül-ağ organizasyonunda yaygın bir aktivasyon örüntüsünün varlığını ortaya koymaktadır.[4,5,6] Böyle baktığımızda, konuşmaya veya konuşulanı anlamaya dönük dil süreçlerinin, temelde zihin/düşünce/anlam içeriği ile akustik sinyaller arasında karşılıklı olarak dönüştürücü, sıralayıcı, birleştirici ve çözümleyici bir dizi nöral işlem içerdiğini

görüyoruz. Bu işlemler; ses-anlam entegrasyonu çerçevesinde 'konuşma'yı ve sözel ifadenin ortografik temsillere aktarılmasıyla da 'yazma'yı gerçekleştirme yönünde veya konuşulanı dinlemeden ya da yazılı metni görmeden başlayarak 'anlam'a erişmeye doğru yürütülmektedir. Çevrim ve erişim işlemlerinin uyumlu bir entegrasyon içinde yürütülebilmesi için gerekli olan nöral sinyal akışları, birçok beyin bölgesini kapsayan yaygın bağlantılardan oluşan dil şebekelerinde gerçekleşmektedir.

Dil işlemlerine yönelik çalışmalar tipik olarak dille ilgili belirli bir beyin alanına odaklanır ve o alan içindeki nöral yapıyı haritalandırır. Ancak, bu araştırmaların linguistik komponentlerle ilgili bulgularına yakından bakıldığında, aynı nöral alanın multifonksiyonel bir işleyişle farklı linguistik işlemlerle ilişkili olabildiği görülmektedir. Bunun en tipik örneği; inferior frontal girusun sentaktik süreçler[7], semantik işlemler[8], sözcük ve cümle düzeyinde bilginin birleştirilmesi işlemleri[9], konuşma işlemleri sırasında fonetik değişmezlik algısı[10], semantik alternatifler arasından seçim işlemi[11] ve fonolojik alt bölüm işlemleri[12] gibi birçok farklı işlemde görev almasıdır. Bu durum, beyinde dil için mevcut olan fonksiyonel network organizasyonun dinamik boyutunu da ortaya koymaktadır.

Dil-beyin networkleri, embriyolojik dönemden başlayarak yoğun bir genetik-epigenetik etkileşim sürecinde yapılanır. Kortikal gelişim süreci, dil gelişimine paralel olarak nöronal ve bağlantısal organizasyonların artışı ile seyreder. İki ya da daha fazla dili kullanma becerisine sahip kişilerde dil edinimi ile kortikal yapılanma arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar, doğumdan itibaren iki dili eş zamanlı öğrenerek büyüyen çocuklarda kortikal organizasyonun tek dillilere benzediğini, ikinci dili daha sonra edinen kişilerde ise, özellikle sol inferior girusta korteks kalınlığının arttığını göstermektedir.[13] Burada, kısaca hemisferik lateralizasyon kavramını da kısaca hatırlamak yararlı olabilir. Bilindiği gibi, hemisferik baskınlık, tanımlanmış bir fonksiyon bağlamında yani 'o işlev için baskınlık' olarak anlamlandırılır.[14] Dil için sol hemisfer dominansı, gelişim sürecinde öğrenme ve sinyal güdümlü sinaptik nöroplastisite mekanizmaları ile ilişkilidir.[15] Yani, hemisferik farklılaşmanın altında, aslında nöroplastik bağlantısal yapılanma farklılaşmaları yatar. Sonuçta, sol hemisfer kendi içindeki bölgeler arasında sağ hemisfere oranla daha yoğun karşılıklı bağlantılar içerir.[16] Sağ hemisferde ise myelinizasyon daha belirgin olduğundan, kortiko-subkortikal bilgi transferi daha hızlı ve yoğundur.[17] Dil açısından özellikle bağlamsal anlama ve soyutlama işlemlerindeki lateralizasyon da dikkat çeker. Sol hemisfer, çok karmaşık sentaktik süreçlerle soyut anlamsal süreçler arasında ilişkiler kurarak "kavram"a erişirken, sağ hemisfer, genel söylemi bütünsel anlam bakımından değerlendirir. Bu nedenle sağ hemisfer dilin pragmatik boyutunda, bağlamsal anlamada ve metafor kullanmada öne çıkar.[18,19] İnterhemisferik nöral iletişim ve ilişkiyi sağlayan korpus kallozum sayesinde, dilin farklı bileşenleri için öne çıkan işlemler koordinasyon içinde yürütülür. Bu çerçevede korpus kallozumun rolü, bir hemisferdeki işlemin kopyasını diğer hemisfere iletmek değil, işlev sırasında hemisferlerin işbirliği içinde çalışmasına yön vermektir.

Fonksiyonel beyin alanlarının birbirleriyle karşılıklı ve yoğun bağlantılarından oluşan ağ oldukça karmaşıktır.[20] Her bir beyin alanı, işbirliği yaptığı diğer alanlarla o sırada yürütülmekte olan işleve özel bir bağlantı örüntüsü içinde birlikte çalışır.[21] İşlev odaklı bu bağlantılar daha üst entegrasyon işlemleri için bir araya gelerek daha geniş ölçekli organizasyonlar oluşturur. Bağlantısal çeşitlilik içeren böyle bir organizasyonda aynı nöronun farklı işlevler gören dil şebekelerine katılarak farklı işlemlerin bir parçası olabilme potansiyeli dikkate değer bir özelliktir.

Sensorimotor entegrasyonun söz konusu olduğu işlem süreçlerinde, hiyerarşik bir düzen içinde çalışmakta olan temel devrelere 'dikkat' ya da 'karar verme' gibi diğer kognitif süreçleri yürüten başka devrelerin katılımına sıklıkla gereksinim duyulur.[22] Kognitif işlevin karmaşıklığı arttıkça bağlanan devre sayısı da artar. Fonksiyonel network organizasyonunun tüm bu temel özellikleri dikkate alındığında, kompleks multimodal işlemler gerektiren dil gibi bir fonksiyonun ne denli büyük ölçekli ağlarda yürütüldüğü rahatlıkla öngörülebilir. Diğer taraftan, bu geniş ağ organizasyonunda linguistik sistemin fonetik, fonolojik, sentaktik, semantik, morfolojik, pragmatik gibi her bir alt bölümünün nörolojik olarak alt bileşenlere ayrılabileceği varsayımı da birçok araştırmaya yön vermektedir.

Fonksiyonlarla ilgili nöral işlem akışlarını açıklamaya yönelik olarak son yıllarda geniş bir kabul gören ikili çevrim/ikili akış (dual loop) modeline göre, dil işlemleri -çok bileşenli, paralel çalışan, ileri-geri iki yönlü çevrimlerle karşılıklı etkileşim sağlayan daha küçük modüler organizasyonları da içeren- büyük ölçekli ağlarda yürütülmektedir.[23] Dil-konuşma fonksiyonunun aşamalarını ve bileşenlerini oldukça ayrıntılı olarak açıklamaya dönük ikili akış modelinde; ventral işlem akışları 'ses'i 'anlama, dorsal işlem akışları ise 'ses'i 'artikülasyona haritalamaktadır.[24,25,26,27] Bu bağlamda, dil işlemleri işitsel fonolojik sistemlerde başlamaktadır. Bir yandan konuşma seslerinin ayırt edilerek sözcük-kavram sistemlerinde anlamlandırılması süreci ilerlerken, diğer yandan işitsel ve motor fonolojik sistemlerin birlikte yönettiği dönüşümleri içeren sensorimotor entegrasyonlar aracılığı ile artikülasyonun motor programı hazırlanır.

Fonetik, fonoloji, konuşma sesleri ve anatomik temelleri

Linguistik açıdan fonetik, konuşma seslerinin üretilme biçimleri ile; fonoloji ise bir dildeki konuşma seslerinin o dildeki anlamlı birimleri, örneğin sözcükleri, ayırt etmek için nasıl kullanıldığına ilişkin bilgilerle ilgilidir. Fonetik düzeydeki işlemler, evrensel olarak dilin içerdiği ünlü ve ünsüz sesleri üretmenin motor davranışlarını gerçekleştirir. Böylece, dilleri konuşmak için ihtiyaç duyulan seslerin bir araya getirilmesi mümkün olur. Fonetiğin üç farklı ilgi alanı vardır. Bunlardan artikülasyonla ilgili olan fonetik (Articulatory Phonetics), ünlü ve ünsüz konuşma seslerinin vokal yolda yer alan çeşitli artikülatör elemanlarca nasıl üretildiğini veya eklemlendiğini açıklar. Akustik fonetik (Acoustic Phonetics), konuşma seslerinin işitenin kulağına iletilirken korunması gereken fiziksel özelliklerine odaklanır. İşitsel fonetik (Auditory Phonetics) ise konuşma seslerinin algılanışına yönelik olarak işitici beyninin, kod çözme süreci ile ilgilidir.

Konuşmanın anlaşılır olabilmesi için seslerin birbiriyle kontrast oluşturması veya birbirinden ayrılabilmesi gerekir. Konuşma seslerini ses kontrastları kalıplarına dönüştüren işlemlerden fonolojik düzey sorumludur. Fonoloji, konuşma seslerinin dildeki işlenme biçimiyle ilgili olup, sözcükler arasındaki anlam farklılıklarını ifade etmek için sesler arasındaki farklılıkların gramer kuralları içinde nasıl kullanılacağına odaklanır. Geleneksel olarak fonoloji teorisinin üç kategorik bileşeni vardır. Fonolojik birimler envanteri, bu birimler ilişkilerini tanımlamak için bir dizi kural veya kısıtlamalar ve bu kural veya kısıtlamaların belirli sözcük veya cümlelerin doğru biçimlenişini belirlemek için birbirleriyle nasıl etkileştiğini açıklayan kategorilerdeki tüm bu bileşenler, genel fonolojik çerçeveyi oluşturur. Doğal Fonoloji yaklaşımında fonolojik süreçler, koartiküler etkileşimleri içeren içsel-doğal fonetik süreçlere dayandırılır. İçsel olarak düzenlenmiş hiyerarşilerin kullanımı, kurallara ve kısıtlamalara aktarılan pek çok fonetik birim örneği oluşturur.[28] Genel olarak bütün fonoloji teorileri, konuşulan bir dilin onu oluşturan birimlere dönüştürebileceğini öngörür. Fonem, bir dilin konuşma segmenti olarak en küçük 'ayırt ettirici ses birimi'dir. Bu özellik, bir sözcükteki bir fonemi değiştirmekle, farklı bir anlam taşıyan başka bir sözcük üretebileceği anlamına gelir. Örneğin; kat-yat, gül-gel ve erik-erek sözcük çiftlerini birbirlerinden ayıran fonksiyonel üniteler, [y] ve [e] fonemleridir. Başka bir deyişle fonem, konuşmacının zihninde belirli bir dile özgü belirli bir konuşma seslerine karşılık gelen soyut bir ögelerdir. Fonemlerin ve belirleyici özelliklerinin fonetik temeli ise, algı, bellek, motor kontrol, artikülasyon ve akustikle ilgili varsayımları içermek durumundadır. Yine de fonolojinin fonetik temeli denilince, sıklıkla konuşma akustiği ve artikülatör sistemin fiziksel özellikleri anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, bazı fonemlerin tek başına anlam yüklenme gibi özellikleri dikkate alındığında, fiziksel-motor ve kognitif faktörler arasında kesin bir çizgi çizilemeyeceği açıktır. Yani; fonetiği konuşmanın fiziksel yönlerini, fonolojiyi ise bilişsel boyutunu temsil eden olgular olarak büsbütün ayrı süreçlerde değerlendirmek ve konuşma algısında-üretiminde fonetik işlemlerin durduğu ve fonolojik işlemlerin başladığı bir aşamayı tanımlayan nöral temsillere ilişkin belirli bir noktadan söz etmek zordur. Bu nedenle, fonolojinin fonetik temelleri hakkında geliştirilen tüm öneriler, sadece artikülatörlerle ilgili fiziksel faktörlere değil, doğrudan veya dolaylı olarak nörokognitif faktörlere de dayanmak zorundadır.[29]

Konuşmanın iletişimde insan türüne özgü özel önemi nedeniyle, olağanüstü akustik özellikler içeren konuşma seslerinin de özel bir statüye sahip olduğu söylenebilir. Buna rağmen, uzun yıllar boyun-

ca, işitsel kortekste konuşma seslerini işlemek için uzmanlaşmış bölgelerin bulunup bulunmadığı sorgulanamamıştır. Ancak, doksanlı yıllardan itibaren yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, her iki hemisferde, superior temporal girusta konuşma-dışı seslere oranla, konuşma seslerine daha güçlü bir şekilde tepki vererek aktifleşen bir bölgenin varlığını ortaya koymuş bulunmaktadır. Fonetik parametrelerin akustik özelliklerine cevap veren bu bölge, superior temporal girus ve Heschl girusuna lateral ventralden bitişik olan superior temporal sulkus bölgesinde yer alır.[30,31,32,33] Beyinde yürütülen akustik fonolojik analiz işlemlerinde bilateral olarak temporal lobun superior yüzeyinde Heschl'de yerleşik olan primer işitsel korteksin komşuluğundaki üç bölge (posteriora doğru planum temporale, anteriora doğru planum polare ve superior temporal sulkus) önemli role sahiptir. İşitsel anlama ile ilgili birinci işlem adımı olarak, işitsel kortikal ağda primer işitsel korteksten başlayarak ilk akustik analizler yapılır ve ardından analiz bilgisi planum temporale ile posterior ve anterior superior temporal girus yönüne dağıtılır. Bu sistemde dili anlamaya yönelik spesifik fonetik işlemlerde önemli bir yeri olan planum temporalenin, akustik bilgilerin daha üst merkezlere geçtiği bir kompütasyonel merkez (hub) olduğu ve bir arayüz konumunda işlev gördüğü değerlendirilmektedir.[34]

Konuşma seslerinin üretimi ise, temporal loblarda yer alan işitsel verilerle, parietal loblarda yer alan somatosensorial ve frontal loblarda yer alan motor bilgilerin entegrasyonu sonucunda gerçekleştirilmektedir. Bu entegrasyonda, söz konusu kortikal alanlarla birlikte serebellum, bazal ganglia ve beyinsapı gibi subkortikal yapılardan gelen bağlantıları da içeren bir 'motor kontrol sistemi' rol alır. İşitileni tekrarlama ve okuma gibi sözel üretim gerektiren diğer dilsel fonksiyonlarda da aynı sistem çalışmaktadır.[35]

Konuşma seslerini anlamlı bir ifade oluşturmak üzere düzenleyen kurallar, dilin gramerini oluşturur. Gramer, seslerin anlamlı birimler oluşturacak şekilde sıralanması (fonolojik düzey), bir sözcük içinde yer alan en küçük anlamlı birim olan morfemden başlayarak yeni bir sözcük üretme (morfolojik düzey) ve üretilen sözcüklerin anlam oluşturacak şekilde sıralı ve uygun dizilimi (sentaktik düzey) ile ilgili tüm kuralları kapsar. Dilin bir diğer bileşeni de prozodi olarak adlandırılan konuşmanın melodik yapısıdır. Önemli bir suprasegmental bileşen olan prozodi, aynı sözcüklerle oluşturulan bir cümleye, farklı anlamlar yükleyebilecek kadar güçlüdür. Konuşma seslerinin artikülasyon ve yerleştirme gibi segmental özelliklerinin üstünde yer alan prozodik özellikler, sesin vurgu (şiddet), ton (ses perdesi) ve uzunluk gibi yönlerini kapsar. İşaret dili, konuşma dilinin sentaktik ve artikülatuar özelliklerini aynen taşırken, doğal olarak, prozodik özelliklerden yoksundur. Sentaktik ve semantik komponentlerin segmental yönleriyle ilgili bilgiler sol hemisferde, suprasegmental prozodik bilgiler ise sağ hemisferde daha öncelikli temsil bulur. Sentaktik-prozodik süreçlerin uyumunda, işitsel alanlarla bağlanan posterior korpus kallosum tarafından sağlanan hemisferler arası etkileşimin önemli olduğu bilinmektedir.[36] Kısaca özetlersek; bir sözcüğünün fonetik ve fonolojik boyutları ile doğru olarak üretilmesi için, işitme korteksinde akustik girdilerin tanımlanmış olması, frontal korteks'te fonolojik işleyen bellek alanları ile etkileşerek fonolojik erişimin sağlanması, bu işlemlere paralel olarak, angular girustan gelen bellek, dikkat ve uzamsal bilgilerin ve oksipital görme korteksinin sağladığı görsel betimlemelerin eşliğinde semantik işlemlerin yapılması ve insulanın da katılımı ile temporo-parietal paralel işlemcilerin artikülasyonu düzenlemesini kapsayan, her biri kendi iç modüllerini içeren çoklu ağ işlemlerinin dışa aktarılacak sözel çıktıyı hazırlaması gerekmektedir.[37]

Hemisferik lateralizasyon bağlamında, dil bileşenleriyle ilgili fonksiyonların her iki hemisfere dağılmış ve belirli linguistik komponentleri destekleyecek şekilde bağlanarak organize olmuş çeşitli beyin alanları tarafından birlikte yürütüldüğü söylenebilir. Ancak, sentaktik işlemler açısından sol hemisfer baskınlığı oldukça belirgindir. Bu işlemler sırasında sol frontal ve sol temporal korteksler daha aktiftir. Temporo-frontal şebekelerde yürütülen semantik işlemler, sentaktik işlemlerden farklı olarak belirgin bir lateralizasyon göstermez. Suprasegmental prozodik işlemlere kaynak oluşturan bilgiler ise sağ hemisferde temporo-frontal ağda işlenen akustik dil girdilerinden sağlanır.[38]

Konuşma ile ilgili santral nörofizyolojik süreçlerde dilin linguistik-kognitif, işitsel-duysal ve motor yönleriyle ilgili ve karşılıklı ileri-geri bildirimlerin de iletildiği bağlantılar içeren, içi içe girmiş üç nö-

ral şebekeden söz edebiliriz. Bunlardan birincisinde yürütülen linguistik-kognitif işlemler, konuşma üretiminin fonemik özelliklerini ve konuşma algısına ve anlamaya yönelik nöral aktivasyonları kapsar. İkinci şebekede yer alan nöral işlemlerin işitsel-duysal boyutunda, akustik konuşma sinyalleri -frekans analizlerini içeren işitsel bir tanımlama sürecinden geçirilerek- fonemik birimlere dönüştürülür. Motor bölümdeki şebekeler ise konuşmanın fonemik betimlemelerinden başlayarak artikülatörler için hazırlanan motor planlamayla devam eder ve artikülasyonla sonlanır.[39]

Broca alanının önde yer alan triangular parçası (Brodman 45) diğer modalitelerdeki sinyaller yanında, akustik sinyallerin yorumlanması ve sıralanmasında da rol alarak verbal üretimin programlanmasına ön planda katılır. Daha arkada bulunan operküler parça (Brodman 44) doğrudan fonoloji ile ilgili görünmektedir. Bu bölüm yalnızca akustik sinyalleri destekler ve cümle düzeyindeki üretimlerde periferik konuşma organlarının koordinasyonunu sağlar.[40] Broca alanının Orbitalis kısmı (Brodman 47) ise, limbik yapılarla ve semantik networkle olan bağlantıları sayesinde semantik-emosyonel ekspresyonların birleştirildiği yerdir.[41]

Son yıllarda Broca alanıyla ilgili olarak linguistik bileşenler açısından öngörülen fonksiyonel değerlendirmelere benzer yeni değerlendirmeler Wernicke alanı için de söz konusudur. Klasik anatomik tanımlamalarda Wernicke alanı, superior temporal girusun posterior kısmına (Brodman 22), işitme ve görme korteksleri arasına konumlandırılır. Bu konum, işittiğini ve okuduğunu (gördüğü yazılı metni) anlama açısından anlamlıdır. Yeni çalışmalar ise anlama fonksiyonu açısından daha kapsamlı ve geniş bir alanı ele almaktadır. Buna göre, arkuat fasikül ve superior longitudinal fasikül aracılığı ile inferior frontal girusla olan işlevsel bağlantı superior temporal girusun posterior değil, anterior kısmını içermektedir. Posterior superior temporal korteks, akustik-fonemik temsilleri içeren sözcük-öncesi işlemlerle ilgili olup, fonolojik işleyen bellek temsillerinin yer aldığı parietal bölgelerle birlikte fonemik temsillere erişim süreçlerinde yer alması bakımından önemlidir.[42,43]

Daha önce de değinildiği gibi, dorsal işlem akışları dilin fonolojik boyutu ile ilgili işlemleri yürüten ve konuşmanın sözcük-altı (sublexical) birimler boyutunda düzenlenmesini sağlayan ana alanları ve yolakları içerir. Sol dominans gösteren ve sol superior temporal lobu, arkuat fasikülün de içinde bulunduğu longitudinal fasikül kompleksi aracılığı ile sol frontal lobtaki premotor kortekse bağlayan dorsal işlem akışları, fonetik kodlamayı konuşma üretimi için gerekli olan motor hareketlere dönüştürerek 'ses'in 'artikülasyon'a haritalanmasına yönelik süreçleri yürütürken, karmaşık cümlelerin zamansal ve linguistik çözümlemelerinde de görev alır. Posterior temporal korteksteki işitsel ve fonolojik temsiller arasında iki yönlü akan bilgilerle, prefrontal ve santral yerleşimli artikülatör-motor konuşma temsilleri arasında akan bilgilerin sensorimotor kod çevrimleri ve entegrasyonu ise posterior silvian fissür çevresinde sol planum temporale içinde yer alan silvian-parietal-temporal alan (Spt) tarafından yapılır.[44,45]

Konuşma seslerinin fonetik yapısını ve dil/konuşma fonksiyonunda bu seslerin kullanımı ile ilgili süreçleri kapsayan fonolojik işlemleri birlikte değerlendirdiğimizde, fonksiyona temel oluşturan kortikal alanların bağlantısal organizasyonla birlikte tanımlanması gerektiğini bir kez daha görmekteyiz. Anterior ve posterior dil alanları arasındaki (frontal ve temporal bölgeler arasındaki, ya da klasik söylemle Broca ve Wernicke alanları arasındaki) aksonal bağlantıların arkuat fasikülden ibaret olmadığını; frontal korteksle temporal korteks arasında, arkuat fasikülü de bünyesinde bulunduran ve parietal ve oksipital korteksleri de frontale bağlayan majör bir bağlantı grubu olan superior longitudinal fasikül yanında, inferior longitudinal fasikül, middle longitudinal fasikül, inferior fronto-oksipital fasikül, ve unkinat fasikül adlı bağlantıların varlığını gösteren çalışmalar -fonetik ve fonolojik işlemler dahil- tüm dil-beyin işlemlerinde bağlantısallığın önemini desteklemektedir.[46,47,48] Yeni dil-beyin modellerinde, dil ve konuşmayı oluşturan diğer linguistik işlemler için olduğu gibi, fonetik ve fonolojik işlemler için de algısal sistemleri motor sistemlerle, işleyen belleği (working memory) linguistik komponentlerle entegre eden ara-yüzlere de yer veren daha ayrıntılı bir anatomik organizasyona doğru yol alınmaktadır.

Fonetik ve fonolojik bozukluklar: Konuşma sesi bozuklukları

Dilin fonksiyonel anatomisi ile ilgilenmeyen psikolinguistik modellerde fonoloji linguistik bir tanımlama düzeyine değil kodlama ve kod çözmeyi kapsayan bir linguistik aktiviteye karşılık gelir. Bu

nedenle birçok psikolinguistik model fonolojiyi üretim boyutunda fonemlerin doğru bir şekilde dizilerek (koartiküle edilerek) sözcüklere dönüştürüldüğü bir bütünsel bir mental aktivite olarak görür. Algılama/anlama sürecinde ise bu aktivite ters yönde işler. Yani, fonetik varyantlar önce anlamlı ses birimleri olan fonemlere sonra yeniden söcüklere eşlenir. Ancak, dilin işlevsel nöroanatomik organizasyonundaki çok yönlü etkileşimler göz önüne alındığında kolayca anlaşılacağı gibi, konuşma sesi bozukluklarının tek bir fonolojik düzeyde değil, farklı hastalık ve bozukluklar oluşturacak biçimde, farklı düzeylerde ortaya çıkması daha doğal bir sonuçtur. Bu farklı bozukluk örüntüleri, fonetik seçim ve motor uygulama arasında yer alan artikülasyona yönelik bir dizi planlama-programlama aşamalarının herhangi birisiyle ilgili olabilir. Bu çerçevede konuşma sesi bozuklukları, dildeki konuşma seslerinin biçimini etkileyen fonetik bozukluklar ve fonksiyonunu ilgilendiren fonolojik bozukluklar olarak ikiye ayrılabilir. Bazı durumlarda hem fonetik hem de fonolojik bozukluğun birlikte bulunduğu mikst tip bozukluklar da görülebilir. Konuşma seslerinin fonetik özelliklerini etkileyen bozukluklar geleneksel olarak artikülasyon bozuklukları olarak adlandırılır. Seslerin dili/konuşmayı oluşturma yolunda fonksiyonel kullanımıyla ilgili bozukluklar ise fonolojik bozukluklar olarak nitelendirilir. Daha kapsamlı bir tanımlamayla; konuşma sesi bozuklukları, konuşma seslerinin algılanması, motor üretimi ve/veya konuşma birimlerindeki fonolojik temsilinin (hece şeklinin, yapısının ve vurgusunun yanı sıra, heceyi düzenleyen ve fonem kombinasyonlarının programlanmasını belirleyen fonotaktik kurallar dahil) bozukluğunu tanımlayan bir şemsiye terimdir. Konuşma sesi bozukluğu, konuşma seslerini ifade etmeye yönelik motor hareketleri üretme ve konuşma seslerinin altta yatan dilsel temsillerini edinme-kullanma ile ilgili yetersizlikleri kapsar. Bu bağlamda konuşma sesi bozuklukları, motor-temelli (artikülasyon bozuklukları) ve linguistik temelli (fonolojik bozukluklar) olmak üzere iki majör kategori oluşturur. Fonolojik bozuklukların çoğunlukla gelişimsel nitelikte olması yanında, linguistik temelli edinilmiş dil bozukluğu olarak afaziler de sıklıkla yerine koyma, ihmal, distorsiyon veya fonem eklemeleri şeklinde fonolojik bozukluklar içerir.

Bilindiği gibi artikülasyon, akciğerlerden gelen havanın vokal kordları titreştirmesi ile oluşan seslerin dil, çene, dişler, dudaklar ve damak gibi artikülasyon elemanlarınca biçimlendirilerek hecelerin ve sözcüklerin oluşturulduğu süreçtir. Artikülasyon bozukluğu; konuşma üretiminin solunum, rezonans, artikülatör veya prosodik yönleri için gerekli hareketlerin gücü, hızı, aralığı, kararlılığı, gücü veya uygunluğu ile ilgili çeşitli anormalliklerle karakterize edilen bir grup nörojenik konuşma bozukluğunu ifade eder ve dizartri olarak adlandırılır. Dizartriler, herhangi bir modele uygun türevsel kurallar içermeksizin tek ya da birkaç sesin üretilmesindeki yetersizlikleri kapsayan artikülasyon bozukluklarıdır. İşitme kaybı, yarık damak, dental maloklüzyon ve büyük dil gibi organik-yapısal nedenlere bağlı olabileceği gibi, bir çoğu gelişim sürecinde düzelen -ancak sekiz yaşından sonra devam ettiğinde rezidüel bir bozukluk olarak kabul edilen- fonksiyonel artikülasyon hataları şeklinde de görülebilir. Nörolojik orijinli artikülasyon bozuklukları ise genetik sendromlara veya beyin hasarlanmalarına bağlı olarak farklı özellikteki klinik görünümlerle ortaya çıkan çeşitli dizartri tabloları ile konuşma apraksisini içerir. Dizartrilerde, konuşma yavaş ve özellikle ünsüz seslerin artikülasyonu dalgalı ve belirsizdir. Konuşma anlaşılırlığı, sesler-heceler-sözcükler arasındaki düzensiz duraklamalar ve ses uzamaları nedeniyle bozulmuştur. Konuşma apraksisinde ise, özellikle karmaşık oral-motor hareketler içeren ses sınıflarında daha fazla hata bulunması dikkat çeker. Diğer konuşma sesi bozukluklarında genellikle pek bulunmayan sıra dışı hatalar, ses ihmalleri, uygun sesleri üretme ve sürdürme yetersizliği, prozodik bozukluk ve konuşma seslerinin ve hecelerin sıralanmasındaki güçlük ön plandadır. Fonolojik bozukluklardan farklı olarak konuşma apraksisi, duyusal veya dilsel bilginin işlenmesinde değil, intra-/inter-artikülatör zamansal ve mekansal segmental ve prozodik distorsiyonlarla sonuçlanan fonetik-motorik bir konuşma üretim bozukluğudur.

Klinik pratikte, edinilmiş nörojenik dil bozukluklarında sıklıkla bir dizi farklı konuşma sesi yanlışlarına rastlanır. Örneğin bazı afazi tiplerinde seslerin yer değiştirmesi, eklenmesi ya da silinmesi şeklindeki fonemik parafazik bozukluklar sık görülür. Bu bozukluklar çoğu zaman konuşma apraksisi ile karıştırılmaktadır. Aslında, edinsel konuşma sesi üretim bozukluklarıyla ilgili literatürde, afazideki fonemik parafaziye bağlı olan bozukluklarla konuşma apraksi nedeniyle oluşan hataların farklılıkları

yeterince ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Bazı eski tanımlamalar aprakside fonolojik bir bileşenin varlığından söz etse de günümüzde bir motor konuşma bozukluğu olarak kabul edilen konuşma apraksisi, fonolojik parafaziden niteliksel olarak ayrılmış bulunmaktadır.[49] Kural olarak, afazide ve aprakside görülen konuşma sesi üretim bozukluklarının, sol hemisferdeki işitsel ventral-dorsal akış ağının lezyonlarından kaynaklandığı kabul edilmektedir. Lezyon çalışmaları da bu şebekenin motor konuşmanın vokal hareketleri ile ilgili olduğu öngörülen ventral premotor ve posterior inferior frontal korteksteki hedef bölgeleri etkileyen lezyonların konuşma apraksisine neden olabileceğini düşündürmektedir.[50,51] Fonolojik bozuklukları, dorsal akım ağının inferior parietal ve superior temporal seyrini etkileyen lezyonlarla ilişkilendiren bazı çalışmalar da mevcuttur.[52,53] Farklı değerlendirmelerin varlığı, sözel iletişim bozuklukları ile ilgili çalışmaların bir parçası olan klinik fonoloji uygulamalarında, konuşma seslerini çeşitli yönleri ile ele alan fonemik/fonetik yaklaşımların ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Klinik görünümlerindeki farklılıklar nedeniyle, apraksi-dizartri ayrımını yapmak nispeten daha kolaydır. Konuşma apraksilerinde, fonetik yerleştirmelerle ilgili alt sistemlerle bağlantılı bir bozukluk söz konusudur. Genel bir kural olarak, konuşma sesi yanlışlıkları her defasında aynen tekrarlanmaz Bunun nedeni, bozukluğun yanlış fonemik seçimi yapılmasına ya da nöromüsküler düzeydeki bir soruna değil, motor plânlama düzeyindeki aksaklıklara bağlı olmasıdır. Dizartride ise, nöromüsküler organizasyon düzeyinde motor emirlerin üretilmesiyle ilgili motor konuşma mekanizmalarından kaynaklanan bir bozukluk söz konusu olduğundan, konuşma içeriğindeki ses yanlışları/yetersizlikleri sabittir.

Temel özellikleri çerçevesinde değerlendirdiğimizde fonolojik parafazi, konuşma apraksisi ve dizartrinin, konuşma organizasyonun farklı aşamaları ile ilgili olduğunu tekrar vurgulamamız yerinde olacaktır. Bu aşamalar arasındaki etkileşimler fonolojik organizasyon, fonetik planlama ve artikülasyon düzeylerinde gerçekleşir. Parafazik yanlışlarda bozukluğun primer yeri fonolojik modüldür. Apraksi yanlışları esas olarak fonetik planlama bileşeninden, dizartri ise artikülasyon düzeyinden köken alır. Herşeye rağmen, dil ve konuşma bozukluklarının fonetik ve fonolojik yönlerini net sınırlarla ayırmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu bağlamda günümüzün önemli araştırma problemleri fonolojik ve fonetik formlar arasındaki bağlantılara, fonolojik düzenlemelerin karşılıklı etkileşimlerine, fonolojik yapının diğer linguistik bileşenlerle ilişkisine ve fonolojik düzenlemelere yönelik formülasyonların gramer kurallarına uygunluk boyutuna yönelmiştir. Deneysel fonoloji ve fonetikle ilgili çok-disiplinli araştırmalar ve 'normal' ya da 'patolojik' süreçlerde dil-beyin ilişkilerini fonksiyonel network organizasyonu çerçevesinde -nonlinguistik faktörlerin etkisini de içeren çok yönlü görünümleriyle- değerlendiren sinirbilim çalışmaları, fonetik ve fonolojik bozukluklarının fonksiyonel anatomisi ile ilgili yeni teorik çerçeveler sunmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Fodor J. The Modularity of Mind. Cambridge, MA: MIT Press; 1983.
2. Levelt WJM. Speaking: From intention to articulation. Cambridge: MIT Press; 1989.
3. Pinker S. The language instinct: How the mind creates language. New York: William Morrow and Company; 1994.
4. Hickok G. The functional neuroanatomy of language. Phys Life Rev 2009; 6(3):121-43.
5. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci 2007; 8(5):393-402.
6. Price CJ. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. Neuroimage 2012; 62(2):816-47.
7. Grodzinsky Y, Friederici AD. Neuroimaging of syntax and syntactic processing. Curr Opin Neurobiol 2006; 16(2):240-6.
8. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. Cereb Cortex 2009; 19(12):2767-96.
9. Snijders TM, Vosse T, Kempen G, Van Berkum JJ, Petersson KM, Hagoort P. Retrieval and unification of syntactic structure in sentence comprehension: an FMRI study using word-category ambiguity. Cereb Cortex 2009; 19(7):1493-503.
10. Myers EB, Blumstein SE, Walsh E, Eliassen JP. Inferior frontal regions underlie the perception of phonetic category invariance. Psychol Sci 2009 Jul; 20(7):895-903.
11. Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94(26):14792-7.

12. Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. Neuroimage 1999; 10(1):15-35.
13. Kleina D, Moka K, Chena J-K, Watkins KE. Age of language learning shapes brain structure: A cortical thickness study of bilingual and monolingual individuals. Brain and Language 2014; 131: 20-24.
14. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins: USA, 2007.
15. Minagawa-Kawai Y, CristìàA, Dupoux E. Cerebral lateralization and early speech acquisition: A developmental scenario. Dev Cog Neurosci 2011; 1: 217-32.
16. Scheibel AB, Paul LA, Fried I, Forsythe AB, Tomiyasu U, Wechsler A, Kao A, Slotnick J. Dendritic organization of the anterior speech area. Exp Neurol 1985; 87(1): 109-17.
17. Gur RC, Packer IK, Hungerbuhler JP, Reivich M, Obrist WD, Amarnek WS, Sackeim HA. Differences in the distribution of gray and white matter in human cerebral hemispheres. Science 1980; 14, 207(4436):1226-8.
18. Yoshida T, Yoshino A, Takahashi Y, Nomura S. Comparison of hemispheric asymmetry in global and local information processing and interference in divided and selective attention using spatial frequency filters. Exp Brain Res 2007; 181(3): 519-29.
19. Pobric G, Mashal N, Faust M, Lavidor MJ. The role of the right cerebral hemisphere in processing novel metaphoric expressions: a transcranial magnetic stimulation study. Cogn Neurosci 2008; 20 (1): 170-81.
20. Mesulam, M-M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Ann Neurol 1990; 28: 597-613.
21. Passingham, R.E. et al. The anatomical basis of functional localization in the cortex. Nat. Rev. Neurosci 2002; 3: 606-616. 31.
22. Krubitzer, L. The magnificent compromise: cortical field evolution in mammals. Neuron 2007; 56: 201-208.
23. Rijntjes M, Weiller C, Bormann T, Musso M. The dual loop model: its relation to language and other modalities. Front Evol Neurosci 2012; 4:9.
24. Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. Cognition 2004; 92: 67-99.
25. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci 2007; 8: 393-402.
26. Rauschecker JP, Scott SK. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. Nat Neurosci 2009; 12: 718-724.
27. Weiller C, Bormann T, Saur D, Musso M, Rijntjes M. How the ventral pathway got lost: and what its recovery might mean. Brain Lang 2011; 118: 29-39.
28. Hooper J. Introduction to Natural Generative Phonology. New York: Academic Press; 1976.
29. Pierrehumbert, Janet B. 2000. The phonetic grounding of phonology. Les Cahiers de l'ICP, Bulletin dela Communication Parlée 5. 7-23.
30. Demonet J-F, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous J-L, Wise R, et al. The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. Brain 1992; 115:1753-68.
31. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Rao SM, Cox RW. Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. Brain 1996; 119: 1239-47.
32. Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B. Voice-selective areas in human auditory cortex. Nature 2000; 403: 309-12.
33. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PSF, Springer JA, Kaufman JN, et al. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. Cereb Cortex 2000; 10: 512-28.
34. Griffiths TD, Warren JD. The planum temporale as a computational hub. TrendsNeurosci 2002; 25: 348-353.
35. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. Neuroimage 2002; 16: 765-780.
36. Sammler D, Kotz SA, Eckstein K, Ott DVM, Friederici AD. Prosody meets syntax: the role of the corpus callosum. Brain 2010; 133 (9): 2643-2655.
37. Karunanayaka P, Schmithorst VJ, Vannest J, Szaflarski JP, Plante E, Holland SK. A linear structural equation model for covert verb generation based on independent component analysis of fMRI data from children and adolescents. Front Syst Neurosci. 2011;5:29.
38. Friederici AD. The Brain Basis of Language Processing: From Structure to Function. Physiol Rev 2011; 91: 1357-1392.
39. Torun Ş. Beyin ve Dil: İşlevsel Nöroanatomi. İstanbul: İzlenim Sanat Yayınevi; 2014.
40. Fadiga L, Craighero L, D'Ausilioa A. Broca's Area in Language, Action, and Music. Ann. N.Y. Acad. Sci 2009; 1169: 448-458.
41. Belyk M, Brown S, Lim J, Kotz SA. Convergence of semantics and emotional expression within the IFG pars orbitalis. Neuroimage 2017; 156:240-248.
42. M. Thothathiri, D.Y. Kimberg, M.F. Schwartz. The neural basis of reversible sentence comprehension: Evidence from voxel-based lesion symptom mapping in aphasia. Journal of Cognitive Neuroscience 2012; 24; 212-222.
43. DeWitt I, Rauschecker JP.Phoneme and word recognition in the auditory ventral stream. Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America 2012; 109: E505-514.
44. Hickok, G. and Poeppel, D. Dorsal and Ventral Streams A Framework for Understanding Aspects of the Functional Anatomy of Language. Cognition 2004; 92: 67-99.
45. Hickok G, Houde J, RongF. (2011). Sensorimotor Integration in Speech Processing: Computational Basis and Neural Organization, Neuron. Feb 10, 69, 407-422.
46. Wycoco V, Franzcr V, shroff M, et. Al. White matter anatomy. Neuroimag Clin N Am 2013; 23: 197-216.
47. Anwander A, Tittgemeyer M, von Cramon DY, Friederici AD, Knösche TR. Connectivity-based parcellation of Broca's area. Cereb Cortex 2007; 17: 816-825.
48. Dick AS, Bernal B, Tremblay P. The Language Connectome: New Pathways, New Concepts
The Neuroscientist 2013; 20 (5), 453-467.
49. McNeil, M. R., Robin, D. A., & Schmidt, R. A. Apraxia of speech. In M. R. McNeil (Ed.), Clinical management of sensorimotor speech disorders. 2nd ed. New York, NY: Thieme. 2009. p. 249-268.
50. Ackermann H, Hage SR, Ziegler W. Brain mechanisms of acoustic communication in humans and nonhuman primates: An evolutionary perspective. Behavioral and Brain Sciences 2014; 37: 529-604.
51. Richardson, J. D., Fillmore, P., Rorden C, Lapointe LL, Fridriksson J. Re-establishing Broca's initial findings. Brain and Language 2012; 123: 125-130.
52. Trupe LA, Varma DD, Gomez Y, Race D, Leigh R, Hillis AE, Gottesman, RF. Chronic apraxia of speech and Broca's area. Stroke 2013; 44: 740-744.
53. Schwartz MF, Faseyitan O, Kim J, Coslett HB. The dorsal stream contribution to phonological retrieval in object naming. Brain 2012; 135: 3799-3814.)

102

Neuroanatomy of Lexical and Morphological Disorders

Christina Manouilidou

1. Introduction: word processing and the mental lexicon

In recent years, the study of human language performance has been the focus of interdisciplinary research bringing together work on linguistics, cognitive neuroscience, and psychology. Psycholinguistics has been at the center of this research, the primary aim of which is to elucidate the cognitive processes that enable the comprehension and production of grammatical and meaningful sentences from a set of vocabulary and grammatical structures. Various theories and models of language production and comprehension have focused on describing both the form and the content of mental representations and how lexically stored knowledge is brought to bear during language processing. The study of the *Mental Lexicon* is at the center of much of this work, as it is viewed to be central to language processing and a locus of computation, where form is connected to meaning via the mental representations of single words.

The Mental Lexicon represents the internalized knowledge of the properties of words. Its 'mental' dimension derives from the fact that it is seen not only as a subcomponent of the language system, but also as part of general human cognition. Thus, the term *mental lexicon* is used to describe the dynamic organization of words in the mind, comprising a vast and complex network of mental representations, associations, and cognitive processes. Experimental research on the mental lexicon has occupied a central role in cognitive science for over five decades. This research, carried out primarily by psycholinguists and neurolinguists, aims at achieving a comprehensive understanding of how words are represented and accessed in the mind and the brain, an issue which is fundamental to advances in the study of human language.

Over the years, a substantial number of questions have been addressed which aim at capturing both the common and variable aspect of lexical representation and processing across languages. Primary among them is the issue pertaining to *what is listed in the mental lexion* (in terms of minimal units and the information encoded) and how mental representations are accessed and linked to each other. For instance, the Saussurian definition of a word talks about the arbitrary combination of *sound* and *mean-*

ing. Thus, knowing a word, automatically means that we recognize its sound and we can relate it to a specific meaning. Theoretical research has brought into light various dimensions of word knowledge. That is, apart from its sound (i.e. *phonology*) and its meaning (i.e. *semantics*), a word can have an internal structure (i.e. *morphology*) and it can have specific *syntactic* properties, that is, it can be a noun or a verb or some other part of speech. The question is how much of this is part of the speaker's implicit knowledge about the words of their language and how much it is necessary to process when dealing with words. Consider, for example, the word *cat.* We know that it is pronounced as /kæt/, we know that it refers to a domestic animal, we know that it is a noun and we know that it consists of one morpheme. Do we access all this information when we encounter the word cat? How much is it necessary to access in order to recognize the word?

Experimental research has approached the above questions from various perspectives and through a variety of means, such as investigations of the on-line[1] and off-line performance of non-impaired and brain-damaged populations in a variety of languages, using a wide range of techniques. The central focus is always human performance and its various manifestations, which are often task-dependent. For instance, cross-population research has allowed us to compare non-pathological and pathological language processing and investigate the types of representations that have been lost as a result of brain damage, as well as what representational information within lexical entries is no longer accessible through normal processing channels (see Jarema, 1998). Furthermore, the study of the bilingual lexicon offers an opportunity to distinguish between universal and language specific effects, by allowing us to study language-specific processing in the same individual. Finally, cross-linguistic investigations have advanced our knowledge on how linguistic diversity is related to psycholinguistic and neurolinguistic variation. For instance, comparing language processing or language breakdown in fundamentally different linguistic systems has allowed us to investigate hypotheses about how language-specific parameters shape lexical representation, organization and functioning, thus bringing us closer to an understanding of language universals.

Investigations of the on-line performance of non brain-damaged monolingual populations have been the central focus of research on the Mental Lexicon. Although a large number of studies has focused on spoken word recognition, many have also concentrated on visual processing of written words. Work on visual word recognition has used a variety of research methods, the major paradigm being *visual lexical decision tasks*. In order to understand the nature of lexical representations of monolingual, non brain-damaged populations, one of the great challenges within the lexical decision paradigm has been to tease out the differential effect on lexical processing of a number of lexical properties. These properties refer to the specific phonological, morphological, semantic and syntactic characteristics of the stimuli. Manipulations targeting the relative effects of morphology, phonology, semantics and syntax allow us to probe subtle aspects of lexical representation that would not otherwise be evident. For instance, by comparing individuals' performance in accessing derived (e.g. *girl-ish*) versus nonderived words (e.g. *girl*), we can draw conclusions about the effect of complex morphological structure in lexical access and consequently, about the mental representation of these two types of words.

Indeed, experimental evidence leaves no doubt that *morphological information* is represented in the mental lexicon in a quite detailed way (see McQueen & Cutler, 1998; Manouilidou, 2006; Manouilidou & Stockall, 2014). Also, despite some controversy on the time-course of activation of phonology, evidence converges to suggest that *phonological information* plays a role in word recognition and the organization of the lexicon (e.g. Grainger & Ferrand, 1996; Grainger et al, 2006). Similarly, a number of reports in the literature indicate that *semantic variables*, such as concreteness, imageability, and polysemy influence the recognition process (e.g. Zevin & Balota, 2000; Klepousniotou, 2002). The role of *syntactic features* has been studied to a lesser extent, usually with a focus on grammatical class effects, as well as on verb argument structure. Grammatical class has been shown to affect lexical access and evidence

1. The term on-line refers to real-time processing usually captured by chronometrized experimental tasks, such as the lexical decision task. This is often compared to off-line processing which refers to metalinguistic knowledge of the speakers, mostly tested with non-chronometrized methods, such as grammaticality judgments.

coming principally from the literature on aphasia suggests that the lexicon is organized based on this type of information (e.g. Bradley, Garrett & Zurif, 1980; Berndt, Mitchum, Haendiges & Sandson, 1997). Verb argument structure and its general thematic information also appear to be accessed immediately upon encountering a verb (e.g. Mauner & Koenig, 1999; de Almeida & Manouilidou, 2015). One major concern has been to investigate how these various features interact with each other in visual word recognition. For instance, semantic and phonological transparency have been shown to be necessary for accessing derived forms after decomposing them into their constituents in lexical decision tasks (e.g. Longtin, Segui & Hallé, 2003; Marslen-Wilson et al, 2008). Also, nonlinguistic features, such as the frequency of occurrence of a particular item and neighborhood size have also been found to affect the speed and the means of its lexical access (e.g. Balota & Chumbley, 1994; Sears at al., 1995).

Taking all the above into consideration, we are now able to know what are the word properties that matter when we process them. What is less clear is how these properties are represented in the brain and how brain-damage in specific brain areas can affect specific word properties. A separate line of research has brought into light a strong connection between specific brain areas and word properties. This was achieved either by using neuroimaging[2] or by studying the connection between brain lesions in specific brain areas and word aspects that get compromised. It is not surprising that the first model of language processing in the brain is based on the observations of physicians after having studied how a specific lesion affects aspects of language. This is the case of Wernicke-Lichtheim model (Wernicke, 1874; Lichtheim, 1885) which postulated that posterior temporal regions are responsible for auditory word representations while frontal regions are responsible for motor representations. This is true, to some extent, if one takes into account that damage on Broca's area affects language production, whereas damage to Wernicke's area affects language comprehension. However, it is also oversimplified and this became evident already in the 1970s when it was found that individuals with Broca's aphasia could not perform at ceiling when they had to match pictures with passive sentences, such as "the boy was kissed by the girl" (Caramazza & Zurif, 1976). This type of findings cast doubt on the sharp distinction between production and comprehension and their neuroanatomical substrates in frontal and posterior areas respectively. Subsequent lines of research (Berndt & Caramazza, 1980) supported the distinction between frontal and posterior brain areas by claiming that syntax is represented in the frontal part of the brain, while semantics is represented at posterior areas. Caramazza & Berndt (1978) reported on aphasic patients with posterior lesions as suffering from a disruption of semantic representations which affected both production and comprehension. This is already a step further, mostly a step to the right direction but still the new century brought into light more fine-grained distinctions that will be presented in detail in the remainder of the paper.

Thus, in the present chapter, I aim to investigate how our word knowledge, as outlined above, is represented in the brain. I will present and review the most influential studies on lexical and morphological processing based on literature from lesion studies, with the main goal being to present the neuroanatomy of lexical and morphological disorders. The domains of both production and comprehension will be reviewed considering phonological, semantic and syntactic properties of lexical items with a special focus on the morphological properties, an understudied domain in language disorders.

2. A glimpse into disorders of sound and meaning

Given that a word is an arbitrary combination of sound and meaning, knowing a word primarily means knowing how it sounds and what it means. Depending on the type of brain-damage both aspects of word knowledge can become compromised. In this section, I will briefly outline possible disorders of phonetics/phonology and also disorders of semantics.

2.1 Disorders of Phonology and Phonetics

The sound properties of a word are essential when processing it and they can be affected in multiple ways after brain damage. Before we launch into a description of specific deficits concerning word sounds, it is important to distinguish between the *linguistic* dimension of a sound and the *non-linguistic*

2. This very important line of research will not be covered in the present chapter since it is beyond its scope.

one. *Phonology* is the field of Linguistics which is concerned with the study of the linguistic aspects of word sounds, that is with the study of *phonemes,* the minimal unit which can distinguish a word from another, such as in the pair *car-cat,* where /t/ and /r/ create different meanings in the same phonological environment /æt/. Specifically, Phonology investigates how various sounds may be organized to form syllables and words. The processing of Phonology involves the selection of abstract sound units (phonemes) prior to planning the articulatory gestures for speech (Buckingham & Christman, 2008: 127). Various types of aphasia, either fluent or non-fluent, often result in impairments of phoneme processing.

This should not be confused with *Phonetics* which is the science that investigates how sounds are produced across the languages of the world. Phonetics is concerned with the physical - and not the linguistic - properties of a word. For instance, in order to pronounce /b/ we need to use both lips (bilabial) in order to partially stop the air coming from the mouth when the sound is pronounced. Brain damage also results to disorders which affect our phonetic system. For instance, *apraxia of speech* is an acquired motor speech disorder that frequently follows stroke and consists of difficulty planning the articulatory movements for speech (Buckingham & Christman, 2008: 127). Apraxia of speech is a non-linguistic disorder but rather a motoric, phonetic one and it not will be reviewed in the current chapter.

To some extent, research findings support the distinction outlined above. That is, neurolinguistic theory has always claimed that motor speech (phonetic) errors result from left inferior frontal lobe disruption whereas linguistic (phonological) errors result from phoneme selection and ordering disruptions secondary to temporal lobe damage. For instance, Foundas et al. (1998) found that patients with lesions restricted to BA45 have language problems, while patients with lesions in BA44 suffer mostly from articulatory disorders and dysfluency. However, more recent studies cast doubt at this clear division. Buckingham & Christman, (2006) have observed phonemic substitution errors from frontal lobe damage and subtle phonetic asynchronies from temporal lobe damage as well adding to the difficulties of disentangling the two. Indeed, it is not always possible to disentangle phonetic from phonemic, especially given that the two types of impairment appear simultaneously in the majority of cases. For instance, people with Broca's aphasia usually present with both phonological and phonetic deficits making the distinction of phonology and phonetics extremely difficult.

Another dimension to consider when dealing with the neuroanatomy of disorders of sound is the dichotomy between *speech production* and *speech perception.* In both cases, one needs to access the abstract phonological structure of a word. However, in one case this is the initial stage of processing (speech perception) and in the other, it is the final (speech production).

Anomic aphasia, a disorder of speech production, is an interesting case in the sense that it is a very common type of aphasia which is characterized by difficulties in word finding in spontaneous speech and naming while repetition is intact and speech is grammatically correct and fluent. Damasio et al. (1996) found that anomic aphasia results from lesions outside the peri-sylvian area in anterior and inferior temporal areas. Hillis et al. (2001) attributed the deficit into a difficulty with the production of phonology and they suggested that the left posterior temporal region (BA37) is crucial for the retrieval of phonological forms in speech production, given that patients with damage in this region have naming difficulties while semantic knowledge is preserved.

Pure word deafness is considered to be the mirror image of *anomia* and it is among the most common disorders of speech perception. It is thought to affect the level of extracting acoustic cues to speech, that is at the phonetic level. Patients suffering from *pure word deafness* have deficits at superior temporal lobe, usually bilaterally, although there are some cases with unilateral lesions at the same region in the left hemisphere (see Poeppel, 2001). Once the sounds have been recognized and processed as speech, they need to be mapped onto phonological representations, that is, they need to be identified either as phonemes or not. This is a separate procedure which can be differentially affected. For instance, there have been cases of patients who show preserved phoneme discrimination but impaired auditory comprehension and spoken word recognition while written word recognition remains relatively intact.

These cases suggest an impairment at the phonological level which has been associated with damage at temporal and parietal regions in the left hemisphere (e.g. Hillis et al., 1999). Taken all the above into consideration, it seems that while both hemispheres are responsible for the recognition of phonetic cues, the identification of phonemes and their mapping to semantic representations is mostly an activity taking place at the left hemisphere (Martin, 2003: 60).

2.2 Disorders of meaning

In this subsection, I will briefly present the basic issues regarding various disorders of word meaning. I will focus on three subtopics, the distinction between concrete vs. abstract nouns, the distinction between content vs. functional words and finally, the distinction between verbs and nouns.

2.2.1 Concrete vs abstract

Healthy populations usually show an advantage in processing concrete words compared to abstract ones (e.g. *table* vs *love*) (James, 1975, Kroll & Merves, 1986, Degroot, 1989). This is the case for some brain-damaged populations as well (Franklin et al., 1994; Papagno et al, 2013).

For instanct, Papagno et al. (2013) examined 22 brain-damaged patients with lesions in the left and right hemisphere. Most of their patients had difficulties with the processing of abstract words. When looking at specific lesion sites in their patients with temporal damage, it seems that the left superior and middle temporal gyri and the insula were the areas of major overlapping among patients. At the same time the anterior portion of the left temporal lobe was mostly spared. These results suggest that the left superior and middle temporal gyri and the insula are crucial regions in processing abstract words.

At the same time, reversal of concreteness effects has also been reported in brain-damaged populations, especially in the majority of studies dealing with patients with semantic dementia (Warrington 1975; Breedin et al., 1994, Cipolotti and Warrington 1995; Grossman & Ash, 2004, Reilly et al. 2007; Yi et al. 2007; Bonner et al. 2009; Macoir 2009; Papagno et al. 2009). There have been various attempts to explain the differential processing of concrete vs. abstract words. One account, stemming from studies with patients suffering from semantic dementia postulates that the difficulty with concrete words can be explained through a loss of visuo-spatial semantic features which affects more concrete noun representations than abstract representations (Breedin et al, 1994; Yi et la, 2007; Macoir, 2009; Marshall et al, 1996). More specifically, Breedin et al (1994) position the difference between concrete and abstract nouns in the way concrete nouns are acquired and also the age of acquisition (Papagno et al., 2009). Given that our knowledge about concrete nouns is related to information perceived by our senses, their defining features are parts of the outside world. Similarly, individuals with Semantic Dementia have demonstrated a loss of episodic facts of the past compared to recent facts. If we assume that concrete nouns are acquired at an earlier age compared to abstract nouns, then their age of acquisition could be a reason for the reverse concreteness effect. On the other hand, our knowledge about abstract nouns is acquired through linguistic associations. In a similar vein, Macoir (2009) also attempts to explain the reversal of concreteness effects in his 54-year old patient by the degradation of visual feature knowledge but he also introduced neuroanatomical reasons for this. Crutch & Warrington (2005), on the other hand, argue for a selective damage to categorical information which affects concrete nouns, suggesting a different representational architecture for concrete and abstract nouns, with concrete nouns being organized on a categorical basis and abstract nouns being represented through associations to other items.

2.2.2 Content vs functional words

A classic dissociation manifested in populations with agrammatic aphasia, is the one between function and content words. Given the inherent differences between these two types of words it is not surprising that they are differentially affected by brain-damage. Function wods, such as articles, pronouns, prepositions are low in semantic content and rich in grammatical content. They typically do not have perceptual or motor properties, they are not imageable and they are represented in a more focused manner (Libben, 2008). They are believed to be localized in the left peri-sylvian area, that is

why they are the first ones to be affected when we have brain-damage in this particular area, e.g. in the case of Broca's aphasia. Content words, on the other hand, are much more diverse in their semantic content, since they can denote every possible concept that exists in human language. In this sense, their representation is more diffuse, they particiapte in various networks in the brain which tend to extend beyond the peri-sylvian area.

2.2.3 Grammatical category

The question of whether words that belong to different word categories have distinct representations in the brain has received considerable attention and now we are in a position to know that verbs and nouns, for instance, require different resources of processing and that they are represented separately in the brain. The literature on language disorders complements this knowledge bringing into light different patterns of loss depending on the grammatical category of the lexical item.

For instance, it is well documented that anomic aphasia predominantly affects the production of nouns and not of verbs. The same holds for damage in the left temporo-parietal regions. Verb deficits, on the other hand, are more common after damage in anterior parts of the left hemisphere, as it is the case in agrammatic aphasia. Even though this is the main image, there are numerous counter-examples as well. Rapp & Caramazza (2002) report on a patient who had difficulties with verbs in writing while nouns were more impaired in speech. Shapiro & Caramazza (2003) claim that the processing of nouns and verbs is served by distinct brain networks and it is mainly related to the grammatical properties of these items. Indeed, verbs bear a lot more grammatical information (de Almeida & Manouilidou, 1015), a fact which reflects on the way they are represented and processed. The neuroanatomy of specific grammatical categories will also be discussed on section 3.1 below, when presenting data from inflectional morphology.

3. Morphological disorders: an overlooked field

An important dimension of word knowledge which has been found to affect lexical processing is *morphological structure.* What morphology does to a word is that it changes its form either to denote some grammatical function, e.g. *girl* > *girls* (singular > plural) or to create new lexical items with related (most of the times) meanings, e.g. *girl* > *girlish, girl* > *girlfriend.* The first operation is referred to as *inflection* (*girl-s*) while the other two are known as *derivation* (*girl-ish*) and *compounding* (*girl-friend*). In case of *inflection* and *derivation,* an *inflectional* or *derivational* morpheme attaches to a lexical stem, *girl + -s, girl + -ish* while in *compounding* two lexical stems merge together, *girl + friend.* These are highly productive operations in many languages.

The main issue regarding morphologically complex words is how they are accessed and how they are stored in the Mental Lexicon. In other words, one of the major questions is whether we need to decompose them into their parts to access their meaning, e.g. *girl + ish* or whether we access them as one unit, e.g. *girlish.* Psycholinguistic research has brought into light various aspects of the processing of these morphological operations and now we know that our processor does not always handle them in the same way. Although each process has its own specifics of access and storage, there are additional factors that have been found to affect both the process of lexical access and storage, such as *regularity* and *transparency*. For instance, the complex word *happy-ness* is considered *transparent* given that we can very easily isolate its parts (*happy + ness*) which come together following the rule (regularity) of adding *-ness* to adjectival bases. The word *health,* on the other hand, can also be broken into *heal + th* but given that there is a phonological change from *heal* to *health* this derivation is considered less transparent. Research on non brain-damaged populations has shown that regularity and transparency are key factors in the way speakers perceive these words.

In this section, we will address the issue of morphological breakdown in these distinct domains of linguistic knowledge following brain damage. I will present how various conditions affect the patterns of lexical access and lexical storage of morphologically complex items and I will elaborate on their neural substrates, in order to outline the neuroanatomy of morphological disorders.

3.1 Inflectional morphology

Within the morphological operations described above, inflectional morphology is the best investigated when it comes to language disorders and it has been found to be affected in a variety of pathological conditions. As mentioned above, there are various factors that need to be taken into consideration when exploring inflectional morphology. An important dimension to be considered is ***regularity*** in the inflectional paradigms, in other words whether the inflected form is the result of the application of specific rules, such as the addition of *-s* to denote plural (e.g. *girl* > *girl**s***) or whether the form is idiosyncratic (*child* > *children*).

Ullman et al. (1997) showed that Parkinson's patients with anterior (non-fluent) aphasia were more impaired on regulars (*girls*) than on irregulars (*children*). At the same time, Alzheimer's patients with posterior (fluent) aphasia demonstrated the opposite pattern, showing better performance on regulars than irregulars. Based on this clear dissociation, Ullman et al (1997) claimed that there are links between processing regular, rule-based morphology and the left anterior areas as well as procedural memory, on the one hand, and links between processing irregulars and the left posterior areas and declarative memory, on the other hand. This was the first attempt to try to dissociate rule-based vs. non rule-based morphology in terms of brain topography. However, no matter how appealing and how well-positioned this statement was, the same pattern was not confirmed by subsequent studies. For instance, agrammatic patient R.C. with frontal lesions, as reported by Shapiro & Caramazza (2003), had better performance with regular verbs (*walk* > *walked*) than irregular ones (e.g. *catch* > *caught*). Nonetheless, this pattern was not observed with nouns, suggesting that the impairment might be more related to the grammatical category than to regularity vs. irregularity of the inflectional morphology.

In the years to follow, a number of neuroimaging studies have targeted the question of the locus of processing regular vs. irregular morphology and although the results are not crystal clear, there are indications of a dichotomy between anterior and posterior regions and the processing of regular vs. irregular morphology respectively. Ullman et al. (2005) targeted double dissociations between regular and irregular morphology considering differences in tasks, modality (oral vs. auditory) as well as type of stimuli (e.g. existing vs novel nouns and verbs). The results confirmed the earlier findings, reinforcing the original idea about the locus of regularity (anterior regions) vs irregularity (posterior regions). However, one possible confound for Ullman's studies is that they are based on English, a language which creates regular forms with suffixation (*walk+ed*) and irregular ones by using null morphology (*caught*). Thus, the comparison between regulars and irregulars is not done on equal grounds (Jarema, 2008).

Indeed, work by Tsapkini and colleagues showed that this appears to be a relevant factor, given that evidence from Greek aphasic patients with fluent aphasia (Tsapkini et al, 2001) and non-fluent aphasia (Tsapkini et al, 2002) produced the exact opposite patterns. In Greek both regular and irregular formations require the addition of separate morphemes. For instance, *deno 'I tie'- e-de-sa 'I tied'* is the regular formation with the addition of the aspectual marker *-s,* the augment *-e* and the inflectional suffix *-a* to denote 1st person past. An irregular formation of the past would also require a stem change, such as in the case of *pl**e**no* 'I wash' > *e-pl**y**-na* 'I washed'. Using this type of stimuli, the fluent aphasic tested by Tsapkini and colleagues demonstrated problems with regular (rule-based) forms and the non-fluent demonstrating problems with the irregular forms, thus, adding to the catalogue of inconclusive results regarding this issue.

Another variable that appears to be at play when investigating inflectional morphology is whether we are dealing with *verbal morphology* or *nominal morphology.* In other words, whether we inflect a noun (*girl* > *girl**s***) or a verb *(I talk* > *he talk**s**)*. Verb processing is in general a more demanding operation compared to nominal processing mostly because verbs carry a lot of grammatical information as well (de Almeida & Manouilidou, 2015). A couple of studies brought into light interesting dissociations between these two grammatical categories when it comes to their inflectional morphology. For instance, Shapiro & Caramazza (2003) as well as Tsapkini et al. (2002) showed that patients with left frontal damage have more difficulties with verbal morphology compared to nominal morphology. On the other

hand, Shapiro et al. (2000) presented evidence showing that fluent aphasic with posterior lesions, such as left temporal or temporo-parietal lesions performed better at producing verbs compared to nouns. These two facts together support the idea for the dissociation between verbal vs. nominal inflectional morphology following brain-damage, with verbal inflection appearing to be more compromised compared to nominal inflection. What is less certain is the neuroanatomical locus of these two grammatical categories.

A closer look within the verbal domain reveals further dissociations. As mentioned in the introductory paragraph of this section, inflectional morphology denotes specific functions that a word can have. For instance, verbal inflectional morphology marks the *agreement* between the subject and the object (example 1), the *tense* of the verb (example 2), and the *aspect,* that is the internal duration of the event described by the verb (example 3) on the verbal form.

(1) *Mary talk**s** on the phone*
John and Mary talk on the phone

(2) *Mary walk**s** to work every day*
*Mary walk**ed** to work yesterday*

(3) *Mary play**ed** the piano*
*Mary **was** play**ing** the piano*

Research on brain-damaged populations has shown that depending on their function, inflectional morphemes can be affected differentially. For instance, *tense* morphology (example 2) appears to be more impaired compared to *agreement* morphology (example 1) in a number of brain-damaged populations with *aspect* morphology (example 3) being the most impaired of all (Thompson et al, 2002; Bastiaanse & van Zonnevelt, 2004; Friedman & Grodzinsky, 1997; Fyndanis et al, 2013). The kind of errors performed by patients are usually **omissions** of the inflectional suffix denoting *tense* or *aspect* (as in example 4) or **substitutions** by another suffix (as in example 5).

(4) **Yesterday, Mary play the piano* instead of *'play**ed** the piano'*
Mary ate two apple* instead of *'ate two apples**'*

(5) **Yesterday, Mary play**ing** the piano* instead of *'play**ed** the piano'*
Mary driving** to work every day* instead of *'drive**s** to work'*

There have been various attempts to explain the specific problems with inflectional morphology of tense and aspect. For instance, Thompson et al (2002) claim that patients' problem with tense morphology is because they cannot convert cognitive, featural information (such as *tense*) to morphological one. In other words, they cannot encode the abstract feature of tense to a specific inflectional morpheme. On the other hand, Bastiaanse & van Zonnevelt (2004), considering evidence from Dutch, have claimed that errors with inflectional morphology are the result of a syntactic deficit especially with verbs that undergo syntactic movement. In Dutch, unlike English, the canonical word order is Subject-Object-Verb (see example 6) and in matrix sentences, the verb has to move in the second position (example 7). This process of movement is problematic for aphasic patients and it results in impaired inflectional morphology. Similarly, Friedman & Grodzinsky (1997) postulate a syntactic account as the underlying deficit for impaired inflectional morphology in agrammatism, while Fyndanis et al. (2013) in dealing with Alzheimer's patients, attribute the difficulties with inflectional morphology denoting *aspect*, to the difficulty integrating information from two levels, the linguistic and the extralinguistic one.

(6) *ik denk dat de jongen een fi ets **Koopt***
I think that the boy one bike buys

(7) *de jongen **koopt** een fi ets*
The boy buys one bike

Another function of inflectional morphology which appears to be problematic has to do with its use to mark the *grammatical gender*, as shown in example (8) from Greek.

(8) andr-*as* (masc.)
gynaik-*a* (fem.)
paid-*i* (neuter)

Bastiaanse et al. (2003) showed that agrammatic speakers of Italian, German & Dutch respect the gender specifications in naming tasks. In contrast, Paganelli et al. (2003) reported that Alzheimer's patients produced semantic paraphasias without respecting the gender of the targeted noun, something that was also observed by Friedman & Biren (2003) for agrammatic patients in Hebrew.

A set of interesting and informative data comes from a series of recent studies on Primary Progressive Aphasia (PPA). PPA is a clinical syndrome caused by a neurodegenerative disease, in which the language is the main area of dysfunction for at least the initial stages of the disease, while other cognitive functions such as memory, behavior and visuospatial abilities deteriorate as the disease progresses (Mesulam, 1982; 2013). Based on language impairments and neuropathological criteria, three major PPA variants have been reported (Gorno-Tempini et al., 2004, 2011; Mesulam et al., 2009, 2012; Maruta et al., 2015): *semantic PPA* (PPA-S), which is linked with deficits in semantic knowledge and object naming; *logopenic PPA* (PPA-L), which is characterized by impaired word retrieval and sentence repetition; and *agrammatic PPA* (PPA-G), which is associated with grammatical impairments that are evident across linguistic domains in both production and comprehension.

Anatomically, PPA reflects a selective disruption of the language network as a whole (Rogalski et al., 2011). Initially, the left-hemisphere language network of the brain is the preferential focus of atrophy and functional disruption. The observed atrophy patterns reveal anatomical correlates of language that could not have been surmised in patients with aphasia resulting from cerebrovascular lesions. Although recent studies have shown that there are no rigid boundaries between subtypes (ibid.), patients with PPA-G tend to be characterized by generalized atrophy in the left inferior frontal gyrus and the insula (Grossman et al., 1996; Gorno-Tempini et al., 2004; Joseph et al., 2006). Similarly, PPA-L is marked by left posterior superior temporal and inferior parietal atrophy (Gorno-Tempini et al., 2004), while anterior and ventral temporal atrophy is the hallmark of PPA-S (Hodges et al.,1992; Mummery at al., 2000).

Despite the general dearth of evidence regarding morphological research in PPA, one can still claim that PPA-G is associated with severe difficulties to produce correct grammatical inflectional endings in verbs (Thompson et al., 1997, 2012, 2013) albeit some evidence of good performance for regular words (Wilson et al., 2014). In general, across lexical categories, the overall rate of correct grammatical endings in PPA-G is numerical low (Thompson & Mack, 2014). With respect to comprehension, evidence from online tasks have shown that PPA-G patients have declined sensitivity to *agreement* (e.g., determiner-noun, subject-verb, etc.) and *tense* violations (Peelle et al., 2007; Thompson & Mack, 2014) while aspect has not been looked at, thus far. At the same time, inflectional morphology appears to be relatively intact in PPA-L, given that patients did not exhibit difficulties in production of verb tense (Thompson et al., 2013). Things are less clear-cut when it comes to PPA-S. That is, regular forms appear intact while errors in irregular verbs have been reported (Benedet et al., 2006; Jefferries et al., 2010; Wilson et al., 2014; Auclair - Ouellet et al., 2015b). As irregular verbs are more idiosyncratic and rely more on semantic features, this pattern could be attributed to semantic deterioration which characterizes PPA-S (Patterson et al., 2006).

The above suggest that only individuals with PPA-G demonstrate clear difficulties in the use of morphological rules to inflect verbs, which extend across modalities, i.e., both production and comprehension. Evidence from PPA in comparison to evidence from stroke aphasia is especially suggestive for the possible locus of inflectional morphology. That is, considering data from both PPA-G and stroke-in-

duced agrammatic aphasia, it appears that the left inferior frontal gyrus and the insula are mostly responsible for the processing of inflectional morphology, especially when it is about its verbal variant.

3.2 Derivational Morphology

Derivational morphology, that is the production of a new lexical item from another lexical stem, e.g. *girl* > *girlish, appear* > *reappear* is usually better preserved than inflectional morphology in brain-damaged populations. For instance, Miceli & Caramazza (1988) report on agrammatic aphasic patients' ability to use derivational affixes is relatively intact. However, subsequent studies brought into light various interesting facts about the processing of derivational morphology by brain-damaged populations. For example, Semenza et al. (2002) studied the performance of two Slovenian-speaking patients, one diagnosed with agrammatic aphasia and the other with transcortical motor aphasia. The study showed that while prefixes (e.g. *re-* in *reappear*) are well-preserved in the grammar of both patients, with no phonological distortions on them, at the same time, they can be omitted or substituted. This fact suggests that prefixation, as a morphological operation, and the structure of a prefixed word are preserved in these two types of aphasia. However, the fact that patients do not always succeed in producing the right form of the derived verb suggests certain difficulties with this operation as a whole both of the individual with agrammatic as well as transcortical aphasia.

An interesting study by Marangolo et al. (2003) reports on two patients with comparable right hemisphere lesions which involved the gray and white matter of the right temporal and parietal lobes and the right centrum semiovale, who showed a selective deficit in the processing of derived words without any other linguistic deficit. This study was the first one to show that derivational morphology can be selectively impaired and that its processing can be mediated by the right hemisphere. Patients were tested in a picture naming task where they had to name either an action verb of the corresponding derived nouns. They were also asked to produce derived nouns that corresponded to verbs presented to them orally and also to produce the verb that corresponded to the nouns they heard. Both patients were unsuccessful in naming derived nouns from verbs (e.g. *liberare* 'to free' > *liberazione* 'freedom') but they could name verbs from derived nouns (e.g. *liberazione* 'freedom' > *liberare* 'to free'). This study highlights in the best way that derivational morphology can be selectively impaired and that it can have ties with the right hemisphere as well and not necessarily with typical language areas.

Recent studies on PPA, also brought into light interesting findings about various patterns of loss of derivational morphology. In particular, recent studies which have examined derivational morphology in the semantic variant of PPA (PPA-S) suggest that derivational rules are relatively preserved (Meteyard & Patterson, 2009; Kave et al., 2012; Stavrakaki et al, 2012). Specifically, Auclair-Ouellet et al. (2015) reported that a semantic PPA patient was able to produce derived verbs semantically related to nouns in a transparent way, while when the morphological relationship was opaque (e.g., due to root allomorphy), she produced paraphasias adding the more frequent productive ending to the noun bases. These findings are in line with previous results supporting a preserved morphological rule system. However, her errors further highlight problems in the final stage of word production, in which combination of the two morphemes is validated semantically (Burani et al., 1999; Taft, 2004; Fruchter & Marantz, 2015). This stage is thought to be necessary in order to create a well-form complex morphological item and due to the fact that it involves semantic processing, it is plausible to be affected in PPA-S which is characterized by semantic deficits (Auclair-Ouellet et al., 2015).

A recent study by Manouilidou et al. (2016b) revealed interesting dissociations between PPA-G and stroke-induced agrammatical aphasia in English-speaking populations when confronting with pseudowords violating various rules of word formation. For instance, patients had to make lexical decisions on pseudowords of the type **rehappy* which violates the rule of [*re-* + verb] (that is the grammatical category of the base) and of the type **redance* which violates the rule of [*re-*+ unaccusative verb], thus violating the argument structure specifications of the base. Although PPA-G and stroke agrammatism have more-or-less the same profile, including difficulties with argument structure, it seems that at word level, stroke agrammatics could implement their knowledge and detect the violations in the

same way as controls. PPA-G on the other hand, demonstrated exactly the same behavior as they do at sentence level, that is, inability to process argument structure information correctly. Thus, this group of patients did not reject violations of the type *redance,* failing to detect a clear violation of the morphological rule. This might indicate that the argument structure difficulties of these two populations at sentence level reflect a different source of the same problem. Namely, argument structure difficulties in stroke aphasia could be a by-product of a processing difficulty while for PPA-G the result of loss of knowledge about verb argument structure and other information related to a word. If this is the case, then we would have an extra piece of evidence for the locus of argument structure processing as being in the anterior areas. This issue is currently being investigated (Manouilidou et al, in prep.). Finally, the same type of pseudo-words were given to Slovenian-speaking MCI patients with various types of atrophy (Manouilidou et al., 2016a). These patients were very successful and accurate in detecting all types of violations but they failed to do so under time pressure. The authors attributed this failure to an executive dysfunction that deterred participants from recognizing the conflicts these violations presented with, while morphological knowledge remains intact.

Taking all the above into consideration, it appears that derivational morphology leads its own life when it comes to language disorders. On the one hand, it appears better preserved than inflectional. One on other hand, it appears to engage different brain areas, given that derived words exhibit a variety of properties that are not found in inflected forms, such as a distinct semantic compound, given that the derived word is a separate concept. However, it remains an understudied area in the field of language disorders, thus, calling upon further investigation.

3.3 Compounding

Unlike inflection and derivation which use a finite number of specific affixes to create new lexical items, compounding creates new words by merging existing lexemes (e.g., *'doll'* and *'house'* to create the compound *'dollhouse'*). This is a very productive morphological operation in a number of languages. Psycholinguistic research on compounds has addressed a variety of questions pertaining to the way they are stored in our mental lexicon and the way we access them. That is, compounds can be either stored as single words (e.g., *'dollhouse'*) or computed from their constituent morphemes (e.g., *'doll'* & *'house'*) or both. By examining these options, we learn how morphological structure determines the way in which a complex word is represented and accessed, and how semantic properties of both the compound as a whole and its constituents interact. Some of the factors that appear to affect the way compounds are processed are related to *frequency of constituents and or whole form, semantic transparency* and *headedness.*

Empirical evidence has shown that high-frequency constituents facilitate the recognition of the compound. For instance, *farmhouse* is recognized faster than *graveyard* because both the first and the second constituent are high-frequency words and more frequent that *grave* and *yard* (see Hyönä & Pollatsek, 1998). Similarly, fully transparent compounds such as *farmhouse* are responded to faster than opaque compounds such as *deadline* (e.g. Libben & Weber, 2014). The notion of *head* has been proven more complicated. The head constituent in a compound determines the compound both in terms of grammatical as well as semantic properties. For instance, a *wildcat* is a type of *cat* and not a type of *wild.* The *head*, therefore, plays a fundamental role in defining the compound. Psycholinguistic investigations have indicated that the head influences compound processing but these results are inconclusive due to difficulties in teasing apart positional and headedness effects, given that in most languages the head has a fixed position, either first or second constituent (Libben et al., 2003; Juhasz et al., 2003; Jarema et al., 2010).

In the neuropsychological and neurolinguistic literature, the research questions related to compounding are whether patients with neurological disorders have difficulty processing them and if so, what are the error patterns observed across compound types and language structures? (Jarema, 2008). To answer these questions, production mechanisms of compound words were systematically investigated in a large body of studies carried out on individuals with stroke-induced aphasia (see Goldman,

2007; Semenza & Mondini, 2010, for a review), and Alzheimer's disease (Chiarelli et al., 2005; 2007), and more recently with Primary Progressive Aphasia (Kordouli et al., 2017) by using various tasks, such as picture naming, naming by definition, reading and word repetition. Emerging patterns complement nicely the psycholinguistic literature. Specifically, the role of frequency and semantic transparency have been found to be among the decisive factors which affect compound naming in brain damaged populations as well. With respect to *frequency*, the first constituent seems to determine the number of errors in naming, namely, the higher the frequency, the fewer the errors made (Rochford & Williams, 1965; Ahrens, 1977; Blanken, 2000). Although several studies report that the production retrieval in nominal compounds was not affected by *semantic transparency* (Roelofs & Baayen, 2002), there is also evidence of a semantic transparency effect, namely, it is reported that the proportion of constituent errors in compound naming (e.g., substitutions and omissions) decreased with the increase of opacity (Blanken, 2000). Interestingly, Lorenz et al. (2014) report that aphasic patients made more constituent errors in transparent compounds (*snowball*) than opaque ones (*deadline*) and in semantically transparent heads (*strawberry*), while the transparency of the modifier (*jailbird*) did not affect neither the amount nor the type of errors.

Moreover, the majority of neuropsychological studies (Semenza et al. 1997; Badecker 2001; Mondini et al., 2004; Chiarelli et al. 2007; Marelli et al., 2012; Lorenz et al., 2014 among others) indicate that during **production**, compounds are not (or not only) represented and retrieved from the mental lexicon as wholes, but constituent representations are also activated during production retrieval (but see Janssen et al., 2008, in favor of a whole-form access). For instance, empirical findings reported the so-called *compound effect* (Chiarelli et al. 2007; Semenza & Mondini 2010, for a general review), that is, individuals with aphasia produce errors in compound naming tasks which are also compounds or compound neologisms, that is, they would say 'spindelgrammophon' (a non-existent compound) instead of *plattenspieler*/'record player'. In other words, they would opt to respond with a compound instead of a single word (Hittmair-Delazer et al., 1994). Additionally, Semenza et al. (1997) reported that aphasic patients made substitution errors, that is, they substituted one of the two constituents of the compound (e.g., 'spazzarifiuti' instead of 'portarifiuti'/'waste bin'), respecting, importantly, their internal structure when it comes to grammatical category of constituents.

Taking the above into consideration, we can make the following remarks. First and foremost, it appears that aphasic patients have access to compounds' constituents which further supports the idea that the compound structure [X+ X] is preserved and processed independently from the lexical form, that is from the lexical items that would occupy the first or second constituent (Hittmair-Delazer et al., 1994; Semenza et al., 1997; Chiarelli et al., 2007; Marelli et al., 2012). Importantly, as Badecker (2001) observed that the various substitution errors were present only when the target is a compound and they were abscent with single words, suggesting that the lexical processor had already specified and had access to the morphological structure of compounds, without necessarily having access to specific constituents. Similarly, the omission errors committed by aphasic patients also go towards the same direction. That is, patients omitted one of the two constituents of the compound target (e.g., 'lettere'/'letters' instead of 'portalettere'/'postman') but never part of the compound that did not correspond to a constituent. For instance, Badecker (2001) reported on a patient who made omission errors in compound naming, but he was aware that his response was incomplete and he was missing one constituent. In the same study, the author also reported misordering errors like 'box post' instead of 'post box', supporting a compositional approach for compound production given that this error type could not possibly emerge if compounds were retrieved as wholes.

Another important finding in favor of constituent activation during compound retrieval emerged from aphasic patients' performance in picture naming tasks. Agrammatic aphasics usually demonstrate a grammatical class effect, that is, they tend to be more impaired with verbs compared to nouns. In picture naming tasks targeting compounds, a common type of errors are omissions only of the verbal constituent of nominal VN exocentric compounds (e.g. $[[\text{aspira}]_V\,[\text{polvere}]_N]_N$/'vacuum cleaner').

The same pattern is not observed for NN compounds (e.g. [[moto]$_N$ [scafo]$_N$]$_N$) in which there are no omissions. This error type suggests a position effect due to difficulty in retrieving the verbal constituent in VN-compounds (see also Mondini et al., 2004; Marelli et al., 2012) and provide a strong evidence for decomposition procedures in the course of lexical retrieval.

Therefore, aphasic patients seem to retain the knowledge about the status, the morphological structure and the combinatorial rules which generally characterize compounds even despite their failure to retrieve the exact form (Semenza et al. 1997; Blanken, 2000; El-Yagoubi et al. 2008). The above studies explained patients' performance by reference to the two-stage model of lexical production put forward by Levelt (Dell, 1986; Levelt et al., 1999). According to the model, aphasic patients seem to have problems at the level of *lexeme,* that is, when activating the phonological form of the target word, while the level of *lemma,* which is related to the grammatical properties of the target as well as the necessary grammatical rules to correctly bind compound constituents, is relatively intact (Semenza & Mondini, 2010). As the knowledge of morphological structure is stored separately from the constituents' representations and it is used during compound processing, this information is thought to be represented as independent node in the *lemma level*, where grammatical and lexical properties of words would be stored (Levelt et al., 1999).

The role of *headedness* was examined by Marelli et al. (2014). Specifically, the study examined the head-modifier structure of nominal compounds in a picture naming task and reported that aphasics had greater difficulties on the retrieval of modifiers than of head constituents in head-final compounds, e.g. *astronave*, 'star'+'ship', 'spaceship'. This effect was consistent with previous psycholinguistic findings indicated that the morphological head plays a crucial role in lexical access and, head-initial and head-final structures have different representations in the mental lexicon (Marelli et al., 2009). Considering all the above error patterns e.g., omissions, misorderings, and constituents' substitutions, one could claim that during the process of compound retrieval by aphasic patients, the constituents of compounds are also activated and accessed separately.

When it comes to neurodegenerative disorders, compound processing has not been tested extensively. There are two studies (Chiarelli et al., 2005, 2007) which examined compound naming in Alzheimer's Disease (AD), the most common dementia in which pure semantic memory limitations prevail to language deficits. Results from a picture naming task showed that *compound effect* is less evident in AD, that is, patients tended to substitute compounds with other compounds in their error responses only in 53% of cases, while the preservation of the grammatical class structure was not confirmed in their error responses. Crucially, they use the most productive structure (i.e., VN compounds in Italian) when they fail to produce the correct compound target. Furthermore, contrary to stroke induced aphasia, AD patients seem more impaired in nouns than in verbs in their omission errors and in the retrieval of the second constituent. These findings highlight the distinct error patterns of AD and stroke aphasia in compound naming, and provide further evidence of decomposition processes in the production retrieval of compound words.

In a series of studies, Kordouli and colleagues have reported on compound processing by individuals with Primary Progressive Aphasia. Specifically, Kordouli et al (in press, 2017) report on findings obtained from a *naming by definition* task in two Greek-speaking individuals with the agrammatic variant of Primary Progressive Aphasia (PPA-G). One of the patients was at an early stage of the disease while the other was at a more advanced stage. The patient who was at a later stage produced a greater number of errors that differed significantly from healthy controls. This suggests that PPA-G affects compound naming albeit at a later stage. Qualitative error analysis highlights morphological impairment behind these difficulties. In a subsequent study, Kordouli et al (under review) compares the production ability of Greek-speaking individuals with agrammatic aphasia caused by stroke and agrammatic primary progressive aphasia in compound naming. Two off-line tasks were conducted, a *picture naming* and a *naming by definition task*, using different types of compounds, in order to examine the impact of compound properties and to test current theories about the production retrieval of com-

pound words. Results showed that patients' performance was significantly more impaired compared to healthy controls. However, qualitative analysis revealed different error patterns for each condition, suggesting that agrammatism in stroke-induced and primary progressive aphasia does not necessarily result in the same deficits when it comes to morphological processing[3].

Finally, Kordouli et al (in prep, 2017) investigated compound naming in PPA-S, and PPA-L, in order to examine how their distinct clinical and neural profiles affect compound retrieval. They tested four PPA patients (3PPA-S and 1PPA-L) and 10 healthy elderly controls using a *naming by definition task* in which participants were given the definition and they had to utter the actual compound. Results showed that patients' performance was significantly worse than controls, with the PPA-L patient being significantly more impaired. Further analysis revealed mostly misordering errors (e.g., *korfovuno*/'top-mountain' instead of *vunokorfi*/'mountaintop') and substitutions (e.g., *krifovlepo*/'secretely see' instead of *krifokitazo*/'secretely look') in PPA-S, while the PPA-L patient responded mainly with single words (e.g., *kokkinos*/'red' instead of *iliokamenos*/'sunburnt') and circumlocutions (e.g., *ine kokkinos*/'he is red' instead of *eriθroδermos*/'redskin'). Findings indicate that compound naming is more impaired in PPA-L with difficulties to formulate a compound word, while problems in PPA-S result probably from semantic deterioration. This different deficit pattern suggests a dissociation between the two variants in compound retrieval and it also has further neuroanatomical consequences as to the locus of compounding in the brain.

Compounding is a morphological operation which creates a new lexical item from two other lexical stems. It is a process which, in most languages, follows specific rules in the sense that not everything can become a compound. In Greek, for example, compounds have specific structures of first stem + *linking vowel* + second stem. Thus, compounding entails rule knowledge which leads to specific morphological structure. Similarly, it requires the involvement of semantics, in the sense that one has to compute the meanings of the two constituents in order to arrive to the meaning of the compound (in the case of transparent structures) or one would have to suppress the activated meanings of the two constituents (in case of opaque compounds) in order to retrieval the correct one.

Considering the error patterns provided by various patients described in the current section, one can beautifully sketch the neuroanatomy of compounding in the human brain. Evidence for PPA participants are especially informative to this end. Thus, it seems that the inferior frontal gyrus and the insula, areas primarily affected in PPA-G are responsible for the processing of morphological structure and the morphological rules which are responsible for producing any complex structure. Anterior and ventral temporal atrophy, on the other hand, as it is the case in PPA-S appears to control semantic patterns of compounding, that is the creation of a meaningful concept from two separate stems. Finally, left posterior superior temporal and inferior parietal atrophy, as manifested in PPA-L appears to also participate in compounding both in the structural aspect of it but also in the semantic.

No matter how plausible all the above appear to be, they are merely indications for the involvement of specific brain areas to specific morphological operations, i.e. compounding and that further investigation is required, targeting specifically the neural substrates of each morphological operation and also supported by a variety of methodologies, such as brain imaging.

4. Conclusions and suggestions for further research

In this chapter, I tried to focus on aspects of lexical processing that appear to become compromised due to brain damage with the ultimate goal being to establish links between explicit word properties and specific brain areas. My starting point was the rich psycholinguistic evidence from non brain-damaged individuals regarding lexical processing and representation. Based on this evidence, I reviewed studies on language disorders which bring into light problematic aspects of lexical processing and I highlihgted the connection between lesion site and specific deficits.

3. This is in accordance with the study by Manouilidou et al (2016b) which also compares the performance of stroke-induced agrammatism to PPA-G in a morphological task. It further suggests that morphology might be a potential domain to tell the two types of agrammatism apart.

I focused on disorders that can be characterized as »*truly*« lexical and I situated my investigation within the framework of the mental lexicon. To sufficiently understand lexical disorders one needs to take into account a very large number of variables which represent the various word properties. These properties are not equally important and they tend to interact with each other. In the present chapter, after a brief mention to other types of lexical knowledge, I focused on morphology, an overlooked area when it comes to linguistics deficits. In the past years, we have learned a lot about morphological breakdown and how different types of brain-damage affects the way we process structurally complex words. Even though current research has highlighted many relevant factors, there are still open questions. One major open issue concerns the questioning of whether morphological errors are indeed morphological in nature and not the by-product of a different underlying deficit, such as syntactic (especially when it comes to inflectional morphology) or phonological.

Also, the precise locus of breakdown continues to be elusive. In the current section, we attempted to make various links of specific aspects of morphologically complex words with specific brain areas. However, we are still in need of more focused research on this domain, especially of research which would combine a variety of behavioral and neuroimaging methodologies, a variety of pathological populations as well as cross-linguistic data. Putting all this together we will increase our chances of unravelling the mystery of how our brains compute complex words.

In conclusion, although research on word structure and word processing has advanced, there is still a lot to be learnt. With this chapter, it is my hope that I raised awareness about the kind of disorders that affect morphology. What remains to be done is to incorporate evidence from research on morphological disorders in the diagnosis and intervention of brain-damaged populations. This is not a simple task but it is a necessary one. Now that we have the knowledge, let us implement it for the better sake of populations of need for correct diagnosis and efficient therapy. It is my view that taking into account the type of evidence outlined in the current chapter, it will be a step closer to the improvement of services provided to patients.

KAYNAKLAR

1. Ahrens, R. (1977). Wortfindungsstörungen für zusammengesetzte worte (nomina composita) bei aphasien. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 224(1): 73-87.
2. Auclair-Ouellet, N. (2015). Inflectional morphology in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: A systematic review. Journal of Neurolinguistics 34: 41-64.
3. Auclair-Ouellet, N., M. Fossard, M. Houde, R. Laforce, & Macoir, J. (2016). Production of morphologically derived words in the semantic variant of primary progressive aphasia: preserved decomposition and composition but impaired validation. Neurocase 22(2): 170-178.
4. Badecker, W. (2001). Lexical composition and the production of compounds: Evidence from errors in naming. Language and cognitive processes 16(4): 337-366.
5. Balota, D. & Chumbley, J.I. (1984). Are lexical decisions a good measure of lexical access? The role of word frequency in the neglected decision stage. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance 10: 340-357.
6. Bastiaanse, R., & van Zonneveld, R. (2004). Broca's aphasia, verbs and the mental lexicon. Brain and Language 90: 198-202.
7. Benedet, M., Patterson, K., Gomez-Pastor, I. & de la Rocha, MLG (2006). Non-semantic'Aspects of Language in Semantic Dementia: As Normal as They're Said to Be? Neurocase: the neural basis of cognition 12(1): 15-26.
8. Berndt, RS & A. Caramazza. (1980). A redefinition of the syndrome of Broca's aphasia: implications for a neuropsychological model of language. Appl. Psycholinguist. 1:225-78
9. Berndt, R., Mitchum, C., Haendiges, A. & J. Sandson. (1997). Verb retrieval in aphasia: 1. Characterizing single word impairments. Brain and Language 56: 68-106.
10. Blanken, G. (2000). The production of nominal compounds in aphasia. Brain and language 74(1): 84-102.
11. Bradley, D.C., Garett, M.F. & Zurif, E.B. (1980). Syntactic deficits in Broca's aphasia. In D. Caplan, (ed.) Biological studies of mental processes. Cambridge, MA: MIT Press.
12. Buckingham, H.W. & S.S. Christman. (2006). Phonological impairments: Sublexical. In K. Brown (ed.), Encyclopedia of language and linguistics, 2nd edition. Oxford, UK: Elsevier. pp. 509-518.

13. Buckinham HW & S. Christman. (2008). Disorders of Phonetics and Phonology. Handbook of the Neuroscience of Language. pp: 127-136.
14. Burani, C., Dovetto, F.M., Spuntarelli, A. & A.M Thornton. (1999). Morpholexical access and naming: the semantic interpretability of new root-suffix combinations. Brain and Language 68(1/2): 333-339.
15. Caramazza A., & RS Berndt. (1978). Semantic and syntactic processes in aphasia: a review of the literature. Psychological Bulletin 85: 898-918.
16. Caramazza A., & EB Zurif. (1976). Dissociation of algorithmic and heuristic processes in language comprehension: evidence from aphasia. Brain and Language 3: 572-82
17. Carlisle, J.F. (2003). Morphology matters in learning to read: A commentary. Reading Psychology 24: 291-332.
18. Chiarelli, V., Menichelli, A., & C. Semenza. (2005). Naming compounds in aphasia and in Alzheimer's disease. Brain and Language 95(1): 137-138.
19. Chiarelli, V., Menichelli, A., & C. Semenza. (2007). Naming compounds in Alzheimer's disease. The Mental Lexicon 2(2): 259-269.
20. Crutch, S. J., & E. K. Warrington. (2005). Abstract and concrete concepts have structurally different representational frameworks. Brain 128: 615-627
21. de Almeida, R. G. & Manouilidou, C. (2015). The study of verbs in cognitive science. In de Almeida, R.G. & Manouilidou, C. (eds.) Cognitive Science perspectives on verb representation and processing, New York: Springer.
22. DeGroo,t AMB. (1989). Representational aspects of word imageability and word frequency as assessed through word association. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition 15: 824-845.
23. Dell, G. S. (1986). A spreading-activation theory of retrieval in sentence production. Psychological review 93(3): 283-321.
24. El Yagoubi, R., Chiarelli, V., Mondini, S., Perrone, G., Danieli, M. & C. Semenza. (2008). Neural correlates of Italian nominal compounds and potential impact of headedness effect: an ERP study. Cognitive Neuropsychology 25(4): 559-581.
25. Franklin S., Howard D., & K. Patterson (1994). Abstract word meaning deafness. Cognitive Neuropsychology 11: 1-34.
26. Friedmann, N., & M. Biran. (2003). When is gender accessed? A study of paraphasias in Hebrew anomia. Cortex 39: 441-463.
27. Friedmann, N., & Y. Grodzinsky. (1997). Tense and agreement in agrammatic production: pruning the syntactic tree. Brain and Language 56: 397-425.
28. Fruchter, J., & A. Marantz. (2015). Decomposition, lookup, and recombination: MEG evidence for the Full Decomposition model of complex visual word recognition. Brain and language 143: 81-96.
29. Foundas, A.L., Eure, K.F., Luevano, L.F., & D.R. Weinberger. (1998). MRI asymmetries of Broca's area: The pars triangularis and pars opercularis. Brain and Language 64: 282-296.
30. Fyndanis, V., Manouilidou, C., Koufou, E., Karampekios, S. & E-M. Tsapakis. (2013). Agrammatic patterns in Alzheimer's disease: evidence from Tense, Agreement and Aspect. Aphasiology 27(2): 178-200.
31. Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., & B. L. Miller. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. Annals of neurology 55(3): 335-346.
32. Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. E. E. A., & F. Manes. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 76(11): 1006-1014.
33. Grainger, J. & L. Ferrand. (1996). Masked orthographic and phonological priming in visual a. word recognition and naming: Cross-task comparisons. Journal of Memory and Language 35: 623-647.
34. Grainger, J., Kiyonaga, K., & P.J. Holcomb. (2006). The Time Course of Orthographic and Phonological Code Activation. Psychological Science 17(12): 1021-2026.
35. Grossman, M. (2012). The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. The Lancet Neurology 11(6): 545-555.
36. Grossman M, Mickanin J, Onishi K, Hughes, E., D'Esposito, M., Ding, X.-S. et al. (1996). Progressive non-fluent aphasia: language, cognitive and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. Journal of Cognitive Neuroscience 8: 135-154.
37. Hittmair-Delazer, M., Andree, B., Semenza, C., De Bleser, R., & T. Benke. (1994). Naming by German compounds. Journal of Neurolinguistics 8(1): 27-41.
38. Hodges, J. R., Martinos, M., Woollams, A. M., Patterson, K., & A. L. R Adlam. (2008). Repeat and point: Differentiating semantic dementia from progressive nonfluent aphasia. Cortex 44(9): 1265-1270.
39. Hyönä, J., & A. Pollatsek. (1998). Reading Finnish compound words: Eye fixations are affected by component morphemes. Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance 24: 1612-1627.
40. James C. T. (1975). The role of semantic information in lexical decisions. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance 104: 130-136.
41. Jarema G. (2008). Impaired Morphological Processing. Handbook of the Neuroscience of Language. pp. 137-146.
42. Jarema, G., Perlak, D., & C. Semenza. (2010). The processing of compounds in bilingual aphasia: A multiple-case study. Aphasiology 24(2): 126-140.
43. Jefferies, E., Rogers, T., Hopper, S. A.& M. A. Lambon Ralph. (2010). "Pre-semantic" cognition revisited: critical differences between semantic aphasia and semantic dementia. Neuropsychologia 48(1): 248-261.
44. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE et al. (2006). Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. Brain 129: 1385-1398.
45. Juhasz, B. J., Starr, M. S., Inhoff, A. W., & L. Placke. (2003). The effects of morphology on the processing of compound words: Evidence from naming, lexical decisions and eye fixations. British Journal of Psychology 94(2): 223-244.
46. Kavé, G., Heinik, J., & I. Biran. (2012). Preserved morphological processing in semantic dementia. Cognitive neuropsychology 29(7-8): 550-568.
47. Klepousniotou, E. (2002). The processing of lexical ambiguity: Homonymy and Polysemy in the Mental Lexicon. Brain & Language 81: 205-223.
48. Kordouli, K., Manouilidou, C., Stavrakaki, S., Mamouli, D. & P. Ioannidis (2017, in press) Compound naming in Greek-speaking individuals with the agrammatic variant of Primary Progressive Aphasia. (in press in Selected Papers from the 22nd International Symposium of Theoretical and Applied Linguistics).
49. Kordouli, K., Manouilidou, C., Stavrakaki, S., Afantenou, K., Mamouli, D. & P. Ioannidis (under review, 2017). Compound naming in agrammatism: evidence from stroke-induced and Primary Progressive Aphasia.
50. Kordouli, K. Manouilidou, C., Tsapkini, K. & S. Papageorgiou (in prep). Compound naming in semantic and logopenic variant of Primary Progressive Aphasia.
51. Kroll JF, & JS Merves. (1986). Lexical access for concrete and abstract words. Journal of Experimental Psychology 12: 92-107.
52. Levelt, W. J., Roelofs, A. & A. S. Meyer. (1999). A theory of lexical access in speech production. Behavioral and brain sciences 22(1): 1-38.
53. Libben, G. (2008). Disorders of Lexis. Handbook of the Neuroscience of Language. pp. 147-154.

54. Libben, G., Gibson, M., Yoon, Y. B., & D. Sandra. (2003). Compound fracture: The role of semantic transparency and morphological headedness. Brain and language 84(1): 50-64.
55. Libben G., Weber S. (2014). Semantic transparency, compounding, and the nature of independent variables. In Rainer F., Dressler W. U., Gardani F., Luschützky H. C, (eds) Morphology and Meaning, Amsterdam: Benjamins, pp. 205-221.
56. Lichtheim L. 1885. On aphasia. Brain 7:433-84.
57. Longtin, C-M., Segui, J., & Hallé, P.A. (2003). Morphological priming without morphological relationship. Language and Cognitive Processes 18(3): 313-334.
58. Lorenz, A., & P. Zwitserlood. (2014). Processing of nominal compounds and gender-marked determiners in aphasia: evidence from German. Cognitive neuropsychology 31(1-2): 40-74.
59. Macoir, J. (2009). Is a plum a memory problem? Longitudinal study of the reversal of concreteness effect in a patient with semantic dementia. Neuropsychologia 47(2): 518-35.
60. Manouilidou, C. (2006). On the processing of thematic features of deverbal nominals. Doctoral Dissertation. University of Ottawa.
61. Manouilidou, C. & L. Stockall. (2014). Teasing apart Syntactic Category vs. Argument Structure Information in Deverbal Word Formation: a comparative psycholinguistic study Italian Journal of Linguistics 26(2): 71-98.
62. Manouilidou, C., Dolenc, B., Marvin, T. & Z. Pirtošek (2016a). Processing complex pseudo-words in Mild Cognitive Impairment: the interaction of preserved morphological rule knowledge with compromised cognitive ability. Clinical Linguistics and Phonetics 30(1): 49-67.
63. Manouilidou, C., Nerantzini, M., Dougherty, B. & CK Thompson (2016b). Processing Complex pseudo-words in Primary Progressive Aphasia and Agrammatic Aphasia. Stem-, Spraak-en Taalpathologie 21 (S01): 14-17.
64. Marangolo, P., Incoccia, C., Pizzamiglio, L., Sabatini, U., Castriota-Scanderbeg, A., & C. Burani. (2003). The right hemisphere involvement in the processing of morphologically derived words. Journal of Cognitive Neurosciences 15: 364-371.
65. Marelli, M., Crepaldi, D., & C. Luzzatti. (2009). Head position and the mental representation of nominal compounds: A constituent priming study in Italian. The Mental Lexicon 4(3): 430-454.
66. Marelli, M., Zonca, G., Contardi, A., & Luzzatti, C. (2014). The representation of compound headedness in the mental lexicon: A picture naming study in aphasia. Cognitive Neuropsychology 31(1-2): 26-39.
67. Marslen-Wilson, W., Bozic, M, & B. Randall. (2008). Early decomposition in visual word recognition: Dissociating morphology, form, and meaning. Language and Cognitive Processes 23(3): 394-421.
68. Martin, R. (2003). Language processing: Functional Organization and Neuroanatomical Basis. Annual Review of Psychology 54: 55-89.
69. Maruta, C., Pereira, T., Madeira, S. C., De Mendonça, A., & M. Guerreiro. (2015). Classification of primary progressive aphasia: Do unsupervised data mining methods support a logopenic variant? Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 16(3-4):147-159.
70. Mauner, G. & J-P. Koenig. (1999). Lexical encoding of event participant information Brain a. and Language 68: 178-184.
71. McQueen, J.M., & A. Cutler. (1998). Morphology in word recognition. In A. Spencer, & A.M. Zwicky (eds.), Handbook of Morphology Oxford: Blackwell (Blackwell handbooks in linguistics), pp. 406-427.
72. Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Annals of neurology 11(6): 592-598.
73. Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. Annals of neurology 49(4): 425-432.
74. Mesulam, M. M. (2007). Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. Alzheimer Disease & Associated Disorders 21(4): S8-S11.
75. Mesulam, M. M. (2013). Primary progressive aphasia: a dementia of the language network. Dementia & Neuropsychologia 7(1): 2-9.
76. Mesulam, M. M., Wieneke, C., Rogalski, E., Cobia, D., Thompson, C., & S. Weintraub. (2009). Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. Archives of neurology 66(12): 1545-1551.
77. Mesulam, M. M., Wieneke, C., Thompson, C., Rogalski, E., & S. Weintraub. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. Brain 135(5): 1537-1553.
78. Meteyard, L., & K. Patterson. (2009). The relation between content and structure in language production: An analysis of speech errors in semantic dementia. Brain and language 110(3): 121-134.
79. Miceli, G., & A. Caramazza. (1988). Dissociation of inflectional and derivational morphology. Brain and language 35(1): 24-65.
80. Mondini, S., Luzzatti, C., Saletta, P., Allamano, N., & C. Semenza (2005). Mental representation of prepositional compounds: Evidence from Italian agrammatic patients. Brain and Language 94(2): 178-187.
81. Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, Ashburner J, Frackowiak RS, & JR. Hodges (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. Annals of Neurology 47: 36-45.
82. Papagno, C., Martello, G & G. Mattavelli (2013). The Neural Correlates of Abstract and Concrete Words: Evidence from Brain-Damaged Patients. Brain Sciences 3(3): 1229-1243.
83. Paganelli, F., Vigliocco, G., Vinson, D., Siri, S., & S. Cappa. (2003). An investigation of semantic errors in unimpaired and Alzheimer's speakers of Italian. Cortex 39: 419-439.
84. Patterson, K., Ralph, M. A. L., Jefferies, E., Woollams, A., Jones, R., Hodges, J. R., & T. T. Rogers. (2006). "Presemantic" cognition in semantic dementia: Six deficits in search of an explanation. Journal of Cognitive Neuroscience 18(2): 169-183.
85. Peelle, J. E., Cooke, A., Moore, P., Vesely, L., & Grossman, M. (2007). Syntactic and thematic components of sentence processing in progressive nonfluent aphasia and nonaphasic frontotemporal dementia. Journal of Neurolinguistics 20: 482-494.
86. Poeppel, D. (2001). Pure word deafness and the bilateral processing of the speech code. Cognitive Science 25: 679-93
87. Rapp, B. & A. Caramazza (2002). Selective deficits with spoken nouns and written verbs: a single case study. Journal of Neurolinguistics 15: 373-402.
88. Rochford, G., & M. Williams. (1965). Studies in the development and breakdown of the use of names. IV. The effects of word frequency. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 28(5): 407-413.
89. Roelofs, A., & H. Baayen. (2002). Morphology by itself in planning the production of spoken words. Psychonomic Bulletin & Review 9(1): 132-138.
90. Sears, C. R., Hino, Y., & S. J. Lupker. (1995). Neighborhood size and neighborhood frequency effects in word recognition. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance 21(4): 876-900.
91. Semenza, C., Girelli, L., Spacal, M., Kobal, J., & A. Mesec. (2002). Derivation by prefixation in Slovenian: Two aphasia case studies. Brain and Language 81: 242-249.
92. Semenza, C., & S. Mondini. (2010). Compound words in neuropsychology. Linguistische Berichte 17: 331-348.
93. Shapiro, K. & A. Caramazza. (2003). The representation of grammatical categories in thea. brain. Trends in Cognitive Science 7(5): 201-206.
94. Stavrakaki, S., Manouilidou, C., Konstantinopoulou, P., Konstantinopoulou, E., & Ioannidis, P. (2012). Looking for the Boundaries of Lexical Representations in Semantic Dementia: Evidence from Pseudowords in Greek. Procedia-Social and Behavioral Sciences 61: 294-295.

95. Taft, M. (2004). Morphological decomposition and the reverse base frequency effect. Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A 57(4): 745-765.

96. Thompson, C. K., Lange, K. L., Schneider, S. L., & L. P. Shapiro. (1997). Agrammatic and non-brain-damaged subjects' verb and verb argument structure production. Aphasiology 11(4-5): 473-490.

97. Thompson, C. K., Fix, S., & D. Gitelman. (2002). Selective impairment of morphosyntactic production in a neurological patient. Journal of neurolinguistics 15(3): 189-207.

98. Thompson, C. K. (2003). Unaccusative verb production in agrammatic aphasia: The argument structure complexity hypothesis. Journal of Neurolinguistics 16(2): 151-167.

99. Thompson, C. K., den Ouden, D. B., Bonakdarpour, B., Garibaldi, K., & T. B. Parrish. (2010). Neural plasticity and treatment-induced recovery of sentence processing in agrammatism. Neuropsychologia 48(11): 3211-3227.

100. Thompson, C. K., Cho, S., Hsu, C. J., Wieneke, C., Rademaker, A., Weitner, B. B., & S. Weintraub. (2012). Dissociations between fluency and agrammatism in primary progressive aphasia. Aphasiology 26(1): 20-43.

101. Thompson, C. K., Lukic, S., King, M. C., Mesulam, M. M., & S. Weintraub. (2012b). Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: The Northwestern Naming Battery. Aphasiology 26(5): 632-655.

102. Thompson, C. K., Meltzer-Asscher, A., Cho, S., Lee, J., Wieneke, C., Weintraub, S., & M. M. Mesulam. (2013). Syntactic and morphosyntactic processing in stroke-induced and primary progressive aphasia. Behavioral Neurology 26(1, 2): 35-54.

103. Thompson, C. K., Riley, E. A., den Ouden, D. B., Meltzer-Asscher, A., & S. Lukic. (2013). Training verb argument structure production in agrammatic aphasia: Behavioral and neural recovery patterns. Cortex 49(9): 2358-2376.

104. Thompson, C. K., & J. E. Mack. (2014). Grammatical impairments in PPA. Aphasiology 28(8-9): 1018-1037.

105. Tsapkini K., Jarema, G., & E. Kehayia. (2001). Manifestations of morphological impairments in Greek aphasia: A case study. Journal of Neurolinguistics 14: 281-296.

106. Tsapkini, K., Jarema, G. & E. Kehayia. (2002). Regularity Revisited: Evidence from Lexicala. Access of Verbs and Nouns in Greek. Brain and Language 81: 103-119.

107. Ullman, M. T., Corkin, S., Coppola, M., Hickok, G., Growdon, J. H., Koroshetz, W. J., & S. Pinker. (1997). A neural dissociation within language: Evidence that the mental dictionary is part of declarative memory, and that grammatical rules are processed by the procedural system. Journal of cognitive neuroscience 9(2): 266-276.

108. Ullman, M. T. (2005). A cognitive neuroscience perspective on second language acquisition: The declarative/procedural model. Mind and context in adult second language acquisition, pp.: 141-178.

109. Wilson, S. M., Brandt, T. H., Henry, M. L., Babiak, M., Ogar, J. M., Salli, C., & M. L. Gorno-Tempini. (2014). Inflectional morphology in primary progressive aphasia: an elicited production study. Brain and Language 136: 58-68.

110. Wernicke C. (1874). Der aphasische symptomenkomplex. Breslau: Cohn Weigert. Translated by G Eggert. 1977. Wernicke's Works on Aphasia. The Hague: Mouton.

103

Okuma, Yazma Bozuklukları ve Anatomik Temelleri

Şükrü Torun

Giriş

Yazı yazma; dil sisteminde yer alan konuşma, sözcük dağarcığı, gramer ve anlam gibi birçok linguistik yapısal bileşeni, işaret ve sembol sistemlerine bağlı olarak temsil eden ortografik bir iletişim sistemidir. Okuma; çoklu vizüel, linguistik ve kognitif süreçlerin entegrasyonunu gerektiren karmaşık ve aşamalı olarak öğrenilen bir beceridir. Dilin yazılı temsillerini oluşturan semboller sisteminin kodlarını çözümlemeye ve anlam oluşturmaya yönelik nöral işlemlerin tümünü içerir. Yazının tarihi bir anlamda, üzerinde uzlaşılan grafik temsiller aracılığı ile dilin işaretlerle ifade bulmasının tarihidir. Dil ve konuşmanın geçirdiği evrimsel süreçleri kanıta dayalı olarak tarihlemenin imkansızlığına karşılık, dili/konuşmayı kalıcı nesneler üzerinde kayda geçirerek günümüze kadar gelebilen 'yazı yazma'nın tarihsel yolculuğunu izlemek nispeten daha kolay olmuştur.[1] Çeşitli görsel işaretlerin sadece nesneleri ya da durumları temsil etmekle sınırlı olduğu bir aşamadan başlayan bu yolculukta yazı, konuşulan dilin tüm soyut linguistik özelliklerini temsil etme özelliği kazanmıştır.

İnsan eliyle yaratılmış ilk yazı örnekleri, günümüzden 40.000 yıl öncesine, mağara resimlerine kadar uzanmaktadır. Gerçek yazıdan birçok yönüyle oldukça farklı olan ve piktogram (ideogram ya da semiyotik yazı) olarak adlandırılan resim-yazının sessel karşılığı yoktur. Başka bir deyişle piktogramlar konuşulan dile ilişkin önceden sahip olunan bir bilgi gerektirmeyen ve doğrudan çevresel dünyaya ilişkin olan kavramsal betimlemelerdir. Resim yazılar daha sonra dilsel bir kimlik içermeye başlayarak fonolojik temelli hece-yazıya (logogram) dönüşmüş ve buradan da hece karşılığı harfler (syllabic graphem) ve doğrudan konuşma seslerini temsil etme özelliği olan gerçek alfabe (phonemic graphem) temelli-yazı ortaya çıkmıştır.[2] Yazı yazma da okuma gibi, sözel mesajın içerdiği seslerin sembollerde karşılık bulmasını -ya da seslerin işaretlerle eşlenmesini- gerektiren ve kendiliğinden değil, ancak öğrenilerek ve aracılı olarak kazanılabilen bir davranıştır. Sonradan kazanılan bir beceri olarak yazı yazma davranışlarının, dönemsel ve kültürel özelliklerden etkilenmesi doğaldır. Bu bağlamda, insanlığın yaşam biçimlerinde oluşan değişikliklerin günümüzde geldiği noktada, yazı yazmak için 'kalem kullanarak elle yazma' yöntemi yerine tıklayarak vaya dokunarak gerçekleştirilen 'elektronik bir yaz-

ma yöntemi'nin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Tüm aşamaları kapsayan bir tanımlamayla yazı yazma; görsel, linguistik, motor, kinestezik ve spasyal becerilere ilişkin birçok kognitif faktörün rol aldığı kompleks bir serebral işlevdir.[3,4]

Yazı yazma, bozuklukları ve anatomik temelleri

Günümüz dünya nüfusunun önemli bir bölümünün halen okur-yazar olmadığı düşünüldüğünde yazı yazmanın, kodlanmış bir nörobiyolojik alt yapıya sahip olmadığı ve evrensel insan genomunda karşılığı olan spesifik bir genetik temelinin bulunmadığı söylenebilir. Bu durumda, yazmanın nöroanatomisinden konuşulurken, fonksiyona özgü spesifik bir nöroanatomik temelden değil, yazma işlemlerini gerçekleştirmeye katılan bir serebral potansiyelden söz edilmiş olmaktadır. Böyle bakıldığında yazı yazma fonksiyonu; primer olarak biyolojik temelli bir kognitif yeti olmaktan çok, kültürel evrimin bir ögesi olarak da düşünülebilir.

Tarihsel olarak harflerin 'grafiksel motor görüntüleri'ni içeren bir serebral merkezin varlığına ilişkin hipotez, ilk olarak 1881'de Sigmund Exner (1846-1926) tarafından formüle edilmiştir. Exner'in lezyon-defisit korelasyonundan yola çıkarak tanımladığı 'yazma merkezi' premotor kortekste middle frontal ve presentral girus kavşağına yakın bir bölgedir. Bu bölge sıklıkla "Exner bölgesi" olarak adlandırılır[5]. Exner alanının yazma ilişkili el motor programlamasında görev aldığı günümüzde de kabul edilmektedir. Lezyon çalışmaları, Exner bölgesi hasarında yazılı grafem üretiminin bozulduğunu, ancak ortografik gösterimin korunduğunu göstermektedir.

Yazı yazma fonksiyonunun nöral işlemleri çok katmanlı, multimodal, iç içe girmiş çeşitli nöral şebekelerin yer aldığı 'santral= linguistik' ve 'periferik=motor' işlemler olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilir. Santral işlemler linguistik boyutta harf-ses eşlemesi (harfleme-heceleme-spelling), periferik işlemler ise harf biçimi ve yazma hareketlerine ilişkin motor programların seçimi ve aktivasyonu ile ilgilidir. Yeni metaanalizlere göre, Exner bölgesi yazı yazma fonksiyonunun periferik motor yönüyle ilgiliyken, çok daha medial-dorsal yerleşimli olarak Exner boyunca uzanan middle frontal girusun yazma fonksiyonunun santral linguistik yönüyle ilgili olduğu düşünülmekte, Broca alanı ile premotor korteks arasında stratejik bir konumda yer alan sol middle frontal girusun ise linguistik temsillerin motor yazma programına çevriminde rol oynadığı öngörülmektedir.[6,7]

Bilindiği gibi; dilin fonolojik, sentaktik, semantik, morfolojik ve pragmatik bileşenlerini oluşturmaya ya da çözümlemeye yönelik çok boyutlu ve çok sayıdaki işlemler, birbirine fonksiyona-özel dinamik bağlantılarla bağlı olan birçok beyin alanının katılımı ile gerçekleşmektedir.[8] Dilin fonksiyonel anatomik organizasyonuna ilişkin yeni modellere göre dil, her iki hemisferde anterior/ventral ve posterior/dorsal beyin alanları arasında yürütülen nöral işlem akışlarını içeren çok bileşenli, paralel ve iki yönlü işleyen çevrimlerle birbirine bağlanmış ve içinde daha küçük modüler organizasyonlar barındıran büyük ölçekli ağlarda işlenmektedir.[9] Bu çerçevde, yazı yazma fonksiyonu da diğer birçok işlev için öngörülen bir organizasyonla, ventral ve dorsal paralel işlem ağlarında karşılıklı ileri-geri bildirimler ve entegrasyonlar sayesinde ortaya konulur. İşlevsel görüntüleme ve lezyon çalışmaları da yazı yazmanın santral boyutunun diğer dil işlevleri ile aynı nöral kaynakları paylaştığını göstermektedir.[10,11,12] Buna göre örneğin, işitileni yazma (diktasyon) biçiminde yürütülen bir yazma eyleminin ilk aşaması, konuşmanın algılanması ve anlaşılmasıyla ilgilidir. Bu işlem her iki superior temporal girusta gerçekleştirilmektedir. Dikte edilen mesajı çözümleme görevi, subleksikal (sözcük öncesi) işlemlerden başlayarak anlamla eşleme (semantik) ve söz-dizimi (sentaktik) ile ilgili işlemleri gerektirir. Bu işlemler, klasik Wernicke alanını da içeren sol superior temporal girustaki ventral yolaklarda yürütülür. Yazma fonksiyonunun santral linguistik süreçleri ise posterior temporal bölgeden frontal premotor bölgeye uzanan ve ilgili alanları arkuat ve superior longitudinal fasiküller aracılığı bağlayan dorsal yolaklarda gerçekleştirilen işitsel-motor entegrasyonlar ile tamamlanır. Yazmanın periferik-motor aşamalarına kaynaklık eden grafem-motor çevrimlere ilişkin işlevsel nöranatomi tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak bazı çalışmalar, el yazısı ve tuşlayarak yazmada (typewriting) sol superior parietal lobül, sol supramarginal girus ve sol premotor korteksin rolünden söz etmektedir.[13,14]

Yazma bozuklukları (Agrafiler)

Agrafi, daha önce normal olan yazma becerilerinin beyin hasarı sonrasında bozulması olarak tanımlanabilir. Yazma; linguistik işlemler, görsel algı, grafemik semboller için görsel-mekansal yönelim, motor planlama ve yazının motor kontrolü gibi çeşitli unsurları içerdiğinden bunlarla ilgili nöral işlemlerden herhangi birinin uygun şekilde yapılamaması agrafiye neden olabilir. Agrafiler kendi başına veya afazi, aleksi, agnozi ve apraksi ile ilişkili olarak ortaya çıkabildiği gibi, yazma eyleminin periferik motor elemanlarının tutulumdan da kaynaklanabilir. Özellikle az gelişmiş toplumlarda agrafi, yazma becerilerinin hiçbir zaman kazanılmadığı 'okur-yazar olmama' durumundan ayırt edilmelidir.[15]

Agrafiler genel olarak edinilmiş dil bozuklukları/afaziler ile birlikte ortaya çıkar. Temelde 'linguistik agrafi' veya 'afazik agrafi' olarak adlandırılan bu grup, altta yatan kognitif defisiti veya eşlik eden bozukluğu da kapsayan bir tanımlama ile; afazik agrafi, tutuk afazili agrafi, akıcı afazili agrafi, apraksik agrafi, spasyal agrafi, aleksili agrafi, derin agrafi, bağlantısal agrafi şeklinde de sınıflandırılabilir. Agrafileri sınıflandırmanın başka bir yolu da yazı yazmanın içerdiği santral ve periferik aşamaları spesifik olarak analiz etmeye dayanır. Bu yaklaşımda öncelikle santral dil işlemlerindeki bozukluktan kaynaklanan 'santral agrafi' ile yazı yazmanın motor yönü ile ilgili bozukluklarından kaynaklanan 'periferik agrafi' ayrımı yapılır. Santral agrafilerde sözcüğün yazılı/grafemik bir versiyonu oluşturulmadan önceki aşamalarda yer alan leksikal (sözcük seçimi), semantik (anlamsal/kavramsal) ve fonolojik (sesbilgisel) süreçler etkilenmiştir. Yazı yazmanın periferik kısmı ise uygun harf/grafem diziliminin ve buna uygun olarak yazılacak motor çıktının seçimini içerir.[16]

Tercih edilebilecek pratik bir yaklaşımla agrafiler, afazik ve afazik-olmayan agrafiler olarak da gruplanabilir. Afazide yazma genellikle belirgin olarak bozulan dil modalitelerin birisi olduğundan klinik pratikte yazma muayenesi ihmal edilmemelidir. Afazili hastalarda yazılı dil genellikle konuşulan dildeki bozulmaları yansıtır. Örneğin, Broca afazilerinde sentaktik bozukluklar içeren bir içerikle, kısa, tutuk ve beceriksiz bir kaligrafi yanında agramatizm ve bozuk hecelerin varlığı dikkat çeker. Bu olgularda lezyon genellikle Broca alanı/alt alanları (pars opercularis, pars triangularis ve pars orbitalis) boyunca korteks ve bazal ganglia arasında ve baskın tarafla ilgili primer motor korteksi de etkileyen bir yerleşimde görülür. Akıcı afazililer, genellikle yazılı dilde de akıcı hatalar üretir. Bu olgularda yazı, sözcüklerde yer değiştirmelerle karakterize olan verbal paragrafilerle komplikedir. Harfler biçimsel olarak normal görünse de anlamlı sözcükler seyrek, araya giren neolojistik üretimler sıktır.[17]

Afazi ile birlikte ya da izole olarak ortaya çıkan apraksik agrafiler genellikle dominant parietal lob ve suplamentar motor alan lezyonlarında aleksi ve ideomotor apraksi ile birlikte görülür. Temel problem, grafemleri ve sözcükleri şekillendirmek için gerekli olan motor hareketlerin programlanmasındaki bozukluklarla ilgilidir. Derin agrafilerde hastalar somut, görünür anlamları olan sözcükleri daha kolay yazabilirken, soyut anlamlı ve kavramsal sözcüklerde zorlanırlar. Örneğin "koltuk" yerine "sandalye" yazmak gibi anlamsal açıdan ilintili sözcüklerin birbirinin yerine kullanımını şeklinde hatalar derin agrafilerde sık görülür. Lezyonlar genellikle yaygın sol hemisfer tutulumunda supramarjinal girus veya insula dahil olmak üzere sol parietal bölgeye haritalanmaktadır. Angular girus ise genellikle korunmuştur. Semptomların lateralizasyon gösterebildiği dejeneratif süreçlerden biri olan kortikobazal dejenerasyon gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda da genellikle ideomotor apraksi ile birlikte olan asimetrik bir apraksik agrafi görülebilir.[18]

Afazik-olmayan vizyospasyal agrafiler, genellikle non-dominant hemisfer lezyonlarında oluşan görsel-uzamsal algı sorunlarına eşlik eden grafiksel ifade bozukluklarından kaynaklanır. Sözcükler arası aralıklar, harflerin ve sözcüklerin satırlara dizilişi, yazının kâğıt üzerindeki genel yerleşimi bozuktur. Lezyon lokalzasyonunu öngörmek her zaman kolay olmasa da vizyospasyal agrafiler sağ ya da sol peri-rolandik bölge lezyonlarında daha sık görülür. Non-afazik motor agrafiler ise çoğunlukla kortikospinal traktus, serebellum, bazal ganglia, periferik sinirler ya da kasları tutan çeşitli nörolojik tabloların ek bulgusu olarak kaydedilir. Motor agrafiler, temel patolojik sürecin akut veya kronik olmasına ve etkilenen komponentin bozduğu fonksiyonlara bağlı olarak paretik, ekstrapiramidal, hipo/hiperkinetik özelliklere sahip değişik klinik görünümlerle ortaya çıkabilirler.

Çağımızdaki hızlı teknolojik gelişmelere paralel olarak yazı yazma eylemi de önemli değişikliklere uğramakta, elle kalem tutarak yazma şeklinde gerçekleştirilen klasik yazılı üretim eylemi, klavyenin tuşlarına basarak ya da ekrana dokunarak gerçekleştirilen yeni bir yazma formuna dönüşmektedir. Bu yeni yazma biçiminin içerdiği işlemsel süreçler, klasik elle yazmada olduğundan farklı motor, kognitif ve spasyal işlemler de gerektirir. Bazı fMRI çalışmaları, teknolojik yazma sırasında inferior frontal girus, inferior parietal lobül, intraparietal sulkus, fusiform girus ve exner alanı çevresindeki sol hemisfer şebekelerine ek olarak vizüel sözcük tanıma alanı komşuluğundaki oksipitotemporal korteksin de nöral işlemlere aktif olarak katıldığını göstermektedir. Diğer taraftan; el yazısının korunduğu, yalnızca tuşlayarak yazmanın bozuk olduğu, 'dystypia' olarak adlandırılan ilginç olgular da bildirilmektedir.[20] Davranış nörolojisinin yeni uğraş alanlarından birisi olmaya aday görünen bu yeni agrafi tablosunun Türkçe karşılığı olarak "Tuşlama Agrafisi" terimi önerilmektedir.[21]

Okuma, bozuklukları ve anatomik temelleri

Yazılı dilin okunması ve anlaşılmasında yer alan mekanizmaları açıklayan teorilerin hemen tümünde okuma, doğası gereğince yazılı formun algılanmasını gerktirdiğinden, oksipital ve oksipito-temporal görsel alanların aktivasyonu ile başlar. Ayrıca, her birinin sessel karşılığı bulunan harflerin (grafemlerin) tanınması, tanımalanan grafemlerin lingusitik boyutta fonolojik ve semantik entegrasyonlarla anlamlandırılması şarttır.

Normal okuma işlemlerinde öncelikli olarak sol hemisferde frontal, temporoparietal ve oksipitoparietal alanları içeren nöral sistemlerin yer aldığı görülmektedir.[22] Bunlardan sol inferior frontal bölgeyi kapsayan anterior sistem, fonolojik çıktıyı oluşturmada fonksiyoneldir. Superior temporal girusun posterior bölümü, angular girus ve supramarginal girusu içeren dorsal parietotemporal system, kural-tabanlı ortografik-fonolojik işlemler ve semantik analizler gerçekleştirilirken devreye girer. Orta temporal girus ve orta oksipital girus bölümlerini içeren ventral oksipito-temporal sistem ise 'tek sözcük tanımlama=Single word identification'dan sorumludur.[23,24] Ortografik sistemin kullanılması medial oksipital korteks, fusiform girus, inferior parietal korteks, serebellum, inferior frontal girus ve superior temporal girusu aktive eder. Fonolojik işlemler için bu alanlara işitsel korteks ve insula da eklenir.

Başlangıçta, okuma becerisi gelişiminin ilk yıllarında her iki hemisferde görülen aktivasyon örüntüsü, okuma becerisi geliştikçe sola lateralize olur ve sağ hemisferdeki alanların aktivasyonu giderek azalır.[25] Yazılı dille ilgili serebral işlemlerin anlaşılmasını kolaylaştıran ikili yol modeli (Dual Route Model), okuma ve yazma için kullanılan nöral bilgi işlem sisteminin bilişsel mimarisi hakkında öne sürülen bilimsel hipotezlerden oluşur.[26,27] Bu modele göre, okuma işlemleri birbiriyle etkileşim içinde yürütülen iki ayrı prosedürle gerçekleştirilir. Görsel olarak sunulan yazılı materyal, birbirine paralel ve karşılıklı ileri-geri bildirimler içeren bu iki işlem yolunda anlamlandırılıp okunur. Leksikal-direkt yol, akıcı okuma becerisi ediniş bireylerin kullandığı okuma yoludur. Burada, 'hızlı isimlendirme/otomatik isimlendirme/hızlı sözcük tanıma (rapid naming/automatic naming/rapid word recognizing)' olarak adlandırılan mekanizma ile sözcük bütünsel olarak tanınır ve anlamlandırılır. Leksikal yolun anatomik elemanları sol middle oksipital girus, sol superior middle ve inferior temporal gyrus, sol insula (posterior ve inferior bölümler) ve inferior oksipito-frontal fasikül olarak sıralanmaktadır. Subleksikal-indirekt yolda ise sözcük, önce sözcük-altı birimlerine/grafemlerine ayrılır. Sonra bu grafemler temsil ettikleri fonemler ile eşleştirilerek fonolojik-semantik entegrasyonlara ulaşılır. Subleksikal yolda yürütülen fonolojik işlemler de leksikal yolda olduğu gibi, spesifik tek bir bölgede değil birçok beyin alanı ve bağlantılarının oluşturduğu şebekelerde gerçekleşir. Bu işlemlere inferior frontal lob, middle temporal girusun anterior yarısı, superior temporal girusun posterior kısmı ve inferior parietal lobule ek olarak sol insula (posterior and superior bölümler), sol inferior frontal girus (pars opercularis) ve sol Rolandic operculum da katılmaktadır.[28]

Fonolojik becerilerin gelişimsel süreçte şekillenecek okuma becerisini yordama gücü dilden dile değişebilmektedir. Örneğin uyaklama (rhyming) İngilizcede okumayı öğrenme becerisini daha güçlü yordayabilirken, Almanca ya da Flemenkçede hızlı sözcük adlandırma becerisi daha güçlü bir öngördürücüdür.[29,30,31] Özellikle İtalyanca, Almanca, Türkçe gibi transparan ortografiye sahip dillerde ise

okul öncesi erken dönemde okuma güçlüğünü fonolojik defisitler yerine non-fonolojik bozukluklar, örneğin sintaks yetersizlikleri yordayabilmektedir[32]. Bu nedenle, gelişimsel okuma bozukluklarında normal ve yetersiz linguistik işlemleri ayırt edebilmek için bireysel temelli değerlendirmeler önerilmektedir.[33] Yetişkinlik döneminde ortaya çıkan okuma bozukluklarında da benzer bir yaklaşım geçerli olmalıdır. Dil işlemleri gibi, okuma işlemlerinin beyindeki anatomik zemini de her iki hemisfere dağılmış yaygın fonksiyonel networklerde şekillendiğinden, edinilmiş okuma bozukluklarına neden olan lezyonlar yaygın ve geniş bir ağda yürütülen bilgi akışını farklı biçimlerde etkileyerek farklı özellikler gösteren çeşitli okuma bozukluklarına yol açabilmektedir.[34,35]

Okuma bozuklukları (Aleksiler)

Aleksi, beyin hasarının neden olduğu 'edinilmiş' bir okuma bozukluğunu ifade eder. Gelişimsel Disleksi ise, uygun zeka ve çevre koşullarına rağmen özgül öğrenme bozukluğunun komponentlerinden birisi olarak ortaya çıkan nörogelişimsel bir bozukluktur. Gelişimsel Disleksili bireyler, normal entellektüel kapasitelerine rağmen, okuma becerisi edinmede ve akıcı okumada başlangıçtan itibaren yaşamları boyunca akranlarından geridedir. Günümüzde her ne kadar 'Aleksi' yerine, 'Edinilmiş Disleksi' terimi kullanma eğilimi artmakta ise de karışıklığa yol açmamak için bu bölümde, edinilmiş okuma bozukluğu kavramı 'Aleksi' terimi ile karşılanacaktır.

Klasik klinik görünümleriyle aleksiler pratik olarak, agrafili-agrafisiz ve afazi ile ilişkili aleksi olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir. Agrafili Aleksi sol-hemisfer parietal hasarından; agrafisiz aleksi ise korpus kallozumun spleniumu ile birlikte oksipital hasardan kaynaklanır. Afazi ile ilişkili olarak ortaya çıkan aleksiler afaziye neden olan lezyonun etkilediği yolakların linguistik işlemlerle ilişkisine ve afazi tipine uygun özellikler göstermeye eğilimlidir. Agrafili Pür Aleksi; santral aleksi, parietal-temporal aleksi, angülar aleksi, santral aleksi, semantik aleksi gibi çeşitli isimlerle de anılır. 1891'de Fransız hekim Dejerine tarafından tanımlanan bu sendromda, diğer dil modalitelerinde önemli bir disfonksiyon olmaksızın okuma ve yazma, genellikle aynı şiddette bozulmuştur.[15] Agrafili aleksiye yol açan lezyonlar genellikle dominant hemisferde hem korteksi hem de beyaz cevheri etkileyerek inferior parietal lobta angular girusu tutar. Hastalar, içinden okurken de yüksek sesle okurken de yazılı materyalleri anlamada güçlük çekerler. Harflerin ve sözcüklerin okunması bozuktur. Bu zorluk sayıların ve müzik notalarının anlaşılmasında da kendini gösterebilir. Harf tanımlama ile ilgili sorun görsel modalite ile sınırlı değildir; Hastalar ayrıca yüksek sesle hecelenen kelimeleri tanımada da sorun yaşar. Parietal-temporal alexia sıklıkla akıcı parafazik afazi ile ilişkilidir.[36]

Dejerine, 1892'de farklı bir okuma bozukluğu sendromu olarak, agrafisiz pür aleksi diye adlandırılan ikinci bir tablo da tanımlamıştır. Bu sendromun eş anlamlıları, oksipital alexia, saf alexia, posterior alexia, pür kelime körlüğü ve harf-harf okuma aleksisi (Letter-by-letter alexia) şeklinde sıralanabilir. Agrafisiz alekside, hastaların neredeyse hiçbirinde belirgin bir afazi yoktur. Spontan ve diktasyonla yazma fonksiyonları korunmuştur. Agrafisiz Aleksi kolayca tanınır, çünkü, göreceli olarak korunmuş yazma becerilerine zıt bir okuma bozukluğuyla karakterizedir. Başka bir deyişle, bu sendromun en ayırt edici özelliği, hastaların rahatça yazdıkları kelimeleri okumalarında görülen paradoksal güçlüktür.[37] Harf ve kelime tanıma ile ilgili güçlükler görsel modaliteye özgü olduğundan, hastalar yüksek sesle heceleyebilir ve kendilerine sesli olarak hecelenen kelimeleri tanıyabilir. Harf adlandırma başlangıçta yavaş ve yetersiz olmasına rağmen, pratik yaparak geliştirilebilir.

Afazi Eşlikli Aleksi-Frontal Aleksi, tipik olarak non-fluent afazi ile birliktedir. Frontal aleksili hastalarda, okuduğunu anlama bozukluğu da görülebilir. Bu bozukluk edatlar ve zamirler gibi fonksiyonel sözcüklerde daha belirgindir. Bazı kelimeleri ayırt etme yeteneklerinin korunmuş olmasına rağmen, hastalar kelimenin içerdiği harfleri tek tek okuyamazlar. Sözcüklerin yüksek sesle hecelenmesi ve yüksek sesle hecelenen kelimelerin anlaşılması da zayıftır. Okuma bozukluğuna genellikle şiddetli agrafiler de eşlik eder. Frontal alekside görülen agrafi, kötü biçimlendirilmiş harfler, yazarken harf ihmalleri ve linguistik olarak yanlış kurgulanmış cümleler ile karakterizedir. Esasında, hemen tüm afazi tabloları aleksi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, yaygın kullanımda afazik aleksi terimi, Global afazi veya Broca afazisi ile birlikte görülen okuma bozukluğunu ifade eder.

Afazi eşlikli ilginç okuma bozuklukları da vardır. Örneğin, 'derin aleksi' olarak tanımlanan sendrom, yazılı metinle semantik olarak ilişkili paraleksiaların oluştuğu ciddi okuma bozuklukları olan bazı afazilerde gelişir. Hasta 'otomobil' sözcüğünü "araba" veya 'çocuk' sözcüğünü 'bebek' olarak okuyabilir. Bu tür paraleksik okumalara, ikonik tanıma temelinde sağ hemisferin aracılık ettiği düşünülmektedir. Diğer bir ilginç aleksi tablosu, tek taraflı ihmal (neglect) oluşturan hemisferik lezyonlarla birlikte ortaya çıkabilir. Sendrom genellikle sağ hemisferik lezyonları olan hastalarda hemispatiyal dikkat bozukluğu ile birlikte görülür ve hemileksia olarak adlandırılır. Sözcüklerin sol yarısı yadsınarak 'kuzeybatı' sözcüğünün 'batı' ya da 'basketbol' sözcüğünün "bol" olarak okunabildiği ender örneklere rastlanabilir. Literatürde, sözcüklerin görme alanının sol tarafındaki kısmına yanlış fonemik eklemeler yaparak okuyan (Kalabalık-Alabalık, Gül-Tül, Toparlak-Yuvarlak veya Piyaz-Beyaz gibi) ilginç olgular da bildirilmiştir.[38]

Yukarıda özetlenen geleneksel nöro-anatomik temelli sınıflamalar aleksilerin daha iyi anlaşılmasını sağlamış olsa da, hastalarda görülen klinik değişkenlik derecesini tam olarak açıklayamamakta ve alt tiplerin ayırt edilmesini sağlayamamaktadır. Dolayısıyla, okuma bozukluklarına yönelik ilgi, günümüz araştırmalarında daha çok altta yatan nörolinguistik ve bilişsel mekanizmalara ve bu mekanizmalarla ilgili bağlantısal anatomik ilişkilere yönelmiştir. Bu yaklaşımda, normal okuma performansının ayrıntılarını açıklamak ve bozulan normal okuma sisteminin bileşenlerini tanımlamak için, daha önce açıkladığımız bağlantısal ikili yol (dual route) modeli oldukça kullanışlı görünmektedir. İkili yol modelinin teorik çerçevesi, normal okuma performansı hakkında niceliksel öngörülerde bulunmayı sağladığı gibi, nörolojik hasarlanmalarda etkilenen okuma modüllerinin ve ilgili yolakların belirlenmesine de olanak tanır.[27,39] Yine de, klinik ve cerrahi uygulamalarda lezyon-defisit korelasyonları yapılırken; aynı beyin hasarının okuma şebekelerinde yer alan kortikal alanları ve bunların arasındaki nöral bağlantıları çeşitli biçimlerde etkileyebileceği; lezyonlarının etki alanı bakımından, çoğu zaman göründüğünden daha geniş olabileceği; bazı beyin bölgelerinin, özellikle premotor korteks, suplamentar motor alan, sol insulanın anterior parçası boyunca uzanan sol inferior frontal korteks ve sol prefrontal korteksin ikili yolda yürütülen nöral işlemlerin her ikisinde de görev aldığı[40] ve okuma ağını oluşturan nöral bağlantıların bireysel gelişimsel farklılıklar taşıyabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gelb I. A Study of Writing (2nd ed.), Chicago: University of Chicago Press; 1963.
2. Olson DR. How Writing Represents speech? Language and Communication 1993; 13(1): 1-17.
3. Berninger VW, Graham S. (1998). Language by hand: a synthesis of a decade of research on handwriting. Handwrit Rev, 12: 11-25.
4. Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. Brain and Cognition 2008; 68: 92-9.
5. Roux FE, Draper L, Köpke B, Demonet JF. Who actually read Exner? Returning to the source of the frontal "writing centre" hypothesis. Cortex 2010; 46(9):1204-10.
6. Planton S, Jucla M, Roux FE, Demonet JF. The "handwriting brain": a meta-analysis of neuroimaging studies of motor versus orthographic processes. Cortex 2013; 49(10):2772-87.
7. Purcell JJ, Turkeltaub PE, Eden GF, Rapp B. Examining the central and peripheral processes of written word production through meta-analysis. Front Psychol 2011; 2:239.
8. Torun Ş. Beyin ve Dil: İşlevsel Nöroanatomi. İstanbul: İzlenim Sanat Yayınevi; 2015. p 69-70.
9. Rijntjes M, Weiller C, Bormann T, Musso M. The dual loop model: its relation to language and other modalities. Front Evol Neurosci 2012; 4: 9.
10. Roux FE, Durand JB, Rehault E, Planton S, Draper L, Demonet JF. The neural basis for writing from dictation in the temporoparietal cortex. Cortex 2014; 50:64-75.
11. Scott SK, Wise RJS. The functional neuroanatomy of prelexical processing in speech perception. Cognition 2004; 92: 13-45.

12. DeWitt I, Rauschecker JP. Phoneme and word recognition in the auditory ventral stream. PNAS 2012; E505-E514.
13. Sakurai Y, Onuma Y, Nakazawa G, Ugawa Y, Momose T, Tsuji S, Mannen T. Parietal dysgraphia: characterization of abnormal writing stroke sequences, character formation and character recall. Behav Neurol 2007; 18(2): 99-114.
14. Higashiyama Y, Takeda K, Someya Y, Kuroiwa Y, Tanaka F. The neural basis for writing from dictation in the temporoparietal cortex. PLoS ONE 10:e0134131 10.1371/journal.pone.0134131.
15. Cummings J, Mega MS. Disorders of speech and language. In: Cummings JL, Mega MS, eds. Neuropsychiatry and behavioral neuroscience. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 70-96.
16. Kirshner HS. Aphasia, alexia, agraphia, acalculia. In:Rizzo M, Eslinger PJ, eds. Principles and practice of behavioral neurology and neuropsychology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. P. 389-421.
17. Ardila A. Agraphia. Aphasia Handbook. Florida State University: Florida. 2014; p. 118-135.
18. Heilman KM, Coenen A, Kluger B. Progressive asymmetric apraxic agraphia. Cogn Behav Neurol 2008; 21(1):14-7.
19. Purcell JJ, Napoliello EM, Eden GF. A Combined fMRI Study of Typed Spelling and Reading Jeremy. J Neuroimage 2011; 55(2): 750-762.
20. Otsuki M, Soma Y, Arihiro S, Watanabe Y, Moriwaki H, Naritomi H. Dystypia: Isolated typing impairment without aphasia, apraxia or visuospatial impairment. European Neurology 2002; 47: 136-140.
21. Torun Ş. Yazı Yazma ve Agrafiler. In: Tanrıdağ Oğuz Ed. Davranış Nörolojisi Beyin-Davranış İlişkilerinin Organizasyon Prensipleri, Sendromları ve Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 73-81.
22. Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR, et al. Neurobiological studies of reading and reading disability. Journal of Communication Disorders 2001; 34: 479-492.
23. Goswami U. Neuroscience and education: From research to practice? Nature Reviews Neuroscience 2006; 7: 406-411.
24. Krafnick AJ, Flowers DL, Napoliello EM, Eden GF. Gray matter volume changes following reading intervention in dyslexic children. NeuroImage 2011; 57(3): 733-741.
25. Eckert MA. Neuroanatomical markers for dyslexia: A review of dyslexia structural imaging studies. The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry 2004; 10: 362-371.
26. Houghton G, Zorzi M. Normal and impaired spelling in a connectionist dual-route architecture. Cogn Neuropsychol 2003; 20(2): 115-62.
27. Coltheart M, Rastle K, Perry C, Langdon R, Ziegler J. DRC: a dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. Psychol Rev 2001; 108(1): 204-256.
28. Ripamonti E, Aggujaro S, Molteni F, Zonca G, Frustaci M, Luzzatti C. The anatomical foundations of acquired reading disorders: a neuropsychological verification of the dual-route model of reading. Brain and language 2014; 134: 44-67.
29. Bradley, L., & Bryant, P. E. Categorizing sounds and learning to read-a causal connection. Nature 1982; 303: 419-421.
30. Wimmer, H., Landerl, K., & Schneider, W. The role of rhyme awareness in learning to read a regular orthography. British Journal of Developmental Psychology 1994; 12: 469-484.
31. de Jong PF, van der Leij A. Specific contributions of phonological abilities to early reading acquisition: Results from a Dutch latent variable longitudinal study. Journal of Educational Psychology, 1999; 91: 450-476.
32. Scarborough HS. Very early language deficits in dyslexic children. Child Development 1990; 61: 1728-1743.
33. Vellutino FR, Fletcher JM, Snowling MJ, Scanlon DM. Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades? Journal of Child Psychology and Psychiatry 2004; 45(1): 2-40.
34. Cattinelli I, Borghese NA, Gallucci M, Paulesu E. Reading the reading brain: a new meta-analysis of functional imaging data on reading. Journal of Neurolinguistics 2013; 26(1), 214-238.
35. Patterson K, Lambon Ralph MA. Selective disorders of reading? Curr Opin Neurobiol 1999; 9: 235-239.
36. Benson DF, Ardila A. Aphasia: A Clinical Perspective. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996.
37. Cherney RL. Aphasia, alexia, and oral reading. Top Stroke Rehabil. 2004; 11(1): 22-36.
38. Henderson VW, Alexander MP, Naser MA. Right thalamic injury, impaired visuospatial perception, and alexia. Neurology 1982; 32: 235-40.
39. Castles A, Bates TC, Coltheart M. John Marshall and the developmental Dyslexias. Aphasiology. 2006;20:871-892.
40. Price CJ. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. Neuroimage 2012; 62(2):816-47.

104

Sayı Sayma Bozukluklarının Anatomisi

Hülya Uluğut Erkoyun

"Gerçekten evrenin sırrını arıyorsanız, benim yaptığım gibi sayılara gelin. Sonsuzluk her şeyin cevabıdır. Sayı sonsuzdur." Cahit ARF

Kuzenimin 4 yaşındaki kızı bana sayıları bilip bilmediğimi sorduğunda; 10'a kadar sayamamış, günlerce beceriksizliğimle onu güldürmüştüm. Çocuk psikiyatristleri bu durumu egosentrik mekanizmalarla tatmin edici bir şekilde açıklayabilir ancak bu bölümün konusunu, 4 yaşındaki bir çocuğun beceriksizliğimizden neden mutlu olduğu değil; insanların nasıl sayabildiğinin yanıtını oluşturacaktır.

Sayılar; bankamatik şifremizden markette hangi kasaya geçmemiz gerektiğine karar verme aşamamıza, saatin kaç olduğunu söylemekten uygun ölçüyle yemek yapmamıza, trafik kurallarını anlamamızdan dans etmeyi öğrenmemize kadar uzanan geniş bir yelpazede günlük yaşamımızın önemli bir bölümünü kapsar. Verdiğimiz örnekler kültürel evrimimiz sonucu ortaya çıkan eylemler olması nedeni ile sayı saymanın edinsel bir yeti olduğu ve sadece insana özgü olduğu kanısına kapılabiliriz ancak yapılan çalışmalar, insan olmayan primatlarda da basit sayı anlama kapasiteleri olduğunu göstermiştir.[1,2] Hayvanlarda sayı sayma yetisi için yapılmış deneylerde ilk ikna edici çalışma olması nedeni ile Koehler'in kuşlarından bahsetmek gerekir. Alman Zoolog Koehler, kuşlarda visuospasyal ve temporal olmak üzere 2 rudimenter yeti olduğunu göstermiştir. Yaptığı deneylerde; üzerinde çeşitli sayılarda noktalar olan kutular hazırlamış ve güvercinleri aynı sayıda nokta olan kutulara konarlarsa yemek ile ödüllendirmiştir. Güvercinlerde bu sınırın 'beş' olduğunu görmüştür. Bir diğer deneyde 5 adet tahıl yemek konusunda eğitilmiş güvercinleri birisinde 3, diğerinde 20 adet tahıl bulunan yığınlara yönlendirmiş ve güvercinlerin 3 adet tahılı yedikten sonra diğer yığından 2 adet tahıl yediklerini görmüştür. Bu sınır güvercinlerde 5 iken, kargalar ve muhabbet kuşlarında 6, Afrika gri papağanları ve kuzgunlarda 7 olarak belirlenmiştir.[3-5] Evrimsel bir bakış açısıyla da; sayısal bilginin değerlendirilmesi bir hayvanın hayatta kalışını ve sağlığını korumasını sağlamaktadır. Bir dişi aslan sürü karşısında geliştirdiği saldırı taktiklerini, bir Rhesus maymunu besin depolamada geliştirdiği teknikleri sayısal değerlendirme yetisine borçludur.[4]

2016 yılında Hage ve arkadaşları insanlarda maymunlardan farklı olarak korteksten nükleus ambigusa uzanan bir yolak olduğunu; dolayısıyla istemli ses çıkarabildiğimizi, evrim basamaklarında şimdiye kadar spekülatif olarak ifade edilen sıçramayı ortaya koymuşlardır.[5] Günümüzde matematik ya

da aritmetikte gösterdiğimiz başarı kuşkusuz ki dil becerilerimizin gelişmesi, istemli verbalizasyonumuzun bir sonucudur. Bu durum kültürel evrimi de beraberinde getirmiştir. Ama bu demek değildir ki günümüz tüm Homo Sapiens'lerinde "Anglo-Sakson Kültürü" hakimiyeti vardır. Verbal sayı sayma dilden dile, kültürden kültüre değişmektedir. Örneğin Güney Amerika'da Pirahã kabilesinde sayılar 'bir-iki-ve daha çok' şeklinde sınırlıyken, bir başka Amazon dili olan Mundurukú dilinde 'beş' den fazla sayıyı ifade edecek sözcük bulunmamaktadır. Ancak bu insanlar daha fazla çokluğu algılayabilmektedirler. Dilsel bir sayı kavramı sadece isimlendirme, etiketleme, kimlik aktarma için gerekliyken sözsüz nicelikleme sistemi evrimsel gelişimimizde var olmuştur ve farklı bir mekanizmayla çalışır. Özetle verbal sayı sistemi kullanmayan erişkinler ve hayvanlar evrimsel olarak sayı sayma yetisine sahiptir ve bu mekanizma lisandan bağımsız çalışır.[4,6-8]

Bunun yanında henüz bir kaç aylık infantlarda da sayısal kognisyonun olduğu bilinmektedir.[1,9,10] Bir çalışmada çocukların doğumdan üç saat sonra bile çoklukları ayırt edebildikleri tespit edilmiştir. [11] Çokluk ayrımının yeni doğanlarda 1:3 (örneğin 4'e karşı 12) 6. ayda 1:2 (örneğin 4'e karşı 8) olduğu gözlenmiş ve bu durumun 9. ayda 2:3'e (örneğin 8'e karşı 12); 4 yaşına kadar 3:4'e; 20'li yaşlara kadar 7:8 gibi değerlere gelişim gösterdiği raporlanmıştır.[12-14] Beş aylık infantlarda yapılan bir çalışmada ise nesnelerle basit toplama ve çıkarma işlemleri yapılıp bebeklerin reaksiyon süresine bakılmış ve aritmetik yeti değerlendirilmeye çalışılmıştır. Örneğin 1+1 şeklinde 2 cismi topladıklarında doğru ve yanlış sonuçlar oluşturup (1+1 için 2 ya da 1+1 için 1 gibi) beklenmedik sonuç ortaya çıktığında bakma sürelerinin daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada insanlarda ontogenetik olarak preverbal dönemde basit aritmetiği kavrayacak bir kapasite olduğu öne sürülmüştür.[15] Durum o ki sayı sayma becerimiz istemli verbalizasyon yapmamızın sonucu oluşmuş bir yeti değil, biyolojik prekürsor sistemimizin geliştirdiği bir yeti gibi görünmektedir.

Sayı bilişsel yetisinin, yaklaşık sayma sistemi (approximate number system) ve tam sayma sistemi (exact number system) olmak üzere iki alt sistemden oluştuğu öne sürülmektedir.[16-18] Nesne takip sistemi (object tracking system) de tam sayma sisteminin bir komponenetidir.[19] Yaklaşık sayma sistemi dörtten büyük çoklukların sayılarını tahmin etmede veya iki çokluk karşılaştırıldığında hangisinin daha çok veya daha az olduğunu belirlemede kullanılır. Yaklaşık sayma becerisi değerlendirmek için Weber kesri kullanılabilir. Weber kesri birbirine sayıca yakın iki nesne topluluğunun birbirinden ayırt edebilme yetisini değerlendirebilmek için ortaya çıkmış bir orandır.[20,21] Bu yeti sayı duyarlılığı olarak isimlendirilmektedir. Yaşın ilerlemesi, alınan eğitim ve çevresel faktörler ile sayı duyarlılığının değiştiği belirlenmiştir.[14] Tam sayma sistemi ise dörtten küçük sayıdaki nesnelerin görüldüğünde anlık sayabilme, kaç adet olduklarını saymadan bilme olarak tanımlanır.[16-18]

Söz gelimi bir maroton koşusunda dört atlet düşünelim. Bu atletlerden nicelik (quantity, cardinal aspect) olarak bahsederken 'dört koşucu' olarak verbalize ederiz. Burada nesne izleme (object tracking) mekanizması devreye girer ve nonverbal olarak da bu koşucuları sayarız. Eğer 'dördüncü koşucu' dan bahsediyorsak; yani sıralama (rank, ordinal aspect) kullanıyorsak yine nesne izleme mekanizması kullanırız. Koşucuların üzerine yer alan etiketteki sayı; yani kaç numaralı koşucu (örneğin 417 numaralı koşucu) olduklarını anlamamızı sağlayan numaralar (nominal aspect) sadece kimlik belirtir ve burada sayma mekanizmaları kullanılmaz. Bu durum lisan ile ilişkilidir.[4]

Saymanın fonksiyonel nöroanatomisini anlamak için lokal beyin hasarı gelişmiş olgu serilerinden yararlanılabilir. Tarihsel olarak anatomik lokalizasyonun belirlenmesinde inme çalışmalarının katkısı büyüktür. Edinilmiş hesaplama bozukluğu "akalkuli" de parieto-oksipito-temporal bileşke ya da frontal lobun etkilendiği gösterilmiştir.[22] Ancak akalkuliyi de içeren Gerstmann sendromunun başka eşlikçileri de bulunmaktadır. Dominant hemisfer angular girus hasarında kişide parmak agnozisi, hesaplama bozukluğu, sağ sol ayrım bozukluğu ve yazma bozukluğu ortaya çıkar. Dolayısıyla hangi bölgenin sadece akalkuliden sorumlu olduğunu söylemek oldukça güçtür. Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ile hasar görmemiş beyinlerde değerlendirme yapmak mümkün hale gelmiştir. Rhesus maymunları üzerinde yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmasında; maymunlardan görsel farklı desenlerde aynı sayıdaki şekilleri eşleştirmeleri istenmiş bu

esnada beyinlerinde lateral prefrontal korteks, posterior parietal korteks ve anterior inferior temporal korteksin aktive olduğu gösterilmiştir.[23] Yine maymunlarda yapılan başka çalışmalarda saymaya özgü nöronların lateral prefrontal korteks ve posterior parietal korteksin özellikle intraparietal sulkus düzeyinde yer aldığı raporlanmıştır.[24,25] Eğer insanlarla maymunlar arasında anatomik benzerlik varsa sözel olmayan saymada aynı alanlar aktive olmalıdır. Nitekim Piazza ve arkadaşlarının yaptıkları fMRG çalışmasında saymaya özgü görev verildiğinde sağ ve sol intraparietal sulkusta aktivasyon saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda sayıların öncelikle intraparietal sulkusta algılandığı, görev gerektirirse lateral prefrontal korteksin devreye girdiği gösterilmiştir ve posterior parietal bölgeler ile lateral prefrontal bölgeler arasında fonksiyonel bir ağ olduğu vurgulanmıştır.[26] Ancak negatif sonuçları olan çalışmalar da bulunmaktadır.[27] Eger ve arkadaşları yaptıkları fMRG çalışmasında görsel ve işitsel uyaranlar vererek kişilerden harfleri, rakamları ve renkleri (“2” (görsel), “iki” (işitsel), B (görsel), “be” (işitsel) “ (görsel) “kırmızı” (işitsel)) saptamalarını istemişler ve hem işitsel hem de görsel sayı ile ilişkili en yüksek aktiviteyi intraparietal sulcus da göstermişlerdir.[28] Aynı çalışmada hedef gösterilmeden verilen işitsel ve görsel sayılar da karşılaştırılmış ve intraparietal sulkusta yine aktivite görülmüştür. Bu nedenle sayının algılanmasında intraparietal sulkusun otomatik (görev bağımsız), supramodal (işitsel ve görsel uyaran ile) ve sembolden bağımsız (rakam veya yazı formatında) bir şekilde ilgili olduğu vurgulanmıştır.

Hesaplama ise sayısal bilginin salt kodlanmasına ek olarak sözel, uzaysal ve dikkat fonksiyonları gibi bilişsel bileşenleri de gerektirir. Dehaene ve arkadaşları, üç parietal devreden bahsetmişlerdir. İntraparietal sulkusun horizontal segmenti sayının algılanmasından sorumluyken, sol angular girus alanı sol hemisfer perisilvian bölgeler ile bağlantı kurarak sayının verbalize edilmesini sağladığını; son olarak da bilateral superior parietal alanların diğer dikkat şebekeleri ile ağ oluşturduğunu göstermişlerdir. Basit hesaplama görevlerinden (toplama, çıkarma gibi) parietal, prefrontal ve premotor korteksleri içeren dağıtılmış bir ağın sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir.[21] Gelişim çalışmaları da, aritmetik yeteneklerdeki bozulmaların parietofrontal ağların ve özellikle de intraparietal sulkusun anormallikleriyle ilişkili olduğunu destekler niteliktedir. Diskalkulisi olan adolesanlarda yapılmış çalışmalarda sol intraparietal sulkusta gri maddede bozukluk olduğu gösterilmiştir.[29] Ayrıca frajil X, Turner sendromu ve velokardiofasial sendrom gibi genetik hastalıklarda da aritmetik bozukluğu olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda yapılan fMRG ve BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) çalışmalarında intraparietal sulkus ve parietofrontal ağlarda aktivite azlığı gösterilmiştir.[30-33]

Özetle sayı sayma, erişkin bir insana has bir yeti olmayıp hayvanlarda ve preverbal infantlarda da izlenmektedir. Sayı saymayı anatomik olarak lokalize edecek olursak, yapılan çalışmalar sayı algılamada intraparietal sulkusu işaret etmektedir. Hesaplama ise saymanın ötesinde dikkat, çalışma belleği ve verbal ağları da kapsayan daha kompleks bir fonksiyondur. Hesaplamanın nöroanatomik lokalizasyonu yapılmak istenirse de parietal, prefrontal ve premotor korteksler arasındaki ağların görevli olduğunu söylemek uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gallistel null, Gelman null. Non-verbal numerical cognition: from reals to integers. Trends Cogn Sci. 2000 Feb;4(2):59-65.
2. Boysen ST, Hallberg KI. Primate numerical competence: contributions toward understanding nonhuman cognition. Cogn Sci. 2000 Jan 1;24:423-43.
3. Hassenstein B. [Otto Koehler--his life and his work]. Z Tierpsychol. 1974 Dec;35(5):449-64.
4. Nieder A. Counting on neurons: the neurobiology of numerical competence. Nat Rev Neurosci. 2005 Mar;6(3):177-90.
5. Birds’ Judgments of Number and Quantity [Internet]. [cited 2017 Dec 24]. Available from: https://pigeon.psy.tufts.edu/avc/emmerton/default.htm
6. Cordes S, Gelman R, Gallistel CR, Whalen J. Variability signatures distinguish verbal from nonverbal counting for both large and small numbers. Psychon Bull Rev. 2001 Dec;8(4):698-707.

7. Barth H, Kanwisher N, Spelke E. The construction of large number representations in adults. Cognition. 2003 Jan;86(3):201-21.
8. Frank MC, Everett DL, Fedorenko E, Gibson E. Number as a cognitive technology: evidence from Pirahã language and cognition. Cognition. 2008 Sep;108(3):819-24.
9. Hyde DC, Spelke ES. Neural signatures of number processing in human infants: evidence for two core systems underlying numerical cognition. Dev Sci. 2011 Mar;14(2):360-71.
10. Wood JN, Spelke ES. Chronometric studies of numerical cognition in five-month-old infants. Cognition. 2005 Aug;97(1):23-39.
11. Izard V, Sann C, Spelke ES, Streri A. Newborn infants perceive abstract numbers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jun 23;106(25):10382-5.
12. Lipton JS, Spelke ES. Origins of number sense. Large-number discrimination in human infants. Psychol Sci. 2003 Sep;14(5):396-401.
13. Piazza M, Facoetti A, Trussardi AN, Berteletti I, Conte S, Lucangeli D, et al. Developmental trajectory of number acuity reveals a severe impairment in developmental dyscalculia. Cognition. 2010 Jul;116(1):33-41.
14. Halberda J, Feigenson L. Developmental change in the acuity of the "Number Sense": The Approximate Number System in 3-, 4-, 5-, and 6-year-olds and adults. Dev Psychol. 2008 Sep;44(5):1457-65.
15. Wynn K. Addition and subtraction by human infants. Nature. 1992 Aug 27;358(6389):749-50.
16. Carey S, Cognitive Foundations of Arithmetic: Evolution and Ontogenisis, Mind & Language. 2001 Feb 16(1):37-55.
17. Feigenson L, Dehaene S, Spelke E. Core systems of number. Trends Cogn Sci. 2004 Jul;8(7):307-14.
18. Izard V, Pica P, Spelke E, Dehaene S. [The mapping of numbers on space: evidence for an original logarithmic intuition]. Med Sci MS. 2008 Dec;24(12):1014-6.
19. Karagiannakis G, Baccaglini-Frank A, Papadatos Y. Mathematical learning difficulties subtypes classification. Front Hum Neurosci. 2014;8:57.
20. Holden JK, Francisco EM, Zhang Z, Baric C, Tommerdahl M. An Undergraduate Laboratory Exercise to Study Weber's Law. J Undergrad Neurosci Educ JUNE Publ FUN Fac Undergrad Neurosci. 2011;9(2):A71-74.
21. Dehaene S, Piazza M, Pinel P, Cohen L. Three parietal circuits for number processing. Cogn Neuropsychol. 2003 May 1;20(3):487-506.
22. Gerstmann J. Syndrome of finger agnosia disorientation for right and left agraphia and acalculia. Arch Neurol Psychiatry. 1940 Aug 1;44:398-408.
23. Nieder A, Miller EK. A parieto-frontal network for visual numerical information in the monkey. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 May 11;101(19):7457-62.
24. Nieder A, Miller EK. Coding of cognitive magnitude: compressed scaling of numerical information in the primate prefrontal cortex. Neuron. 2003 Jan 9;37(1):149-57.
25. Nieder A, Freedman DJ, Miller EK. Representation of the quantity of visual items in the primate prefrontal cortex. Science. 2002 Sep 6;297(5587):1708-11.
26. Piazza M, Izard V, Pinel P, Le Bihan D, Dehaene S. Tuning curves for approximate numerosity in the human intraparietal sulcus. Neuron. 2004 Oct 28;44(3):547-55.
27. Shuman M, Kanwisher N. Numerical magnitude in the human parietal lobe; tests of representational generality and domain specificity. Neuron. 2004 Oct 28;44(3):557-69.
28. Eger E, Sterzer P, Russ MO, Giraud A-L, Kleinschmidt A. A supramodal number representation in human intraparietal cortex. Neuron. 2003 Feb 20;37(4):719-25.
29. Isaacs EB, Edmonds CJ, Lucas A, Gadian DG. Calculation difficulties in children of very low birthweight: a neural correlate. Brain J Neurol. 2001 Sep;124(Pt 9):1701-7.
30. Molko N, Cachia A, Rivière D, Mangin JF, Bruandet M, Le Bihan D, et al. Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. Neuron. 2003 Nov 13;40(4):847-58.
31. Molko N, Cachia A, Riviere D, Mangin JF, Bruandet M, LeBihan D, et al. Brain Anatomy in Turner Syndrome: Evidence for Impaired Social and Spatial-Numerical Networks. Cereb Cortex. 2004 Aug 1;14(8):840-50.
32. Rivera SM, Menon V, White CD, Glaser B, Reiss AL. Functional brain activation during arithmetic processing in females with fragile X Syndrome is related to FMR1 protein expression. Hum Brain Mapp. 2002 Aug;16(4):206-18.
33. Eliez S, Blasey CM, Menon V, White CD, Schmitt JE, Reiss AL. Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (del22q11.2). Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2001 Feb;3(1):49-55.

105

Bedenselleşmiş Kognitif Nöromüzikoloji Bağlamında İşitme ve Zaman Algısı

Muzaffer Çorlu

Bedenselleşmiş müzik kognisyonu

Artık hemen her yerde müzikle kolaylıkla karşılaşılıyor. Sadece insanların keyifle dinlediği ya da duyduğu değil aynı zamanda sinemadan reklam sektörüne kadar geniş endüstri alanlarının da kullandığı bir araçtır müzik. Peki ama müziğin hangi akustik özellikleri güçlü duyguların tetiklenmesinde önemli rol oynamaktadır? Ne türden akustik bileşenler hangi duygu ve heyecanları etkilemektedir? Müzik, beden ve zihin ilişkisine, ayrımına ya da dualitesine ait kolektif bilgi birikimimizi etkileyecek hatta değiştirebilecek bir araç olabilir mi? Bu ve buna benzer soru(n)lar *bedenselleşmiş müzik kognisyonu* (embodied music cognition) olarak isimlendirilen ve kognitif nöromüzikoloji bağlamında ele alınan alanın temel motivasyonlarıdır.

Özellikle son yirmi yılda hem müziğin akustik özellikleri hem de insan beyninin incelenmesi açısından teknoloji alanındaki gelişmelerin de sayesinde bedenselleşmiş müzik kognisyonu paradigması daha da önem kazanmaya başladı (Leman, 2008). Müzik hava moleküleriyle hareket eden bu akustik şifreler olarak çıktığı kaynaktan insanın kulakları aracılığıyla beyne sinyal olarak iletildiğinde tekrar deşifre edilerek bir fikri veya bir duyguyu uyandırıyor (Kendall ve Carterette, 1990; Juslin, 2005). İşte bu *müzikal algılama* son yıllara dek bedenin önemini biraz da yadsıyarak *Kartezyen* bir bakış açısıyla daha çok müzik ve zihin üzerinde yoğunlaşıyordu (Fabian ve dig., 2014). Akustik bileşenleriyle bir düşüncenin, fikrin ve duygunun aktarılmasına yol açtığı düşünülürse, hava moleküleriyle taşınan müziğin *şifrelenmiş ifadeleri* de (musical expressiveness) taşıması zorunludur. Bedenselleşmiş müzik kognisyonu, müziğin tüm bu akustik bileşenlerini ve algılama prensiplerini (seslerin şifrelemesi ve beyinde deşifre edilmesi) veya süreçlerini anlamaya çalışırken, henüz son zamanlarda üzerinde çalışılan kognitif (bilişsel) kaynaklarla motor faaliyetlerin rollerini anlamaya odaklanır. Daha da yalın bir ifadeyle, bilişsel kaynaklarla (cognitive resources) motor yetenekler ya da kapasiteler (motor skills) birbirinden ayrılabilir mi? Örneğin, enstrüman çalan bir müzisyen çokça çalışarak eserin teknik kısımlarını "otomatik" hale getirerek, aynı eserin duygu ve düşünce içeren (musical expressiveness) bileşenleri için zihninde yer mi açmaktadır? Dolayısıyla müziği kabaca teknik ve yoruma dair (duygu

ve düşünceleri içeren) olmak üzere iki bileşene ayırdığımızda enstrümana çalışarak özelikle teknik bileşeni "otomatize" etmek ve yoruma dair bileşen için yer açmak önemli hale geliyor denebilir mi? (Leman 2016). Bir başka deyişle, *bilişsel yük* (cognitive load) azaltılmış mi oluyor? Bilişsel ve sensorimotor kaynakların kullanımında müziğin teknik ve yoruma dair bileşenleri ayrı ayrı mı kodlanıyor?

Damasio'nun dediği gibi (1994) "beyinde fiziksel (bedensel) olmayan bir zihin yok". İnsanın çevreyle iletişiminde neler olduğunu anlamak için sadece zihinsel işlevlere odaklanmak yanlış olabilir. Diğer bir ifadeyle, çevreyle bedensel (corporeal) etkileşim kognisyonun ayrılmaz bir parçasıdır. Bu noktadan hareketle, *bedenselleşmiş müzik kognisyonu paradigması*, hem ince motor faaliyetlerin hem de yüksek seviyeli bilişsel mekanizmaların (dikkat, hafıza, şematik algılama mekanizmaları) önemli olduğu müzik performansının zihinsel oldugu kadar bedensel olduğunu ileri sürer. Bu bağlamda *bedeni,* seslerin (müzik) ve zihnin (mind) arasındaki *aracı bir organizma* (mediator) olarak görür (Leman 2008). Beden, sadece sesleri algılayan ya da üreten bir organizma olmayıp aynı zamanda müzikal fikirlerin insanlar arasında etkileşime geçebilecek şekilde kodlanmasında da rol alır. Bedenselleşmiş müzik kognisyonu paradigmasına göre müziğin semantik formasyonu zihinsel olmaktan çok bedenseldir (corporeal). Müzik icrası sırasında müzisyen action-perception döngüsüyle ürettiği sesleri kontrol etmektedir. Bunlar arasında zamanlama, sıralama (sequencing) ve bedensel hareketin uzaysal/uzamsal organizasyonu en önemli motor fonksiyonlardır (Zatorre ve dig, 2007). İşte tam da bu noktada, icra edilen müziği teknik ve yoruma dair fikirler olarak bileşenlerine ayırdığımızda, yoruma dair olan tüm fikirler (expressiveness) anlık *geri besleme* gerektirdiğinden otomatize edilmesi zor olan bileşendir. Bir çok çalışma iyi bir müzikal ifade (yorum) için teknik bileşenin tam anlamıyla çalışılmasının yani otomatize edilmesi gerektiğini ortaya koyar (Palmer 1989).

Bilişsel yük ve müzik icrası

Yapılan bir çalışma ile (Schaffer 1981), usta piyanistlerin görece daha az tecrübeli piyanistlere nazaran daha zengin yorumlar yapabildiğini gösterilmiş, bunun sebebi olarak da yıllarca çalışmanın *bilişsel yükü* azalttığı (teknik çalışmalar ile motor bileşeni otomatize ettiğinden), kognitif (yoruma dair) bilesene harcanabilecek daha fazla zihinsel kaynak aktarabildiği ortaya konmuştur. Zihnin bilgiyi işlemedeki kapasitesinin sinirli oldugu düşünüldüğünde -ki Miller'in deneyi bunun sınırlarının beş ila dokuz ünite (chunk) bilgi olduğunu göstermiştir (1951)-, müzisyenin çalışarak eserin teknik kısımlarını otomatize etmesi, daha çok kısa süreli hafızayı kullanan (working memory) yoruma dair bileşen için kognitif kaynaklara yer ayırması anlamına geleceğinden bu bağlamda oldukça anlamlı olmaktadır.

Bilişsel yük teorisi (cognitive load theory) kısa süreli ya da çalışan hafızanın kısıtlı olduğu dolayısıyla öğrenilecek ya da islenecek bilginin buna göre şekillendirilmesi gerektiğini özellikle son elli yıldır çeşitli deneylerle ortaya koymuştur (Sweller 1988). Müzik icrasında bir eserin teknik bileşenlerinin otomatize edilmesi -*yapısal bir şemaya (shemata)*- dönüşmesi bu doğrultuda kısa süreli hafızaya yer açacak nitelikte bir bilişsel yük azalmasına yol açabilmektedir (Palmer 1989,; Schaffer 1981).

Zamanlama ve zaman algısı

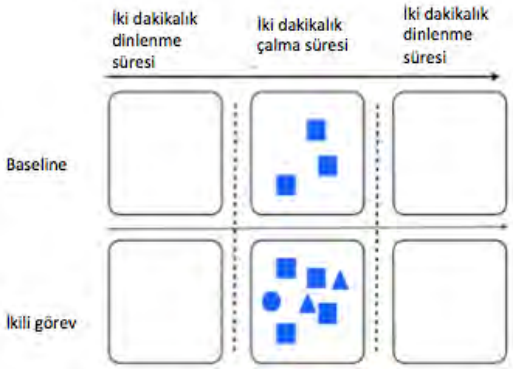
Bu veriler ışığında, müziğin topyekün bilişsel yükünü azaltmak için teknik unsurları çalışarak bu bileşeni otomatize etmek ve fikirleri içeren bileşeni için gerekli kısa süreli hafızayı (ya da çalışan hafızayı) boşa çıkarmak mümkün olabiliyor ise kontrollü deney ortamında bunu nasil test edebiliriz? İleri sürüldüğü gibi eğer yoruma dair bileşen anlık action-perception döngüsüne ihtiyaç duyuyor ve de dolayısıyla otomatize edilemiyor ise, teknik kısımları otomatize edilmiş bir eseri seslendiren müzisyen *ikili göreve* (dual task) tabi tutulursa neler gözlemlenebilir?

Örneğin, arpejli bir gitar parçası düşünelim. Gitaristin aktarmak istediği duygu/düşünce/niyet ne ise müziğin yoruma dair bileşeni olurken hızlı beceri (motor fonksiyon) gerektiren arpejli kısım ise teknik bileşendir. Teknik kısmın otomatize edilmesi bilişsel yükü azaltacağından müziğin yoruma dair bileşenleri için gereken kognitif kaynaklara yer bırakmaktadır (Leman 2008). Müzikal yorum (expressiveness) dediğimiz bileşenin bir çok akustik ve yapısal unsurundan en önemlisi ise *zamanlama*dır (timing). Bir fikrin ya da niyetin oluşturulması ve sonrasında bu duygunun karşı tarafa istenildiği şekilde

aktarılması, özellikle notalar arısındaki sürelerin farklılaştırılmaları ve süreler ile çeşitli parametrelerde oynanarak mümkün olabilmektedir (Juslin, 2002). Bu o kadar önemli bir noktadır ki Bruno Repp yaptığı deneylerle (1995,1997) göstermiştir ki zamanlama (veya notaların süreleriyle oynama) müzikal yorum için en önemli unsurdur. Bu nedenle de buna "müzikal zamanlama" (expressive timing) demektedir. Müzikal anlamda zamanlama ile oynamak -buna müzikteki suslar da dahildir- eserin yorumlanması için kaçınılmaz bir gereklilik ise, o halde, bir müzisyen, bilişsel yükü azaltmaya çalışırken, zaman algısını yönetebilmek için çalışan hafızasında yer açmaya çalışmaktadır diyebilir miyiz? Ayrıca bunu nasıl test edebiliriz? Buna dair deney ve gözlemler bize işitme ve zaman algısı ilişkisi içerisinde bedenselleşmiş müzik kognisyonu paradigması açısından neler öğretebilir?

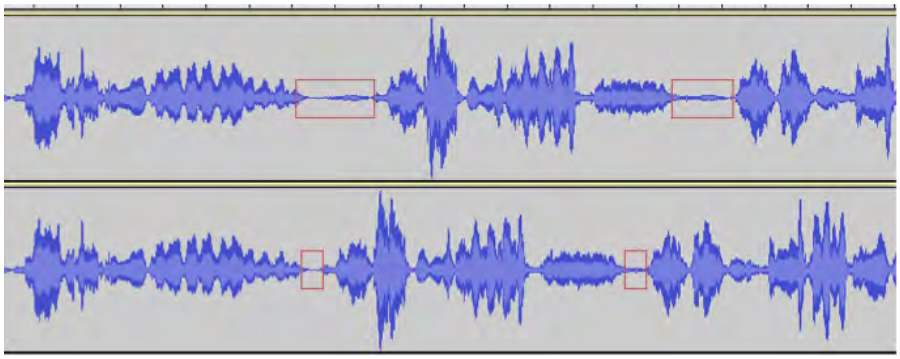
İkili görev ile bilişsel yükü ölçmek

İkili görev (dual task) ile kastedilen, müzisyenin aynı anda iki farklı görevi yapmasıdır. Müzik icrası zaten kendi başına çoklu görev sayılabilir. Aynı anda bir sürü teknik zorluklar ile uğraşırken müziği yorumlamak -hatta opera özellikle sanatçıları için- sahnede şefe dikkat ederken aryasını söyleyip dans etmesi gibi bir çok farklı görevi yerine getirmektedirler. Opera sanatçılarının bu çoklu görevler nedeniyle diğer müzisyenlerden farklı olarak özel bir sinir ağı geliştirdiği (neural network) böylece gelişmiş somatosensory prossesing kabiliyetine sahip oldugu gösterilmiştir (Kleber ve dig., 2010). Eğer müzisyenler bir yandan teknik öte yandan da yorumlamaya dair görevleri yerine getirmek için teknik kısmı otomatize ediyorlar ise (yorumlamaya dair olan bileşenin sürekli action-perception döngüsüne ihtiyaç duyduğu ve otomatize edilmesinin zor oldugu hesaba katılırsa) o zaman ikili görev ile yorума dair bileşenin bu ikinci görevden etkilenmesi beklenebilir. Diğer bir deyişle otomatize edilemeyen kişim ikinci (ya da ek) görevin bilişsel kaynakları işgal etmesi nedeniyle hasara uğrayacaktır. Müzikal yorumlama (duygu ve düşüncelerin akustik kodları) ağırlıklı olarak notaların aralarındaki zamanlamayla oynama (suslar dahil), parçanın temposunda düzenli olmayan değişiklikler yapma (rubato) gibi zamana dair manipülasyonları gerektirdiğinden, ikinci görev müzisyenin zaman algısı üzerinde anlamlı bir farka yol açmalıdır. Yapılan bir çalışmada (Çorlu ve dig., 2014) ikili göreve tabi tutulan müzisyenlerin öncelikli olarak müziğin yorumuna dair bileşeninde sorunlar çıkardığını göstermiştir. Enstrümanlarını çalarken aynı anda bilgisayar ekranında beliren geometrik şekilleri sayıp akılda tutması istenen müzisyenlerin ses kayıtları uzmanlar tarafından incelenmiş ve ikili görev esnasında müzisyenlerin yorumları daha düz yani yorumdan uzak bulunmuştur **(Şekil 1)**. Müzisyenlerin her iki koşulda da (ikili görev ve sadece çalma) kalp atışlarında anlamlı bir değişkenliğin olmadığından ötürü ikinci görevin heyecansal sebeplerle bu sonuca yol açtığı ihmal edilebilir. Uzmanların, ikinci görevle çalınan parçaların yorumlarının düz olduğuna karar vermesinin zaman algısıyla ilgili olduğunu daha net ortaya koymak için yapılan diğer bir araştırmada (Çorlu ve dig., 2015), bu kez çoklu görevde müzisyenler arasında en iyileri oldugu belirlenmiş (Kleber ve dig., 2010) profesyonel opera sanatçıları yer almışlardır.



Şekil 1: Müzisyenler iki dakikalık parçalarından önce ve sonra ikişer dakika dinlenmiştir. Performans sırasında kalp atışları da kaydedilmiştir (HRV). Baseline yani ikili görevin olmadığı durumda müzisyenler sadece ekrana bakmışlar ve 800 mili saniyede bir beliren küçük kareler görmüşlerdir. Çoklu görevde ise şekiller random olarak değişmiş gene 800 mili saniyede bir fakat bu kez kare üçgen ve daire görmüşlerdir. Görev iki dakika sonunda kaç üçgen ve daire gördüklerini rapor etmektir. İkinci görevi doğru yapamayanlar elenmişlerdir.

Hem deney hem de kontrol performansları özel programlarla analiz edilmiş ve zamanlamalara dair farklar tespit edilmiştir. İkili görev esnasındaki performansların en ayırıcı özelliği, parçaların daha hızlı söylenmesi ama özellikle sus içeren ölçülerin (pause) olduğu yerlerin çok daha hızlı geçilmesi olmuştur. **Şekil 2**'de görüldüğü üzere,



Şekil 2: Üstteki sıra ikili görev olmaksızın (kontrol/baseline) seslendirilen eserin, alttaki ise ikili görev sırasındaki (deney/ikili görev) ses dalgalarını göstermektedir. Kırmızı kutucuklar ise sus (pause) olan yerlerin (yani nefes alınan ve nota içermeyen) bilişsel yük (ikili görev) ile nasil kısaldığını (yani hızlandığını) ortaya koymaktadır.

Profesyonel opera sanatçıları, aynı aryayı ek bir zihinsel görevle (bu deneyde, ekranda beliren şekilleri sayıp akılda tutmak) seslendirdiklerinde özellikle susların oldugu yerde süreyi hesaplayamamaktadırlar. Bilişsel yükün zihinsel süreçleri hızlandırabildiği bilinmektedir (Krampe ve dig.; 2010, Rattat 2010). Ancak bu hızlanma etkisi neden parçanın nota ihtiva eden yerlerinde değil de susların oldugu yerde daha yıkıcı bir etkiye sahip olmuştur?

Sonuç: İşitme, bedenselleşmiş kognisyon ve zaman algısı

Zaman algısıyla ilgili ileri sürülen ilk modeller düşünüldüğünde (Ornstein, 1969) gecen zamanın süresinin algılanmasında daha çok zihinsel süreçlerin önemine atıfta bulunulurdu. Bir *iç saat (inner clock/ timekeeper)* modeli ortaya atılarak zihinsel kapasitenin ve bilgi isleme süreçlerinin gecen zaman algısında önemli bir role sahip oldugu ortaya konulurdu (Gibbon, 1977). Son çalışmalar çok net göstermektedir ki, beden, zaman algısında kaçınılmaz bir role sahiptir. Zaman algısı ve kontrolü, bedenin çevreyle olan ilişkisindeki etkileşimine bağlı olarak algılanmaktadır (Hopson, 2003). Örneğin metronomu takip eden bir viyolonselci düşünelim. Viyolonseli çalan müzisyen metronomun her bir 'tik' sesiyle diğer 'tik' sesine dek notaları birbirine bağlı çalıyor olsun. Bu durumda viyolonselin yayı bir saniye boyunca tek bir nota için telde soldan sağa (ya da tersi) durmaksızın hareket edecek, bir saniye sonra tekrar diğer nota için ters yöne yay çekilecektir. Metronomu 60 bpm (dakikada 60) ayarladığımızı düşünürsek saniyede bir notaya karşılık gelecektir. Yay çekmek yerine parmakla notalar çaldığında ortaya büyük bir algılama farkı çıkmakta ve saniyede bir nota değiştirmek zorlaşmaktadır. Maes ve arkadaşları (2015) göstermişlerdir ki, bir saniyenin doğru algılanması işitilen sesin bir saniye sürdüğünün anlaşılması o sesin bedensel olarak durmaksızın üretilmesiyle mümkün olabilmektedir. Yay çekilirken bir saniyelik süre boyunca kas hareketi sürmekte ancak parmakla tel çekilerek ses üretildiğinde kas hareketi bir sonraki notaya kadar durmaktadır. Bir diğer ifadeyle beden (kas hareketi) geçen zaman algılaması için işitsel mekanizmalara ışık tutan bir referans olmaktadır. Bu *kesik kesik* (discrete) ve *sürekli* (continuous) ritmik hareketler, zaman algısıyla ilgili olarak, kognitif sistemlerin ve motor-algı sistemlerinin ayrı ayrı varlığını ortaya koymaktadır (Robertson ve dig.,1999,; Rodger ve dig., 2011).

Çorlu ve arkadaşları (2015) profesyonel opera sanatçılarıyla yaptığı deneylerde performansların bilişsel yük altında (ikili görevde) özellikle susların hızlandığını göstermişlerdi. Sanatçılar bilişsel yük altında aryalarını söylerlerken, aslında yukarıda bahsedilen *sürekli* (continuous) işitsel geri beslemeden yararlanırken, sus olan yerlerde kesik kesik (discrete) geri beslemeye yani motor değil kognitif mekanizmalara ihtiyaç duymaktaydı. Dolayısıyla, bedensel referansın (sus olan yerlerde durulduğu için) ortadan kalkması, geçen sürenin doğru hesaplanmasında hatalara yol açmaktadır (Çorlu 2017). Bu sonuç, daha önce ileri sürülen (Gabrielson 1999), motor sistemin bizatihi kendisinin geçen sürenin

hesaplanmasında, bu sürecin bedensel harekete (movement trajectory) dönüştürülerek tahmin edilebileceği tezini güçlendirmektedir.

Diğer önemli bir nokta da, bu son deney sonuçlarının, bilişsel müzik kognisyon paradigmasının ileri sürdüğü -yukarıda da anıldığı gibi- bedenin zihin ile ses (matter) arasında bir aracı (mediator) rolü üstlendiği teziyle (Leman 2008) paralellik göstermesidir. Müziği oluşturan bileşenlerden teknik yapının ve yoruma dair olan yapının farklı mekanizmalarla kontrol edildiği ve bu mekanizmalara bedensel (motorik) ve kognitif sistemlerin dahil olduğunu söyleyebilir. İddia edildiği gibi, uzun çalışmalarla teknik unsurlar motor hafızaya kaydedilirken, işitme yoluyla sürekli geri bildirim gerektiren müziğin yoruma dair (fikir ve duyguların kodlandığı akustik ipuçları) unsurları ortaya çıkarmak için kognitif kaynakların kullanıldığını görüyoruz. Çorlu ve arkadaşlarının deneyleri (2014, 2015, 2017), müziğin yoruma dair olan unsurlarının önemli ölçüde zamanlama ve notalar arasındaki sürelerin değişkenliği (variability) anlamına geldiği tezini (Repp 1995, 1997) de desteklemektedir. Ek bilişsel yük ile seslendirilen eserlerdeki yorumların yetersizliği ya da düzlüğü, gerçekten de bu yorumların bilişsel yük olmaksızın seslendirenlerle kıyaslandığında daha az zaman değişkenliği gösterdiğini ortaya koymaktadır. Yani, profesyonel opera sanatçıları aryalarını ek bilişsel yük olmaksızın seslendirdiklerinde zaman parametresiyle daha rahatça oynayabilmiş, dolayısıyla bizim *yorum* dediğimiz parametre işitilebilir algılanabilir hale gelmiştir. Ek bilişsel yük kognitif kaynaklarda yer işgal ettiğinden, sanatçılar kendi yorumlarını ortaya koyabilecek parametreyi -notalar arasındaki zaman değişkeni hesaplarını- manipüle edememişlerdir. Bu da, teknik becerilerin, sürekli (continuous) beden hareketleriyle sensorimotor programlar tarafından kontrol edilebileceği görüşünü güçlendirmektedir. Teknik kısımların otomatize edilmesi yani bu kısımların sensorimotor programlara devredilmesi yorum için gerekli zamanlama ile oynayabilme yetisi için kognitif sistemlerde gerekli yeri açmaktadır. Schaffer'in (1981) deneylerinde daha az çalışmış ve dolayısıyla parçanın teknik kısımlarını bedenselleştirmemiş (sensorimotor programlara aktarmamış) piyanistlerin yorumlarının neden düz olduğu, bir başka deyişle notalar arasındaki zamansal mesafelerin neden çok daha az değişkenlik gösterdiği simdi daha net anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Çorlu, M., Muller, C., Desmet, F. & Leman, M. (2014). The consequences of additional cognitive load on performing musicians. Psychology of Music 43(4), 495-510.
2. Çorlu, M., Maes, P-J., C., Muller, C., Kochman, K., & Leman, M. (2015). The impact of cognitive load on operatic singeres' timing performance. Frontiers in Psychology 6(429).
3. Çorlu, M., Maes, P-J., & Leman, M. (2015). Cognitive and sensorimotor resources for encoding of expressiveness during music playing. Book chapter: Routledge, "Embodied music interaction" edited by Lesaffre, M., Maes, P-J. & Leman, M. (2017).
4. Damasio, A. (1994). Descartes' error: emotions, reason, and the human brain. New York: Avon Books.
5. Juslin, P. N. (2002). Four facets of musical expressivity: A psychologist's perspective on music performance. Invited paper presented at the conference Investigating Music Performance, 12-13 April 2002, Royal College of Music, London, UK.
6. Fabian, D., Timmers, R. & Schubert, E. (2014). Expressiveness in music performance: Empirical approaches across styles and cultures. Oxford University Press.
7. Gabrielsson, A. (1999) Music performance. In Diana Deutch, editor, Psychology of Music, 501-602. Academic Press, San Diego, 2nd edition.
8. Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. Psychological Review. 84, 279-325.
9. Hopson, J. W. (2003). General learningmodels: Timing without a clock. Book Chapter: Boca Raton, Fl. CRC Press. "Functional and neural mechanisms of internal timing" 23-60, Edited by W. H Meck.
10. Kendall, R. A. & Carterette, E. C. (1990). The communication of musical expression. Music Perception, 8(2), 129-163.
11. Kleber, B., Veit, R., Birbaumer, N., Gruzelier, J. & Lotze, M. (2010). The brain of opera singers: experience-dependent changes in functional activation. Cerebral Cortex, 20, 1144-1152. doi: 10.1093/cercor/bhp177.
12. Krampe, R. T., Doumas, M., Lavrysen, A. & Rapp, M. (2010). The costs of taking it slowly: fast and slow movement timing in older age. Psychology and Aging, 25, 980-990.
13. Leman, M. (2008) Embodied music cognition and mediation technology. Cambridge, MA, MIT Press p.95.
14. Leman, M. (2016). The expressive moment: how interaction (with music) shapes empowerment. The MIT Press, Cambridge: MA.
15. Maes, P-J., Giacofci, M., & Leman, M. (2015). Auditory and motor contributions to the timing of melodies under cognitive load. Journal of experimental Psychology: Human Perception and Performance, 41(5), 1336-1352.

16. Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. Psychological Review, 63, 81-97.
17. Palmer, C. (1989). Mapping musical thought to musical performance. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance 15, (12), 331-346.
18. Rattat, A. C. (2010). Bidirectional interference between timing and concurrent
19. memory processing in children. Journal of Experimental Child Psychology, 106, 145-162.
20. Repp, B. (1995). Expressive timing in Schumann's "Traumerei": An analysis of performances by graduate student pianists. Acoustical Society of America, 2413-2427.
21. Repp, B. (1997). Expressive timing in a Debussy Prelude: A Comparison of student and expert pianists. Musicae Scsiantiae, 1(2), 257-268.
22. Robertson, S. D., Zelaznik, H. N., Lantero, D. A., Bojczyk, K. G., Spencer, R. M., Doffin, J. G. & Schneidt, T. (1999). Correlations for timing consistency among tapping and drawing tasks: evidence against a single timing process for motor control. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 25, 1316-1330.
23. Rodger, M. W. & Craig, C. M. (2011). Timing movements to interval durations specified by discrete or continuous sounds. Experimental Brain Research. 214, 393-402.
24. Shaffer, L. H. (1981). Performance of Chopin, Bach, and Bartok: Studies in Motor Programming. Cognitive Psychology, 13, 326-376.
25. Sweller, J. (1988). Cognitive load during problem solving: Effects on learning. Cognitive Science, 12, 257-285.
26. Zatorre, R. J., Chen, J. L. & Penhune, P. H. (2007). When the brain plays the music: auditory-motor interactions in music perception and production. Nature Reviews / Neuroscience, 8: 547-558.

106

Hareket Sistemi Nöroanatomisi ve Entegrasyonu

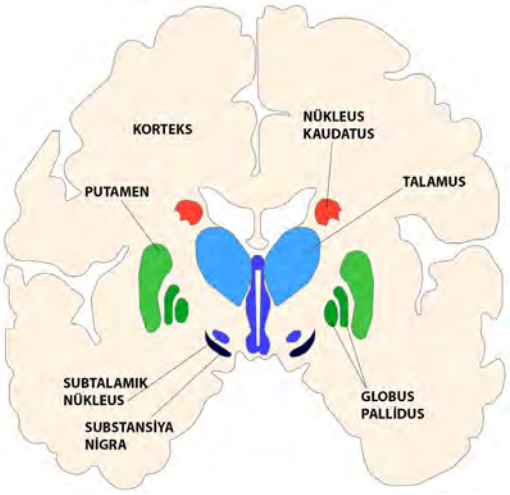
Tuba Cerrahoğlu Şirin, Gençer Genç

Giriş

Nöroanatomi ile ilgili güncel bilgilerimiz, Hipokrat zamanında hayvan çalışmaları ile başlayıp, yüzyıllar boyunca devam eden araştırmaların ve günümüzde muazzam şekilde gelişen görüntüleme yöntemlerinin birikiminin sonucunda ortaya çıkmıştır. Hareket sistemi de, nöroanatominin en ilgi çeken konularından biri olmaya devam etmektedir. Kitabın bu bölümünde hareket sisteminin nöroanatomisi ve entegrasyonu ele alınacak, ayrıca klinik uygulamada karşılaştığımız hareket bozukluklarının nöroanatomisine ve patofizyolojik temeline değinilecektir.

İnsanda hareketin oluşması, santral sinir sisteminde 3 ana yapının entegrasyonu ile sağlanır; bu yapılar arasında talamus da röle vazifesi görür **(Şekil 1)**.

1. Serebral korteks
2. Bazal ganglionlar
   - 2.a. Giriş Nükleusları: Striatum
   - 2.b. Çıkış Nükleusları: Globus Pallidus İnterna (GPi) ve Substantia Nigra Pars Reticulata (SNr)
   - 2.c. İntrinsik Nükleuslar: Globus Pallidus Eksterna (GPe), Subtalamik Nükleus (STN), Substantia Nigra Pars Kompakta (SNc)
3. Serebellum



Şekil 1: Hareket sisteminde rol alan bazı yapıların anatomik yerleşimi

1. Serebral korteks

Serebrumun en dış tabakasını oluşturan serebral korteks, en üst düzey işlevlerin gerçekleştiği bölümdür. Geriye kalan diğer beyin yapıları için (talamus, beyinsapı ve serebellum gibi) bazen 'subkortikal yapılar' terimi de kullanılmaktadır. Serebral korteks, istemli hareketin yanısıra hafıza, dikkat, algılama, farkındalık, düşünce, dil ve bilinçte de çok önemli bir rol oynamaktadır. Biz burada kısaca korteksin bölümlerine ve temel olarak hareket sistemindeki (motor sistem) rolü ile bağlantılarına değineceğiz.

Korteks bölgeleri ve organizasyonu

Korteks, frontal, temporal, parietal, oksipital ve limbik olmak üzere çeşitli loblara ayrılmıştır ve bazı bölgeler belirli görevleri işlemede uzmanlaşmıştır.

İstemli hareketler için komut veren korteks bölgesi, *primer motor kortekstir* ve frontal lobların arka kısmında, rolandik fissürün hemen önünde yer alır. *Suplementer motor korteks,* frontal lobların medial yüzünde, primer motor korteksin önünde yerleşmiştir ve hareketlerin planlanmasında çok önemli bir rolü vardır. *Somatosensorial korteks*, parietal lobların ön bölgesinde, rolandik fissürün hemen arkasındadır ve ciltten, eklemlerden, kaslardan, tendonlardan gelen somatosensorial bilgiyi işler. Bu korteks, ciltten gelen duyuyu hissetmek ve görsel bilgi olmadığında vücudumuzun postürünün farkına varmak için gereklidir. Temporal lobların lateral korteksinde bulunan *işitme korteksi,* sesin işlenmesinde; oksipital loblardaki *görsel korteks,* görsel bilginin işlenmesinde rol alır. *Wernicke alanı* olarak da isimlendirilen sensorial konuşma alanı genellikle sol temporal lobdadır ve dilin yorumlanmasından sorumludur. *Broca alanı* olarak da isimlendirilen motor konuşma alanı genellikle sol hemisferde, frontal lobun lateral inferior ve posterior bölgelerinde yerleşmiştir ve konuşmanın oluşturulmasından sorumludur. *Hipokampus* bellek ve duyguların işlenmesinde, *limbik sistem* ise duyguların işlenmesinde rol alır.[1]

Motor, somatosensorial ve görsel kortekslerin her bir alanı, vücudun belli alanlarından yada görme alanlarından gelen yada o alanlar için giden bilgiyi işler (topografik organizasyon). İşitme korteksi tonotopik bir organizasyon gösterir, yani belirli alanlar spesifik tonları işler. Somatosensorial ve motor kortekslerde vücudun bazı bölümlerinin diğerlerinden daha kortikal bir temsili vardır. Özellikle el, dil ve yüz kortekste geniş alanlar olarak temsil edilmektedir.

Motor, somatosensorial ve görsel bilgilerin işlenmesi çaprazdır; her hemisfer vücudun karşı tarafını hareket ettirir, hisseder ve kontralateral görme alanını görür. İşitmenin işlenmesi bilateraldir yani her bir hemisfer her iki kulaktan bilgi alır. Sonuç olarak, korteksin tek taraflı çıkartılması yada hasar görmesi, şiddetli kontralateral motor, somatosensorial veya görsel defisitler oluşturabilir fakat major işitsel defisitler oluşturmaz.

Yukarıda bahsedilenlerin dışında kalan alanlar, genel olarak 'assosiasyon alanları' olarak tanımlanmıştır. Assosiasyon alanlarının fonksiyonları, yukarıda bahsedilen alanların fonksiyonları kadar net değildir. Assosiasyon alanlarının fonksiyonları hakkında bildiklerimizin çoğunluğu, insanlarda ortaya çıkan akut lezyonların (inme, kaza yaralanması) etkilerinin araştırılması veya hayvanlarda oluşturulması ile elde edilmiştir.

Frontal lob, düşünmede, motivasyonda, iradede ve karar vermede rol alır. Parietal lob (özellikle sağ taraf) beden öz-imajı ve mekansal bilginin işlenmesinde rol alır.

Korteksin bağlantıları

Korteks, subkortikal yapılardan özellikle de sensorial bilginin işlenmesinde ana subkortikal merkez olan talamustan yoğun girdiler alır. Talamus ile beyinsapı, kortikal eksitabiliteyi module eder ve uyku siklusunu kontrol eder. Her kortikal alan, bir kortikal yapıdan diğerine bilgiyi alır ve gönderir.

Korteksin ana çıktısı, motor alanın aksonlarından oluşan ve spinal traktuslara motor emirleri ileten piramidal traktustur. Kontralateral hemisferlerin assosiasyon alanları korpus kallozum vasıtasıyla iletişim kurar.[2]

Motor sistem karmaşık bir nöromusküler ağı kontrol eder ve istemli bir hareketin gerçekleştirilmesinde sırasıyla; birinci motor nöron, ikinci motor nöron, sinir-kas bağlantısı ve doğrudan doğruya çizgili kas rol alır. Komutlar çok sayıda kasa gönderilir ve birçok ipsilateral ve kontrlateral eklem stabilize edilir. Motor sistem, kortikal ve subkortikal gri cevher; kortikobulber, kortikospinal, kortikopontin, rubrospinal, retikulospinal, vestibulospinal ve tektospinal inen yollar; spinal kord gri cevheri, efferent sinirler, serebellum ve bazal ganglia yapılarından oluşmaktadır.[3]

Piramidal traktusu kortikospinal ve kortikobulber yolaklar oluşturur. Kortikospinal yolak, gövdenin ve ekstremitelerin hareketinden; kortikobulber yolak ise okülomotor sinir dışındaki kranial sinirlerin motor fonksiyonundan sorumludur. Kortikospinal ve kortikobulber yolak santral sulkus etrafında sensorimotor korteksten başlar. Kortikospinal ve kortikobulber yolağın %55'i motor fonksiyondan sorumludur ve frontal lobdan (4. ve 6. alanlar) köken alır. %35'i ise parietal lobun postsantral girusundan (3,1,2 alanlar) kaynaklanır ve çıkan yolların modülasyonundan sorumludur. Yaklaşık %10 lif ise diğer frontal veya parietal alanlardan köken alır.[4]

Kortikobulber lifler, sensorimotor kortekste yüz temsil alanından köken alarak internal kapsül arka bacağından ve crus cerebri orta parçasından geçerek ilerler. Kortikospinal yolak, sensorimotor korteksten köken aldıktan sonra beyinsapında benzer bir yol izleyerek medullanın piramisinden geçip çaprazlaşır. Çaprazlaşan lifler spinal kordun lateral kolunundan iner. Piramidal liflerin yaklaşık %10'u çaprazlaşmaz ve spinal kordun anterior kolonundan inerek daha aşağı seviyelerde hedeflerine yakın bir bölgede çaprazlaşır. Liflerin %3'ü ise hiç çaprazlaşmadan iner. Bu ipsilateral inen projeksiyonlar, gövde ve proksimal ekstremite kas sistemini kontrol eder ve böylece dik postürün sağlanması ve ekstremitelerin pozisyonlarına katkı sağlar. Kortikospinal ve kortikobulber yolaklar sadece motor hareketin başlatılmasından sorumlu değildir , aynı zamanda talamus (ventroposterior nukleus), beyinsapı (dorsal kolon nukleusu) ve spinal korddaki (dorsal boynuz laminaları) çıkan sistem fonksiyonlarını düzenleyen aksonlar da içerirler.

Subkortikal inen sistemler ise, beyinsapı vestibüler nukleus (vestibulospinal yolak), retiküler formasyon (retikülospinal yolak), red nukleus (rubrospinal yolak) ve mezensefalon tektumu (tektospinal yolak) gibi yapılardan köken alır.

Vestibulospinal yolak, 4. ventrikül tabanında yerleşmiş olan vestibüler çekirdeklerden kaynaklanır. Dört vestibüler çekirdek de vestibüler sinir ve serebellumdan afferentler alır. Bu yolak, spinal korddaki ön boynuz nöronlarına projekte olur. Vestibulospinal yolak, gamma döngüsünü durdurur, bunun sonucu olarak yer çekiminin aksi yöndeki kasları innerve eden motor nöronların aktivitesini arttırır. Bu sayede, vestibülospinal yolak dik postür sağlamada önemli bir rol oynar.

Rubrospinal yolak, red nukleustan çıkar. Red nukleus, bilateral motor korteks ve kontrlateral derin serebellar çekirdeklerden (superior serebellar pedinkül yoluyla) girdi alır. Red nükleustan inen aksonlar, çaprazlaşmış rubrospinal yolak ile lateral kolondan iner ve daha sonra spinal kord internöronlarında sinaps yapar. Rubrospinal yolak fleksör kas tonusunu kontrol etmede önemli bir rol oynar. Ayrıca kortikospinal ve rubrospinal yolak birlikte el ve parmak hareketlerininin kontrolünü sağlarlar.

Sensorimotor korteks, beyinsapı retiküler formasyonundaki çok sayıdaki çekirdeğe projeksiyon yapar ve sonra spinal korda lifler yollar. Bu lifler, lateral kolondaki retikülospinal yolağı oluşturur.

Tektospinal yolak, superior kollikulusdaki hücrelerden köken alır ve red nukleus seviyesinde mezensefalonda çaprazlaşır. İnen tektospinal lifler, medullada medial longitudinal fasiküllerle birleşir. Diğer tektospinal lifler spinal kord anterior funikulusundan iner ve motor nörona projekte olan internöronlarla sinaps yaparak servikal seviyelerde sonlanır. Tektospinal yolak, görsel uyarana yanıt olarak üst gövde, boyun ve gözlerin refleks hareketlerini kontrol eder.

Retikulospinal, vestibulospinal ve tektospinal yolaklar ekstremite hareketlerinde sınırlı role sahiptir, esas işlevleri gövdenin kas sistemi üzerinedir. Tek taraflı kortikospinal yolak lezyonları kısmen az güçsüzlüğe neden olur; ancak distal kasların hassas hareketleri genellikle bozulmuştur. Gövde ve proksimal kaslarını innerve eden motor nöronların kontrolü retikulospinal, vestibulospinal ve tektospinal yolaklar ve çaprazlaşmamış anterior ve lateral kortikospinal yolak aksonlarından sağlandığı için korunmuştur. Pons üst sınırında bir lezyon dolayısıyla korteks ve bazal ganglionun spinal kord bağlantısı kesilirse inhibitör etki azalır, vestibülospinal ve retikulospianal yolağın etkisi artar (etkileri fasilituardır). Bu durum ekstansör kasları innerve eden alfa motor nöron deşarj artışı yani deserebrasyon rijiditesi ile sonuçlanır.

2. Bazal ganglionlar ve talamus

Bazal ganglionlar, esas olarak motor kontrolde rol alan, ancak bunun yanında motor öğrenme, yürütücü işlevler ve davranışlar ile duygular gibi diğer fonksiyonlardan da sorumlu subkortikal nükleuslardır. Biz bu bölümde bazal ganglionların hareket sistemindeki motor kontrol fonksiyonunu, bazal ganglion motor modellerini ve bazal ganglion bağlantılarının kesintiye uğraması neticesinde ortaya çıkan temel hareket bozuklarının altta yatan nöroanatomik ve patofizyolojik temelleri ele alacağız. Bazal ganglionların ve talamusun hareket sistemi dışındaki fonksiyonları bu kitabın diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak değerlendirileceğinden bu bölümde bahsedilmeyecektir. Bazal gangionlara geçmeden önce, bazal ganglionlarla olan bağlantıları ve hareketteki rolü nedeniyle öncelikle talamusu ele almak uygun olur.

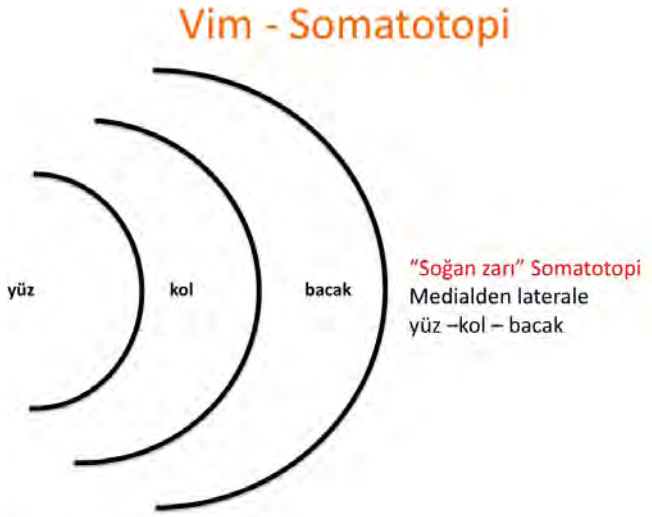
Talamus

Talamus, diensefalonun dorsal kısmında yer alan büyük bir gri cevher kitlesidir. Talamus, 3. ventrikülün üst bölümünü her iki yandan sınırlar. Talamusun lateral yüzü internal kapsül aracılığıyla nukleus lentiformisten ayrılmıştır. Talamusun alt yüzü ön tarafta hipotalamus, arka tarafta mezensefalonun tegmentum kısmı ile komşudur. Hem çeşitli duyuların serebral korteksteki primer duyu merkezine iletilmesinde, hem de serebellum ve bazal ganglionlardan gelen hareket ile ilgili bilgilerin serebral korteksin motor bölgelerine iletilmesinde rolü vardır.[5] Bunun dışında uyku ve bilinç regülasyonunda da önemli rolü vardır. Bu rollleri gerçekleştiren talamusun içinde ön, lateral ve medial olmak üzere çekirdek grupları mevcuttur. Lateral grupta yer alan ventral posterior çekirdekleri (ventral posterior lateralis, VPL; ventral posterior medialis, VPM) somatik duyuların korteksten önceki son durağı olan ara çekirdeklerdir. Hareket sistemi ile ilişkili olan ana çekirdekler, yine lateral grupta yer alan ventral çekirdeklerden olan ventral anterior (VA) ve ventral lateralis (VL) yada diğer adıyla ventral intermedius (Vim)'dir. VA ve VL (Vim) çekirdekleri, afferentlerini serebellum, GP ve SNr'den alır.[6] Kortikal projeksiyonlarını ise motor, premotor ve supplementar motor kortekse verir. Bu çekirdeklerin tek taraflı etkilenmesinde kontrlateral hareket bozukluğu ortaya çıkar. Talamusun VL (Vim) çekirdeği stimülasyonu, özellikle esansiyel tremor cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.[7] VL (Vim) çekirdeğinin tremordan sorumlu ve tremor frekansı ile senkronize deşarj gösteren nöronlardan oluştuğu gösterilmiştir.

VL (Vim) çekirdeğinin sınırlarını anteriorda Ventral oralis anterior ve posterior (Voa/Vop) çekirdekleri *(aktif harekete yanıt veren, nontremor bursting hücreler)*; posteriorda ventral caudalis (Vc) ***çekirdeği*** *(fokal kutanöz stimulusa yanıt veren hücreler, taktil)*; ventralde medial lemniskus; dorsalde dorsal intermedius ve lateralde internal kapsülün posterior bacağı oluşturur (Tablo 1). VL (Vim) çekirdeğinin somatotopik yapısı soğan zarı şeklinde medialden laterale doğru yüz-kol-bacak olarak yerleşimlidir (Şekil 2).

Tablo 1: Talamusun VL (Vim) çekirdeğinin sınırları

Sınır	**Yapı**
Anterior	Voa/Vop *(aktif harekete yanıt, nontremor bursting hücreler)*
Posterior	Vc *(fokal kutanöz stimulusa yanıt veren hücreler, taktil)*
Ventral	Medial lemniscus
Dorsal	Dorsal intermedius
Medial	Vim.i (yüz)
Lateral	İnternal kapsülün posterior bacağı



Şekil 2: Talamusun VL (Vim) çekirdeğinin somatotopik yapısı

Ekstrapiramidal sistem ve bazal ganglion döngüleri

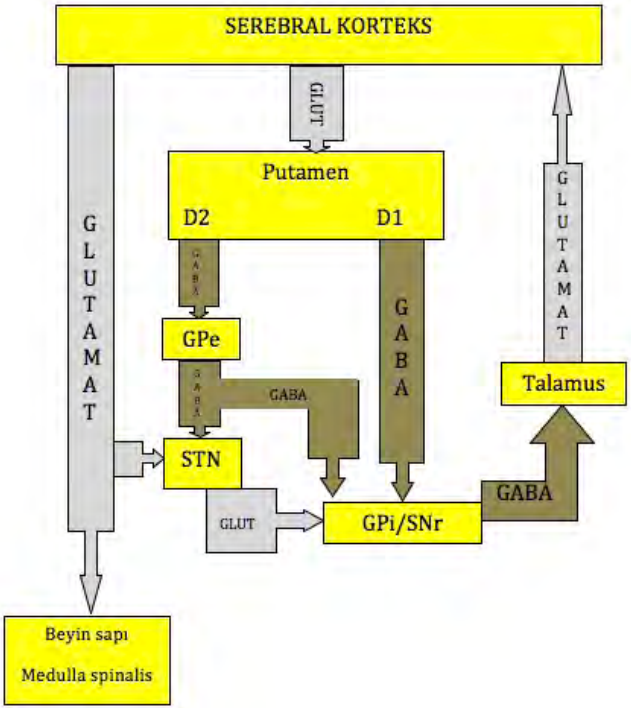
Ekstrapiramidal sistem, kelime itibarıyla da "piramidal sistemin dışında kalan sistem" anlamına gelir. Ekstrapiramidal sistem piramidal sistemin aktivitesini düzenler ve kendi başına spinal korda projekte olmaz. İstemsiz hareketlerin engellenmesi, istemli hareketlerin koordinasyonu, kas tonus regülasyonu, postural tonus sağlanması ve otomatik hareketlerin düzenlenmesinde rol alır.

Ekstrapiramidal sistemin ana yapısını bazal gangionlar oluşturur. Bazal gangionlar, Striatum (Putamen ve Nukleus kaudatus), Globus Pallidus (GP); Substansia Nigra (SN) ve Subtalamik Nukleus (STN)'dan oluşur. Globus pallidus, Globus Pallidus interna (GPi) ile Globus Pallidus eksterna (GPe)'dan oluşur. Substansia Nigra ise Pars kompakta (SNc) ve Pars retikülaris (SNr) olmak üzere ikiye ayrılır.

Bazal ganglionlarda afferent sinyallerin giriş kapısı striatum; efferent sinyallerin çıkış kapısı ise GPi ve SNr'dır. Efferent sinyaller büyük oranda talamusa, az bir oranda da beyinsapındaki pedinkulopontin nükleusa projekte olur. GPi/SNr'dan çıkan efferent sinyaller temel olarak talamus üzerine inhibe edici etki gösterir. Talamusun ise korteks üzerine uyarıcı etkisi vardır ve sonuçta tüm bu sistem sayesinde istenen hareketin dengeli ve koordineli bir şekilde gerçekleşmesi sağlanır.[8]

Bazal ganglionlarda birbirini tamamlayan direkt yol, indirekt yol ve hiperdirekt yol olmak üzere alt yollar mevcuttur. Hiperdirekt yolda korteksten gelen sinyaller doğrudan STN'e gider. Direkt yolda

korteksten putamene giren sinyaller, doğrudan GPi ve SNr ya projekte olup, talamus üzerinden kortekse geri döner. İndirek yolda ise korteksten putamene giren sinyaller, GPi ve SNr öncesinde; GPe ve STN'e uğrar. Sonuçta yine bu ara duraklardan sonra GPi /SNr ya projekte olup talamus üzerinden kortekse geri döner **(Şekil 3)**. Bazal gangionlarda GABA, inhibe edici; glutamat ise uyarıcı etki yapar. Dopamin D1 tipinde reseptörlerine bağlandığında uyarıcı; D2 tipi reseptörlerine bağlandığında ise inhibe edici etki yapar.



Şekil 3: Bazal ganglion döngüleri. *(STN, Subtalamik Nukleus; GPi, Globus Pallidus interna; GPe, Globus Pallidus eksterna; SNr, Substansia Nigra Pars retikülaris; D1, Dopamin D1 tipi reseptörler; D2, Dopamin D2 tipi reseptörler)*

2.a. Giriş nükleusları: Striatum

Striatum, bazal ganglionların esas giriş bölgesidir. Nükleus kaudatus ve putamen, hücre mimarisi olarak küçük nöronal hücre gövdeleriyla aynı yapılara sahip olmaları nedeniyle birlikte striatum veya neostriatum olarak anılır. Bu isim filogenetik olarak GP'den daha yeni olduğunu ima eder. Nükleus kaudatus ve putamen birlikte çok sayıda kortikal ve subkortikal yapıdan projeksiyonlar alır. Projeksiyonları frontal ve parietal loblardaki sensorimotor korteks (4, 3,1,2. alan), anterior premotor korteks (6. alan) ve frontal göz alanlarından (8. alan) kortikostriatal projeksiyonlar yoluyla gelir. Bu kortikostriatal projeksiyonlar eksitatördür.[3,9]

Striatum ayrıca intralaminar talamik nükleus, Substansia nigra (SN) ve mezensefalon raphe nükleusundan da girdiler alır. Striatumda inhibitör (GABAerjik) ve eksitator internöronlar (Ach) yer almaktadır.

Korteks, talamus ve SN'den gelen girdilerin büyük çoğunluğu, striatumda orta boy dikensi nöronlarda ('*medium spiny neuron*', MSN) son bulur. Striatum nöronlarının çoğunluğunu MSN'ler oluşturur. Tüm strial MSN'ler GABA nörotransmitteri kullanan inhibitör nöronlardır. GPe'yi innerve eden striatal MSN'ler dopamin reseptör subtip 2 (D2R) ekprese eder ve bu şekilde G-protein sinyalizasyonu aracılığıyla hücre içi adenil siklaz yolunu inhibe ederek indirekt yolağı başlatır (striato-GPe, STN- GPi/SNr). Öte yandan GPi ve SNr'ye doğrudan projekte olan striatal MSN'ler dopamin reseptör subtip 1 (D1R) aracılığıyla adenil siklaz sinyalizasyonunu aktive ederek direkt striatopallidal yolağın kökenini oluşturur. İndirekt yolaktaki striatal MSN'lerin nöropeptid enkefalin içerdiği ve bunun yanı sıra direkt olarak GPi ve SNr'ye projekte olan MSN'lerin ise nöropeptid olarak substans P ve dinorfin ekprese ettikleri bilinmektedir.

Striatumda MSN'ler dışında lokal devreleri oluşturan internöronlar vardır. Bu internöronlar, sürekli ateşlenen (tonik aktif) asetilkolinerjik nöronlar, kalsiyum bağlayan protein parvalbumin içeren hızlı-ateşlenen (*fast-spiking*) GABAerjik nöronlar, kalsiyum bağlayan protein kalretinin içeren GABAerjik nöronlar ve nitrik oksit kullanan nöronlardır.[10]

Striatal afferentler:

Kortikal-neostriatal projeksiyonlar

Kortikal-neostriatal projeksiyonlar ipsilateral ve topografik olarak sonlanır (ör. frontal korteksten gelen lifler ventral kaudat başı ve rostral putamene gelir).[11] Tüm serebral korteks striatuma projekte olur ve hem ipsilateral hem kontrlateral kortikal glutamaterjik sinapslar, striatal MSN'lerle sinaps yapar. [11]

Korteks → striatum → GPi/SNr → talamus (Ventral anterior/ventral lateral çekirdekleri) → korteks

GABAerjik MSN'ler talamus ve korteksten glutamaterjik uyarı alır. Bunun yanısıra dopaminerjik, kolinerjik, GABAerjik nöronlardan da MSN'lere uyarılar ulaşır. Dopaminin striatumda dual bir etkisi vardır; striatal D2R-içeren nöronları inhibe eder ve L-tipi kalsiyum kanalları aracılığıyla D1R-içeren striatal nöronları eksite eder.[12] Seçilen nigrostriatal projeksiyonların aktivasyonu, komşu bölgelerde belirgin bir dopamin azalmasına paralel olarak innerve edilmiş striatal bölgede dopamin yükselmesine neden olur. Bu gradient farkının oluşturulmasının ödül (ve bağımlılık), alışkanlık oluşumu ve motor öğrenme yanıtlarının altında bulunan dopaminerjik sinyallemeyi yönettiği düşünülmektedir.

Talamostriatal projeksiyonlar

Kortikostriatal sisteme ek olarak, talamostriatal projeksiyonlar da striatuma ulaşan glutamaterjik afferentlerin ana kaynaklarından biridir. Talamostriatal projeksiyonlar talamusun özellikle centro median (CM) çekirdeği başta olmak üzere intralaminer çekirdeklerinden, striatuma projekte olur. Talamostriatal projeksiyonların bir diğer kaynağı da talamusun ventral lateral (VL) çekirdeğidir.[10]

Nigrostriatal projeksiyonlar

Nigrostriatal projeksiyonlar, SNc'den çıkıp striatuma projekte olur. Bu, striatuma ulaşan esas dopaminerjik innervasyonun kaynağıdır. Dopaminerjik uyarının, D1R- içeren MSN'ler (direkt yolak nöronları) üzerine eksitatör ve D2R-içeren MSN'ler (indirekt yolak nöronları) üzerine inhibitör etkisi olduğu kabul edilir.

Korteks → striatum → SNc → striatum → korteks

Raphe çekirdeği-striatal projeksiyonlar

Raphe çekirdeği-striatal projeksiyonlar beyinsapı raphe çekirdeğinden striatuma projekte olur. Dorsal raphe çekirdeği daha baskın olarak raphe çekirdeğinin projeksiyonleri serotonerjiktir. Levodopa'nın tetiklediği diskinezi mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir.[13]

Striatal efferentler:

Striatal efferentlerin çoğu GPi ve GPe'ye, diğer kısmı SN'ye ulaşır. Direkt yolu oluşturan (D1R) Striatumdan GPi ve SNr'ye projekte olan lifler inhibitör özelliktedir ve nörotranmitter olarak GABA kullanır. Striatumdan GPe'ye projekte olan (D2R) nöronlar indirekt yolu başlatır. Bu yol, GPe üzerinden STN'ye ulaşır. Gpi ve SNr'yi innerve eden MSN'ler ayrıca GPe'ye de kollateraller yollar.[10]

2.b. Çıkış nükleusları: Globus pallidus interna ve substantia nigra pars reticulata

Globus Pallidus İnterna (GPi) ve SNr, her ikisi de benzer afferent ve efferent sistemlere ve hedefi inhibe eden yüksek deşarjlı GABAerjik nöronlara sahip olmaları nedeniyle, bazal ganglianın çıkış çekirdekleri olarak gruplanırlar. GPi ve SNr üzerindeki esas inhibisyonun kaynağı D1 reseptörleri içeren striatal MSN'lerden çıkan direkt yolaktır. STN de indirekt yolağın parçası olarak GPi ve SNr'ye eksitatör glutamaterjik projeksiyon sağlar. SNr, ayrıca korteks ve GPi'den girdiler alır.

Globus Pallidus İnterna ve SNr çıktıları, talamusun ventral anterior (VA) ve ventral lateral (VL) çekirdeklerine projekte olur. Talamik VL çekirdek motor kortekse, talamik VA çekirdek ise premotor kortekse projekte olur; böylece bazal ganglia ana çıkış çekirdekleri motor sistem üzerine etki eder (GPi/SNr → talamus VA/VL → premotor korteks). Talamus, Gpi ve SNr'nin yanı sıra serebellum ve STN'den de girdi alır. GPi ve SNr çekirdek projeksiyonları arasında ufak bir ayrım vardır: Pallidotalamik projeksiyonlar densiselüler (VAdc) ve parvaselüler (VApc) talamik VA çekirdekleri hedef alırken, nigrotalamik projeksiyonlar magnoselüler (VAmc) talamik VA çekirdeği hedefler.

Gpi'den çıkan ve talamik CM çekirdeğe projekte olan efferent uyarılar, sonra tekrar GPi'ye dönerek kapalı bir devre oluşturur (Gpi → talamus CM → GPi). Talamik CM çekirdeği, retiküler formasyonun talamustaki esas uzantısıdır. Diğer pallidal efferentler; Substansia nigra, nucleus ruber, nucleus olivaris inferior, hipotalamus ve mezensefalik retiküler formasyon şeklinde sıralanabilir.[10]

2.c. İntrinsik nükleuslar: Globus pallidus eksterna, subtalamik nükleus, substantia nigra pars kompakta

Globus Pallidus Eksterna (GPe):

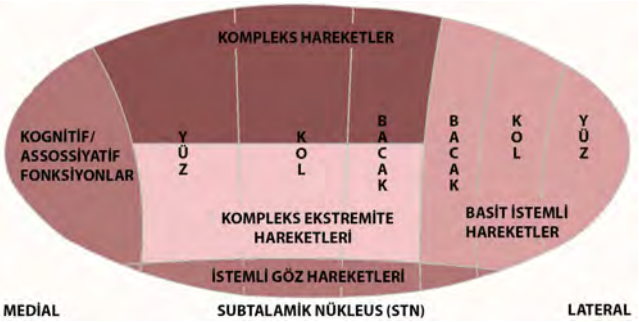
Globus pallidusun lateral bölümünü oluşturan Gpe, GPi ve ventral pallidum ile pallidal kompleksin bir parçasıdır. GPe, lateralinde putamenden lateral meduller lamina ve Gpi'den medial medullar lamina tabakalarıyla ayrılır.[10]

GPe nöronlarını iki esas afferent sistem innerve eder. İndirekt yolağın ilk basamağını oluşturan striatal MSN'lerden GABAerjik projeksiyonlar alır ve üzerinde inhibitör etkilidir. GPe ayrıca karşılıklı olarak STN nöronlarıyla bağlıdır ve güçlü glutamaterjik eksitatör projeksiyonlar alır. GPi ve GPe de birbirleriyle karşılıklı olarak bağlantılıdır. Son olarak, kaudal interlaminar çekirdekten de glutamaterjik afferentler alır.[14]

Subtalamik nukleus (STN):

Kompleks, bikonveks lens-şekilli, oblik yapı bir yapı olan STN'in azami uzunluğu rostrokaudal olarak 13.2 mm, mediolateral olarak 8-9 mm'dir. Derin beyin stimulasyonunda Parkinson hastalığı için en iyi cerrahi hedeflerden biri olduğundan son yıllarda daha çok bilinir hale gelmiştir. STN'in anterior ve lateral sınırında kortikobulbospinal traktus; posteromedial sınırında prelemniscal radiation, red nucleus; dorsal sınırında zona incerta, anteriorda Forel's alanı H2 (lenticular fasciculus), posteriorda H1 alanı (talamik fasciculus), dorsalinde talamus ve ventral sınırında SNr, kortikospinal traktus yer alır.[15,16]

Subtalamik nukleus; motor, kognitif/asosiyatif, limbik ve göz hareketleri alanlarına ayrılabilir. Motor hareketleri düzenleyen sensorimotor devreler STN'nin dorsolateralinde; asosiyatif ve kognitif fonksiyonlar STN'nin medial kutbunda, istemli göz hareketleri ise dorsal alanda yerleşmiştir **(Şekil 4)**.[17] STN'in somatotopik yapısı insanlarda tam anlaşılamamakla birlikte; alt ekstremiteler genellikle daha medialde; üst ekstremiteler ise daha çok lateral/posterior yerleşimli gibi gözükmektedir.



Şekil 4: Subtalamik nukleusun somatotopik yapısı (*Bronte-Stewart H. Surgical placement of deep brain stimulation leads for the treatment of movement disorders: intraoperative aspects: physiological mapping, test stimulation, and patient evaluation. In: Marks WJ eds. Deep Brain Stimulation Management. Cambridge: Cambridge University Press; 2010:Figure 3.2 (a)'dan uyarlanarak yeniden çizilmiştir.*)

STN nöronları, sağlıklı maymunda 20-30 Hz hızında ateşlenir ve GP'ye tonik girdi verir. STN lezyon/blokajı pallidal nöronlara ortalama ateşleme hızında belirgin bir düşme ile ilişkilidir.

GPe nöronlarının klasik GABAerjik projeksiyonlarının yanı sıra, STN aynı zamanda "hiperdirekt yol"dan striatum gibi doğrudan korteksten girdi alır. Ayrıca ipsilateral talamik kaudal intralaminar çekirdekten de girdi almaktadır. Projekte olduğu SNr ve GPi üzerinden talamokortikal yolu inhibe eder.[10] Son olarak STN, SNc'nin dopaminerjik projeksiyonlarından da uyarı alır.

Serebral korteksin STN'ye "hiperdirekt yol" ile direkt gönderdiği projeksiyonlar, çıkış çekirdeklerini innerve eder; bu şekilde giriş çekirdeklerini bypass ederek motor kortikal alanların (primer motor korteks, supplementer motor alan, premotor korteks, frontral göz alanı, supplementer göz alanı) çıkış çekirdekleri üzerinde doğrudan etkisi olur. Bu hiperdirekt yol, indirekt ve indirekt bazal ganglia yollarından daha kısa iletim zamanına sahiptir ve böylece bazal ganglia çıktısı üzerine daha güçlü eksitasyon uygular.

GPe ve SNr/GPi'yi innerve eden STN efferentlerine ulaşan, talamo-subtalamik projeksiyonlar topografik olarak yerleşmiştir ve ipsilateral predominansı olsa da bilateraldir.[18] STN kaudal intralaminar çekirdekten de glutamaterjik aktivasyon alır; bu nedenle, kaudal intralaminar çekirdeğin stimule veya inhibe edilmesi STN aktivitesini etkilemektedir.[19] STN; GPi, GPe ve SNr'ye yaptığı projeksiyonlara ek olarak ipsilateral ventral talamik motor çekirdeği de innerve eder.[20]

Substansia nigra (SN):

SN, ventral mesensefalonda yer almaktadır ve koyu kısmı pars kompakta ve daha solgun renkli kısmı pars retikulata olarak adlandırılır. Pars retikulatanın nöronal hücre gövdelerinin yapısı GP'ye benzer. SN pars kompakta (SNc) nöromelaninden zengin dopaminerik hücre gövdeleri nedeniyle koyu renk boyanmaktadır. Dopaminerjik nöronların ventral tegmental alanındakiler limbik sistemle ilişkili iken, SNc ve retrorubral alan kaynaklı olanlar nigrostriatal projeksiyonlar ile ilişkilidir.[3,9]

SNc, kaudat çekirdek ve putamene dopaminerjik lifler yollar. Bu çıktı, direkt yolun striatal nöronalarına eksitatör, inderkt yolun striatal nöronlarına inhibitör etki yapar.

SNc, direkt striato-pallido-talamik yolakta striatuma eksitatör ve ayrıca GPi ve SNr ise inhibitör lifler yollar. Bunun sonucunda GPi ve SNr'ın doğrudan inhibitör bağlantılarının eksitasyonu ve talamik VL çekirdeği inhibisyonu gerçekleşir. Sonuç olarak kortikal hareket fasilite olur.

İndirekt striato-pallido-talamik yolakta SNc striatuma ve GPe'ye inhibitör lifler yollar. GPe, STN'yi inhibe eder. STN inhibe olunca, talamik VL çekirdek üzerinde inhibitör etkisi olan GPi stimule olur ve GPi stimulasyonu talamik VL çekirdeği inhibe ederek kortikal hareketi inhibe eder.

3. Serebellum

Serebellum, hareket ve postürün stabilitesini sağlamada rol oynayan santral sinir sistemi bölümüdür. Hareketlerin salınım ve motor gücünü azaltan bir geri besleme döngüsü olarak aşırı salınımı (ör. tremor) ve hedefi aşmayı önler. Serebellum lezyonları, yer değiştirmelere tepki yeteneğinde bozulma (ataksi) ve hareket eksenine dikey titreme hareketi (aksiyon veya intansiyon tremoru) ile sonuçlanır.

Serebellumda efferent çıktının 40 katı afferent girdi vardır ve çok sayıda kaynaktan veri alır. Spinal kord ve beyinsapından çıkan yolaklardan, retiküler formasyondan ve kontrlateral serebral korteksten kortikopontoserebellar lifler başlıca serebelluma giren verilerin kaynaklarıdır ve derin serebellar çekirdekteki Purkinje hücreleri başta olmak üzere serebellumda çok sayıda inhibitör geri besleme devreleri ile sonuç olarak çıkan hareket ve postürü düzenler. Çıktıları kontrlateral talamus ventral çekirdeğine (serebral korteks ile bağlantılı), retiküler formasyona ve kontrlateral red nukleusa ulaşır.[3,21]

Fonksiyonel olarak üç kısımda incelenebilir: vestibuloserebellum, spinoserebellum, pontoserebellum. Vestibuloserebellum vermis ile flocculonoduler nodu kapsar ve ipsilateral vestibuler ganglion ve vestibuler nukleusdan girdi alır. Göz hareketleri ile baş ve gövdenin uzaysal oryantasyonundan sorumludur.

Spinoserebellum, spinoserebellar ve kuneoserebellar yolaklardan girdi alır ve intermediate ve komşu vermiyan alandan oluşur. Fastigal, globoz ve emboliform nukleuslara kollateraller gönderir ve çıktıları aksiyel ve ekstremite kas sistemi kontrolünden sorumludur.

Pontoserebellum, yan alanlarda yerleşir. Girdilerinin çoğunu orta serebellar pedikül aracılığıyla çapraz bazal pontin çekirdeklerden alır. İpsilateral pontin nukleusa serebral korteksten gelen major yolağın afferentleri dentat nukleusa kollateraller verir. Dentat nukleus, serebral kortekse giden serebellar efferent liflerin kaynağıdır ve dentat nukleus lezyonları rubro-olivo-serebellar döngüyü kesintiye uğratarak tremora yol açabilir.[22] Bir diğer önemli afferent yolak, esas inferior olivar nukleustan kaynaklanan olivoserebellar yolaktır. Talamus santral tegmental yolak ile inferior olivar nukleusa projekte olur ve bu nukleus kontrlateral serebellar kortekse lifler yollar. Serebellumdan talamusa ulaşan bu devre dentat ve kontrlateral red nukleus aracılığıyla kapalı bir devredir. Pontoserebellum, el ve ön kol hareketlerinin planlanması ve zamanlamasında önemlidir.

Serebellumun superior serebellar pedinkül yoluyla esas çıktısı talamus VL ve VA çekirdeklerinde sonlanır. Bu talamik çekirdekler hem serebellum (baskın olarak dentat çekirdek) hem de GP'den projeksiyon alır. Bununla beraber serebellum bilgileri daha sınırlı şekilde VL yoluyla daha ziyade premotor ve motor kortekslere projekte olur. Bazal ganglion ise serebellumun sınırlı VL ilişkisinin aksine serebral kortekse çok sayıda talamik çekirdek aracılığıyla geniş girdiler verir.

Hareket bozukluklarının nöroanatomisi ve patofizyolojik temeli

Hareket bozuklukları, kas güçsüzlüğünden bağımsız olarak kişide otomatik ve istemli hareketlerin azlığı (hipokinetik hareket bozuklukları; parkinsonizmler) veya istem dışı hareket fazlalığı (hiperkinetik hareket bozuklukları, diskineziler; tremor; miyokloni; distoni; kore; tik) olarak tanımlanır. Genelde altta yatan patoloji bazal ganglion döngülerini içermekle birlikte; korteks, beyinsapı, serebellum, spinal kord ve periferik sinir etkilenmelerine bağlı olarak da karşımıza çıkarlar.

İlk kez ingiliz nörolog Kinnier Wilson tarafından kullanılmış olan ekstrapiramidal sistem hastalıkları terimi ise, sadece bazal gangionların değil, bu çekirdeklerin beyinsapı ve serebellum gibi diğer yapılardaki çekirdeklerle olan bağlantı yolaklarının da etkilenmesi sonucu ortaya çıkan hastalıkları kapsamaktadır.

Parkinsonizm:

Hipokinetik hareket bozukluklarının temelinde parkinsonizm tabloları yer alır. Parkinsonizmde direkt yolda aktivite kaybı ve indirekt yolda aktivasyon artışı ön plana geçer. İndirekt yol aktivasyonun ön plana geçmesiyle birlikte talamus daha fazla inhibe olur ve talamusdan kortekse giden uyarı azalır **(Şekil 3)**. Bunun sonucunda harekete başlamada ve uygulamada güçlük, yani parkinsonizm tablosu ortaya çıkar. Ancak bu döngü, Parkinson Hastalığında (PH) görülen tüm belirti ve bulguları tam olarak açıklamamaktadır.

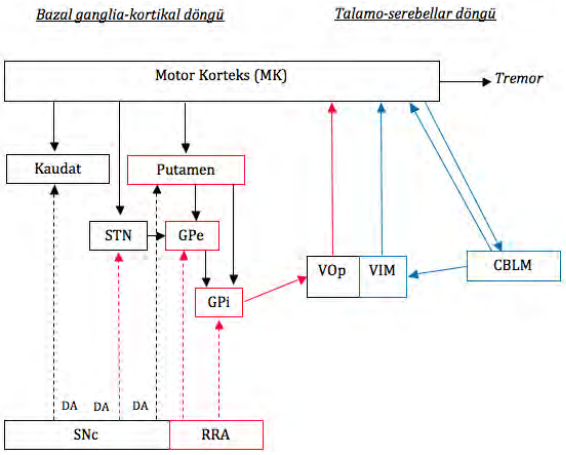
Parkinson hastalığı (PH) patolojisinde SNc'deki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve buna bağlı striatal dopamin eksikliği yer alır. Kalan hücrelerin içinde de alfa-sinüklein ve ubiquitin adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimcikleri (Lewy cisimcikleri) saptanır. Dopamin eksikliğine bağlı bazal ganglionik işlevlerde değişiklikler oluşur ve bu da PH'nın ana belirti ve bulgularına neden olur. Klinik belirtiler dopaminerjik hücre kaybının %60-70 seviyelerinde gerçekleşmesi sonucunda ortaya çıkar. İlk patolojik bulgular, daha tipik klinik belirtiler ortaya çıkmadan yıllar önce olfaktor bulbus ve beyinsapında gelişir. Yıllar içerisinde SNc'ye yayılım gerçekleşir. Hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılar da etkilenir. Normalde yaşlanma ile birlikte nigral hücre kaybı 10 yılda %5'dir. PH hastalarında ise 10 yılda yaklaşık %45'dir. Normalde alfa-sinüklein presinaptik sinir terminallerinde yer alır; bu nedenle Lewy cisimciklerinin varlığı dejenere ve kümeleşmiş nörofilamanları temsil eder.

PH'de akinezi/bradikineziye özgü esas patofizyoloji, striatal uyarılabilirliğin bozulmuş olmasıdır. SNc hücre kaybına sekonder olarak dopamin eksikliğine bağlı direkt yol nöronlarının uyarılabilirliği azalır ve indirekt yol nöronlarının üzerindeki inhibisyon kalkar. STN'nin artmış aktivitesinin sonu-

cunda GPi ve SNr nöronal aktivitesi artar. Gpi/SNr'nin artmış çıktısı talamokortikal yolu fazla inhibe eder ve beyinsapı motor sistemlerinin inhibe olmasına bağlı olarak hareket kısıtlanır.[23] Parkinsonizmde bazal ganglionun dış uyaranları düzenlemesi ve yanıt vermesi de bozulmuştur. Putamen, STN ve GPi periferik uyarana karşı artmış nöronal yanıt verir. Genel olarak, bazal ganglionlar, direkt kortiko-putaminal-GPi projeksiyonundaki azalmış eksitabilite ve STN-GPi ağının artmış aktivasyonuyla kortikal hareketlerin azalması yönünde kaymıştır.[23]

Dopamin eksikliği ayrıca sinaptik plastisite gelişiminde bozukluğa yol açar. Yüksek frekanslı kortikal uyarımla elde edilen uzun dönem potansiyalizasyon (long term potentiation=LTP) kaybolur.[24] Dopamin eksikliği sonucunda striatal ara nöronların aktivitesi de etkilenir, kolinerjik ara nöron uyarılabilirliği artar ve GABAerjik ara nöronlar inhibe olur.[25,26] PH'de STN hiperaktiftir ve STN'in DBS cerrahisi veya lezyon ile bloke edilmesi parkinsoniyan belirtileri düzeltir.[27]

İstirahat tremorunun mekanizmasının SN'den striatuma ulaşan yolakların bozulmasıyla SN nöronlarında dejenerasyon ve korpus striatumda dopamin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak istirahat tremorunun tüm PH hastalarında ortaya çıkmaması, dopamin eksikliği şiddetiyle tremorun korelasyon göstermemesi ve idiyopatik PH dışındaki parkinsonizm tablolarında tremorun çoğunlukla izlenmemesi başka mekanizmaların sorumlu olduğunu düşündürmektedir. İstirahat tremorunun talamus Vim çekirdeği ara nöronları ile senkronize oluşu ve hastaların Vim cerrahisinden fayda görmesi tremor patofizyolojisinde talamusun rolünü akla getirmektedir.[28] Öte yandan dopaminerjik tedavi ve STN stimülasyonu ile baskılanabilmesi halen dopaminerjik yetmezlik mekanizmasını ekarte etmemektedir.[29,30] Son olarak Jellinger 2012 yılında PH istirahat tremorunun bazal ganglia-kortikal döngü ile talamo-serebellar döngü arasındaki ilişkiden kaynaklandığını bir model ile açıklamıştır **(Şekil 5)**.[31]



Şekil 5: Parkinson Hastalığı (PH) istirahat tremorunun altında yatan serebral mekanizmalar modeli. (STN, Subtalamik Nukleus; GPi, Globus Pallidus interna; GPe, Globus Pallidus eksterna; SNc, Substansia Nigra Pars compakta; RRA, retrorubral alan; VOp, talamik ventralis oralis posterior nükleus; VIM, talamusun ventral intermediate nükleusu; CBLM, serebellum; MK, motor korteks; DA, Dopamin; Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. Mov Disord. 2012 Jan;27(1):8-30.'den uyarlanmıştır) PH'daki istirahat tremoru, bazal ganglionlardaki motor döngünün (kırmızı) geçici patolojik sinyallerinin VIM-MK-CBLM döngüsünü (mavi) tetiklemesi ile ortaya çıkmaktadır. Tremor baskın PH hastalarında bazal ganglionların (GPi, GPe ve putamen) motor korteks üzerinden VIM-MC-CBLM döngüsü ile bağlantısı artmıştır. Bazal ganglionlardaki bu aktivite değişikliği, özellikle retrorubral alandan (RRA) kaynağını alan ve GPi ve GPe'ye projekte olan dopaminerjik nöronların kaybı ile ilişkili gözükmektedir ve bradikinezi ve rijiditeden sorumlu olan striatumdaki dopaminerjik kayıptan farklıdır.

Striatumdaki dopamin reseptörü bulunan MSN'lerdeki dopamin eksikliğine bağlı postsinaptik değişiklikler, GABAerjik iletimi bozar. Levodopa diskinezilerinde GPi'deki GABA-A reseptör artışının ve putamende, GPi'deki GABA-A reseptör artışının ise doz sonu kötüleşmesi ile ilişkili olduğu, bunun yanı sıra GABA-B reseptörlerinin de GPe ve putamende azaldığı gösterilmiştir.[32]

PH'de motor bulgular ortaya çıkmadan önce lokus seruleusta yer alan noradrenerjik nöronların da kaybı gerçekleşmektedir. Noradrenalin eksikliğinin, duygu durum bozukluklarıyla beraber postüral instabilite ve yürüyüş bozuklukları gibi orta hat problemlerinin temelinde yattığı düşünülmektedir.[33] Metilfenidatın dopamin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu yaparak ileri evre PH'de donma tedavisinde kısmi faydası bunu destekler niteliktedir.[34]

Postür ve yürüme kontrolünden sorumlu pedinkulopontin çekirdeğe STN'den gelen artmış glutamaterjik uyarıya bağlı PH'da yürüme bozukluğu olduğu öne sürülmüş olup[35], pedinkulopontin DBS ve NMDA reseptör antagonistleri, PH hastalarındaki aksiyal motor semptomların ve yürüme bozukluğunun tedavisinde denenmektedir.[36]

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde STN ideal bir hedeftir ve DBS pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır.[37] Bu nedenle STN'nin fonksiyonel nöroanatomisini bilmek önemlidir. STN'nın operasyon sırasında da sınırlarını daha net olarak elektrofizyolojinin de yardımıyla mikroelektrot kayıtlama ile tanımlamak mümkündür. PH hastasında mikroelektrot hedefe doğru giderken, anatomik olarak bulunduğu yeri tanımlamak için, nöronal sinyaller ayırdedilmeye çalışılır. Talamusta transient, irritabl, düşük-orta frekanslı, düşük-orta dansitede bursting ünitler gözlenir. Ardından elektrofizyolojik olarak sessiz alanlar olan zona incerta, Forels alanı gelir. STN'de orta dansitede, orta frekanslı, irregular bursting ünitler (20-40 Hz) saptanır. SNr'de ise regülar, yüksek frekanslı ünitler (60-100 Hz) gözlenir. STN küçük bir alan olduğu için, motor alan stimülasyonu sırasında asosiatif ve limbik alanların uyarılması kognitif ve psikiyatrik yan etkilere; dorsal kısmının okulomotor devre ile ilişkili olması nedeniyle göz açma apraksisi gibi yan etkilere neden olabilir **(Şekil 4)**. Medial lemniskus, STN posteriorunda yerleştiği için stimülasyon sırasında bu bölgenin etkilenmesi kalıcı paresteziye; STN'nin anterior ve lateral kısmında internal kapsül yer aldığından bu bölgenin etkilenmesi konuşma ve/veya istemsiz kasılmalara ve motor fonksiyon bozukluklarına neden olabilecektir.[38] STN sınırları ve bu bölgelerin uyarılmasıyla ortaya çıkan etkiler **Tablo 2**'de özetlenmişir.

Tablo 2: STN sınırları ve bu bölgelerin uyarılmasıyla ortaya çıkan etkiler

Anatomik yapı	**Sınır**	**Etkiler**
Internal kapsül	Anterior, lateral	Orofasial ve/veya appendiküler kontraksiyonlar, kontraversif göz hareketleri
Talamus	Dorsal	Vejetatif etkiler, distal kas tonusunda hafif azalma
ZI ve Forel alanı	Dorsal	Nispeten düşük voltaj eşik değerlerinde rijiditede azalma
SNr	Ventral	Genel olarak klinik etkisi yok, bazı olgularda rijiditede azalma, bradikinezide kötüleşme
Kortikogenikulat lifler	Anterior veya lateral	Stimulasyona zıt tarafta yüzün alt tarafının kontraksiyonu veya bilateral göz kapağı kapanması (göz kapağı açma apraksisi)
Kortikobulbar lifler	Anterior veya lateral	Dizartri
Kortikospinal trakt	Anterior veya lateral	Üst ekstremite kontraksiyonu, başlıca intrinsik el kasları, alt ekstremiteden daha sık).
Supranüklear okulomotor lifler	Ventromedial	Konjugat kontroversif göz deviasyonu
Medial lemniscus	(posterior)	paresteziler (genellikle geçici)
Hipotalamus	Medial	başdönmesi, bulantı, solunum sıkıntısı, anksiyete, vejetatif belirtiler (ipsilateral terleme, midriyazis, flushing)
CN III lifleri	Ventromedial	ipsilateral medial göz deviasyonu, midriyazis, ve/veya göz kapağı retraksiyonu
Sensorimotor STN		Stimulasyona zıt tarafta diskineziler, akinezide iyileşmeyle birlikte

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde STN dışında kullanılan diğer bir anatomik hedef de GPi'dır.[39] GPi, STN'e kıyasla daha büyük bir hedef olduğundan nörogörüntüleme yöntemleri ile anatomisi daha net ortaya konabilir. Ancak GPi için de elektrofizyolojik haritalama mümkündür. Parkinson hastalığında GPi'de karakteristik olarak zemin aktivitesi artmıştır ve yüksek frekanslı (70-90 Hz) deşarj üniteleri şeklindedir.[38] Striatum fazik spontan ünite ateşlemesi yaparken, GPe tonik (sürekli) paternde ünite aktivasyonu gösterir. Striatum ve GPe arasındaki lamina ile GPe ve GPi arasındaki lamina elektrofizyolojik olarak sessizdir. GPi'nin ventral stimulasyonu PH'de rijiditeyi iyileştirip diskineziyi azaltır ancak bradikinezi üzerine kısıtlı etkisi vardır. Bununla beraber GPi'nin dorsal stimülasyonu bradikineziyi düzeltirken diskineziyi (muhtemelen GPe'ye taşan uyarım nedeniyle) kötüleştirir.[38] GPi'nin medial ve posteriorunda internal kapsül yer aldığından elektrotun çok median veya posterior yerleştirilmesinde konuşma ve motor fonksiyonlarda değişiklikler; çok derine yerleştirildiğinde ise vizüel fenomenler ortaya çıkacaktır.[38]

PH dışında parkinsonizme neden olan diğer patolojik süreçlerin anatomik temeli

- Multi Sistem Atrofi (MSA), glial sitoplazmik inklüzyonları içeren bir α-sinükleinopatidir. Substantia nigra, striatum, inferior oliver nükleus, pons, intermediolateral nükleus ve medulla spinalisdeki Onuf nükleusunda nöronal kayıp ve gliozis gözlenir. Hangi nükleusların ne derecede etkilendiğine bağlı olarak klinik tablo ortaya çıkar.
- Progresif supranüklear felç (PSF) taupatiler grubundandır. Özellikle Meynertin bazal nükleusu, globus pallidus, subtalamik nükleuslar, superior kollikulus, substansia nigra, lokus seruleus, vestibuler nükleus, serebellum gibi subkortikal yapılarda nöronal dejenerasyon bulunmaktadır.
- Kortikobazal dejenerasyon (KBD), nöropatolojisinde ise nöronlarda ve gliada tau-immunoreaktif lezyonlar vardır. Serebral korteksin bazal ganglionlarla birlikte tutulması ile karakterizedir. Ekstrapiramidal sistemde dejenerasyona ek olarak asimetrik frontoparietal kortikal atrofi mevcuttur. En karakteristik özelliği hem kortikal, hem ekstrapiramidal bulguların belirgin şekilde asimetrik olmasıdır.
- Lewy cisimcikli demans (LCD), nöropatolojisinde substantia nigra dejenerasyonu, Alzheimer hastalığında görülenlere benzer şekillerde kortikal alanlarda dejenerasyon ve sağlam kalan hücrelerin içinde 'Lewy cisimcikleri' adı verilen anormal yapılar yer alır. Lewy cisimcikleri, alfa-sinüklein, nörofilament ve ubiquitin gibi proteinlerin anormal birikimi ile oluşur.
- Manganez zehirlenmesi Substansia nigrada melanin içeren hücrelerde dopamin üretimini etkileyerek; 1-Metil-4 fenil-1,2,3,6, tetrahidropiridine (MPTP) zehirlenmesi de Substansia nigrada dopamin içeren nöronların yıkımıyla Parkinsonizme neden olur.
- Bilateral GPi nekrozu (ör. karbon monoksit zehirlenmesi, anoksi, enfeksiyon nedenli) akineziye neden olabilir. Ayrıca fleksiyon rijiditesi putamen veya GP'nin bilateral nekrozundan sonra da gelişebilir.
- Substansia nigradan striatuma giden yolağı bozan mezensefalon ventromedial tegmentumu içeren lezyonlarda istirahat tremoru ortaya çıkabilir. Substansia nigra nöronlarında dejenerasyon ve korpus striatumdaki dopaminde azalma olur.
- Bazal ganglia ve internal kapsülde çok sayıda küçük infarktlar görülen laküner infarktlar sırasında putamenin bilateral etkilenmesi alt vücut yarısını etkileyen rijidite ve akinezi ile sonuçlanır.
- Postensefalitik parkinsonizm influenza, Coksaki, Japan ensefaliti B, St Louis, Batı Nil ve HIV virus enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkabilir. Substansia nigra hücrelerinde kayıp olur ancak Lewy cisimcikleri izlenmez.

Tremor:

Tremor, herhangi bir vücut bölümünde ileri-geri şeklinde ritmik olarak ortaya çıkan istemsiz bir hareket bozukluğu olarak tanımlanır.

İstirahat tremoru (3,5-7 Hz), para sayma hareketi bileşeni olduğunda neredeyse her zaman PH veya bazal ganglion ilişkili bir hastalık göstergesidir. PH'daki istirahat tremorunun mekanizması **Şekil 5**'te anlatılmıştır. Mezensefalon ventro-medial tegmentumunu etkileyen bir lezyon da istirahat tremoruna neden olabilir. Bu lezyonlar, Substansia nigradan striatuma ulaşan yolakları bozmaktadır ve Substansia nigra nöronlarında dejenerasyonla korpus striatumda dopamin azalmasına neden olur.[3] Wilson hastalığında ve değişik etyolojiler nedeniyle mezensefalon hasarında da istirahat tremoru görülebilir. Baskın tremor tipinin aksiyon-postural tremor olduğu Wilson hastalığı, ağır esansiyel tremor (ET) ve bazı serebellar, ekstrapiramidal sendromlar gibi durumlarda taşma fenomeni olarak istirahat tremoru var olabilir.

Postural tremor (6-11 Hz), en sık tremor tipi olup yer çekimine karşı bir posturde duran ekstremitelerde (ör. esansiyel tremor) ve ayrıca başta titubasyon, çene tremoru ve ses titremesi şeklinde olabilir.[40] Louis ve ark 2007 yılında yaptığı otopsi çalışmasında, ET hastalarının %24.2'sinde beyinsapında Lewy cisimcikleri bulunmuştur,[41] bu hastalar diğer hastalardan yaşlıdır. Bununla beraber daha genç olan hastaların çoğunluğunda (%75.8) Lewy cisimcikleri saptanmamıştır ve serebellar Purkinje hücre ortalama sayısının azaldığı izlenmiştir. Ayrıca Lewy cisimciği olmayan hastalar daha genç yaş başlangıçlıdır ve aile öyküsü fazladır. Bu nedenle ET'de görülen patolojik değişikliklerin heterojen ve dejeneratif olduğu ve çoğunluğun Lewy cisimcik olmaksızın serebellar değişiklikleri olduğu söylenebilir.[41] ET hastalarının kinetik tremorunun intansiyonel tremor komponeneti olabilir, bu gözlem ET'de serebellar tutulumu destekler gözükmektedir.[42] Beyin dokusu biyokimyasal çalışmalarında erken başlangıçlı ET'de hastalık süresiyle ilişkili olarak serebellar dentat nukleusta GABA-A ve GABA-B reseptör yoğunluğunun azaldığı bulunmuş, bu durumun Purkinje hücre GABA girdisinin postsinaptik artışına bağlı olabileceği veya nörodejeneratif bir süreç olduğu düşünülmüştür.[43] Görüntüleme çalışmalarında da serebellumda değişiklikler ve biyokimyasal çalışmalarda uzun süreli anormal nöronal ossilasyonun serebellumda nöroplastik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.[44,45]

İntansiyonel-kinetik tremor (3-7 Hz), genellikle serebellar hastalıklar için karakteristiktir. Esansiyel tremor komponenti olarak da kinetik tremor ortaya çıkabilir. Kontrlateral talamus VL (Vim) çekirdek lezyonuyla azalabilir. Talamus VL (Vim) çekirdeğindeki lezyon, disfonksiyonel bir serebellumun uyarılarının talamus VL (Vim) çekirdeği üzerinden geçip kortikal seviyede motor aktiviteleri bozmasını engelleyerek tremor tedavisinde kullanılmaktadır. Dentat nukleus lezyonları rubro-olivo-serebellar döngüyü kesintiye uğratarak tremora yol açabilir.[22] Dentat nukleus lezyonuna bağlı tremor intansiyonel olduğu gibi pozisyonel de olabilir.

Ortostatik tremor, ayakta dururken bacakta ve gövdedeki hızlı tremordur ve ağırlık taşıyıcı kaslarda yüksek frekans (13-18 Hz) boşalımlardan kaynaklanır.[46] Bacakların ekstansör tonus kaybı (negatif miyolonus) ile ilişkili olabilir. Genellikle idiopatik olsa da, ortostatik tremor pontin lezyonlarla da tanımlanmıştır; bu da mekanizmada serebellar bağlantıların veya ilişkili yapıların disfonksiyonunun rol oynadığını düşündürmektedir.[47] Diğer nadir ortostatik tremor nedenleri, serebral pedinkülden sol mezensefalonun dorsolateral bölgesine uzanan ve substantia nigra, red nukleus ve sol superior serebellar pedinküle basan yapısal lezyonlardır.[48]

Tremor tedavisinde, talamus Vim DBS cerrahisi, medikal tedaviye dirençli ve ağır vakalarda tercih edilen bir yöntemdir ve ET için onay almıştır. Vim çekirdeğinin stimülasyonu ile tremorun kısmi ya da tam supresyonu sağlanabilir. Vim stimülasyonu sırasında komşu çekirdeklerin ve medial lemniscus etkilenmesine bağlı paresteziler ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Nöropatik tremor, nöropatilerde kalın liflerin etkilenmesiyle proproseptif veya kas iğciği girdi kaybı sonucu oluşabilir.

Distoni:

Distoniler, bükülme tarzında tekrarlayıcı hareketlere veya anormal postüre (distonik postur) sebep olan istemsiz, sürekli kas kontraksiyonlarıdır. Agonist ve antagonist kasların aynı anda kasılması ile oluşurlar.

Distoni patofizyolojisi halen net olarak bilinmemekle birlikte bazal ganglionlar ve kortikal devrenin sensorimotor disintegrasyonu, duysal inhibisyon kaybı, bazal ganglionlardan direkt eksitatör ve indirekt yoldan inhibitör çıktıların imbalansı ve anormal plastisite sonucu anormal motor programlamanın patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. [49-52] Distoni mekanizmasında dopamin fonksiyon değişimleri de önemli gözükmektedir.[53,54] D2 reseptör bağlayıcının azaldığı distoni formlarının aksine, asemptomatik mutasyon taşıyıcılarında ve Dopa yanıtlı distoni hastalarında reseptör artar.[55] Kontrlateral anterior talamik infarkt sonrası elin distonik tremoru da tanımlanmıştır.[56]

Distoniden sadece bazal ganglionların değil; sensorimotor korteks ve paritel lob[57] ve premotor korteksin[58] de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca serebello-talamo-kortikal ağın da rol oynaması olasıdır.[59,60] Serebellum çıktısında bozulma da motor semptomların ortaya çıkmasından sorumlu olabilir. Difüzyon tabanlı bir traktografi çalışmasında DYT1 ve DYT6 hastalarında ve asemptomatik taşıyıcılarda talamus ve serebellum arasında bağlantının azaldığı gösterilmiştir.[61] Fare deneylerinde de DYT1 gen mutasyonuyla serebellar yolakta benzer bir değişim izlenmiştir.[62]

Distoniler bazen fokal ve göreve özgü (ör. yazıcı krampı, müzisyen distonisi) olabilir. Bu tip distonide o görev sırasında normalde aktive olmaması gereken anormal veya sensorimotor ilişkili alanlarda kortikal temsiller (tipik olarak suplamenter motor alan) vardır.[63]

Fokal distoniler için birbiriyle tutarlı nöropatolojik bulgular yoktur ve genellikle sporadiktir.[64-68] Bununla beraber, bazı fokal distoniler genetik (ör. DYT7) nedenli olabilir.[69] İdyopatik fokal distonilerde hücre dejenerasyonunun olmaması, anormal hücre fonksiyonuna bağlı dinamik bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Sekonder distoniler parkinsonizm, Wilson hastalığı, gangliosidozis, lökodistrofiler, Leigh hastalığı, pentotenat kinaz bağımlı nörodejenerasyon (PKAN), juvenil Huntington hastalığı, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, kaudat ve putamen lezyonlarında ortaya çıkabilir.[70] Ayrıca sabit distonilerin başlangıcının öncesinde sıklıkla geçirilmiş bir periferik sinir yaralanması olması nedeniyle periferik yaralanma sonucu oluştuğu da öne sürülmüştür.[71] Ayrıca hafif servikal travma sonrası ve posterior fossa tümörleriyle ilişkili servikal distoni de bildirilmiştir.[72,73]

Hemidistoni hastalarında, distoninin kontrlateralinde görüntüleme ile bazal ganglion lezyonları (kontrlateral kaudat, putamen veya talamus veya bu yapıların beraber etkilenmesi) tespit edilebilir.[74,75] En sık nedenler inme, travma ve perinatal hasardır.[75] Hemidistoni, talamus lezyonu veya striatum lezyonuna bağlı globus palidustan talamusa projekte olan girdinin bozulması nedeniyle talamustan premotor kortekse anormal sinyallerin ulaşması ile gelişebilir.[74]

Pozisyon emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel MR çalışmaları sporadik ve genetik DYT1 distonilerinde motor korteks, supplementer motor alan, serebellum ve bazal ganglionlarda anormal aktivite gösterilmiştir.[76-78] Yazıcı kramplı hastalarda manyetik rezonans spektroskopi çoğunlukla GABA ölçümlerini normal bulur.[79]

Distonik spazmlar veya miyoklonik distoni ile ilişkili lezyonlar anterior komissürün posteriorundaki putamen bölgesini tutmuş, dorsolateral kaudat çekirdek, internal kapsul posterior bacağı veya globus pallidusun lateral segmentine yayılım göstermiştir.[80] Talamusun Vim ve Vc çekirdekleri etkilenmiş, ancak talamusun pallidal efferent girdilerini alan posterior çekirdekler korunmuştur. Paroksismal hemidistoni kontrlateral mezensefalon lezyonlarında görülebilir.[81]

Distoni hastalarında derin beyin stimulasyonu elektrodu yerleştirilirken elde edilen direkt mikroelektrot kayıtları ortalama deşarj hızlarının, somatosensorial yanıtlılık ve globus pallidusun nöronal aktivite paternlerinin değiştiğini göstermiştir.[50] Distoninin cerrahi tedavisinde GPi stimülasyonu veya ablatif cerrahi yapılabilmektedir. Distoninin altta yatan nörokimyasal nedeni bilinmemektedir. Çocukluk distonilerinde antikolinerjik tedavilerin faydalı olması nedeniyle kolinerjik mekanizmaların patofizyolojide suçlu olabileceği öne sürülmüştür.[82]

Dopamin reseptör antogonistlerinin akut ve kronik distonik semptomlara neden olabilmesi (ör. okülerjik kriz ve tardif distoni) ve belirgin dopamin eksikliği olan Parkinson hastalığı ile distoninin

sıklıkla birliktelik göstermesi şeklinde gözlemsel klinik bulguların varlığı, dolaylı olarak bazal gangliondaki anormal dopaminerjik aktivitenin distoni mekanizmasında rol oynadığını düşündürmektedir.

Kore:

Ani gelen, düzensiz, aritmik, rastgele yayılan, genellikle ekstremite distalini tutan, küçük amplitüdlü, kısa süreli istemsiz hareketlerdir. Kore, inmeyi takiben yaşlı hastalarda görülen en sık hareket bozukluğudur ve motor zaaf düzeldikten sonra bile istemsiz hareketler devam etme eğilimindedir.[83]

Hemikore ve hemiballismus kontrlateral subtalamik çekirdek lezyonlarında görülmektedir. Hemikore, ayrıca subtalamik çekirdek bağlantıları, talamus ve kaudat çekirdek lezyonlarında da ortaya çıkabilir. Hemikore etyolojisinden posterior serebral arterin penetran dallarını etkileyen küçük laküner bir enfarkt, subtalamik nukleusu etkileyen küçük bir hemoraji veya metastatik tümör sorumlu olabilir. Ayrıca talamotomi komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir.

Hemikore/hemiballismus mekanizmasından, GPi ve SNr üzerinde eksitatör etkili STN kaynaklı uyarı azalması sonucu, azalmış GPi çıktısına bağlı, talamus üzerindeki inhibitör etkinin azalması sorumludur.[16] İntraoperatif kayıtlamalarda GPi'nin nöronal aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir.[84] Bu nedenle talamik/premotor-suplementer motor alan devresi daha aktiftir, sonuç olarak daha fazla hareket ortaya çıkmaktadır.

Daha yakın zamanlarda, diskinetik hayvanların striatumunda anormal D1R reseptör aktivasyonu[85] ve NMDA-glutamaterik reseptörlerinin ekstra-sinaptik yer değiştirmesi ve artması[86] için kanıtlar bulunmuş ve bu da levodopa diskinezilerinin aracısı olarak direkt yolağın önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür.[87]

Huntington Hastalığı (HH), genetik korelerin en sık nedeni olup , oluşan mutant Huntingtin (HTT) özellikle kaudat çekirdek ve putamende nöron kaybı, gliozis ve yaygın serebral atrofiye neden olur. Etkilenen hücreler GABA 11 içeren, striatum dışına projeksiyon yapan MSN'ler olarak sınıflandırılır.[88,89] Hastalığın erken döneminde enkefalin transmitter ve GABA içeren dikenli nöron kaybı vardır. Hastalığın bu aşamasında GPe üzerine striatal inhibitör girdi kaybı, GPe nöronlarının inhibitör aktivitesinde artışa neden olur. GPe'nin artmış inhibitör aktivitesi de STN'in artmış inhibisyonuna neden olur. Bunun sonucu olarak, STN'nin GPi ve SNr üzerindeki eksitatör etkisi azalır. Talamus VL çekirdek üzerine inhibitör etkisi olan GPi ve SNr nöronlarının çıktısı azalır. Talamus VL çekirdeği artık inhibe olmadığından talamus-supplementer motor korteks devresinde artmış aktivite görülür.

Tikler:

Tikler ani başlangıçlı, kısa süreli, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, çoğunlukla normal davranışı taklit eden, normal hareket zemininde bir veya birkaç kas grubunu tutan, stereotipik amaçsız hareketler veya seslerdir. Gilles de Tourette sendromu (TS), otozomal dominant kalıtılan, çoklu tikler ve eşlik eden vokalizasyonlarla karakterize bir sendromdur ve patolojisinde yanıt inhibisyonunda bozukluk olduğu öne sürülmüştür.[90]

Halen tik patofizyolojisi açıklanamamış olsa da son yıllardaki hayvan modeli çalışmalarında tek taraflı nucleus accumbensin inhibe edilmesinin vokal tik ile sonuçlandığı, nukleus accumbensin motor ve limbik sistem bağlantısında kritik rol oynaması nedeniyle bu sistemler arasıda diskordinasyonun vokal tiklere neden olduğu öne sürülmüştür.[91]

Tik patogenezini aydınlatmaya yönelik elektrofizyolojik değerlendirmede, TS hastalarında posterolateral GPi lokal alan potansiyelleri intraoperatif olarak kaydedilerek artmış gamma (35-200 Hz) ve yüksek frekans (200-400Hz) aktivitesi ile beta bant aktivitesi ile yüksek frekans ossilasyonların çapraz frekans çiftleşmesinin tiklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.[92] Bu paternin istemsiz hareketler için özgül olabileceği düşünülebilir.

TS'li hastaların nöropatolojik çalışmaları özellikle GPi ve striatumun sensorimotor bölümlerinde internöronal GABAerjik ve kolinerjik inhibitör kompozisyonunda yapısal değişiklikler göstermiştir.[93,94]

Mekanizmada bu yapılardaki inhibisyon-eksitasyon fonksiyonel dengesinin bozulmanın rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

Miyoklonus:

Miyoklonus, kas kasılmaları veya inhibisyonlarından kaynaklanan kısa, şok benzeri istemsiz hareketlerle karakterizedir. Miyoklonuslar klinik ve etyolojik olarak (*fizyolojik, esansiyel, epileptik, sekonder* şeklinde) ya da anatomik olarak (*kortikal, kortikal-subkortikal, subkortikal-nonsegmental, segmental, periferik* şeklinde) sınıflandırılabilir.

Kortikal miyoklonus, primer sensorimotor korteksten kaynaklanan fokal bir deşarjın, primer motor korteks ve/veya primer duysal korteksin nöronal devrelerinde inhibisyon yetersizliği nedeniyle, kortikospinal transmisyon *için gereken bir süre sonrasında oluşur. İki yanlı diffuz sensorimotor korteks disfonksiyonunda multifokal myoklonus ortaya çıkacağı gibi fokal disfonksiyonlarda fokal deşarjın lokal kalmasıyla fokal* miyoklonus, deşarjın kortiko-kortikal ve transkallozal yolaklardan yayılmasıyla jeneralize miyoklonus ortaya çıkabilir.[95] Patofizyolojik mekanizmada GABAerjik, serotonerjik, diğer nörotransmitterler ve serebellar sistem yolaklarında bozuklukların rol oynadığı düşünülmektedir.

Kortikal-subkortikal miyoklonus fizyolojisi kortikal ve subkortikal alanlar arasında iki yönlü anormal, paroksismal ve aşırı osilasyonlardan kaynaklanır. Bu mekanizma primer jeneralize epileptik sendromlarda görülen miyoklonik nöbetleri ana mekanizmasıdır. Juvenil miyoklonik epilepsi ve absans epilepside talamik bağlantıların anormal şekilde kortikal alanlara nöronal aktivite ürettiği düşünülmektedir.[96,97]

*Subkortikal-nonsegmental miyoklonus*un en iyi örnekleri retiküler refleks myoklonus ve propriospinal miyoklonustur. Anormal aktivite fokal bir alandan başlayarak hem rostral hem kaudal yönlere yayılarak jeneralize miyokonus ortaya çıkarır. Myoklonus distoni sendromunda da bu patofizyolojinin sorumlu olduğunun kanıtı vardır.[98]

Segmental miyoklonus beyinsapı veya omuriliğin bir segmentinden kaynaklanır. Patolojik motor salınımlar, tremorda görülenlerden daha düşük frekanslıdır. Vücudun özellikle tutulan segmentine sınırlıdır (ör: palatal miyoklonus, spinal segmental miyoklonus).

Palatal miyokonus, esansiyel olabileceği gibi veya beyinsapı/serebellar lezyonlara sekonder olarak semptomatik nedenli de olabilir. Uykuda da devam eder ve nukleus ruber nukleus olivaris inferior ve dentat nukleusdan oluşan Gullian- Mollaret üçgeni'nin bağlantılarını kesintiye uğratan problemlerle ilişkilidir. Nukleus olivaris inferiorun hipermetabolik olduğu gösterilmiştir ve palatal miyoklonusun kaynağı olabilir.[99]

Periferik miyoklonus, periferik sinir sistemi lezyonu kaynaklı hipermotor deşarjlar nedeniyle ortaya çıkar (ör: hemifasial spazm). Sorumlu santral organizasyon henüz tanımlanamamıştır.

Esansiyel miyoklonus, diğer nörolojik defisitlerin eşlik etmemesi, sporadik veya otozomal dominant kalıtım, normal ve aktif yaşam fonksiyonlarıyla uyumlu iyi seyir ve normal EEG ile karakterizedir.[100] Progresyon olmaz veya çok yavaştır. Vücudun üst yarısında yayılır, hareketle şiddeti artar ve düşük dozda alkole çok iyi yanıtı vardır.[101] Herediter esansiyel miyoklonus fizyolojisi subkortikal-nonsegmentaldir.

Semptomatik miyoklonus, altta yatan bir hastalığa bağlıdır. Omurilik, beyinsapı, talamik veya kortikal yerleşimli fokal lezyonlar varsa fokal veya segmental olarak ortaya çıkar (omurilik lezyonuna sekonder spinal miyoklonus, beyinsapı lezyonuna sekonder palatal miyoklonus semptomatik miyoklonus örnekleridir).

Sonuç

Hareketin ortaya çıkması, yukarıda da ayrıntılı bir şekilde anlatıldığı gibi, sinir sistemindeki birçok yapının düzenli ve koordineli çalışması ile sağlanmaktadır. Bu denge bozulduğunda, klinik uygulamada sıkça karşılaştırdığımız hareket bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Ancak mevcut bilgilerimizle

her hareket bozukluğunu tam bir anatomik temele yerleştirmek her zaman mümkün değildir. Yıllar ilerledikçe hareketin temel yapıtaşlarının daha iyi anlaşılacağı ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
2. Lacruz ME, Garda Seoane JJ, Valentm A, Selway R, Alarcon G. Frontal and temporal functional connections of the living human brain. Eur J Neurosci 2007; 26:1357-70
3. Jacobson S, Marcus EM. Motor System. Neuroanatomy for the Neuroscientist.2nd ed. New York: Springer; 2008. p 189-240.
4. Mendoza JE, Foundas AL. Cortical motor tracts (descending pathways). Clinical Neuroanatomy A neurobehavioral approach. New York: Springer; 2008:p 8-15.
5. Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. Brain Structure & Function 2008; 212: 443-63.
6. Haber S, McFarland NR. The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. Neuroscientist 2001;7:315-24
7. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et. al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg 1996; 84:203-14.
8. Donkelaar HJ, Brabec J. Clinical neuroanatomy: Brain circuitry and its disorders. New York: Springer; 2011.
9. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Basal ganglia. Localization in Clinical neurology 6th ed. Philadephia: Lippincott Williams&wilkins; 2011. p 455-521.
10. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2(12): a009621.
11. Donoghue JP, Herkenham M. Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat.Brain Res 1986; 365: 397-403.
12. Onn SP, West AR, Grace AA. Dopamine-mediated regulation of striatal neuronal and network interactions. Trends Neurosci 2000; 23: 48-56.
13. Carta M, Carlsson T, Munoz A, Kirik D, Bjorklund A. Role of serotonin neurons in the induction of levodopa and graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov Disord 2010;25: S174-9.
14. Yashukawa T, Kita T, Xue Y, Kita H. Rat intralaminar thalamic nuclei projections to the globus pallidus: A biotinylated dextran amine anterograde tracing study. J Comp Neurol 2004;471: 153-67.
15. Feger J, Hassani O, Mouroux M. The subthalamic nucleus and its connections. New electrophysiological and pharmacological data. Adv Neurol 1997;74:31-43.
16. DeLong M. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci 1990;13:281-85.
17. Romanelli P, Bronte Stewart HM, Heit G, Schaal DW, Vincenzo E. The functional organization of the sensorimotor region of the subthalamic nucleus. Stereotact Funct Neurosurg 2004;82:222-9.
18. Castle M, Aymerich MS, Sańchez-Escobar C, Gonzalo N, Obeso JA, Lanciego JL. Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi- and contralateral projections. J Comp Neurol 2005;483: 143-53.
19. Mouroux M, Hassani OK, Feger J. Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. Neuroscience 1995;67: 399-407.
20. Rico AJ, Barroso-Chinea P, Conte-Perales L, Roda E, Go ́mez-BautistaV, GendiveM, et.al. A direct projection from the subthalamic nucleus to the ventral thalamus in monkeys. Neurobiol Dis 2010;39:381-392.
21. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. The cerebellum. Localization in Clinical neurology 6th ed. Philadephia: Lippincott Williams&wilkins; 2011. p403-418.
22. Larochelle L, Bedard P, Boucher R, Poirier LJ.. The rubro-olivo-cerebello-rubral loop and postural tremor in the monkey. J Neurol Sci 1970;11:53-64.
23. Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. Ann Neurol 2008;64(2): s30-46
24. Calabresi P, Maj R, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. J Neurosci 1992;12(11):4224-33.
25. Lei W, Jiao Y, Del Mar N, Reiner A. Evidence for differential cortical input to direct pathway versus indirect pathway striatal projection neurons in rats. J Neurosci 2004;24(38):8289-99.
26. McHaffie JG, Stanford TR, Stein BE, Coizet V, Redgrave P. Subcortical loops through the basal ganglia. Trends Neurosci 2005;28(8):401-7.
27. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E et.al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Neurology 1998;51(3):850-5
28. Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, et.al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic "tremor cells" with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor. J Neurosci 1988;8(3):754-64.
29. Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, et.al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 1998;13(3):111-8.
30. Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. J Neurosci 2001;21(3):1033-8.
31. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. Mov Disord. 2012 Jan;27(1):8-30.
32. Calon F, Morissette M, Rajput AH, Hornykiewicz O, Bédard PJ, Di Paolo T. Changes of GABA receptors and dopamine turnover in the postmortem brains of parkinsonians with levodopa-induced motor complications. Mov Disord 2003;18(3):241-53.

33. Grimbergen YA, Langston JW, Roos RA, Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. Expert Rev Neurother 2009;9(2):279-90.
34. Moreau C, Delval A, Defebvre L, et al; Parkgait-II study group. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012;11(7):589-96.
35. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, et.al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and posturaldisorders in Parkinson disease. J Clin Invest 2010;120(8):2745-54.
36. Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. Trends Neurosci 2013;36(9):543-54.
37. Pollak P, Benabid AL, Krack P, et al. Deep brain stimulation. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998:1085-101
38. Bronte-Stewart H. Surgical placement of deep brain stimulation leads for the treatment of movement disorders: intraoperative aspects: physiological mapping, test stimulation, and patient evaluation. In: Marks WJ eds. Deep Brain Stimulation Management. Cambridge: Cambridge University Press; 2010:p20-31.
39. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med 2001;345:956-63
40. Silverdale MA, Schneider SA, Bhatia KP, Lang AE. The spectrum of orolingual tremor—a proposed classification system. Mov Disord 2008;23:159-167.
41. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. Brain 2007;130:3297- 307.
42. Leegwater-Kim J, Louis ED, Pullman SL, Floyd AG, Borden S, Moskowitz CB, et al. Intention tremor of the head in patients with essential tremor. Mov Disord 2006;21:2001-5.
43. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintes M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, et.al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. Brain 2012;135(1):105-16.
44. Zeuner KE, Deuschl G. An update on tremors. Curr Opin Neurol 2012;25(4):475-82.
45. Deuschl G, Elble R. Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. Mov Disord 2009;24(14):2033-41.
46. McManis PG, Sharbrough FW. Ortostathic tremor: clinical and electrophysiologic characteristics. Muscle Nerve 1993; 16:1254-60.
47. Benito-León J, Rodríguez J, Ortí-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA. Symptomatic orthostatic tremor in pontine lesions. Neurology 1997;49:1439-41.
48. Vetrugno R, D'Angelo R, Alessandria M, Mascalchi M, Montagna P. Orthostatic tremor in a left midbrain lesion. Mov Disord 2010;25:785-87.
49. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. Nat Rev Neurosci 2008;9(3):222-34.
50. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. Mov Disord 2002;17(3):S49-62.
51. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol 2007;64:20-4.
52. Gittis AH, Kreitzer AC. Striatal microcircuitry and movement disorders. Trends Neurosci 2012;35:557-64
53. Perlmutter JS, Stambuk MK, Markham J, Black KJ, McGee-Minnich L, Jankovic J, et al. Decreased [18F] spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. J Neurosci 1997;17:843-50.
54. Carbon M, Niethammer M, Peng S, Raymond D, Dhawan V, Chaly T, et al. Abnormal striatal and thalamic dopamine neurotransmission: genotype-related features of dystonia. Neurology 2009;72:2097-103.
55. Kishore A, Nygaard TG, de la Fuente-Fernandez R, Naini AB, Schulzer M, Mak E,et al. Striatal D2 receptors in symptomatic and asymptomatic carriers of dopa-responsive dystonia measured with [11C]-raclopride and positron-emission tomography. Neurology 1998;50:1028-32.
56. Cho C, Samkoff LM. A lesion of the anterior thalamus producing dystonic tremor of the hand. Arch Neurol 2000;57:1353-55.
57. Fiorio M, Weise D, Önal-Hartmann C, Zeller D, Tinazzi M, Classen J. Impairment of the rubber hand illusion in focal hand dystonia. Brain 2011;134:1428-37.
58. Castrop F, Dresel C, Hennenlotter A, Zimmer C, Haslinger B. Basal ganglia-premotor dysfunction during movement imagination in writer's cramp. Mov Disord. 2012;27:1432-39.
59. Niethammer M, Carbon M, Argyelan M, Eidelberg D. Hereditary dystonia as a neurodevelopmental circuit disorder: evidence from neuroimaging. Neurobiol Dis 2011;42:202-9.
60. Neychev VK, Gross RE, Lehéricy S, Hess EJ, Jinnah HA. The functional neuroanatomy of dystonia. Neurobiol Dis. 2011;42:185-201.
61. Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, Ulug AM, Voss HU, Bressman SB,, et al. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. J Neurosci 2009;29:9740-47.
62. Uluğ AM, Vo A, Argyelan M, Tanabe L, Schiffer WK, Dewey S, et al. Cerebellothalamocortical pathway abnormalities in torsinA DYT1 knock-in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:6638-43.
63. Zoons E, Booij J, Nederveen AJ, Dijk JM, Tijssen MA. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia—a review. Neuroimage 2011;56:1011-20.
64. Altrocchi PH, Forno LS. Spontaneous oral-facial dyskinesia: neuropathology of a case. Neurology 1983; 33:802.
65. Zweig RM, Hedreen JC, Jankel WR, Casanova MF, Whitehouse PJ, Price DL. Pathology in brainstem regions of individuals with primary dystonia. Neurology 1988; 38:702.
66. Gibb WR, Lees AJ, Marsden CD. Pathological report of four patients presenting with cranial dystonias. Mov Disord 1988; 3:211.
67. McNaught KS, Kapustin A, Jackson T, Jengelley TA, Jnobaptiste R, Shashidharan P, et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. Ann Neurol 2004; 56:540.
68. Holton JL, Schneider SA, Ganesharajah T, Gandhi S, Strand C, Shashidharan P, et al. Neuropathology of primary adult-onset dystonia. Neurology 2008; 70:695.
69. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Benecke R, Auburger G.Idiopathic torsion dsytonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. Hum Mol Genet 1996;5:1673-7.
70. Kostic VS, Stojanovic-Svetel M, Kacar A. Symtomatşc dystonias associated with structural brain lesions: report of 16 cases. Can J Neurol Sci 1996;23:53-56.
71. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K.The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. Brain 2004;127:2360-72
72. Goldman S, Ahlskog JE. Posttraumatic cervical dystonia. Mayo clin Proc 1993;68: 443-8.

73. Shimpo T, Fuse S, Yoshizawa A. Retrocollis and oculogyric crisis in association with bilateral putaminal hemorrhages. Rinsho Shinkeigaku 1993; 33:40-44.
74. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. Brain 1985; 108 (2):463.
75. Chuang C, Fahn S, Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. J neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(1):59-67
76. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. Ann Neurol 1998; 44:303.
77. Carbon M, Su S, Dhawan V, Raymond D, Bressman S, Eidelberg D.Regional metabolism in primary torsion dystonia: effects of penetrance and genotype. Neurology 2004; 62:1384.
78. Trost M, Carbon M, Edwards C, Ma Y, Raymond D, Mentis MJ, et al. Primary dystonia: is abnormal functional brain architecture linked to genotype? Ann Neurol. 2002;52:853-56.
79. Marjańska M, Lehéricy S, Valabrègue R, Popa T, Worbe Y, Russo M, et al. Brain dynamic neurochemical changes in dystonic patients: a magnetic resonance spectroscopy study. Mov Disord 2013;28:201-9.
80. Lehéricy S, Vidailhet M, Dormont D, Piérot L, Chiras J, Mazetti P, et al. Stropallidal and thalamic dystonia. A megnetic resonence imaging anatomoclinical study. Arch Neurol 1996;53:241-50.
81. Sethi KD. Paroxysmal hemidystonia: evidence of a midbrain lesion. Neurology 1993;43(1):A329.
82. Pisani A, Bernardi G, Ding J, Surmeier DJ. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. Trends Neurosci 2007; 30:545.
83. Alarcon F, Zijlmans JCM, Dueñas G, Cevallos N.Post-stroke movement disorders:report of 56 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1568-74.
84. Papa SM, Desimone R, Fiorani M, Oldfield EH. Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during levodopa-induced dyskinesias. Ann Neurol 1999;46: 732- 8.
85. Berthet A, Porras G, Doudnikoff E, Stark H, Cador M, Bezard E, et al. Pharmacological analysis demonstrates dramatic alteration of D1 dopamine receptor neuronal distribution in the rat analog of LEVODOPA-induced dyskinesia. J Neurosci 2009;29:4829-35.
86. Gardoni F, Picconi B, Ghiglieri V, Pilli F, Bagetta V, Bernardi G, et al. A critical interaction between NR2B and MAGUK in LEVODOPA induced dyskinesia. J Neurosci 2006;26: 2914-22.
87. Bateup HS, Santini E, Shen W, Birnbaum S, Valjent E, Surmeier DJ, et al. Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. Proc Natl Acad Sci 2010;107: 14845-50.
88. Albin RI, Young AB, Penney JB, Handelin B, Balfour R, Anderson KD, et al. Abnormalities of striatal projection neurons and N-methyl D-aspartate receptors in presymptomatic Huntington's disease. N Engl J Med 1990;322:1293-8.
89. Martin JB ve Gusella JF. Hungtington's disease: pathogenesis and management. N Engl J Med 1986;315:1267-76.
90. Wylie SA, Claassen DO, Kanoff KE, Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP. Impaired inhibition of prepotet motor actions in patients with Tourette syndrome. J psyciatric neurosci 2013; 38(5): 349-56.
91. McCaim KW, Nagai Y, Hori Y, Ninomiya T, Kikuchi E, Lee J Yet al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. Neuron 2016; 89(2):300-7.
92. Jimenez-Shahed J, Telkes I, Viswanathan A, İnce NF. GPi Oscillatory activity differentiates tics from the resting state, voluntary movement and the unmedicated parkinsonian state. Front neuroscs 2016;10:436.
93. Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, et al: Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. J Comp Neurol 2010; 518:277-91
94. Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, DiFiglia M, Grantz H, Saper CB, et al: Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102:13307-12
95. Brown P, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Intrahemispheric and interhemispheric spread of cerebral cortical myoclonic activity and its relevance to epilepsy. Brain 1991;114(5):2333.
96. Guerrini R, Bonanni P, Parmeggiani L, Hallett M, Oguni H. Pathophysiology of myoclonic epilepsies. Adv Neurol 2005; 95:23.
97. Snead OC 3rd. Basic mechanisms of generalized absence seizures. Ann Neurol 1995; 37:146.
98. Nitschke MF, Erdmann C, Trillenberg P, Sprenger A, Kock N, Sperner J, et al.Functional MRI reveals activation of a subcortical network in a 5-year-old girl with genetically confirmed myoclonus-dystonia. Neuropediatrics 2006; 37:79.
99. Dubinsky RM, Hallett M, DiChiro G, Fulham M, Schwankhaus J. Increased glucose metabolism in the medulla of patient with palatal myoklonus. Neurology 1991;9:13-21.
100. Caviness JN. Myoclonus. Mayo clin Proc 1996; 71: 679-88
101. Kurlan R, Berh J, Medved L, Shoulson I. Myoclonus and dystonia: a family study. Adv Neurol 1988;50: 385-9

107

Hipotalamus-Hipofiz Entegre Düzenleyici Sistemler: Nöroendokrinoloji, Yemek-Sıvı Alım Metabolizması

İlke Ali Gürses

1. Kısa tarihçe

Hipotalamus, insanlarda yaklaşık orta boy bir ceviz (4 cm^3) boyutlarındadır.[106] Ancak; sirkadiyen ritm, uyku/uyanıklık döngüsü, vücut ısısı kontrolü, sıvı ve elektrolit dengesi, gıda alımı ve enerji metabolizması, savunma ve üreme gibi çeşitli işlev ve davranışların koordinasyonu ve entegrasyonunda kilit öneme sahiptir.[160]

Modern Yunanca'da ön ek olarak da kullanılabilen *hypo*, "alt", "altında" anlamı taşır. Benzer şekilde Yunanca kökenli olan *thalamos*'un anlamı da "yatak odası" veya "gerdek odası"dır. Her ne kadar "hypothalamus" kelimesi 19. yy'da türetilmiş olsa da "thalamos" kelimesi Homeros ve Vergilius'un eserlerinde kullanılmıştır. Fransız şair François Rabelais'nın Kleopatra ve Antonius'un Nil'de kullandıkları mavna için "Thalaméme" adını kullanması, takip eden yıllarda thalamus kelimesine cinsel anlamların yüklenmesine ön ayak olmuştur. Özellikle rönesansta yeni evlenmiş gelinler için yazılan şiirler ve evlilik hediyesi olarak verilen nü tablolar "epithalamion" olarak isimlendirilmiştir.[66]

Günümüzde, görev aldığı işlevlerdeki önemi net olsa da uzun bir dönem boyunca thalamus ve ilişkili yapılar sadece 3. ventrikülün etrafındaki beyin alanları olarak tanımlanmıştır.[231] Thalamus kelimesini anatomik terminolojide ilk kullanan ise Bergamalı Galen olmuştur. Galen'e göre thalamus ve çevre yapılar infundibulum aracılığı ile burun boşluğunun mukus ve sıvı salgılarını drene ederler. Bu eksik tanımlama, modern adıyla hipofiz bezinin, Latince *pituita* "sümük", "mukus" veya *pituitarius* "sümüksü" kökenli pitüiter ismiyle anılmasına da neden olmuştur.[38,232] Ayrıca, Andrea Vesalius öncesi anatomik terminolojide thalamus aynı zamanda "gizli" "örtülü oda" anlamında da kullanılmıştır. Örneğin "kalp boşlukları" için *thalami cordi* terimi kullanılmıştır. Bu kullanım, klasik Yunanca'da thalamos kelimesinin aynı zamanda "tonoz örtülü mezar" için de kullanılmış olması ile açıklanabilir. Vesalius'un, thalamus'u sadece diencaphalon'a özgü olarak kullanması diğer kullanımlara son vermiştir.[38]

Hipotalamusun önemi ancak 19 yy'da tam anlamıyla kavranmaya başlamıştır. Bölgenin sınırlarını ilk tanımlamaya çalışanlar Meynert ve Forel'dir. Meynert, hypothalamus anatomisini tanımlamış olsa

da Forel'in histolojik boyama yöntemleri kullanması daha detaylı bilgi sağlamıştır.[8] Yaptığı ayrıntılı çalışmalar sonrası ilk olarak Auguste Forel, bölgeyi adlandırma ihtiyacı duymuş ve "thalamus'un altı" anlamına gelen "regio subthalamica" tanımlamasını öne sürmüştür. Wilhelm His'in 1893'te, biraz da Basel Nomina Anatomica'sının etkisiyle, bölgeye "hypothalamus" adını vermesi ve takip eden yıllarda hypothalamus'a komşu "subthalamus"un tanımlanması ile bir süre terminolojik tartışmalar ortaya çıkmıştır.[66]

Yirmici yüzyılın başında hypothalamus ile ilgili keşifler özellikle hastalarda ortaya çıkan postoperatif lezyon ve hayvan modellerinde yapılan elektrostimülasyon ve hasarlama çalışmaları sayesinde hızla ilerlemiştir. Bailey ve Bremer'in, hayvanlarda hypothalamus'un arka kısmını hasarlayarak genital atrofi ve şişmanlık meydana getirmesi ile hypothalamus'un gonadal işlevler ve kilo alımı ile ilgili olabileceği gösterilmiştir.[75] Benzer şekilde Karplus ve Kreidl, kedilerde hypothalamus'a verilen elektrik uyarılarının sempatik cevaplar meydana getirdiğini gözlemlemişlerdir.[5,74] İlk deneysel çalışmalar sayesinde 1930'ların başında hypothalamus'un vücudun su dengesinin düzenlenmesinde görevli olduğu ve sempatik sinir sistemi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.[178] Hammouda, dekortikasyon, corpus striatum veya area septalis'in hasarı oluşturulan anestezi altındaki köpeklerde soluma hızının değişmediğini ancak diencephalon ve mesencephalon bağlantısının kesilmesi ile soluma hızının vücut ısı kontrolünü sağlayamayacak kadar azaldığını göstermiştir.[93] Böylece hypothalamus'ta major bir termoregülasyon merkezinin olduğu anlaşılmıştır.

1930'ların ortasında Popa ve Fielding'in hipotalamus ve hipofiz arasında bir dizi portal damarın varlığını göstermesi ile işlevsel olarak beraber çalışan bu iki organın hormonal olarak da bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür.[169,170,178] Sharrer çiftinin nörosekteruar nöronları tanımlamaları sonrası Bargmann, hipotalamus ve hipofizin nörohormonal bağlantısını göstermiştir.[38,171] 1949'da Green ve Harris, hipotalamusun portal venler vasıtasıyla hipofizi kontrol ettiğini göstermiştir.[85]

13.2 Nöroendokrinoloji

13.2.1 Stres cevabı ve Hipotalamo-Hipofizo-Adrenal eksen

Strese verilen cevapta temel iki ayak vardır; Otonom Sinir Sistemi (OSS) ve Hipotalamo-Hipofizo-Adrenal (HHA) eksen. Her iki ayağın entegrasyonu ile kan kaybı veya ağrı gibi fiziksel stresörlere hızlı sistemik refleks mekanizmaları üzerinden bir yanıt verilirken, fiziksel olmayan (psikojenik) veya stres beklentisi meydana getiren stresörlere önbeyinde işlenen bir cevap verilir.[234]

HHA eksenini meydana getiren temel etmenler; kortikotropin-serbestleştirici-hormon (CRF) salgılayan hipotalamik paraventriküler çekirdekteki (PVN) parvoselüler hücreler, adreno-kortiko-tropik-hormon (ACTH) salgılayan adenohipofiz kortikotrop hücreler ve stres hormonlarını (glukokortikoid, kortikosteron ve kortizol) salgılayan adrenal medulla hücreleridir.[160] PVN hücrelerinin CRH'yı hipotalamo-hipofizer portal sisteme salgılaması ile adenohipofizden ACTH salınımı uyarılır. Adrenal medullanın devreye girmesi ile kan basıncı ve glukoz düzeylerinde artış ile inflamatuar yanıtların baskılanması gerçekleşir.

HHA eksenini ve özellikle PVN nöronlarını etkileyen ve stres cevabının düzenlenmesinde görev alan şebeke aşağıda kısaca özetlenmiştir.

1. Homeostatik değişiklikler veya ağrı gibi fiziksel stresörler sempatik refleksleri tetikler ve daha üst otonom merkezleri uyarması ile strese karşı meydana gelen otonom yanıt module edilir.[160, 225, 234] Beyinsapındaki lateral parabrakial çekirdek (LPB), raphe pallidus çekirdeği (RPa), locus coeruleus (LC) ve özellikle soliter trakt çekirdeği (NST) gibi merkezlerin PVN'ye yoğun projeksiyonları vardır. NST (C1-C3 bölgeleri) kaynaklı katekolaminerjik projeksiyonlar HHA ekseninin aktive edilmesini sağlar.[52,53] NST'nin katekolaminerjikler dışında nöropeptid-Y, glukagon-benzeri peptid 1, inhibin-β ve enkefalin içeren projeksiyonları da vardır.[130,195] Örneğin, katekolaminerjik bu yolakların hasarında homeostatik değişikliklere HHA ekseninin cevabı azalırken psikojenik uyaranlara cevabın değişmediği gösterilmiştir.[184] Bu durum NST-PVN yolaklarının sadece sistemik stres cevabında görev aldığını düşündürse de NST kaynaklı non-katekolaminerjik nöronların hem sistemik hem de psikojenik streste HHA eksen

yanıtı verilmesinde görev aldığının gösterilmesi[122] NST-PVN yolaklarında bir miktar işlevsel özelleşme olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde mezensefalik median raphe çekirdeğinden, PVN ve çevresindeki nöronlara olan serotonerjik projeksiyonlar, serotoninin de yerel şebekeler üzerinden stres cevabında görev aldığını düşündürmektedir.[135,194]

2. Sirkumventriküler organların da kan basıncı ve ozmolalitesindeki değişlikler üzerinden HHA eksenine etkisi vardır. Subfornikal organ (SFO), PVN'ye olan anjiyotensin-II (A-II) projeksiyonları ile HHA eksenini uyarır.[127]

3. HHA eksenin düzenlenmesi ve stres cevabının oluşmasında bir çok hipotalamik yapı görev alsa da stres sinyallerinin entegrasyonunu sağlayan ana yapı PVN'dir. PVN, kısmen glutamaterjik eksitatuar ve ağırlıklı olarak GABAerjik inhibitör kontrol altındadır.[15,100,185,228] GABAerjik kaynakların arasında, limbik merkezlerin bağlantılı olduğu ve limbik sistemin stres yanıtını module etmesini sağlayan PVN-çevresi nöronlar da vardır.[101,185]

4. PVN dışında dorsomedial hypotalamik çekirdek (DMH) de strese verilen otonom cevapların ve belki de HHA eksen yanıtlarının düzenlenmesinde görev alır. Örneğin, DMH'nin uyarılması HHA eksen yanıtlarını arttırıken[13], inhibisyonu özellikle psikojenik stres durumunda parvoselüler PVN nöronlarında fos ekspresyonunu arttırarak ACTH salınımını azaltmaktadır.[59,208]

5. Sistemik ve psikojenik stres uyarısı limbik sistemin çeşitli merkezlerinde ve prefrontal kortekste işlenir. Görev alan temel yapılar; amigdaloid kompleks (AM), formatio hippocampi (HF) ve medial prefrontal korteks'tir (mPFC).

AM'nin kompleks yapısı, içerisinde hem otonom hem de nöroendokrin stres yanıtlarına etkili bir çok merkez blunmaktadır. Özellikle stres-kaynaklı davranışlarda etkin olan amigdala'nın santral çekirdeği (CeAM), homeostazın bozulması ve sistemik stresörlere karşı aktif çalışırken psikojenik streste aktif değildir.[127,196,198] Psikojenik stresörlerde medial amigdala (MeAM) ve basolateral amigdala (BLAM) çekirdekleri etkindir.[51,55,196] Örneğin, MeAM lezyonlarında selektif olarak HHA eksen yanıtları ortadan kalkarken; BLAM lezyonları HHA eksen yanıtlarının azalmasına neden olmaktadır.[24,55] Özetle AM, HHA ekseni üzerine eksitatuar bir etkiye sahiptir.

AM'nin aksine hippokampus, HHA ekseni üzerine inhibitör etkilidir.[102,113] Hippokampusun uyarılması sıçanlarda ve insanlarda kan glukokortikoid düzeylerini düşürürken[61], hippokampal lezyonlarda stres-bağımlı glukokortikoid salınımının toparlanma evresinde glukokortikoid seviyeleri artmaktadır.[113] Bu nedenle hippokampusun stres-kaynaklı HHA eksen yanıtlarının sonlandırılmasında görev aldığı düşünülmektedir.

mPFC de oldukça karmaşıktır ve farklı alt bölgeler stres cevabının değişik aşamalarına etkilidir. Prelimbik mPFC, psikojenik stresörlere olan HHA eksen yanıtlarının inhibe edilmesini sağlarken[73,79,176], infralimbik mPFC psikojenik stresörlere otonom ve HHA eksen cevaplarının başlatılmasında görev alır.[176,214]

Limbik yapıların HHA eksenine direkt projeksiyonu yoktur.[50,143] Düzenleyici etkilerini çeşitli internöronlar üzerinden gösterirler.[15,100,101] AM projeksiyonlarının büyük kısmı stria terminalis yatak çekirdeğinde (BST)[42,50,102]; hippokampal projeksiyonlar da lateral septal çekirdekte (LS)[60] sonlanır.

Stres yanıtının düzenlenmesinde görev alan merkezlerden salgılanan hormonlar aynı zamanda üst merkezleri de hedef alırlar. Adrenal kortikosteroidler, kortikosteroid reseptöründen zengin olan PVN nöronlarına ve hippokampusa selektif olarak negatif geri bildirim verirler.[71] CRH için de benzer bir mekanizma mevcuttur. Primatlarda; neokorteks, hippokampus ve amigdalada CRH tip 2 reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir.[189] Ayrıca, limbik önbeyinde CRH ve CRH tip 1 reseptörlerinin kaygı-bağımlı davranışlarda etkili olduğu görülmüştür.[154] Benzer şekilde, major depresif hastalarda CRH aktivitesinin arttığı ve PVN'de CRN nöronlarının kontrollere kıyasla dört kat arttığı gösterilmiştir.[174,175] CRH şebekelerinin, stres bağlantılı disfonksiyonu ile major depresyon ve kaygı bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklar arasında ilişki olabileceği de düşünülmektedir.[154,234]

13.2.2. Cinsel davranış

Üreme davranışının başlatılması ve koordinasyonunda, hipotalamik ve bazal telensefalik bir çok merkez görev almaktadır. Bunlar arasında; ventromedial hipotalamik çekirdek (VMH), arkuat çekirdek (ARC), ventral premamiller çekirdek (PMV), suprakiasmatik çekirdek (SCH), medial preoptik çekirdek (MPN), stria terminalis yatak çekirdeği (BST), lateral septal çekirdek (LS), Broca'nın diagonal bandı çekirdeği (NDB) ve medial amigdala çekirdeği (MeAM) sayılabilir.

Üreme davranışı ile ilşkili erkek ve dişiler arasındaki farklar, görev alan nöral yapılardan bir kısmında boyut, hücre sayısı ve hücre yapısı açısından belirgin değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu tip seksüel dimorfik yapılar arasında MPN, VMH, SCH ve BST vardır.

Sıçanlarda, preoptik alanda (PO) bulunan ve yoğun boyanan hücre grupları erkeklerde sekiz kat daha fazladır.[83,84] Homolog bir yapılanma insanlar da bulumaktadır.[216] Bu hücre grububnun, kadınlara kıyasla genç erkeklerde en az iki kat daha büyük ve iki kat daha fazla nöron içerdiği gösterilmiştir.[105,218] Dişilerde ise VMH için benzer bir morfometrik farkın olduğu bilinmektedir.[125,144] Bu nedenle cinsel davranışın düzenlenmesinde erkeklerde MPN, dişilerde de VMH önem kazanmaktadır.[94,125,148,168]

Limbik sistemin cinsel davranışlar üzerindeki modülasyonu BST üzerinden sağlanmaktadır. İnsanlarda, BST'nin kaudal kısımlarının dimorfik olduğu gösterilmiştir. Örneğin, erkeklerde santral BST yaklaşık %40 oranında daha büyüktür[246] ve en az iki kat daha fazla nöropeptiderjik nöron içermektedir.[260] BST'nin posterolateral kısmının da erkeklerde daha büyük olduğu görülmüştür.[4] Hacimsel ve nörokimyasal benzerlikler farklı kemirgen türlerinde de gösterilmiştir.[57,140]

SCH'nin, vazoaktif intestinal peptid (VIP) eksprese eden alt grup çekirdeği, 10-30 yaş arası erkeklerde daha büyük ve daha fazla nöron içerirken, 41-65 yaşlar arasında benzer bir baskınlığın kadınlar lehine döndüğü gösterilmiştir.[217,218] Ayrıca bu nöronların direkt olarak MPN'deki gonadotropik nöronlara projeksiyonları bulunmaktadır.[237]

Cinsel davranışın düzenlenmesinde bazal telensefalon ve hipotalamusta bulunan ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sentezleyen ve salgılayan nöron toplulukları vardır.[18,19,63,177] Bu nöronların akson terminalleri median eminenste sonlanır ve salgılanan GnRH, hipotalamo-hipofizer portal sistem ile adenohipofizden lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) sentezi ve salınımını uyarır. GnRH eksprese eden nöronların yaklaşık yarısı median eminenste sonlanırken, geri kalan aksonlar bulbus olfactorius, amigdala ve singulat korteks gibi hipotalamus dışı merkezlere projekte olmaktadır.[204,249]

Gonadal bezlerin son ürünleri olan östrojen ve testesteronun da spesifik nöron gruplarının aktivitesini değiştirerek gonadotropin sekresyonu ve cinsel davranış üzerine etkili olduğu bilinmektedir.[205] Östrojen duyarlı (ÖS) ve testesteron duyarlı (TS) nöronların; kemirgenlerde[211,212], maymunlarda[119,167] ve insanlarda[72,128,129,161]; MPN, VMH, ARC, BST, LS, NDB ve MeAM'da kümelendiği gösterilmiştir. Bu hücre gruplarında da dimorfizm bulunmaktadır. Örneğin, kadınlarda VMH'de ÖS nöronlarının daha koyu boyandığı görülmüştür.[252] Gonadal steroidlerin, GnRH sentez ve salınımı geri bildiriminde de görev aldığı bilinse de GnRH nöronlarında östrojen reseptörlerinin olmaması bu geri bildirimin indirekt bir yol ile gerçekleştiğini düşündürmektedir.[166] Bazal telensefalon ve hipotalamus dışında da ÖS ve TS nöronlarının varlığı gösterilmiştir.[166,190,212] Bu alanlar arasında; bulbus olfactorius, hippokampus, parabrakial çekirdekler, NST, kranial sinirlerin motor çekirdekleri (V, VII, X, XII) ve spinal laminae I-II-IX-X sayılabilir.[166,190,212,213] Benzer şekilde bu yapılarda da dimorfizm görülmektedir.[43]

Cinsel davranışı düzenleyen ve bazal telensefalon ve hipotalamusa sınırlı olmayan merkezi şebeke aşağıda kısaca özetlenmiştir.

1. Amigdala ve hippokampus, prefrontal korteksten ve limbik sistemden gelen uyarıları MPN ve VMH'ye iletirler.[225,227] Her iki projeksiyon sistemi hipotalamusa direkt olarak değil; sırası ile BST ve LS çekirdeklerde sinaps yaparak ulaşırlar.[225] Amigdala ayrıca olfaktor ve vomeronazal sistemden gelen bilgileri de hipotalamusa iletir.[92,203] Ancak vomeronazal sistem üzerinden taşınan feromon bilgisinin insanlardaki etkisi henüz netleşmemiştir.[92]

2. VMH ve MPN, cinsel davranışın düzenlenmesinde önemli iki düğüm noktasıdır.[160,206]

3. Mezensefalon ve diensefalon geçişine yerleşen peripedinküler çekirdeğin (PP) VMH ile karşılıklı yoğun bağlantıları vardır.[11,137,192]

4. Ventral tegmental alan (VTA) (ödül alanı), aslen yoğun dopaminerjik nöronlar içermesine karşın; MPn, VMH, BST ve LS çekirdeklerle yoğun bağlantılara sahiptir ve cinsel davranışın düzenlenmesinde görev alır.[137,191,219,221] Ayrıca insanlarda, erkek ejakülasyonu esnasında aktif olarak çalıştığı bilinmektedir.[78,107-109]

5. Periakuaduktal gri madde (PAG), cinsel davranışın düzenlenmesinde görev alan limbik korteks[96,141], amigdala[115,116], MPN[22,142], VMH[22,141,244], VTA[121] ve medulla spinalis[146,239] gibi bir çok alan ile bağlantıldır. PAG özellikle cinsel birleşme davranışının düzenlenmesinde görev almaktadır. Lateral kaudal PAG'ın uyarılması sıçanlarda lordoz postürüne yol açmaktadır.[203] Benzer şekilde kedilerde, pelvik taban ve perineden kalkan spinomezensefalik duyu liflerin bir kısmı bu çekirdekte sonlanmaktadır.[240]

6. Kedilerde ve maymunlarda PAG ile retroambiguus çekirdeğinin (NRA) bağlantılı olması, bu yapının da PAG gibi cinsel birleşme davranışının düzenlenmesinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir.[239,242] NRA uyarılması hem erkek hem de dişilerde cinsel birleşme postürünün ortaya çıkmasına etkendir.[109,238,239,241,242]

7. Medulla oblongata'daki A1 ve A2 noradrenerjik gruplar, hem ÖS nöronlar hem de hipotalamusa projeksiyonlar içermektedir.[255]

13.3 Gıda alımı ve enerji metabolizmasının kontrolü

Hipotalamus'un enerji metabolizmasındaki önemi ilk olarak 1940'ların başında Hetherington ve Ranson'un çalışmaları ile ortaya konmuştur.[103] Bilateral dorsomedial hypotalamik çekirdek (DMH), ventromedial hipotalamik çekirdek (VMH), arkuat çekirdek (ARC) ve lateral hipotalamus'un medial kısmında yaygın hasar oluşturan ekip, sıçanlarda belirgin obezite gözlemlemiştir. Sonraki çalışmalarında, deneysel obezitenin bilateral VMH hasarı ile yapılabileceğini tanımlamışlardır. Bu gözlemler Brodeck ve ark. tarafından da teyit edilmiştir.[31] Benzer şekilde Anand ve Brobeck, 1951'de bilateral lateral hipotalamik alan (LHA) hasarının spontan beslenmeyi durdurduğunu, ayrıca önceden VMH hasarı yapılmış obez sıçanlarda geliştirilen LHA hasarı sonrası hiperfaji ve obezitenin düzeldiğini gözlemlemişlerdir.[7] Takip eden yıllarda yapılan elektrik uyaran çalışmaları, VMH'nin uyarılması ile beslenmenin baskılandığı ve LHA uyarılması ile yeme davranışının arttığını göstermiştir.[6,58] Bu erken dönem çalışmalar ile VMH'nin bir "tokluk merkezi" ve LHA'nın da bir "açlık merkezi" içerdiğini varsayan bir çift-merkez hipotezi öne sürülmüştür.[7,97,207]

Ne var ki takip eden yıllarda VMH'ye sınırlı hasar sonrasında obezite gelişmediği. Aksine paraventriküler çekirdeği (PVH) içeren daha dorsal lezyonların obezite geliştirmekte daha etkili olduğu görülmüştür.[82] Ek olarak, LHA hasarı sonrası görülen afajinin, nöron hasarından çok medial önbeyin demetinden geçen liflerin etkilenmesine bağlı olduğu öne sürülmüştür.[209,235] Son olarak iki "merkez" arası bağlantıların varsayılandan daha zayıf olduğu gösterilmiştir.[137] Böylece, hasar-uyarı deneyleri ile hypothalamus'un beslenme üzerine etkileri görülmüş olsa da bu etkilerin nöroanatomik temelleri tam olarak açıklanamamıştır.[23,225] Bu durumda özellikle merkezi beslenme şebekesine özgü uyaran/sinyalin ve şebekeye giriş noktasının açıklanamamış olması ön plandadır.

Son otuz yıl içinde yapılmış çalışmalar, hypothalamus'un gıda alımı ve vücut ağırlığını düzenlemesi üzerine daha ayrıntılı bilgi sağlamıştır. Sadece VMH ve LHA'da değil paraventriküler çekirdekte (PVH) de yerleşen bir dizi peptiderjik nöronun temel işlevlerde görev aldığı gösterilmiştir. Ayrıca VMH yerine arkuat (infundibular) çekirdeğin (ARC) tokluk merkezine karşılık geldiği keşfedilmiştir. Bir diğer önemli gelişme ise kemirgenlerde obeziteden sorumlu gen ve onun protein ürünü olan Leptin'in keşfi olmuştur.[259] Her ne kadar bu keşif 1990'ların ilk yarısında gerçekleşmiş olsa da keşfin temelleri Coleman ve arkadaşlarının 1970'lerde farelerde yürüttükleri parabiyoz deneylerine dayanmaktadır.[44-46] Coleman ve ekibi cerrahi olarak dolaşım sistemleri ortaklaştırılan farelerde; diyabetik mutant-sağlıklı,

diyabetik mutant-obez ve obez-sağlıklı çiftlerinden diyabetik mutant ile ortaklaştırılan hayvanların açlıktan öldüğünü ancak sağlıklı fare ile ortaklaştırılan obez farelerin kilo verdiklerini görmüştür. Bu deneyler sonucunda; diyabetik farelerde tokluk hissi veren ancak farenin cevap vermediği bir maddenin kana salgılandığını, benzer şekilde obez farelerin ise maddeye cevap verdiğini ancak üretemediği sonucuna varmışlardır. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalarla leptin'in hem beslenme davranışı hem de metabolik aktivite üzerine negatif geri bildirim sağladığı gösterilmiştir.[37,90,164,251] ARC'nin dolaşım yolu ile beyne taşınan leptin temelli sinyallerin ana giriş noktası olduğu, çekirdekteki nöronlarda yüksek leptin reseptörü ekspresyonu ve kan-beyin bariyerinin yokluğu ile açıklamaktadır.[70,76,89,197,215]

Gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenleyen şebeke aşağıda kısaca özetlenmiştir.

1. İştahın düzenlenmesi, ARC'de bulunan leptin duyarlı iki tip petiderjik nöron topluluğu tarafından sağlanır. İki gruptan birincisi, güçlü oreksijenik etkisi olan Nöropeptid-Y (NPY) ve sadece ARC'de eksprese edilen Aguti-İlişkili Protein (AgRP) eksprese ederken; ikinci grup nöronlar güçlü anoreksijenik etkili ve prekürsörü Pro-Opio-Melano-Kortin (POMC) olan α-Melanosit Uyarıcı Hormon (α-MSH) eksprese ederler.[3,41,149,181,200]

POMC nöronları gıda alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde oldukça önemlidir. Erişkin dönemde POMC nöronlarının ablasyonu, gıda alımı ve vücut ağırlığında artışla sonuçlanır.[86] Leptin uyaranlarının, POMC nöronlarını direkt uyararak hipofajik davranışları düzenlediği gösterilmiştir.[16,20,253] Örneğin, leptin azlığında veya leptin reseptör yetmezliğinde POMC gen ekspresyonu azalmaktadır.[124] Ayrıca, leptin reseptörü olan GABAerjik presinaptik nöronlarda reseptör baskılanması POMC aktivitesini etkileyerek ciddi obeziteye neden olmaktadır.[245] Bu çalışmalar leptinin, POMC nöronlarını sadece direkt olarak etkilemediği, GABAerjik presinaptik nöronlar yoluyla indirekt olarak da etkileyebildiğini göstermektedir. Besin alımını azaltmaları dışında POMC nöronları, kan glukoz dengesine de etkilidir. Nöronlardaki glukoz duyarlılığın azalması artmış periferik glukoz intoleransı ve artmış insulin direnci ile sonuçlanır.[162,256] Bu dengenin korunmasında POMC nöronlarına hem insulin hem de leptin uyarısının gelmesi gereklidir. POMC nöronlarındaki insulin veya leptin reseptörlerinin tek tek baskılanması glukoz tolerans ve insulin tolerans testlerinde hiç etki yapmazken her iki reseptörün baskılanması vücut ağırlığından bağımsız olarak insulin ve glukoz intoleransı ile sonuçlanır.[126]

NPY/AgRP nöronlarının gıda alımı ve vücut ağırlığına olan etkileri, mideden salgılanan ghrelin tarafında uyarılmaları ile açıklanır.[10,47,104,117,118,159,247] AgRP'nin genetik olarak ablasyonu[139] veya NPY ve AgRP'nin çifte ablasyonu[41], ghrelin kaynaklı gıda alımını engeller. Ghrelin'in NPY ve AgRP nöronları üzerindeki etkileri iyi bilinmesine rağmen NPY/AgRP tek gen delesyonları veya NPY/AgRP çifte ablasyonlarının iştah ve vücut ağırlığına etkisi gösterilememiştir.[69,172] Bu konuda embriyolojik gelişimin etkilerini görmek amacıyla bir dizi koşullu AgRP nöron ablasyonu çalışmaları yayınlanmıştır. Erişkinlerde, AgRP lokusunu hedefleyen insan difteri toksini ile ablasyon sonrası, gıda alımında ve kiloda hızlı azalma görülür.[86,138] Ne var ki, AgRP nöronlarının erken postnatal dönemde ablasyonunun hiçbir etkisi olmamaktadır.[138] Bu sonuç, gelişim sürecinde diğer hipotalamik çekirdekler ve şebekelerin reorganizasyonu ile AgRP nöron kaybının etkilerinin ortadan kaldırıldığını öne sürmektedir.

ARC'deki hem AgRP hem de POMC nöronları GABA eksprese etmektedir.[98,99,110,230] AgRP nöronlarının GABAerjik inhibitör etkisi, POMC nöron aktivitesini baskılarken[10,47]; GABAerjik aktivite göstermelerine rağmen POMC nöronlarının AgRP nöronlarına benzer bir inhibitör geri bildirim yaptıkları henüz gösterilememiştir.[98,99] Ancak POMC nöronlarına gelen presinaptik GABAerjik uyaranların sadece %30'u AgRP nöronları kaynaklıdır. Geri kalan GABAerjik uyarılar ARC'deki AgRP-dışı nöronlar, DMH veya LHA'daki nöronlardan gelmektedir.[245]

AgRP nöron ablasyonu yapılmış farelerin açlıktan ölmesine karşın POMC nöron ablasyonu yapılanların sadece obez olması[86,138,139] evrimsel açıdan; uygun GABA uyaranı vasıtasıyla, AgRP nöronlarının POMC nöronlarına kıyasla daha büyük bir evrimsel seçilim baskısı altında olduğunu düşündürür. AgRP nöronları, gıda alımını arttırarak normal enerji dengesini korumaya yönelik "negatif enerji dengesi sinyali" oluşturur. POMC nöronları ise gıda alımını azaltarak normal enerji dengesini korumaya

yönelik "pozitif enerji dengesi sinyali" oluşturur. Evrimsel tarihimizin büyük kısmının besin bulmanın zor olduğu negatif enerji dengesi dönemlerinden oluşması, AgRP nöron işlevleri ve iştahın korunmasını daha anlamlı kılmaktadır. Benzer şekilde POMC aktivitesinin gıda alımını azalttığı düşünülürse, evrimsel adaptasyon açısından POMC hücre işlevlerini koruyan bir mekanizmanın bulunmaması da anlaşılacaktır.

2. ARC'deki peptiderjik nöronların, PVH, DMH, LHA ve perifornikal alana (PFA) projeksiyonları bulunur.[12,14,32,68,197]

3. ARC, PVH'ye direkt veya leptin reseptörü içeren DMH üzerinden indirek olarak bağlıdır.[70,88,89,200] PVH'ye ulaşan lifler, buradaki parvoselüler nörosekretuar nöronlar üzerinden, leptin aktivitesinden etkilendiği bilinen hipotalamo-hipofizo-adrenal ve hipotalamo-hipofizo-tiroid eksenlere bağlanmış olur.[3,112] PVH aynı zamanda, suprarenal ve pankreatik hormon sekresyonunu kontrol eden, beyinsapı ve medulla spinalis'teki otonom preganglionik nöronlarla bağlantılı olan multisinaptik yolakların bir parçasıdır.[34,35,223]

4. İştah kontrolünde, PFA ve özellikle LHA'da yerleşmiş iki peptiderjik nöron topluluğu görev almaktadır: Melanin Konsantre Edici Hormon (MCH) ve Hipokretin/Oreksin (H/O) içeren nöronlar.[56,186,188] MCH nöronları daha geniş bir alana yayılsa da her iki nöron topluluğu, kemirgenler ve insanlarda birbirinden ayrı ancak örtüşen gruplar şeklinde yerleşmiştir.[32,68] Her iki hücre grubu da ARC'deki AgRP/NPY ve POMC nöronlarından uyaran alır.[32,62,68,111]

Oreksinin etkilerinin görece kısa süreli olması ve obez-diyabetik farelerde oreksin ekspresyonunun ve peptid içeriğinin azalmış olması, oreksinin iştah üzerine etkilerinin sorgulanmasına neden olmuştur.[67,210] Ayrıca, oreksin aşırı ekspresyonu yapan fareler, hem beslenme ile indüklenmiş obeziteye dirençlidir hem de insulin duyarlılığını korurlar.[77] Ne var ki, oreksin geninin susturulması hipofajiye neden olurken[95], oruç tutmak H/O nöron aktivitesini arttırmakta[62] ve oreksin-mRNA sentezi oruç ve hipoglisemi ile artmaktadır.[188] H/O nöron aktivitesine leptinin etkileri karmaşıktır. Leptin, H/O nöron aktivitesini inhibe eder ve oruç ile artmış olan aktivitesi baskılar.[77,254] Leptin aynı zamanda H/O nöronlarındaki preprooreksin-mRNA sentezini arttırır.[77,233,254] H/O nöronları leptin reseptörü içermez ve leptin injeksiyonu sonrası H/O nöronlarında ikincil haberci sentezinde artış gösterilememiştir.[131] Ancak, LHA'da leptin reseptörü içeren nöronlarda GABA ekspresyonu vardır ve hem H/O hem de POMC nöronlarına projeksiyonları vardır.[134,245] Ayrıca akut oreksin injeksiyonları beslenmeyi uyarır ve uzun vadede oreksin hareketliliği ile enerji harcanmasını arttırırken beslenmeyi baskılar.[77,233,254] Oreksinin kısa süreli etkileri, oruçta olduğu gibi, düşük leptin uyarısı ile ilişkiliyken, leptinin uzun vadede oreksin ekspresyonunu arttırması artmış enerji harcanmasını açıklayabilir.

MCH nöronları beslenmeyi uyarırlar. MCH veya MCH reseptör genleri susturulmuş fareler, evcil olmayan kontrollere göre daha zayıf, hipofajik ve daha hareketlidir.[202] Tersine, MCH aşırı ekspresyonu yapan fareler kilolu ve beslenme ile indüklenmiş obeziteye daha meyillidir.[136] Klasik obez ve diyabetik fare modellerine leptin uygulanması ile geri çevrilebilen MCH-mRNA artışı görülmesi, MCH'nin hiperfaji ve kilo alımı ile ilişkili olduğunu önerir.[173,233] H/O nöronlarında olduğu gibi POMC nöronları, MCH nöron aktivitesini inhibe eder. MCH nöronları ise α-MSH'nin anoreksik etkilerini indirek olarak antagonize edebilmektedir.[136,233] MCH nöronları leptin reseptörü içermemesine rağmen, aktiviteleri leptin ile baskılanabilir.[131] Ayrıca, H/O nöronlarının aksine, LHA'daki leptin reseptörü içeren nöronlardan uyaran almazlar.[134] Bu nedenle, MCH ekspresyonunun baskılanmasında, LHA dışı leptin reseptörü taşıyan nöronların, ki en muhtemel adaylar POMC nöronlarıdır, etkili olduğu düşünülmektedir.[181]

5. Kemirgen[54,165,236] ve insanlarda[150,236] yapılan immünohistokimyasal çalışmalar H/O nöronlarının merkezi sinir sisteminde oldukça yaygın projeksiyonları olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında; tüm hipothalamus, diagonal bant çekirdeği (NDB), substantia innominata (SI), paraventriküler talamik çekirdek (PVT), zona incerta (ZI), periakuaduktal gri madde (PAG), dorsal raphe çekirdeği (DRN), laterodorsal (LDT) ve pedinkulopontin tegmental (PPT) çekirdekler, locus coeruleus ve soliter trakt çekirdeği (NST) sayılabilir.[160]

6. H/O nöronlarına benzer şekilde, MCH nöronları da oldukça yaygın bir projeksiyon ağına sahiptir. Ne var ki, güncel çalışmalar sadece hayvan çalışmaları ile sınırlıdır.[25]

7. Son olarak, hem H/O hem de MCH nöronlarının ARC'ye geri bildirim vermesini sağlayan bağlantıları vardır.[25,32,68] Örneğin, H/O nöronları, leptin reseptörü içeren nöronlardan olan NPY nöronları ile sinaps yaparlar.[111] Bu bağlantılar, H/O ve MCH nöronlarının gıda alımı ve enerji şebekesinde pasif uyaran alıcı olmaktan çok ARC aktivitesini etkileyebildiklerini düşündürmektedir.[201]

13.4 Sıvı alımının kontrolü

Sıvı dengesinin düzenlenmesi, memelilerde baskın ve insanlarda tek vazopresin formu olan Arginin-Vazopresin'in (AVP) nöral regülasyonu ile sağlanır.[36] AVP immünopozitif nöronlar, anterior hipothalamus'ta paraventriküler (PVN) ve supraoptik (SO) çekirdeklerde yerleşmiştir ve vücut sıvı degnesinden sorumlulardır. AVP'nin sentezi ve nörohipofizden salınımında görevli olan bu büyük nöronlar, PVN ve SO'nun magnosellüler nörosekteruar sistemini oluşturur.[160] PVN, magnosellüler AVP nöronları dışında daha küçük yapıda (parvosellüler) ve kortikotropin-serbestleştirici-hormon (CRF) salgılayan pepdiderjik nöronlar da içerir.[17] Median eminensten kana salgılanan CRF, adenohipofizden adreno kortiko tropik hormon (ACTH) salınımını sağlar. İnsanlarda yapılan çalışmalarda vazopresinerjik nöronların, bilinenden daha geniş bir alanda (PVN ve SO dışında) kümeleştiği görülmüştür.[36] AVP pozitif boyanan nöronlar; lateral hipotalamus'ta perivasküler alanlarda, retrokiasmatik SO bölgede ve columna fornicis'te gösterilmiştir.

Susama hissi ve su içme davranışının düzenlenmesinde, PVN ve SO dışında, sirkumventriküler organlardan olan subfornikal organ (SFO) ve lamina terminalis'in vasküler organı (OVLT) da görev alır. SFO'da çok sayıda nöron, yoğun fenestre bir kapiller ağ ve yüksek oranda anjiyotensin II (A-II) reseptörü ekspresyonu bulunmaktadır. Hipovolemi sonrası kanda A-II mikrarının artmasını, susama hissinin takip ettiği de bilinmektedir.[226] OVLT de A-II reseptöründen zengindir. Ayrıca, OVLT ve yakın komşusu median preoptik çekirdek, hiperozmolaliteye duyarlıdır ve anterolateral üçüncü ventriküler alan (AV3V) olarak isimlendirilirler.[29,114]

Su dengesi ve su içme hissinin oluşmasında, hormonal yolaklar dışında büyük venler ve atriumlarda bulunan mekanoreseptörler ve sinus caroticus'ta yerleşen baroreseptörler de görev alır. Bu uyaranlar, NST'ye IX. (glossopharyngeus) ve X. (vagus) kafa çiftleri ile taşınır.

Susama hissi ve sıvı alımını düzenleyen şebeke aşağıda kısaca özetlenmiştir.

1. Sıvı hacminin azalması ile A-II salımınına bağlı vazokonstrüksiyon ve SFO ve OVLT'nin artan osmolaliteyi algılaması, susama hissi ve su içme davranışının başlamasına neden olur.[80,261]

2. SFO ve AV3V resiprokal olarak bağlantılıdır ve SFO'dan OVLT'ye olan projeksiyon da nörotransmitter olarak A-II kullanır.[224,229]

3. SFO ve AV3V nöronlarının SO ve PVN'ne projeksiyonları vardır.

4. Vagus ve glossopharyngeus ile taşınan viseral duyu hem NST üzerinden direkt olarak hem de kan basıncının ayarlanmasında önemli görev alan ventrolateral medulla (VLM) üzerinden dolaylı olarak PVN'ye iletilir.[33,220,222,225]

5. Primatlarda ve insanlarda anterior singulat, prefrontal ve insular kortekslerden gelen uyaranlar ile amigdala ve formatio hippocampi'den gelen uyaranlar, stria terminalis yatak çekirdeği ve ventral lateral septal çekirdek (VLS) aracılığı ile PVN'ye iletilir.[33,80,183,227,261]

6. Susama hissine karşı oluşan nöroendokrin cevap, PVN ve SO'da bulunan vazopresinerjik nöronlarca oluşturulur. Nörohipofizden salınan AVP, tip 2 reseptörleri aracılığı ile böbreklerde toplayıcı tubullerde su geri emilimini arttırırken tip 1 reseptörler ile de vazokonstrüksiyon meydana getirir.

7. Susama hissine karşı oluşan viseromotor cevap ise PVN'den çıkan aksonların beyinsapında bulunan ve kan basıncının ayarlanmasında görev alan NST, vagus'un dorsal motor çekirdeği (DMX) ve VLM'yi uyarması ile oluşur.[91,179]

8. Susamaya karşı gelişen somatomotor yanıt ile genel bir uyarılma ve su içme davranışı meydana gelir. Uyarılma hali, SFO'dan substantia innominata'ya; SFO ve AV3V'den lateral hipotalamik alana (LHA) uzanan yolaklarla sağlanır.[120]

Yukarıda sayılan yolaklar dışında, özellikle stress durumlarında, AVP üzerinden sıvı düzenlenmesi yapıldığı bilinmektedir.[17,64,65] Stres oluşturan faktörlerin hangi mekanizmalar ile sıvı dengesini etkileyebildiği tam olarak bilinmemektedir. Parvosellüler AVP nöronları üzerinden, AVP ve CRF'nin hipotalamo-hipofizo-adrenerjik eksen üzerinde modülatör etkisinin olabileceği önerilmektedir.[17,199] Örneğin, sıçanlarda yapılan deneysel ozmotik stres modellerinde (kan kaybı, sıvı yoksunluğu, hipertonik salin injeksiyonu vb.), AVP temelli sıvı-elektrolik dengesi değişiklikleri ve SO çekirdeklerinde AVP gen ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir.[1,2,39,81,151,258] Ayrıca, insüline bağlı hipoglisemi veya egzersiz gibi nonozmotik stres tablolarında da AVP salınımı görülebilmektedir.[123,248,250]

13.5 Termoregülasyon

Hücre sıcaklığındaki belirigin değişiklikler; enzim etkinliğinde, hücre zarından iyon akışında ve enerji metabolizmasında azalmaya neden olacağından memelilerde vücut ısısının sabit tutulması yaşamsaldır. Sıcak kanlı canlılarda sıcaklık düzenlenmesi iki temel mekanizma ile gerçekleştirilir; 1. ısının yayılımı ve 2. ısı üretimi ve korunması.[133,153,160]

Soğuğa karşı savunma mekanizmaları; ısı kaybını azaltmak için ciltte vazokonstrüksiyon ve piloereksiyon, ısı üretimini arttırmak için de kahverengi yağ dokusu (KYD) kaynaklı titremesiz termogenez ve iskelet kası kaynaklı titremeli termogenezi kapsamaktadır. Benzer şekilde sıcağa karşı savunma mekanizmaları, ısı kaybını arttırmaya yönelik olup ciltte vazodilatasyon ve terleme ile ısı yayılımını kapsar.

Termoresepsiyon, en önemli kaynağı cilt[145,163] dışında abdominal organlar, medulla spinalis ve beyinde de alılanmaktadır.[21,30,87,133,182] Cilt ve iç organlardan alınan sıcaklık bilgisi medulla spinalis arka boynuzu (lamina I) veya trigeminal sinirin servikal çekirdeğinde algılanır.[9,48,49] Her ne kadar spinotalamokortikal yolaklar ortamdaki sıcaklık değişimini bilinçli olarak alılamamızı sağlasa da[48] termoregülasyonda bu yolların bir etkisi bulunmamaktadır. Örneğin, talamik lezyonların sempatik termogenez cevaplarına hiç etkisi bulunmamaktadır.[156] Ancak spinotalamik ve trigeminotalamik nöronların pons'taki lateral parabrakial çekirdeğe (LPB) olan projeksiyonları, periferik sıcaklık bilgisinin merkezi ısı düzenleme şebekesine iletilmesini sağlar.[132]

LPB'de bulunan iki farklı hücre kümesi, soğuk ve sıcak bilgisinin hipotalamusa iletilmesinde ve hızlı/etkin termoregülesyonda önemlidir. LPB'nin eksternal lateral alt çekirdeğindeki (LPBel) nöronlar soğuk bilgisinin[156], dorsal alt çekirdeğindeki (LPBd) nöronlar da sıcak bilgisinin[157] preoptik alana (POA) iletilmesinden sorumludur.

POA, ciltteki sıcaklık değişikliklere ateşleme sıklıklarını değiştirerek cevap veren ve ağırlıklı olarak GABAerjik projeksiyonlar alan sıcak duyarlı nöronlar içerir.[26-28,40,133] Deneysel olarak POA'nın uyarılması, vazodilatasyon ve terlemeye neden olur. Benzer şekilde, POA'nın hemen kaudalinden yapılan kesilerde, aktivitesi rostral raphe pallidus çekirdeği (rRPa) tarafından kontrol edilen KYD'nda sıcaklık artışı görülmesi, bu merkezin termogenez üzerinde inhibitor etkisi olduğunu düşünüdürmektedir.[40] Ancak bölgenin lezyonlarında hipertermi, hipotermi veya poikilotermi görülebilmesi[160] termoregülasyon şebekelerinin henüz tam açıklanamadığını da düşündürmektedir.

Benzer şekilde hemen hipotalamusun kaudalinde mezensefalondan yapılan kesilerde, KYD bağımlı termogenezin aktive olmadığının görülmesi (187), POA ve rostral mezensefalon arasında termogenezi uyaran bir merkezin olabileceğini göstermektedir. Dorsomedial hipotalamus (DMH), hem soğuk hem de sıcak kaynaklı sempatik aktivasyon ve termogenezde görev almaktadır. Deneysel modellerde endotoksin veya soğuk uygulamasının, DMH nöronlarında Fos ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.[193] Benzer şekilde DMH nöronlarının inhibe edilmesi, KYD'nun hem febril hem de soğuk kaynaklı sempatik eksitasyonunu ve termogenezi engelemektedir.[155,158] DMH nöronlarının, sempatik preganglionik nöronlara projeksiyonu bulunmamaktadır. Ancak birçok DMH nöronunun rRPa'ya direkt olarak

projeksiyonu bulunmaktadır.[158,257] Bu projeksiyonların bir kısmı; soğuk uyarısında, endotoksin uygulamasında veya stres ile Fos ekspresyonu göstermektedir.[193,257] Bu nedenle, termogenez için gerekli KYD aktivasyonu ve sempatik uyarının rRPa kaynaklı olduğu düşünülmektedir.[152,180]

KAYNAKLAR

1. Aguilera G, Lightman SL, Kiss A. 1993. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during water deprivation. Endocrinology 132:241-248.
2. Aguilera G, Rabadan-Diehl C. 2000. Vasoprssinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for stress adaptation. Regul Peptid 96:23-29.
3. Ahima RS, Prabarakan D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature 382:250-252.
4. Allen JP, Gorski RA, 1990. Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. J Comp Neurol 302:697-706.
5. Alpers BJ. 1940. Personality and emotion disorders associated with hypothalamic lesions. Phyhosom Med 2:286-303.
6. Anand BK, Brobeck JR. 1951a. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale J Biol Med 24:123-140.
7. Anand BK, Brobeck JR. 1951b. Location of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. Proc Soc Exp Biol Med 77:323-324.
8. Anderson E, Haymaker W. 1974. Breakthroughs in hypothalamic and pituitary research. In: Swaab DF & Schade JP (eds) Integrative hypothalamic activity. Elsevier, Amsterdam, pp 1-60.
9. Andrews D, Craig AD. 2001. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: A central pathway for itch. Nat Neurosci 4:72-77.
10. Andrews ZB, Horvath TL. 2008. Tasteless food reward. Neuron 57:806-808.
11. Arnault P, Roger M. 1987. The connections of the peripeduncular area studied by retrograde and anterograde transport in the rat. J Comp Neurol 258:463-476.
12. Bai FL, Yamano M, Shiotani Y, Emson PC, Smith AD, Powell JF, Tohyama M. 1985. An arcuato-paraventricular and -dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks nor-adrenaline in the rat. Brain Res 331:172-175.
13. Bailey TW, Dimicco JA. 2001. Chemical stimulation of the dorsomedial hypothalamus elevates plasma ACTH in conscious rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 280:R8-R15.
14. Baker RA, Herkenham M. 1995. Arcuate nucleus neurons that Project to the hypothalamic paraventricular nucleus: Neuropeptidergic identity and consequences of adrenalectomy on mRNA levels in the rat. J Comp Neurol 358:518-530.
15. Bali B, Kovacs KJ. 2003. GABAergic control of neuropeptide gene expression in parvocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. Eur J Neurol 18:1518-1526.
16. Balthasar N, Coppari R, McMinn J, Liu SM, Lee CE, Tang V, Kenny CD, McGovern RA, Chua SC Jr, Elmquest JK, Lowell BB. 2004. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. Neuron 42:983-991.
17. Bao AM, Swaab DF. 2010. Corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in depression focus on the human postmortem hypothalamus. Vitam Horm 82:339-365.
18. Barry J. 1976. Characterization and topography of LH-RH neurons in the human brain. Neurosci Lett 3:287-291.
19. Bary J. 1977. Immunofluorescence study of LRF neurons in man. Cell Tissue Res 181:1-14.
20. Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y, Banks AS, Lavery HJ, Hag AK, Maratos-Flier E, Neel BG, Schwartz NW, Myers MG Jr. 2003. STAT3 signaling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. Nature 421:856-859.
21. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. 2007. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. Nature 448:204-208.
22. Beitz AJ. 1982. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal grey of the rat. Neuroscience 7:133-159.
23. Bernardis LL, Bellinger LL. 1987. The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1986 update. Brain Res 434:321-381.
24. Bhatnagar S, Vining C, Denski K. 2004. Regulation of chronic stress-induced changes in hypothalamic-pituitary-adrenal activity by the basolateral amygdala. Ann NY Acad Sci 1032:315-319.
25. Bittencourt JC, Presse F, Arias C, Peto C, Vauqhan J, Nahon JL, Vale W, Sawchenko PE. 1992. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: An immuno- and hybridization histochemical characterization.. J Comp Neurol 319:218-245.
26. Boulant JA. 1996. Hypothalamic neurons regulating body temperature. In: Fregly MJ, Blatteis CM (eds) APS Handbook of physiology. Section 4: Environmental physiology. Oxford University Press, New York, pp 105-126.S
27. Boulant JA. 2006. Counterpoint: Heat-induced membrane depolarization of hypothalamic neurons: An unlikely mechanism of central thermosensitivity. Am J Physiol -Regul- Integr Comp Physiol 290:R1481-1484.
28. Boulant JA, Hardy JD. 1974. The effect of spinal and skin temparatures on the firing rate and thermosensitivity of preoptic neurons. J Physiol 240:639-660.
29. Bourque CW, Oliet SH. 1997. Osmoreceptors in the central nervous system. Annu rev Physiol. 59:601-619.

30. Bratinscak A, Palkovits M. 2005. Evidence that peripheral rather than intracranial thermal signs induce thermoregulation. Neuroscience 135:525-532.
31. Brobeck JR, Tepperman J, Long CNH. 1943. Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat. Yale J Biol Med 15:831-853.
32. Broberger c, De Lecea L, Sutcliffe JG, Hökfelt T. 1998. Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells from distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: Relationship to the neuropeptide Y and agouti gene related protein system. J Comp Neurol 402:460-474.
33. Buijs RM. 1978. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. Cell Tissue Res 192:423-435.
34. Buijs RM, Markman M, Nunes-Cardoso B, Hou YX, Shinn S. 1999. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. Eur J Neurosci 11:1535-1544.
35. Buijs RM, Chun SJ, Niijima A, Romijn HJ, Nagai K. 2001. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: A role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. J Comp Neurol 431:405-423.
36. Caldwell JD, Jirikowski GF. 2013. Oxitocin and vasopressin in the human hypothalamus. In: Dudás B (ed) The human hypothalamus: Anatomy, functions, and disorders. Nova Science Publishers, New York, pp 87-115.
37. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. 1995. Recombinant Mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 269:546-549.
38. Card JP, Swanson LW, Moore RY. 2003. The hypothalamus: An overview of regulatory systems. In: Squire L (ed) Fundamental neuroscience. Elsevier, San Diego, pp 813-912.
39. Carrasco GA, Van de Kar LD. 2003. Neuroendocrine pharmacology of stress. Eur J Pharmacol 463:235-272.
40. Chen XM, Hosono T, Yoda T, Fukuda Y, Kanouse K. 1998. Efferent projection from the preoptic area for the control of non-shievering thermogenesis in rats. J Physiol 512:883-892.
41. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. 1997. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. Endocrinology 138:4489-4492.
42. Choi DC, Furay AR, Evanson NK, Ostrander MM, Ulrich-Lai YM, Herman JP. 2007. Bed nucleus of the stria terminalis subregions differentially regulate hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: Implications for the integration of limbic inputs. J Neurosci 27:2025-2034.
43. Clancy AN, Whitman C, Michael RP, Albers HE. 1994. Distribution of androgen receptor-like immunoreactivity in the brains of intact and castrated male hamsters. Brain Res Bull 33:325-332.
44. Coleman DL, Hummel KP. 1969. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. Am J Physiol 217:1298-1304.
45. Coleman DL, Hummel KP. 1970. The effects of hypothalamic lesions in genetically diabetic mice. Diabetologia 6:263-267.
46. Coleman DL. 1973. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. Diabetologia 9:294-298.
47. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Sequra LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Horvath TL. 2003. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron 37:649-661.
48. Craig AD. 2002. How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 3:655-666.
49. Craig AD, Krout K, Andrew D. 2001. Quantitative response characteristics of thermoreceptive and nociceptive lamina I spinothalamic neurons in the cat. J Neurophysiol. 86:1459-1480.
50. Cullinan WE, Herman JP, Watson SJ. 1993. Ventral subicular interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus: Evidence for a relay in the bed nucleus of the stria terminalis. J Comp Neurol 332:1-20.
51. Cullinan WE, Herman JP, Battaglia DF, Akil H, Watson SJ. 1995. Pattern and time course of immediate early gene expression in rat brain following acute stress. Neuroscience 64:477-505.
52. Cunningham ET, Bohn MC, Sawchenko PE. 1990. Organization of adrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. J Comp Neurol 292:651-667.
53. Cunningham ET, Sawchenko PE. 1988. Anatomical specificity of noradrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus. J Comp Neurol 274:60-76.
54. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakazato M. 1999. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. Proc Natl Acad Sci USA 96:748-753.
55. Dayas CV, Buller KM, Crane JW, Xu Y, Day TA. 2001. Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. Eur J Neurosci 14:1143-1152.
56. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Barlett FS 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. 1998. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA 95:322-327.
57. Del Abril A, Segovia S, Guillamon A. 1987. The bed nucleus of the stria terminalis in the rat: Regional sex differences controlled by gonadal steroids early after birth. Brain res 429:295-300.
58. Delgado JM, Anand BK. 1953. Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. Am J Physiol 172:162-168.
59. DiMicco JA, Samuels BC, Zaretskaia MV, Zaretsky DV. 2002. The dorsomedial hypothalamus and the response to stress: part renaissance, part revolution. Pharmacol Biochem Behav 71:469-480.
60. Dobrakovova M, Kvetnansky R, Torda T, Murgas K. 1982. Changes of plasma and adrenal catecholamines and corticosterone in stressed rats with septal lesions. Physiol Behav 29:41-45.
61. Dunn JD, Orr SE. 1984. Differential plasma corticosterone responses to hippocampal stimulation. Exp Brain Res 54:1-6.
62. Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. 1999. Food intake elicited by central administration of orexin/hypocretins: Identification of hypothalamic sites of action. Brain Res 842:473-477.
63. Dudas B, Mihayl A, Merchenthaler I. 2000. Topography and associations of luteinizing hormone-releasing hormone ans neuropeptide Y-immunoreactive neural systems in the human diencephalon. J Comp neurol 427:593-603.
64. Dudas B, Merchenthaler I. 2001. Catecholaminergic axons innervate LH-releasing hormone immunoreactive neurons of the human diencephalon. J Clin Endocrinol Metab 86:5620-5626.
65. Dudas B, Semeniken KR, Merchenthaler I. 2006. Morphological substrate of the catecoleminergic input of the vasopressin neuronal system in humans. J Neuroendocrinol 18:895-901.
66. Dudás B. 2013. Anatomy of the human hypothalamus. In: Dudás B (ed) The human hypothalamus: Anatomy, functions, and disorders. Nova Science Publishers, New York, pp 1-29.
67. Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR. 1999. The effect of the orexins on food intake: Comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. J Endocrinol 160:R7-12.

68. Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, Tritos NA, Lee C, Kelly J, Tatro JB, Hoffman GE, Ollmann MM, Barsh GS, Sakurai T, Yanagisawa M, Elmquist JK. 1998. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. J Comp Neurol 402:442-459.
69. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. 1996. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. Nature 381:415-421.
70. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, Friedman JM. 1997. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in Mouse brain and other tissues. Proc Natl Acad Sci USA 94:7001-7005.
71. Feldman S, Conforti N. 1980. Participation of the dorsal hippocampus in the glucocorticoid feedback effect on adrenocortical activity. Neuroendocrinology 30:52-55.
72. Fernandez-Guasti A, Kruijver FP, Fodor M, Swaab DF. 2000. Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. J Comp Neurol 425:422-435.
73. Figueiredo HF, Bruestle A, Bodie B, Dolgas CM, Herman JP. 2003. The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. Eur J Neurosci 18:2357-2364.
74. Finger S. 1994. Origins of neuroscience: A history of explorations into brain function. Oxford University Press, New York.
75. Fitzsimmons JT. 1979. Monograms iof the Physiological Society: The physiology of thirst and sodium appetite. Cambridge University Press, London.
76. Flier JS, Maratos-Flier E. 1998. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new patways. Cell 92:437-440.
77. Funato H, Tsai AL, Willie JT, Kisanuki Y, Williams SC, Sakurai T, Yanagisawa M. 2009. Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. Cell Metab 9:64-76.
78. Georgiadis JR, Reinders AA, Van der Graaf FH, Paans AM, Kortekaas R. 2007. Brain activation during human male ejaculation revisited. Neuroreport 18:553-557.
79. Gerrits M, Westenbroek C, Fokkema DS, Jongsma ME, Den Boer JA, Ter Horst GJ. 1991. Increased stress vulnerability after a prefrontal cortex lesion in female rats. Brain Res Bull 61:627-635.
80. Gizowski C, Bourque CW. 2018. The neural basis of homeostatic and anticipatory thirst. Nat Rev Nephrol 14:11-25.
81. Glasgow E, Murase T, Zhang B, Verbalis JG, Gainer H. 2000. Gene expression in the rat supraoptic nucleus induced by chronic hyperosmolality versus hypoosmolality. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 279:R1239-R1250.
82. Gold RM. 1973. Hypothalamic obesity: The myth of the ventromedial nucleus. Science 182:488-490.
83. Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM. 1978. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. Brain Res 148:333-346.
84. Gorski RA, Harlan RE, Jacobson CD, Shryne JE, Southam AM. 1980. Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. J Comp Neurol 193:529-539.
85. Green JD, Harris GW. 1949. Observation of the hypophysioportal vessels of the living rat. J Physiol 108:359-361.
86. Gropp E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoschek R, Buch T, Plum L, Balthasar N, Hampel B, Waisman A, Barsh GS, Horvath TL, Brüning JC. 2005. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. Nat Neurosci 8:1289-1291.
87. Gupta BN, Nier K, Hensel H. 1979. Cold-sensitive afferents from the abdomen. Pflugers Arch 380:203-204.
88. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. 1998. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. J Neurosci 18:559-572.
89. Hakansson ML, De Lecea L, Sutcliffe JG, Yanagisawa M, Meister B. 1999. Leptin receptor- and STAT3-immunoreactivities in hypocretin/orexin neurons of the lateral hypothalamus. J Neuroendocrinol 11:653-663.
90. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. 1995. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by obese gene. Science 269:543-546.
91. Hallbeck M, Blomqvist A. 1999. Spinal cord-projecting vasopressinergic neurons in the rat paraventricular hypothalamus. J Comp Neurol 411:201-211.
92. Halpern M, Martinez-Marcos A. 2003. Structure and function of the vomeronasal system: An update. Progr Neurobiol 70:245-318.
93. Hammouda M. 1933. The central and the reflex mechanism of panting. J Physiol 77:319-336.
94. Hansen S, Kohler C, Goldstein M, Steinbusch HV. 1982. Effects of biotenic acid-induced neuronal degeneration in the medial preoptic area and the lateral hypothalamic area on sexual behavior in the male rat. Brain Res 239:213-232.
95. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Sugiyama F, Yagami K, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. 2001. Genetic Ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. Neuron 30:345-354.
96. Hardy SGP, Leichnetz GR. 1981. Cortical projections to the periaqueductal grey in the monkey: A retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. Neurosci Lett 22:97-101.
97. Hayward JN. 1977. Functional and morphological aspects of hypothalamic neurons. Physiol Rev 57:574-658.
98. Hentges ST, Nishiyama M, Overstreet LS, Stenzel-Poore M, Williams JT, Low MJ. 2004. GABA release from proopiomelanocortin neurons. J Neurosci 24:1578-1583.
99. Hentges ST, Otero-Corchon V, Pennock RL, King CM, Low MJ. 2009. Proopiomelanocortin expression in both GABA and glutamate neurons. J Neurosci 29:13684-13690.
100. Herman JP, Tasker JG, Ziegler DR, Cullinan WE. 2002. Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: Glutamate-GABA connections. Pharmacol Biochem Behav 71:457-468.
101. Herman JP, Cullinan WE, Ziegler DR, Tasker JG. 2002. Role of the paraventricular nucleus microenvironment in stress integration. Eur J Neurosci 16:381-385.
102. Herman JP, Figueiredo Hi Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. Front Neuroendocrinol 24:151-180.
103. Hetherington AW, Ranson SW. 1940. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Rec 78:149-172.
104. Hewson AK, Dickson SL. 2000. Systematic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. J Neuroendocrinol 12:1047-1049.
105. Hofman MA, Swaab DF. 1989. The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: A comparative morphometric study. J Anat 164:55-72.
106. Hofman MA, Swaab DF. 1992. The human hypothalamus: Comparative morphometry and photoperiodic influences. In: Swaab DF, Hofman MA, Mirmiran M, Ravid R, van Leeuwen FW (eds) The human hypothalamus in health and disease. Elsevier, Amsterdam, pp 133-149.
107. Holstege G, Georgiadis JR. 2003. Neurobiology of cat and human sexual behavior. Int Rev Neurobiol 56:213-225.

108. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, Meiners LC, van der Graaf FH, Reinders AA. 2003. Brain activation during human male ejaculation. J Neurosci 23:9185-9193.
109. Holstege G, Georgiadis JR. 2004. The emotional brain: Neural correlates of cat sexual behavior and human male ejaculation. Progr Brain Res 143:39-45.
110. Horvath TL, Bechmann I, Naftolin F, Kalra SP, Leranth C. 1997. Heterogenity in the neuropeptide Y-containing neurons of the rat arcuate nucleus: GABAergic and non-GABAergic subpopulations. Brain Res 756:283-286.
111. Horvath TL, Diano S, Van den Pol AN. 1999. Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: A novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations. J Neurosci 19:1072-1087.
112. Huang Q, Rivest R, Richard D. 1998. Effects of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice. Endocrinology 139:1524-1532.
113. Jacobson L, Sapolsky RM. 1991. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Endocr Rev 12:118-134.
114. Johnson AK. 1985. The periventricular antro-ventral third ventricle (AV3V): Its relationship with the subfornical organ and neural systems involved in maintaining body fluid homeostasis. Brain Res Bull 15:595-601.
115. Jürgens U, Ploog D. 1970. Cerebral representation of vocalization in the squirrel monkey. Exp Brain Res 10:532-554.
116. Jürgens U, Pratt R. 1979. Role of the peroaquaductal grey in vocal expression of emotion. Brain Res 167:367-379.
117. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. 2000. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretogogoue, on hypothalamic peptide gene expression. Endocrinology 141:4797-4800.
118. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. 2001. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. Diabetes 50:2438-2443.
119. Keefer DA, Stumpf WE. 1975. Estrogen localization in the primate brain. In: Stumpf WE, Grnat LD (eds). Anatomical Neuroendocrinology. Karger, Basel, pp 153-165.
120. Kelly AB, Watts AG. 1996. Mediation of dehydration-induced peptidergic gene expression in the rat lateral hypothalamic area by forebrain afferent projections. J Comp Neurol 370:231-246.
121. Kirouac GJ, Li S, Mabrouk G. 2004. GABAergic projections from the ventral tegmental area and substantia nigra to the periaquaductal grey region and the dorsal raphe nucleus. J Comp Neurol 469:170-184.
122. Kinzig KP, D'Alessio DA, Herman JP, Sakai RR, Vahl TP, Figueiredo HF, Murphy EK, Seeley RJ. 2003. CNS glucagon-like peptide-1 receptors mediate endocrine and anxiety responses to interoceptive and psychogenic stressors. J Neurosci 23:6163-6170.
123. Koch KL. 1999. Illusory self-motion and motion sickness: A model for brain-gut interactions and nausea. Dig Dis Sci 44:53S-57S.
124. Korner J, Chua SC Jr, Williams JA, Leibel RL, Wardlaw SL. 1999. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin by leptin in lean and obese rats. Neuroendocrinology 70:377-383.
125. Kow LM, Pfaff DW. 1998. Mapping of neural and signal transduction pathways for lordosis in the search for estrogen actions on the central nervous system. Behav Brain Res 92:169-180.
126. Könner AC, Janoschek R, Plum L, Jordan SD, Rother E, Ma X, Xu C, Enrioni P, Hampell B, Kahn CR, Cowley MA, Aschcroft FM, Brüning JC. 2007. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. Cell Metab 5:438-449.
127. Krause EG, Melhorn SJ, Davis JF, Scott KA, Ma LY, de Kloet AD, Benoitt SC, Woods SC, Sakai RR. 2008. Angiotensin type 1 receptors in the subfornical organ mediate the drinking and hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic isoproterenol. Endocrinology 149:6416-6424.
128. Krujver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF. 2002. Estrogen receptor-alpha distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. J Comp Neurol 454:115-139.
129. Krujver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF. 2003. Estrogen-receptor-beta distribution in the human hypothalamus: Similarities and differences with ER alpha distribution. J Comp Neurol 466:251-277.
130. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. 1997. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. Neuroscience 77:257-270.
131. Leinninger GM, Jo YH, Leshan RL, Öouis GW, Yang H, Barrera JG, Wilson H, Opland DM, Faouzi Mai Gong Y, Jones JC, Rhodes CJ, Chua S Jr, Diano S, Horvath TL, Seeley RJ, Becker JB, Münzberg H, Myers MG Jr. 2009. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. Cell Metab 10:89-98.
132. Li J, Xiong K, Pang Y, Dong Y, Kaneko T, Mizuno N. 2006. Medulalry dorsal horn neurons providing axons to both the parabrachial nucleus and thalamus. J Comp Neurol 498:539-551.
133. Liedtke WB. 2017. Deconstructing mammalian thermoregulation. Proc Natl Acad Sci USA 21:1765-1767.
134. Louis GW, Leinninger GM, Rhodes CJ, Myers MG Jr. 2010. Direct innervation and modulation of orexin neurons by lateral hypothalamic LepRb neurons. J Neurosci 30:11278-11287.
135. Lowry CA. 2002. Functional subsets of serotonergic neurones: Implications for control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. J Neuroendocrinol 14:911-923.
136. Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Kokkotou E, Elmquist J, Lowell B, Flier JS, Maratos-Flier E. 2001. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistence. J Clin Invest 107:379-386.
137. Luiten PGM, Ter Hrost GJ, Steffens AB. 1987. The hypothalamus, intrinsic connections and outflow pathways to the endocrine system in relation to the control of feeding and metabolism. Prog Neurobiol 28:1-54.
138. Luquest S, Perez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. 2005. NPY/AgRP neurons not essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. Sience 310:683-685.
139. Luquest S, Philips CT, Palmiter RD. 2007. NPY/AgRP neurons are not essential for feeding responses to glucoprivation. Peptides 28:214-225.
140. Malsbury CW, McKay K. 1987. A sex difference in the pattern of substance P-like immunoreactivity in the bed nucleus of stria terminalis. Brain Res 420:365-370.
141. Mantyh PW. 1982. Forebrain projections to the periaqueductal grey in the monkey, with observations in the cat and rat. J Comp Neurol 206:146-158.
142. Marchand JE, HaginoN. 1983. Afferents to the periaqueductal grey in the rat. A horseradish peroxidase study. Neuroscience 9:95-106.
143. Mayer EA, Fanselow MS. 2003. Dissecting the components of the central response to stress. Nat Neurosci 6:1011-1012.
144. Matsumoto A, Arai Y. 1983. Sex difference in volume of the ventromedial nucleus of the hypothalamus in the rat. Endocrinol Jpn 30:277-280.
145. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. 2002. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 416:52-58.
146. Mehler WR. 1969. Some neurological species differences a posteriori. Ann NY Acad Sci 167:424-468.

147. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive and hyperphagic and have altered metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 99:3240-3245.

148. Merari A, Ginton A. 1975. Characteristics of exaggerated sexual behavior induced by electrical stimulation of the medial preoptic area in male rats. Brain Res 86:97-108.

149. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Morgan PJ, Trayhurn P. 1996. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. J Neuroendocrinol 8:733-735.

150. Moore RY, Abrahamson EA, Van den Pol AN. 2001. The hypocretin neuron system: An arousal system in the human brain. Arch Ital Biol 139:195-205.

151. Morgan RJ, Martyn JA, Philbin DM, Coggins CH, Burke JF. 1980. Water metabolism and antidiuretic hormone (ADH) response following thermal injury. J Trauma 20:468-472.

152. Morrison SF. 1999. RVLM and raphe differentially regulate sympathetic outflows to splanchnic and brown adipose tissue. Am J Physiol 276:R962-973.

153. Morrison SF, Madden CJ. 2013. Hypothalamic regulation of body temparature. In: Dudás B (ed) The human hypothalamus: Anatomy, functions, and disorders. Nova Science Publishers, New York, pp 311-341.

154. Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemayer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MS, Droste SK, Kühn R, Reul JM, Holsboer F, Wurst W. 2003. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. Nat Neurosci 6:1100-1107.

155. Nakamura K, Morrison SF. 2007. Central efferent pathways mediating skin cooling-evoked sympathetic thermogenesis in brown adipose tissue. Am J Physiol -Regul- Integr Comp Physiol 292:R127-136.

156. Nakamura K, Morrison SF. 2008. A thermosensory pathway that controls body temperature. Nat Neurosci 11:62-71.

157. Nakamura K, Morrison SF. 2010. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. Proc Natl Acad Sci USA 107:8848-8853.

158. Nakamura Y, Nakamura K, Matsumura K, Kobayashi S, Kaneko T, Morrison SF. 2005. Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus. Eur J Neurosci 22:3137-3146.

159. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. 2001. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 409:194-198.

160. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. 2008. Diencephalon: Hypothalamus. In: Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C (eds) The human central nervous system. Springer, Berlin, pp 289-336.

161. Österlund MK, Keller E, Hurd YL. 2000. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: High levels in the amygdaloid complex. Neuroscience 95:333-342.

162. Parton LE, Ye CP, Coppari R, Enriori PJ, Choi B, Zhang CY, Xu C, Vianna CR, Balthasar N, Lee CE, Elmquist JK, Cowley MA, Lowell BB. 2007. Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity. Nature 449:228-232.

163. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Anderson DA, Story GM, Early TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. 2002. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. Cell 108:705-715.

164. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. 1995. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 269:540-543.

165. Peyron C, Tighe DK, Van den Pol AN, De Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. 1998. Neurons containing hypocretin (orexin) Project to multiple neuronal systems. J Neurosci 18:9996-10015.

166. Pfaff D, Keiner M. 1973. Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous system of the female rat. J Comp Neurol 151:121-158.

167. Pfaff DW, Gerlach JL, McEwen BS, Ferin M, Carmel P, Zimmermann EA. 1976. Autoradiographic localization of hormone-concentrated cells in the brain of female rhesus monkey. J Comp Neurol 170:279-293.

168. Pfaff DW, Sakuma Y. 1979. Facilitation of the lordosis reflex of female rats from the ventromedial nucleus of hypothalamus. J Physiol 288:189-202.

169. Popa GT, Fielding U. 1930. A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. J Anat 65:88-91.

170. Popa GT, Fielding U. 1933. Hypophysio-Portal vessels and their colloid accompainment. J Anat 67:227-232.

171. Pritchard J. 1979. In memoriam: Wolfgang Bargmann. J Anat 128:407.

172. Qian S, Chen H, Weingarth D, Trumbauer ME, Novi DE, Guan X, Yu H, Shen Z, Feng Y, Frazier E, Chen A, Camacho RE, Shearman LP, Gopal-Truter S, MacNeil DJ, Van der Ploeg LH, Marsh DJ. 2002. Neither agouti-related protein nor neuropeptide Y is critically required for the regulation of energy homeostasis in mice. Mol Cell Biol 22:5027-5035.

173. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E. 1996. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. Nature 380:243-247.

174. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF. 1994. Increased corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. Neuroendocrinology 60:436-444.

175. Raadsheer FC, Van Heerikhuize JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJ, Tilders FJ, Swaab DF. 1995. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. Am J Psyciatry 152:1372-1376.

176. Radley JJ, Arias CM, Sawchenko PE. 2006. Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. J Neurosci 26:12967-12976.

177. Rance NE, Young WS, McMullen NT. 1994. Topography of neurons expressing luteinizing hormone-releasing hormone gene transcripts in the human hypothalamus and basal forebrain. J Comp Neurol 339:573-586.

178. Ranson SW. 1937. Some functions of the hypothalamus: Hervey lecture, December 17, 1936. Bull NY Acad Med 13:241-271.

179. Ranson RN, Motawei K, Pyner S, Coote JH. 1998. The paraventricular nucleus of the hypothalamus sends efferents to the spinal cord of the rat that closely appose sympathetic preganglionic neurons projecting to the stellate ganglion. Exp Brain Res 120:164-172.

180. Rathner JA, Madden CJ, Morrison SF. 2008. Central pathway for spontaneous and prostaglandin E2-evoked cutaneous vasoconstriction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295:R343-354.

181. Reichenbach A, Stark R, Andrews ZB. 2013. Hypothalamic control of appetite and energy metabolism. In: Dudás B (ed) The human hypothalamus: Anatomy, functions, and disorders. Nova Science Publishers, New York, pp 1-29.

182. Riedel W. 1976. Warm receptors in the dorsal abdominal wall of the rabbit. Pflugers Arch 361:205-206.

183. Risold PY, Thompson RH, Swanson LW. 1997. The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. Brain Res Brain Res Rev 24:197-254.

184. Ritter S, Watts AG, Dinh TT, Sanchez-Watts G, Sedrow C. 2003. Immunotoxin lesion of hypothalamically projecting norepinephrine and epinephrine neurons differentially affects circadian and stressor-stimulated corticosterone secretion. Endocrinology 144:1357-1367.

185. Roland BL, Sawchenko PE. 1993. Local origins of some GABAergic projections to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. J Comp Neurol 332:123-143.

186. Rossi M, Choi SJ, O'Shea D, Miyoshi T, Ghatei MA, Bloom SR. 1997. Melanin-concentrating hormone acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight. Endocrinology 138:351-355.

187. Rothwell NJ, Stock MJ, Thexton AJ. 1983. Decerebration activates thermogenesis in the rat. J Physiol 342:15-22.

188. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. 1998. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neurpeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour. Cell 92:573-585.

189. Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. 1999. Autoradiographic and in situ hybridization localization of corticotropin-releasing factor 1 and 2 receptors in nonhuman primate brain. J Comp Neurol 408:365-377.

190. Sar MN, Stumpf WE. 1975. Distribution of androgen-concentrating neurons in rat brain. In: Stumpf WE, Grant LP (eds). Anatomical Neuroendocriology. Karger, Basel, pp 120-133.

191. Saper CB, Swanson LW, Cowan WM. 1976. The efferent connections of the ventromedial nucleus of the hypothalamus of rat. J Comp Neurol 169:409-442.

192. Saper CB, Swanson LW, Cowan WM. 1979. Some efferent connections of the rostral hypothalamus in the squirrel monkey (Saimiri sciureus) and cat. J Comp Neurol 184:205-242.

193. Sarkar S, Zaretskaia MV, Zaretsky DV, Moreno M, DiMicco JA. 2007. Stress- and lipopolysaccharide-induced c-fos expression and nNOS in hypothalamic neurons projecting to medullary raphe in rats: A triple immunofluorescent labeling study. Eur J Neurosci 26:2228-2238.

194. Sawchenko PE, Swanson LW, Steinbusch HW, Verhofstad AA. 1983. The distribution and cells of origin of serotonergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. Brain Res 277:355-360.

195. Sawchenko PE, Arias C, Bittencourt JC. 1990. Inhibin beta, somatostatin and enkephalin immunoreactivities coexist in caudal medullary neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. J Comp Neurol 291:269-280.

196. Sawchenko PE,. 1996. The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. Prog Brain Res 107:201-222.

197. Sawchenko PE. 1998. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: The anatomists weigh in. J Comp Neurol 402:435-441.

198. Sawchenko PE, Li HY, Ericsson A. 2000. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms. Prog Brain Res 122:61-78.

199. Scantamburlo G, Ansseau M, Legros JJ. 2001. [Role of the neurohypophysis in psychological stress]. Encephale 27:245-259. (Fransızca)

200. Schwartz NW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. 1996. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. J Clin Invest 98:1101-1106.

201. Schwartz NW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. 2000. Central nervous system control of food intake. Nature 404:661-671.

202. Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. 1998. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. Nature 369:670-674.

203. Shipley MT, Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Behbehani MM. 1996. Olfaction and brainstem circuits of reproductive behavior in the rat. Progr Brain Res 107:355-377.

204. Silverman AJ, Krey LC, Zimmermann EA. 1979. A comparative study of the luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) neuronal networks in mammals. Biol Reprod 20:98-110.

205. Simerly RB, Swanson LW. 1988. Projections of the medial preoptic nucleus: A Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. J Comp Neurol 270:209-242.

206. Simerly RB. 1998. Organization and regulation of sexually dimorphic neuroendocrine pathways. Behav Brain Res 92:195-203.

207. Stellar E. 1994. The physiology of motivation. Psychol Rev 101:301-311.

208. Stotz-Potter EH, Willis LR, DiMicco JA. 1996. Muscimol acts in dorsomedial but not paraventricular hypothalamic nucleus to suppress cardiovascular effects of stress. J Neurosci 16:1173-1179.

209. Stricker EM. 1984. Biological bases of hunger and satiety: Therapeutic implications. Nutr Rev 42:333-340.

210. Stricker-Konrad A, Richy S, Beck B. 2002. Orexins/hypocretins in the ob/ob mouse: Hypothalamic gene expression, peptide content and metabolic effects. Regul Pept 104:11-20.

211. Stumpf WE. 1970. Estrogen neurons in the periventricular brain. Am J Anat 129:207-218.

212. Stumpf WE, Sar M. 1975. Hormone-architecture of the mouse brain with 3H-estradiol. In: Stumpf WE, Grant LP (eds). Anatomical Neuroendocriology. Karger, Basel, pp 82-103.

213. Stumpf WE, Sar M, Keefer SA. 1975. Atlas of estrogen target cells in the rat brain. In: Stumpf WE, Grant LP (eds). Anatomical Neuroendocriology. Karger, Basel, pp 104-119.

214. Sullivan RM, Gratton A. 2002. Behavioral effects of excitotoxic lesions of ventral medial prefrontal cortex in the rat are hemisphere-dependent. Brain Res 927:69-79.

215. Sutcliffe JG, De Lecea L. 2002. The hypocretins: Setting the arousal threshhold. Nat Rev Neurosci 3:339-349.

216. Swaab DF, Fliers E. 1985. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. Science 228:1112-1115.

217. Swaab DF, Zhou JN, Ehlhart T, Hofman MA. 1994. Development of vasoactive intestinal polypeptide neurons in the human suprachiasmatic nucleus in relation to birth ans sex. Brain Res Dev Brain Res 79:249-259.

218. Swaab DF, Hofman MA. 1995. Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. Trends Neurosci 18:264-270.

219. Swanson LW. 1976. An autoradiographic study of the efferent connections of the preoptic region in the rat. J Comp Neurol 167:227-256.

220. Swanson LW. 1977. Immunohistochemical evidence for a neurophysin-containing autonomic pathway arising in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Brain res 128:346-353.

221. Swanson LW, Cowan WM. 1979. The connections of the septal region in the rat. J Comp Neurol 186:621-655.

222. Swanson LW, Mogenson GJ. 1981. Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptive behavior. Brain Res Rev 3:1-34.

223. Swanson LW, Sawchenko PE. 1983. Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. Annu Rev Neurosci 6:269-324.

224. Swanson LW, Lind RW. 1986. Neural projections subverging the initiation of a specific motivated behavior in the rat: New projections from the subfornical organ. Brain Res 379:399-403.

225. Swanson LW. 1987. The hypothalamus. In: Björklund A, Swanson LW (eds) Integrated systems of the CNS, Part I. Elsevier, Amsterdam, pp 125-277.

226. Swanson LW. 1989. The neural basis of motivated behavior. Acta Morphol Neerl-Scand 26:165-176.

227. Swanson LW. 2000. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavşor. Brain Res 886:113-164.

228. Tasker JG, Boudaba C, Schader LA. 1998. Local glutamatergic and GABAergic synaptic circuits and metabotropic glutamate receptors in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. Adv Exp Med Biol 449:117-121.

229. Thompson RH, Swanson LW. 2003. Structural characterization of a hypothalamic visceromotor pattern generator network. Brain Res Brain Res Rev 41:153-202.

230. Tong Q, Ye CP, Jones JE, Elmquist JK, Lowell BB. 2008. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. Nat Neurosci 11:998-1000.

231. Toni R. 2000. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: An historical and epistemological perspective. Pituitary 3:73-94.

232. Toni R, Malaguti A, Benfenati F, Martini L. 2004. The human hypothalamus: A morpho-functional perspective. J Endocrinol Invest 27:73-94.

233. Tritos NA, Mastaitis JW, Kokkotou E, Maratos-Flier E. 2001. Characterization of melanin concentrating hormone and preproorexin expression in the murine hypothalamus. Brain res 895:160-166.

234. Ulrich-Lai YM, Herman JP. 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci 10:397-409.

235. Ungerstedt U. 1971. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiol Scand (Suppl) 367:1-49.

236. Van den Pol AN. 1999. Hypothalamic hypocretin (orexin): Robust innervation of the spinal cord. J Neurosci 19:3171-3182.

237. Van der Beek EM, Horvath TL, Wiegant VM, Van den Hurk R, Buijs RM. 1997. Evidence for a direct neuronal pathway from the suprachiasmatic nucleus to the gonadotropin-releasing hormone system: Combined tracing and light and electrone microscopic immunocytochemical studies. J Comp Neurol 384:569-579.

238. Vanderhorst VGJM, Holstege G. 1995. Caudal medullary pathways to lumbosacral motoneuronal cell groups in the cat: Evidence for direct projections possibly representing the final common pathway for lordosis. J Comp Neurol 359:457-475.

239. Vanderhorst VGJM, Holstege G. 1996. A concept for the final common pathway of vocalization and lordosis behavior in the cat. Progr Brain Res 107:327-342.

240. Vanderhorst VGJM, Mouton LJ, Blok BF, Holstege G. 1996. Distinct cell groups in the lumbosacral cord of the cat project to different areas in the periaqueductal gray. J Comp Neurol 376:361-385.

241. Vanderhorst VGJM, de Weerd H, Holstege G. 1997. Evidence for monosynaptic projections from the nucleus retroambiguus to hindlimb motoneurons in the cat. Neurosci Lett 224:33-36.

242. Vanderhorst VGJM, Terasawa E, Ralston HJ, Holstege G. 2000. Monosynaptic projections from the nucleus retroambiguus to motoneurons supplying the abdominal wall, axial, hindlimb, and pelvic floor muscles in the female rhesus monkey. J Comp Neurol 424:233-250.

243. Vanderhorst VGJM, Terasawa E, Ralston HJ, Holstege G. 2000. Monosynaptic projections from the lateral periaqueductal grey in the rhesus monkey: Implications for vocalization and reproductive behavior. J Comp Neurol 424:251-268.

244. Veening J, Buma P, Ter Horst GJ, Roeling TAP, Luiten PGM, Nieuwenhuys R. 1991. Hypothalamic projections to the PAG in the rat: Topographical, immune-electronmicroscopical and functional aspects. In: Depaulis A, Bandler R (eds). The midbrain periaqueductal gray matter. Plenum, New York, pp 387-415.

245. Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua S Jr, Lowell BB. 2011. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. Neuron 71:142-154.

246. Walter A, Mai JK, Lanta L, Gorcs T. 1991. Differential distribution of immunohistochemical markers in the bed nucleus of stria terminalis in the human brain. J Chem Neuroanat 4:281-298.

247. Wang L, Saint-Pierre DH, Tache Y. 2002. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. Neurosci Lett 325:47-51.

248. Whitnall MH. 1989. Stress selectively activates the vasopressin-containing subset of corticotropin-releasing hormone neurons. Neuroendocrinology 50:702-707.

249. Witkin JW, Paden CM, Silverman AJ. 1982. The luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) systems in the rat brain. Neuroendocrinology 35:429-438.

250. Wittert GA, Or HK, Livesey JH, Richards AM, Donald RA, Espiner EA. 1992. Vasopressin, corticotrophin-releasing factor, and pituitary adrenal responses to acute cold stress in normal humans. J Clin Endocrinol Metab 75:750-755.

251. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. 1998. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science 280:1378-1383.

252. Wu SS, Nathanielsz PW, McDonald TJ. 1995. Immunocytochemical distribution of androgen receptors in the hypothalamus and pituitary of the fetal baboon in late gestation. Brain Res Dev Brain Res 84:278-281.

253. Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS. 2005. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. J Clin Invest 115:951-958.

254. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami Ki, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. 2003. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. Neuron 38:701-713.

255. Yang SP, Voogt JL. 2001. Mating-activated brainstem catecholaminergic neurons in female rat. Brain Res 894:159-166.

256. Yi CX, la Fleur SE, Fliers E, Kalsbeek A. 2010. The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. Biochim Biophys Acta 1802:416-431.

257. Yoshida K, Li X, Cano G, Lazarus M, Saper CB. 2009. Parallel preoptic pathways for thermoregulation. J Neurosci 29:11954-11964.

258. Zemo DA, McCabe JT. 2002. Transcriptional responses of the rat vasopressin gene to acute and repeated acute osmotic stress. Neurosci Res 44:45-50.

108

Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve Fizyolojisi

Hülya Uluğut Erkoyun

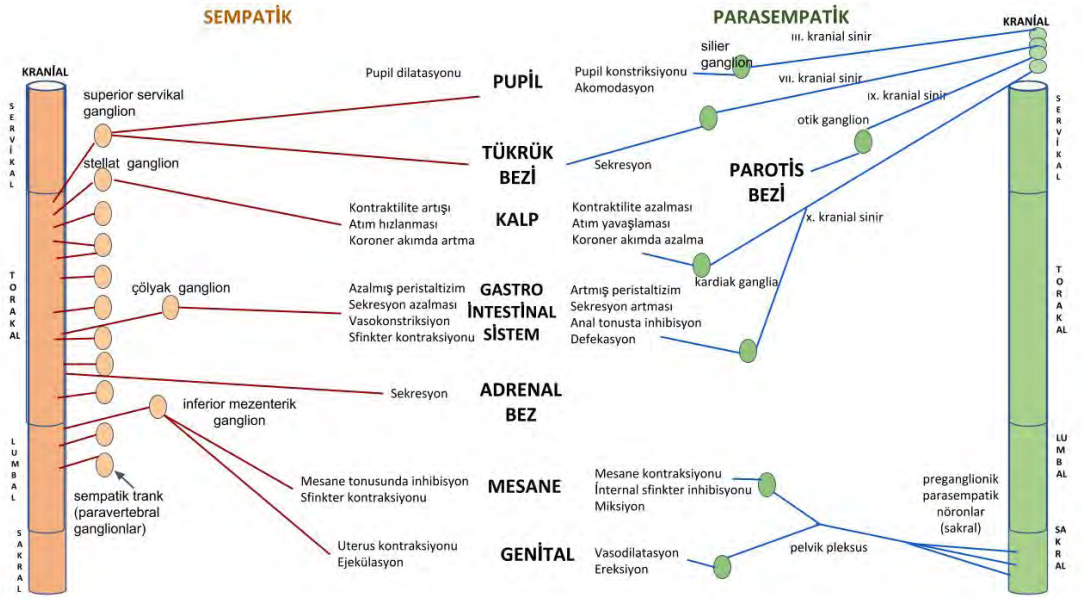
"Kendinizi çok özel hissettiğiniz anlarda, otonom sinir sisteminiz size basit bir memeli olduğunuzu hatırlatacak iyi bir dengeleyicidir."

Tüylerini havaya dikmiş, derin ve hızlı nefes alan, kalp çarpıntısı dışarıdan bile anlaşılan, garip sesler çıkaran bir kediyi gördüğünüzde hemen uzaktaki bir köpeğin ona doğru koştuğunu fark edip korktuğunu anlarsınız. Bu gibi bir tehlike durumunda kedinin iki seçeneği vardır. "Savaş ya da kaç". Eğer bu köpek yönünü değiştirip size doğru koşmaya başlarsa kediden farklı bir yanıt vermediğinizi göreceksiniz. Dileyenler deneyebilir. Ya da güzel bir yemeğin ardından tatlı bir uyku için rahat bir koltuk arayan kedinin öyküsü de size tanıdık gelecektir. "Dinlen ve beslen". Bu bölümün konusunu elbette kediler ile ortak özelliklerimiz değil, bir memeli olan insanın verdiği bu tepkilerin nedeni olan otonom sinir sistemi (OSS) mekanizması oluşturacaktır.

OSS, çizgili olmayan kasları ve bezleri kontrol eden sistemdir. Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere OSS, tüm damar düz kaslarının, iç organların, endokrin, ter, tükrük gibi salgısal bezlerin; özetle hayatta kalmamızı sağlayan iç işleyişin kontrolünden sorumludur.[1] Başlıca sempatik sistem (SS) (Savaş ya da kaç) ve parasempatik sistem (PS) (Dinlen ve beslen) den oluşmaktadır.[2] Oldukça karmaşık bir yapı olan enterik sinir sistemi ise bir çok yazar tarafından OSS'nin üçüncü bileşeni olarak anılır.[3]

OSS nin somatik sinir sisteminden (SSS) farkı istemsiz çalışmasıdır. Somatik motor nöronlar merkezi sinir sistemi içerisinde medulla spinalisin ön boynuzlarında veya kranial sinirlerin motor çekirdeklerinde bulunur ve bu nöronlara ait aksonlar doğrudan ilgili kasları innerve ederler. Otonom nöronlar ise hedef organa ulaşmadan önce sempatik ya da parasempatik ganglionda sinaps yaparlar. Ganglion öncesi sinir hücresi preganglionik (birinci sıra nöron) sonrası ise postganglionik (ikinci sıra nöron) olarak isimlendirilir.[2] SS ganglionları preganglionik nöronlara yakındır. Dolayısıyla sempatik preganglionik nöronlar kısadır. Postganlionik nöronlarsa hedef organa kadar uzun bir yol alırlar. Parasempatik ganglionlar ise hedef organa çok yakındır. Preganglionik parasempatik nöronlar, preganglionik sempatik nöronlardan farklı olarak daha uzundur.[1] **Şekil 1**'de sempatik ve parasempatik nöronların otonomik ganglionlar ile olan ilişkileri ve başlıca visseral organlarda oluşturdukları etkiler şematize edilmiştir.

Temel olarak SS ve PS birbirine zıt çalışarak dengeyi sağlamaktadır. Ancak reseptör düzeyinde oluşacak farklılıklar zaman zaman benzer etkiler de ortaya çıkarabilir. Söz gelimi arter duvarında bulunan alfa reseptörü aracılı sempatik etki vasokonstrüksiyon oluştururken beta reseptörü vasodilatasyon yanıtını oluşturacaktır. Parasempatik etkinin de çıktısı vasodilatasyondur.[2]

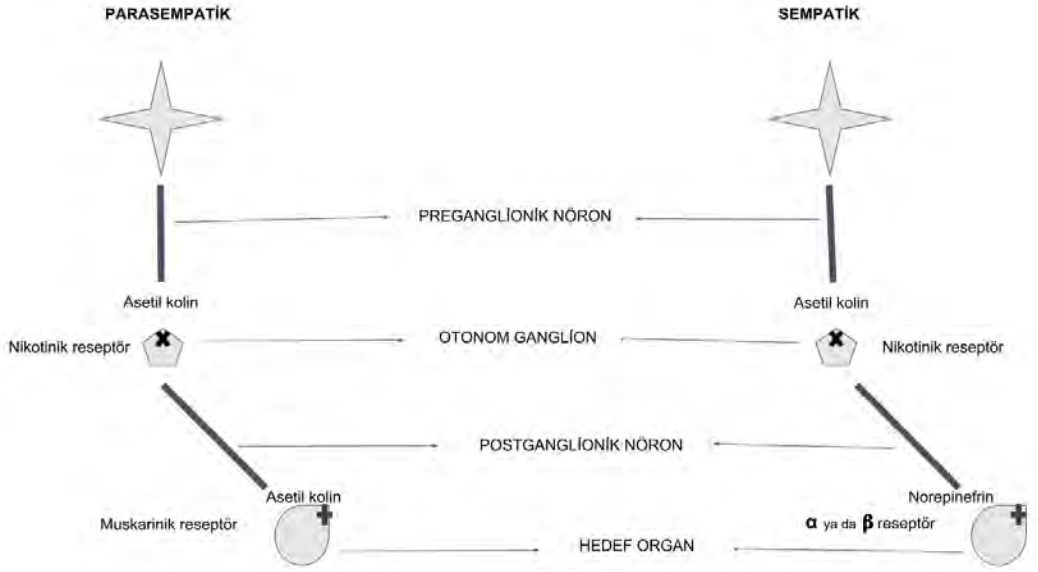


Şekil 1: Sempatik ve parasempatik nöronların şematik gösterimi. Sempatik preganglionik nöronlar T1-L3 medulla spinalis intermediolateral gri kolon segmentlerinden çıkıp kısa bir yol alıp paravertebral ve prevertebral ganglionlarda sinaps yapıp, uzun bir yol katederek hedef organa ulaşmaktadır. Parasempatik kranial segment mesensefelon, pons ve bulbusda 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerin otonom dalları olarak çıkıp, uzun bir yol katedip hedef dokuya yakın otonom ganglionlarda sinaps yapıp hedef organa ulaşmaktadır. Parasempatik sistemin sakral bileşeni de medulla spinalisin S2-4 segmentlerinden intermediolateral gri kolondan ayrılıp, pelvik pleksusa katılarak ilgili organa yakın ganglionda sinaps yapıp etki göstermektedir. Hedef dokuların yanlarında sempatik ve parasempatik etkinin sonuçları açıklama olarak bulunmaktadır.

SS presinaptik nöronları medulla spinalisin T1-L2 (L3) segmentlerinde yer alan intermediolateral gri kolon hücrelerinden kaynak alır. Bu nedenle sempatik sistem torakolomber sistem olarak da isimlendirilir. Sempatik ganglionlar paravertebral ve prevertebral olmak üzere iki farklı dizi şeklinde bulunur. Prevertebral ganglionlar vertebral sütunun önünde yer alıp abdomen ve pelvis iç organlarını innerve eder. Paravertebral sempatik zincir ise her biri segmental olarak düzenlenmiş, birbirleri ile inen ve çıkan lifler aracılığı ile bağlantılı ganglion serilerinin olduğu iki uzun pleksus içerir **(Şekil 1)**. PS köken aldığı yerlere itafen kraniosakral sistem olarak da isimlendirilir. Kranial kısım 3., 7., 9. ve 10. kranial sinirlerin beyinsapında Edinger- Westphal, superior inferior salivator çekirdekler, vagusun dorsal motor çekirdeği ve nükleus ambiguus çevresinde bulunan nöronları içerir. Sakral kısım ise medulla spinalisin sakral S2-S4 segmentlerinde yer alan intermediolateral gri kolonda bulunan hücrelerden köken alır.[1,2]

Preganlionik ve postganglionik iletim nörotransmitterler aracılığı ile sağlanmaktadır. SS'de adrenerjik etki hakim iken PS'de kolinerjik etki hakimdir. OSS'de tüm preganglionik nöronlar kolinerjik nörotransmitter aracılığı ile iletişim sağlar. Adrenal medulla, kıl köklerinde yer alan piloerektör kaslar, ter bezleri ve renin salgılamak üzere böbrekler doğrudan sempatik nöronlardan iletim alır. Bu nedenle sinaps yapılacak bir ara ganglion yoktur.[1] Preganglionik asetil kolin (Ach) salınımı otonomik ganglionda nikotinik Ach reseptörleri aracılığı ile sağlanırken post ganglionik parasempatik nöronda muskarinik reseptörlerce sağlanır. Sempatik post ganglionik nöron ise alfa ve beta reseptörler aracılığı ile görevlerini yerine getirirler.[4] Bu işleyiş **şekil 2**'de şematize edilmiştir. Alfa adrenerjik reseptörler pupil dilatasyonu, vasokonstruksiyon, ejekülasyon, mesane ve rektum internal sfinkterini kontrol ederken; beta adrenerjik reseptörler kalbin kontrolü, vasodilatasyon, bronşial dilatasyon ve metabolik olayların

kontrolünden sorumludur.[2] Bunun yanında bazı postganglionik sempatik nöronlar adenozin trifosfat ve nöropeptid Y, bazı postganglionik parasempatik nöronlar ise vasoaktif intestinal peptid ve nitrik oksit kullanırlar.[4]



Şekil 2: Sempatik ve parasempatik preganlionik ve postganglionik nörotransmitter salınımı ve reseptörlerinin şematik gösterimi.

OSS'nin santral kontrolü oldukça karmaşıktır. Beyinsapı, amigdala, hipotalamus, bazal ön beyin, ventral striatum, periakuaduktal gri cevher otonom ağın parçalarını oluşturur.[1,2,4] Ancak OSS santral kontrolünde hipotalamusdan ayrıca söz etmek gerekir. Hipotalamus açlık, su dengesi ve ısı regülasyonu gibi hayati fonksyonarın dengesinden sorumludur. Hipotalamusdan aşağı doğru inen otonomik yolaklar birincil olarak beyinsapında tegmentuma giderler. Buradan anterolateral fasikül ile medulla spinalise inerler. Bu lifler retikülospinal yol ile ilerleleyip, medulla spinalisde intermediolateral gri kolonda uygun segmentte sonlanırlar.[2] Kalp, solunum, damar kasılması daha çok pons ve bulbus düzeyinde kontrol edilir. Mesanenin santral kontrolü ise çok merkezlidir. Frontal, parietal, singulat (inhibitor) ve hipotalamik (eksitatör) bölgeler santral kontrolü sağlar. Periaquaduktal gri alan doluluğun algılanmasından sorumludur. Ponsta detrussor - sfinkter sinerjisi sağlanır. Medulla spinalisin lateral bölgesinde somatik ve sempatik lifler, medial bölgede ise parasempatik lifler ilerler ve ilgili segmentten mesaneye ulaşır.[5]

OSS santral ve periferik komponentleri ile denge halinde çalışıp homeostazisi sağlar. Bu sistemin herhangi bir parçasında oluşan metabolik, enfeksiyoz, toksik, nörodejeneratif ya da vasküler patolojiler OSS hastalıklarını oluşturacaktır. Etkilenen anatomik bölge ve hedef organa göre klinik bulgular ortaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Blessing B, Gibbins I. Autonomic nervous system, Scholarpedia, 2008, 3(7):2787
2. Campbell W. Otonom Sinir Sistemi. Çelebisoy N. editör. DeJong's The Neurological Examination Türkçe. 6. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008. s: 525-539
3. Furness J.B. Enteric nervous system, Scholarpedia,2007, 2(10):4064.
4. McCorry L.K. Physiology of the Autonomic Nervous System. American Journal of Pharmaceutical Education, 2007, 71(4): 78.
5. Kuhtz-Buschbeck JP, van der Horst C, Pott C, Wolff S, Nabavi A, Jansen O, et al. Cortical representation of the urge to void: a functional magnetic resonance imaging study. J Urol. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1477-81.

109

Zaman, Zaman Algısı ve Biyolojik Saat

İnci Ayhan, Reşit Canbeyli

Bu bölümde özellikle üzerinde durulacak bir konu, temel bir olgu olarak zamanın, 17. yüzyıldan itibaren gerçekleştirilen bilim devriminde üç boyutlu uzam kavramının yanında, doğayı ve doğa olgularını belirleyen dördüncü boyut olarak algılanmasıdır. Örneğin Galileo'nun deneyleri ve Newton mekaniğinde zaman, uzam ile birlikte fiziksel olguları belirleyen gerekli ve yeterli bir boyut olarak yerini almıştı. Bu bölümde vurgulamak istediğimiz bir sav ise, zaman kavramının Newton sonrası fizikte -Einstein'in özel ve genel görelilik kuramıyla birlikte -derin bir değişim geçirdiği gibi, biyoloji ve psikolojide- ve gecikmeyle de olsa tıpta da- devrim niteliğinde bir değişime uğradığıdır. Zaman, fizikte artık Newton'nun devinim formüllerindeki gerekli bir boyuttan öte, evrende uzam ile etkileşimin temel parçası olarak algılanmakta. Aynı biçimde, aşağıda da görüleceği gibi, zaman, biyoloji ve psikolojide de yaşamı gün içinde ve ömür boyunca doğrudan etkileyen, duyusal ve algısal boyutlarının yanı sıra duygudurumla da iç içe çalışan bir etken olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda yeni bulgularla ortaya çıkan bir gerçek de zamanın biyoloji ve psikolojimize doğrudan etkilerinin yanı sıra, biyolojik olguların da zamanı ve zaman algısını etkilediğidir. Burada önemli bir nokta, fiziğin ölçtüğü şekilde 'dışsal' zamanla, psikofizyolojik 'içsel' zamanın birbirleriyle eşit ve eşdeğer olmadıkları ve bu iki olgunun yoğun etkileşimleri sonucu daha önce bilinmeyen süreçlerin ortaya çıktığıdır.

Aşağıdaki ana başlıklara geçmeden -ve konuya kritik bir perspektiften bakmayı kolaylaştırmak için şöyle bir soru sorabiliriz. Zaman neden gereklidir? Fizik bağlamında bu soruya, Albert Einstein'a atfedilen şu esprili yanıt verilebilir: 'Zaman evrendeki bütün olguların aynı anda olmasını engeller.' Peki psikobiyoloji açısından zaman neden gereklidir diye sorduğumuzda yanıt aşağıda da görüleceği gibi sanıldığından daha karmaşık bir biçimde karşımıza çıkar. Atalarımız zamanı büyük olasılıkla dış etkenler-özellikle de gün-gece ve mevsimsel döngüler ışığında pasif bir olgu olarak değerlendirmişlerdir. Bu tür belirgin ve düzenli döngülerin insanı dolaylı olarak etkilemesi zamanı büyük ölçüde edilgen bir konumda değerlendirmek ve zaman algısını dışsal devinimlerin sağladığı 'kronometre' ('zaman belirleyicileri') ile ilişkilendirmek için yeterli nedenlerdi. Bu nedenle, aşağıda görüleceği gibi beynimizde yerleşik zaman mekanizmaları ve içsel biyolojik saatin niteliklerine ilişkin araştırmalar gecikmeyle ancak son bir yüzyılda başlamış olup halen yoğun bir biçimde sürmektedir.

A. Biyolojik ritim ve salınımlar

Evrim teorisi bağlamında hayatta kalabilmek ve genlerini bir sonraki nesle başarılı bir şekilde aktarabilmek için canlıların, 1.) çevrelerindeki olayların nerede ve ne zaman gerçekleştiklerine dair gerçeğe yakın bir iç temsil oluşturabilmesi ve 2.) bu temsil çerçevesinde fizik dünyadaki cisimlerle doğru bir biçimde etkileşime geçebilmesi gerekmektedir. Motor hareketleri dış olaylara uygun olarak düzenleyebilmek içinse fizik dünyanın iç temsilinin oluşturulmasında rol oynayan ve üç boyutlu uzam ile tek boyutlu zamanı etkili bir biçimde kodlayan biyolojik mekanizmalara ihtiyaç vardır. Zamanın ölçümlenip kodlanabilmesi, sistemin duyusal, algısal ve motor seviyelerindeki işleyişlerin kesintiye uğramaksızın işlevselliklerini yerine getirebilmelerinin yanı sıra daha üst-düzey biliş seviyesinde gruplar arası sosyal ve ekonomik ilişkilerin düzenlenebilmesi için de büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda gün, kameri ay ve yıl gibi doğal zaman birimlerini daha küçük zaman aralıklarına bölen insan eliyle üretilmiş yapay saatlerin insanlık tarihinin en eski icatlarından biri olması şaşırtıcı değildir. Yapay saatlerin tarihine bakıldığında, farklı fiziksel prensiplere dayanarak geliştirilmiş pek çok düzeneğe şahit olunur. Örneğin, düz bir yüzey üzerine sabitlenmiş bir ibrenin gölgesinin, güneşin gökyüzündeki pozisyonuna bağlı olarak kadranın farklı noktalarında sabitlenmesi üzerinden günün hangi saati olduğuna dair çıkarsamaları mümkün kılan güneş saatleri, zamanı hesaplamak için kullanılan en eski düzeneklerden biridir. Bir diğer eski düzenekteyse ne kadar zaman geçmiş olduğu bir kaptan diğer kaba akan suyun aldığı süre üzerinden hesaplanır. Bu su saatlerinin geçmişi, tarihçiler tarafından Eski Mısır İmparatorluğu ve Babil merkezli Eski Mezapotamya uygarlıklarından Akat Krallığı'na kadar dayandırılmaktadır. Özellikle de güneş saatlerinin etkisiz kaldığı gece saatleri boyunca su saatleri zamanın izini sürebilmeyi karanlıkta da mümkün kılabilmiş, sözü geçen uygarlıklarda astronomi ve tarımın gelişimine hatrı sayılır bir katkıda bulunmuştur. Ne var ki hata payları görece yüksek bu düzeneklerden dakik saatlerin yapımına geçiş ancak 13. yy Avrupası'nda, saat maşalı tertibatların icatıyla gerçekleşir. İlk defa saat maşalı tertibatlarla, kendisi de tek yönlü ve süreğen olan zaman sezgisel olarak beklenebileceği üzere suyun akışı ya da gölgenin kadran üzerindeki hareketi gibi doğrusal bir dinamikle değil, düzenli aralıklarla salınım gösteren dişli bir çarkın ileri ve geri doğru sekteli hareketi üzerinden titreşimli bir mekanizmayla ölçülmeye başlanmıştır.[1] 16. yüzyılda, Galileo Galilei sarkaç düzenekli lambaların bir periyotluk salınımını tamamlama süresinin salınımın derecesine değil de zincirin uzunluğuna bağlı olduğunu bulduğunda sarkacın düzenli salınımlarından, saat maşalı düzeneklerdeki sürtünme ve onun kattığı hata payı sorunu olmaksızın zamanı ölçebilme fikri de ortaya çıkmış olur. Galilei'nin bu keşfi öncesi mekanik saatlerin hassasiyetlerinin görece düşük olduğu o yıllarda, canlılardaki sistemli ritimlerden biri olan kulakçık ve karıncıklardaki kalp kaslarının kasılıp gevşemesi sonucu oluşan kalp atışlarının birim zamandaki sayısı üzerinden yapılan zaman tayinlerinin dönemin mekanik saatleriyle hemen hemen aynı doğrulukta tahminler verebildikleri bilinmektedir. İlerleyen dönemlerde, sürtünme kuvvetinin sarkacın salınım büyüklüğünü etkileyerek sistemde doğurduğu hata payları da giderek azaltılarak daha düzenli salınımlar ve daha güvenilir saatler elde edilebilmiştir. Yaklaşık birkaç yüzyıl öncesinde zamanın akışını ölçmek için kullanılan kalp atış ritminin canlının kendi biyolojik zamanlama mekanizması olan ve yaklaşık günlük periyodla düzenlendiği için Latince yaklaşık ('circa') ve gün ('dies') sözcüklerinden türetilen 'sirkadiyen' ('circadian') işleyişlerce kontrol edildiğine yönelik teori[2] ve 1990'larda onu dester nitelikte ortaya konan bulgular ise, zaman ile kalp ritmi gibi tekrarlamalı aktiviteler arasındaki ilişkinin yalnızca yapay saat icatlarının değil, canlıların kendi temel biyolojik zamanlama işleyişlerinin de ana prensibi olduğunu gözler önüne sermiştir.

Saat sistemlerindeki düzenli salınımların sayısı, dünyanın güneş çevresindeki bir tam dönüş devrinin çeşitli evrelerine denk gelir. Saat kolları, güneşin en tepede olduğu öğle vaktine işaret eden 12.00 noktasından itibaren bir daire üzerine yerleştirilmiş rakamlar boyunca yalnızca ileri doğru -soldan sağa- tek bir yönde hareket eder. Buna karşılık gelen bir başka gösterimdeyse zaman, farklı temporal t noktalarında güneşin gökyüzünde dünyaya göre aldığı pozisyonu gösteren bir sinüs eğrisiyle temsil edilir. Bu seride her bir t noktası, güneşin o anda hangi pozisyonda bulunduğunu, dolayısıyla da faz bilgisini gösterir. Bu faz bilgisi, saatler ve dakikalar ile ölçülür. Örneğin, 12 saat 180 derecelik faz devrine denk gelir. İçsel biyolojik salınımın buna benzer bir mekanizmayla güneşin gökyüzündeki hareke-

tini haritalandırdığı başta arılar[4] ve kuşlar[5] olmak üzere kabuklular, örümcekler, balıklar, sürüngenler ve memelilerde de gösterilmiştir.[6] Keza yine pek çok bitkinin ritmik çenek ve yaprak hareketlerinin ardında sirkadiyen kontrol mekanizmaları yatmaktadır. 1960'larda parçacık fiziğiyle ilgili olarak ortaya atılan kozmolojik sicim kuramına göre atomaltı parçacıkların da bir boyutlu ve ipliksi olabilecekleri düşünülmektedir. Eğer bu kuram doğruysa bu, parçacıkların ve daha büyük skalada evrendeki her şeyin bu ipliksi sicimlerin salınımlarına bağlı olduğu anlamına gelmektedir.[8]

A1. Kronometrik zamanlama I: İçsel saat modeli

Hayvan çalışmaları, canlılarda iki adet içsel, zaman kaydedici sistem olduğunu önermektedir: canlının geniş zaman aralıklarında örneğin, günün, ayın ya da yılın hangi döneminde olduğunu saptayan moleküler bir biyolojik saat ve bir kronometre misali görece kısa zaman aralıklarının ne kadar sürmüş olduğunu tayin eden ve nöral seviyede işleyen bir başka saat.[9] Biyolojik saat, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde bulunan ve dünyanın güneş etrafındaki 24 saatlik devri sonucu ortaya çıkan aydınlık-karanlık döngüsüyle senkron bir salıngaç sistemi tarafından regüle edilir.[10] Devingen doğal ortamında sistem içindeki kimyasalların yoğunluğunu, örneğin, kandaki şeker oranını, olabildiğince sabit tutmaya ayarlı homeostatik mekanizmaların tersine sirkadiyen saatin de dahil olduğu salıngaç mekanizmaları güneş ve ayın astronomik döngüleriyle uyumlu olarak dış dünyadan aldıkları işaretler ve içsel bir takım pozitif-negatif döngülerle bir fazdan diğerine sürekli bir geçiş eğilimi taşırlar. Sirkadiyen sistemin doğal devresel örüntülere sabitli bu işleyişinden farklı olarak zamanı kronometrik bağlamda işlemleyen ve görece kısa süre tahminleriyle ilintili içsel saatinse gelişigüzel zaman aralıklarında üretilen sinyalleri sayabilen bir sayaç mekanizmasına sahip olduğu düşünülmektedir.[11] Zamanı algılayabilmek için beyinde böyle duyular üstü, içsel fizyolojik bir sayacın olabileceği savı ilk olarak 1962 yılında Creelman tarafından ortaya atılmış[12], 1963 yılında ise Treisman tarafından geliştirilmiştir.[13] Beyinde işleyen, merkezi içsel saat modeline göre bir ritim düzenleyici, organizmanın uyarılmışlık seviyesine bağlı olarak belli bir frekansta tik üretir ve bu tikler bir akümülatörde toplanır. Hakkında yargıya varılacak zaman dilimi sona erdiğinde bir geçit mekanizması akümülatörün kapısını kapatır. Son aşamada, akümülatörde birikmiş olan tikler bir sayaç tarafından sayılarak uzun-süreli bellekte kodlu temporal bir referansla karşılaştırılır. Sistem, bir tik'e denk gelen referans zaman üzerinden akümülatördeki tik sayısına göre bir hesaplama yaparak ne kadar zaman geçmiş olabileceğine dair bir karara varır.[14] İçsel saat modelleri genellikle zamanlamanın merkezi olduğunu ve aynı sinir devresinin bütün duyu kanalları (örn. görme, işitme vs) ve kısa zaman aralıklarına (milisaniye ve saniye) uygulanabileceğini öne sürerler. Dolayısıyla da canlının uyarılmışlık seviyesine etkiyen herhangi genel bir faktör, ritim düzenleyicinin tik üretim hızını etkileyerek bu faktörün sunulduğu duyu kanalından bağımsız olarak zaman algısında bir takım yanılsamalara yol açabilir. Örneğin, literatürde hızlı bir ses serisi[15,16] ya da yüksek frekansta kırpışan bir görsel uyaran sunumu[15,17] sonrası katılımcıların öznel zaman algılarında meydana gelen artış, uyarılmışlığın ve buna bağlı olarak da birim zamanda üretilen tik sayısının artışıyla açıklanmıştır. Dikkatin zaman algısı üzerindeki etkileriyse daha çok geçit mekanizmasıyla ilişkilendirilir.[18,19] Canlı, dikkatini zamana vermediğinde kimi tikler akümülatöre geçemeyip henüz geçit seviyesinde kaçırılacak, dolayısıyla da akümülatörde birim zamanda daha az tik birikecek ve öznel zaman kısalacaktır. Her ne kadar zaman algısında yalnızca belli duyulara has meydana gelen temporal yanılsamalar üzerinden içsel saat modelini yanlışlayan kanıtlar sayıca az değilse de[20-24], elimizdeki verilere dayanarak duyulara özgü mekanizmaların daha çok milisaniye skalasında algısal işlemlemeye dahil olduklarını, saniye skalasındaki daha üst-düzey zamanlamalar içinse içsel saat mekanizmasının devreye girebileceğini öne sürmek yanlış olmayacaktır.

İçsel saat modelinin zamanlayıcı, biriktirici ve karar verici aşamalarının beyindeki karşılıklarına dair yapılan araştırmalar, beyincik ve bazal ganglia bölgelerinin varsayılan zamanlayıcı birimler olabileceklerine dair destekleyici bulgular sunmuştur.[25,26] 1996 tarihli yayınında Ivry[27], beyinde tek bir zamanlama merkezi yerine, daha dağınık bir kodlama sistemi olduğunu öne sürmüş, farklı zaman aralıklarının farklı beyin bölgelerinde işlemlendiğini savunmuştur. Bu varsayım çerçevesinde beyinciği görece daha kısa, bazal gangliayı ise görece daha uzun zaman aralıklarıyla ilişkilendirmiştir. Parkinson[28] ve dikkat-eksikliği/hiperaktivite[29] tanısı almış hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, zamana

yönelik tahminlerin, orta beyindeki dopamin nöronlarını içeren bir mekanizma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalara motivasyon teşkil eden erken araştırma sonuçları, Parkinson hastalığındaki motor anomalilerinin çoğunun altında zamanlamayla ilgili sorunlar yattığına, bunun sonucu olarak yanıt süresi ve hareket zamanlarının uzadığını ortaya koymuşlardır.[30-32] Belli zaman aralıklarını tahmin etmeleri istendiğinde sorun yaşayan Parkinson hastaları, genellikle zamanı daha kısa algılama eğilimindedirler. Dolayısıyla da bazal gangliadaki dopamin nöronlarını etkileyen anomalilerin bu hastalarda içsel saati yavaşlattığı düşünülmektedir.[28] Motor sistemle zamanlamanın iç içe geçtiği bir diğer beyin bölgesi olan beyinciğe yönelik Ivry ve grubunun ritmik parmak vuruşları kullanarak yapmış oldukları çalışmalarsa[33], lateral beyincik lezyonlarının zamanlama hatalarıyla ilintili olduğunu ortaya koymuştur. Aynı grup, beyinciği zarar görmüş hastaların görsel uyaranların hızlarına yönelik çıkarımlarda bulunmaları gereken ödevlerde iyi performans gösteremediklerine dair bulgular da sunmuşlardır34. Keza yine Pavlovyen göz kapağı refleksi ve motor öğrenmenin gerçekleşebilmesi için beyinciğin önemli rol üstlendiği bilinmektedir.[35,36] Bu veriler, hareket algısı ve motor hareketle ilişkili ödevlerde zamanlama görevinin beyincikle ilişkili olduğunu desteklemektedir.

A2. Kronometrik zamanlama II: Nöral ağ modelleri

Özellikle de 1990'ların başlarında beyin görüntüleme tekniklerinin sinirbilimde yaygın ölçüde kullanılmaya başlanmasıyla, 20. yüzyıl başlarında Santiago Ramon Y Cajal'ın beynin mikroskopik yapısı ve sinir hücrelerine yönelik yaptığı çalışmalarla başlayan ve örneğin, Hubel ve Wiesel'ın primer görsel kortekste yürüttükleri farklı oryantasyonlara duyarlı tek hücre çalışmaları[37] gibi belli fonksiyonların hücre bazında kodlandığını öne süren nöron doktrini, yerini sinir ağlarının etkinliği ve bu etkinliklerde kodlanan fonksiyonları odak alan yeni bir perspektife bırakır. Sinirbilimde gerçekleşen bu paradigma ve tutum değişimi, sistemde zaman bilgisinin nasıl işlendiğine yönelik teorileri de etkileyerek beyinde uzamsal olarak yerleşik bir saat olduğu düşüncesinin terk edilerek temporal bilginin sinir ağlarının etkinliğinde kodlandığını öne süren modellerin geliştirilmesine zemin hazırlar. Bu modellerin öncüllerinden 1989 tarihli ritim düzenleyici nöronlar teorisine göre[38] farklı frekanslarda salınım hareketi gösteren sinir ağlarının birbirleriyle örtüşük etkinliği bir tür vuruş frekansı oluşturur. Farklı zaman aralıklarının algısı, işte zamana-has kodlama yapan bu sinir hücrelerinin vuruş frekanslarında kodlanır. Ancak merkezi sinir sisteminde zamana hassas "ritim düzenleyici" böylesi nöronların bulunamamasıyla bu teori zamanla geçerliliğini yitirmeye başlar. Son dönemlerde zamanın, farklı zaman aralıklarına duyarlı hücre popülasyonlarındansa sinir ağlarının kendi temporal iç dinamiklerinde kodlandığını öne süren teoriler daha fazla popülerlik kazanmıştır. Bu teorilerin en kabul görenlerinden biri olan Buonomano ve Mauk'un modeline göre temporal bilgi, sinir ağlarının zamana-bağlı yapıiçi ('intrinsik') özelliklerinde kodlanmaktadır.[39] Örneğin, iki ses uyaranı arasındaki zaman aralığının tahminini yapacak olan sisteme gelen ilk uyaran, kısa süreli bir plastisite sonucu sinir ağında bir takım değişikliklere neden olur. İkinci uyaran geldiğinde sistem, ilk uyaranın geldiği durumundan farklı bir durumdadır; kimi hücreler uyarılmaya daha yatkınlaşmışken, kimileri inhibe olmuş olduklarından eşik değere daha uzaklaşmışlardır. Bunun sonucu olarak ikinci uyarana yanıt veren nöron grupları, ilk uyarana yanıt verenlerden farklı olur. İşte, birinci ve ikinci uyarana yanıt olarak oluşan bu değişik sinirsel aktivite desenleri, farklı zaman aralıklarına denk gelen bir kod oluşturur. Dolayısıyla bu modelde belli bir t anında sisteme gösterilen bir uyaranın algılanan süresi yalnızca o uyaranın fiziksel sinyaline değil, sistemin o an içinde bulunduğu duruma ve uzamsal aktivasyon haritasına da bağlıdır.[39,40] Bu çerçevede zaman algısının nöral ağ modelleri, özellikle de milisaniye ölçeğindeki temporal performansın yukarıda değindiğimiz metrik bir içsel saat ile değil, nöral ağlara has temporal özelliklerde kodlandığını öne sürer.

A3. Beyin etkinliğindeki salınımlar

1929'larda Hans Berger'in insan elektroensefalogramındaki ritmik değişimleri gözlemlemesinden itibaren alanda var olagelmiş en önemli sorulardan biri de beyin etkinliğindeki salınımların insan davranışı üzerinde oynadığı rolün niteliğidir.[41] Yukarıda değinilen nöral ağ modelleri bağlamında beyindeki elektrokimyasal salınım hareketlerinin yalnızca süre algısıyla ilişkili olduğunu iddia etmek yanlış olur. Zira EEG dalgaları konusunda yürütülen korelasyon analizi çalışmaları duyusal uyaranların

kodlanması, yer-yön tayini, dikkat modulasyonu, planlama ve hedef seçimi gibi diğer pek çok bilişsel ödevi daha beynin ilgili bölgelerindeki lokal nöronların farklı salınım frekanslarıyla ilişkilendirmiştir. Örneğin, al yanaklı maymunların farklı nöron dizilerinden eş zamanlı aksiyon potansiyel ölçümleri yaparak nöral popülasyon yanıtını modelleyen yakın zamanlı bir araştırmalarında Cohen ve Maunsell[42], süreğen görsel girdinin söz konusu olduğu saniye skalasındaki ölçümlerde önceden sinyalle ilişkili gürültü ('noise') olarak görülen dikkat dalgalanmalarında, algı ödevlerindeki performansa dair bilgi verici, anlamlı bir örüntü olabileceğini göstermiştir. 8 Hz civarına sabitlenmiş benzer bir dalgalanma örüntüsü, katılımcılara bir odak noktasının iki yanında ard arda sunulan hareket halindeki iki uyarandan kontrast değişiminin hangisinde olduğunu tesbit etme ödevi verildiğinde, uyaranlardan rastgele birinin çeperinde sunulan bir ışık uyaranıyla o pozisyon ve zamana sıfırlanabilmekte ve davranışsal performansdaki eğilimi açıklayabilmektedir.[43] Dolayısıyla, nasıl ki içsel biyolojik salınım güneşin gökyüzündeki hareketinin farklı fazlarına göre biyolojik imleçlerin döngüsel ekspresyonunu düzenleyip farklı davranış örüntülerini tetikliyorsa, beyindeki elektrokimyasal salınımlar da iletim hızları ve temporal dinamikleri içsel zaman sabitleriyle kontrol edilen lokal alan potansiyelleri ve frekanslarındaki değişimlere bağlı olarak davranışları periyodik olarak şekillendirebilmektedirler.[44] Nöral popülasyonlardaki bu salınımsal aktivitenin frekansı kadar fazının da davranış üzerinde önemli olduğu bilinmektedir. Maymunlar üzerinde yapılan çalışmalar, ses gibi duyusal uyaranlara yanıt olarak ölçümlenen EEG dalga fazlarının, EEG sinyal büyüklüklerine nazaran uyaranı daha iyi ayrıştırabildiklerini göstermiştir.[45,46] Keza yine buna benzer faza-bağlı bir diğer kodlamanın, yiyecek için labirentte aktif keşif yapan sıçanların yer hücreleri olarak da adlandırılan hipokampal piramit nöronlarında gerçekleştiğine yönelik bulgular vardır.[47] Bu çalışmalarla örtüşür şekilde yakın zamanlı bir EEG çalışması, katılımcıların insan yüzlerinde duygu okuyabilme yanıtlarının doğruluk yüzdesini en hatasız biçimde açıklayabilen faktörün yavaş salınımlı EEG dalgalarının fazı olduğunu ortaya koymuştur.[48] Tüm bu çalışmalar, nöral popülasyonların salınımsal aktivitelerinin farklı frekanslarının farklı fonksiyonlarla ilişkilendirilebileceğini ve salınımın farklı fazlarının, bilgi işlem sürecinde farklı aşamalarla ilintili olabileceğini desteklemektedir.[49]

Sinir hücrelerinin uyarılmışlığında oluşan döngüsel değişimlerin sinir bilimde halihazırda yanıt arayan en büyük sorulardan biri olan görme, duyma, dokunma gibi çoklu modaliteler arasındaki entegrasyon ve tek modalite içinde (örn. görme), farklı özelliklerin (örn. renk, hareket vs) birbirine bağlanımı meselesine de açıklık getirebileceği düşünülmektedir. Bazı bilim insanları, senkronize beyin dalgalarının farklı beyin bölgeleri arasında bilgi akışını desteklediğini öne sürmektedirler.[50,51] Buna yönelik olarak birbirlerinden farklı ve kimi zaman uzak beyin bölgelerinde oluşan senkronize etkinliğin halihazırdaki ödevle ilişkili olarak değişebildiğini gösteren pek çok MEG ve EEG çalışması da vardır.[52,53] Bu çalışmalar ışığında geçmişte uzamsal bir entegrasyon sorunu olarak görülen modaliteler arası bağlanma problemi temporal bir bağlanma sorununa dönüşmüştür denilebilir.

Yukarıda özetlediğimiz çalışmalar, tıpkı 24 saatlik döngüleri düzenleyen sirkadiyen ritimler gibi beyin dalgalarının da, davranış örüntülerini salınım fonksiyonları kullanarak düzenlediğini göstermektedir. Sirkadiyen salınımların ışık gibi dış dünyadan gelen sinyallere hassas olduğu bilinmektedir. Peki o zaman daha küçük zaman ölçeklerindeki davranışları belirleyen lokal nöronların etkinliğindeki salınımların da sirkadiyen salınımlara benzer şekilde bir dış uyarımla etkileşime geçebileceği varsayılabilir mi? Evet. Alandaki bulgular, dış duyusal uyaranların ve TMS uyarımının halihazırda etkinliği süren nöral salınımları yeniden düzenleyebildiğini göstermiştir. Bu çalışmalardan birinde Thut ve arkadaşları[54], parietal kortekste dikkat ödevleri sırasında ortaya çıkan ve algısal performansla ilişkilendirilen alfa salınımlarının TMS kaynaklı ritmik elektromanyetik güçle uyumlandırılabileceğini göstermişlerdir. Bu, beyin dalgalarının dış ortamdan gelen sinyallerce şekillendirilebileceği anlamına gelmektedir. Peki, beyindeki etkinliğin salınımı TMS ile doğal bir ritim örüntüsü niteliğinde senkronize edilebiliyorsa, organizmada bu ritimle ilişkilendirilmiş davranışlar da tetiklenebilir mi. Yakın zamanlı çalışmalar bunun da mümkün olduğuna yönelik bulgular sunmaktadırlar. Örneğin, EEG/MEG ile ölçümlenen arka parietal korteksteki alfa salınımlarını belli uzamsal lokasyondaki algıyı öngören görsel uzamsal dikkat fonksiyonlarıyla ilişkilendiren EEG/MEG sonuçlarıyla paralel olarak55, görsel uyaran

gösterimi öncesi belli bir hemisferde oksipito-parietal bölge üzerine uygulanan ritmik TMS'nin, hedef uyaran görünürlüğü üzerindeki etkisinin kontra- ve ipsilateral görsel alanlarda sistematik olarak farklılaşabildiği gösterilmiştir.[56] Bu çalışma bağlamında tek bir beyin bölgesindeki beyin dalgalarının bir dış etkenle (örn. TMS atışları) senkronize edilebilmeleri ve bunun sonucunda davranışsal bir değişimi tetikleyebilmeleri, TMS ile birden çok beyin bölgesine eş zamanlı etkiyip bu bölgelerin dahil oldukları ağ aktivitesiyle ilişkili fonksiyonlarda da bir değişiklik yaratılıp yaratılamayacağını sınayan çalışmalara zemin oluşturmuştur. Fronto-parietal korteksteki teta ritmini çalışma belleğiyle ilişkilendiren EEG çalışmalarını takiben, bu ağ üzerinde frontal ve parietal bölgelere uygulanan tACS uyarımının evreiçi fazda olduğu durumlarda çalışma belleğindeki performansın arttığı, evredışı fazda olduğundaysa performansın azaldığı ortaya konmuştur.[57] Bu, beynin farklı bölgelerindeki senkronize aktivitenin dışarıdan bir müdaheleyle manipüle edilebileceğini göstermektedir.

Beyindeki nöron gruplarının ritmik popülasyon aktiviteleri yalnızca bilinçli bilişsel işleyişlerle değil, bilincin farklı hallerindeki bilişsel süreçlerle de ilişkilidir. Örneğin, 4 Hz'den daha yavaş frekansta, ancak 75 μV'dan daha yüksek şiddette ortaya çıkan yavaş EEG dalgaları, uyku sırasındaki bellek konsolidasyonu[58] ve bilişte yaşa bağlı değişimlerle[59] ilişkilendirilmiştir. Bu beyin etkinliğinin uyku süresi uzadıkça azaldığı ve uyku öncesi uyanıklık süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiş[60,61], dalga şiddetindeki çeşitlilik uyanıklık sırasındaki sinaptik potansiyelizasyon ve uyku sırasındaki sinaptik baskılanmayla açıklanmıştır.[62] Sirkadiyen sistemin etkilerini büyük ölçüde görmezden gelen bu çalışmalardan farklı olarak yakın zamanda Lazar, Lazar ve Dijk tarafından yürütülen bir çalışma, uyku sırasındaki bu yavaş dalga salınımlarının şiddet ve sürelerini belirleyen en önemli etmenin sirkadiyen ritmin uyku sırasındaki fazı olduğunu ortaya koymuş, uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen sistemin birlikte çalışarak sinaptik plastisiteye katkıda bulunduklarını göstermiştir.[63] Nitekim, memeliler, kemikli balıklar, sinekler ve diğer hayvanlar üzerinde yapılmış pek çok öncül çalışma da, özellikle de duyu sisteminde bulunan ribbon tipi sinapsların yapılarında gece-gündüz arasında sirkadiyen faza uyumlu değişimler meydana geldiğini ve bu değişimlerin uyku-uyanıklık hallerinde beynin içinde bulunduğu farklı durumlardan bağımsız olarak biyolojik saatin ritmine göre düzenlendikleri düşüncesini desteklemektedirler.[64] Her ne kadar uykuya ilişkin etkenlerle sirkadiyen ritmin plastisite üzerindeki etkilerini ayrıştırmak zor olsa da, uyku sonrası sinaptik bağlar arasında ortaya çıkan zayıflamanın özellikle de kuvvetli sirkadiyen ritimler gösteren hayvanlarda gözlemleniyor oluşu sirkadiyen ritimlerin önemine işaret etmektedir.

B. Gün ve mevsimler için bir saat: Biyolojik saat

B1. Zaman kavramı ve biyoritimler neden gerekli?

Canlıların yeryüzünde Ay ve gezegenlerin kısıtlı, Güneş ve Dünya'nın ise ağırlıklı olarak ortaklaşa yarattığı ortamda yaşayabilmeleri, birbirleriyle yakından ilintili iki temel olgu sayesinde mümkün olmuştur: zaman ve biyolojik ritimler (biyoritimler). Daha güçlü bir ifadeyle, canlıların yaşamında zaman algısı ve ritimlerin temel etken olduğunu söyleyebiliriz. Canlılar için yalnızca anın gerçekleriyle yaşamak değil, o anın ötesindeki olgulara hazır olmak da önemlidir. Ağaç yapraklarının gün içinde açılıp kapanmasından, kuşların bir yer (ve iklimden), bir başka yere (ve iklime) göç etmelerinde zamanlama ve periyodik davranışlar, iç içe geçmiş içsel mekanizmalarla gerçekleşir. Bunun için de o anla ilgili zaman algısının, gelecekle ilgili olarak da biyoritimlerin varlığı gereklidir. Bir başka deyişle canlılar için bir saat ve takvim gerekir. Bu kavramların teleolojik bir açıklama olmadığının somut kanıtı, canlıların, yeryüzünde ilk ortaya çıkışlarından başlayarak Doğa'nın koşullarına denk gelen ve bunlara uyum sağlayan temel biyolojik mekanizmalar içermeleridir. Nitekim tek hücreli canlılarda bile biyoritimler organizmanın yaşamını sağlayacak içsel mekanizmalar olarak ortaya çıkmıştır. Bu bölüm, biyoritimlerin düzenlenmesinde içsel bir saat ve takvim işlevi gören 'biyolojik saat' diye nitelendirebileceğimiz beyin yapısını irdeleyecek. Aşağıda da görüleceği gibi, insanların daha baştan doğadaki günlük ve mevsimlik değişikliklere bedensel uyum göstermelerine karşın, bu uyumun temelindeki içsel süreçleri öğrenmeleri çok uzun bir sürede gerçekleşmiştir.

B2. Biyolojik saatin keşfi

Biyoritimlerin beyinde belirli bir yapı tarafından düzenlendiğinin keşfi, bilimsel ve teknolojik gelişmelerin yanı sıra sosyoekonomik ögeler de içeren eğitici bir süreçtir. Bu keşfin arkasındaki itici güçler arasında 19.yüzyıldan başlayarak fizyolojide kaydedilen ilerlemeler, 20. yüzyılda ulaşılan teknolojik gelişmeler ve uçakla uluslararası hava ulaşımının gereksinmeleri de sayılabilir.

İlk insanlar elbette gün ve gecenin birbirini takip etmesi, mevsimlerin düzenli değişimleri, gün içinde uyku-uyanıklık ve açlık-tokluk gibi devirlerin farkındaydılar. Tarımın başlaması ve hayvanların evcilleştirilmesiyle gün ve yıl içinde düzenli yenilenen (ve yinelenen) bu süreçleri incelemek ve öncesinden kestirebilmek insanlar için daha da önem kazanmış olmalıydı. Tarihte yazılı dönem öncesi bu konuda ne düşünüldüğünü bilmesek de, yazının keşfinden sonraki binlerce yıllık geçmişte de insanların yoğun olarak kendilerinde ve doğada gözledikleri bu düzenli değişimleri içsel bir saate bağlamadıkları anlaşılıyor. Gün ve yıl içinde Güneş'in çok güçlü bir saat ve takvim işlevi gördüğü göz önünde bulundurulursa, insanlara ayrıca kendi yaşamlarındaki periyodik süreçleri bir içsel saate bağlamak gerekli görünmemiş olmalı.

Nitekim bilimsel kayıtlara göre biyoritimlerle Güneş'ten başka bir etkenin olabileceği konusundaki ilk gözlemler 18. Yüzyılda gerçekleştirilir. Bir Fransız astronomi bilgini-Jean Jacques d'Orthous de Mairan -1729'da bahçesindeki mimozaların yapraklarının sabah ışığıyla açılıp, akşam karanlığında kapandığını gözleyip, bu günlük ritmin ne ölçüde gün ışığına bağlı olduğunu merak eder. Bu nedenle bahçedeki bitkilerin bir bölümünü evinde gün ışığı görmeyen bir yere yerleştirdiğinde, evde saklanan bitkilerin de bahçedekiler gibi sabah yapraklarını açıp akşam kapattıklarını gözler. Evdeki bitkiler bahçedekilerden farklı olarak gün ışığından etkilenmediğinden, de Mairan mimozalarda dış etkenlerden bağımsız bir içsel (endojen) saat olması gerektiğini düşünür. Bu gözlem içsel saat kavramını ilk kez gündeme getirir. Ancak canlılarda içsel bir saatin varlığını kanıtlamak için, Güneşin biyoritimler üzerinde gün ışığından başka o günkü koşullarda algılanamayan bir etkisi olmadığını göstermek gerekir ki, bu da aşağıda görüleceği gibi ancak 20. yüzyılda gerçekleştirilir65.

B3. Biyolojik saatin keşfindeki önemli evreler

de Mairan'ın bu önemli bulgusu ile bugün geldiğimiz noktada biyoritimlerin içsel bir biyolojik saatle düzenlendiğinin bulunması 19. yüzyıldan başlayarak biyolojide, özellikle de fizyolojide önemli görgül ve kavramsal gelişmelerle olmuştur. Bu sürede biyoritimlerle içsel bir biyolojik saatin arasındaki nedensel ilişki, çeşitli alanlardaki yeni gelişmelerin gerçekleştirildiği dört önemli evrede ortaya çıkartılmıştır.

İlk evrede, 19. yüzyıldan başlayarak, fizyologların canlıların bedeninde değişken dış ortama karşın belirli değerler içinde tutulan bir iç ortamın ('milieu interne') varlığını bulmasıdır. Bu dönemde sindirim, solunum, kardiyovasküler sistemler başta olmak üzere insan ve hayvanlarda önemli birçok fizyolojik mekanizmanın işleyişine ilişkin ilk sistematik çalışmalar, bu sistemlerin değişken dış etkenlere karşın korunarak canlılara dış dünyadan bir ölçüde bağımsız yaşama olanağı sağladığını ortaya çıkardı.

İkinci aşamada, yirminci yüzyıl başlarından itibaren bu iç ortamın değerlerinin beyin ve bedenimizde çok karmaşık sinirsel ve hormonal mekanizmalarla belirli sınırlar içinde tutulduğunun anlaşılmasıdır ('homeostazi'). Homeostazi vücut sıcaklığından kandaki kalsiyum miktarına, kardiyovasküler sistemin etkinliğinden hormonların salgılanmasına kadar, insan ve hayvanların sağlıklı yaşamı için gerekli çok sayıda fizyolojik değerin dış etkenlerden bir ölçüde bağımsız olarak belirli sınırlar içinde sabit tutulmasıdır. Bedenimizde birbirleriyle etkileşim halinde olan birçok fizyolojik sistemin uyumlu çalışması, canlının optimal bir fizyolojik dengede yaşamasına olanak sağlar. Bu önemli kavrayış 20. yüzyılda gelişen tıp teknolojisiyle birleşince, biyoritimlerle yakından ilgili yeni bir bulguyu daha ortaya çıkardı: bedenimizdeki fizyolojik olguların önemli bir bölümü gün içinde düzenli değişimler gösterir ve bunlar gene homeostatik mekanizmalar sayesinde gerçekleşir.

Üçüncü aşamada, bu fizyolojik değerlerin gün ve -hatta bazıları için yıl içinde- düzenli bir biçimde değiştiğinin bulunmasıyla bu ritimleri düzenleyen mekanizmayı belirleme arayışı başlar. Buna-okurun basit ölçümlerle görebileceği-somut bir örnek normal koşullarda insanın vücut (derin) sıcaklığının gün içinde değişim göstermesidir. Vücut sıcaklığımız en düşük değerini sabah erken saatlerinde, en üst değeri de öğleden sonra/erken akşam arasında gösterir. Bu fark yaklaşık 10C düzeyindedir.

Son olarak da, aşağıda da görüleceği gibi, 1970'lerin başında bu homeostazi mekanizmasının beynimizde yerleşik bir iç -biyolojik-saat tarafından düzenlendiğinin keşfidir.

de Mairan'ın önemli bulgundan başlayarak araştırmacılar biyoritimlerin gün ve yıl içinde gösterdikleri düzenli değişimlerin temelinde, bunların birbirleriyle uyumlu bir biçimde gerçekleşmesini sağlayan bir içsel mekanizma olması gerektiğini düşünmekteydiler. Beynimizde bir iç saatin olabileceği kadar, olması gerektiğine ilişkin düşüncelere dayalı çalışmalar 20. yüzyılda hızlandı. Dış etkenlerden yalıtılmış mekânlarda çeşitli hayvan türleri ve dış dünyayla ilgili ipuçlarının olmadığı ortamlarda insanlarla yapılan çalışmalar beyinde bir iç saatin varlığını işaret etmekteydi. Hamster, fare, sıçan ve maymunların yanı sıra insanlarla gerçekleştirlen deneyler, dış etkenlerden yalıtılmış ortamlarda da canlıların kabaca 24 saatlik bir periyotla uyku-uyanıklık, yeme-içme ve benzeri ritimleri düzenli bir biçimde sürdürdüklerini göstermeye başlamıştı. Ancak gün içindeki değişikler için iç saat ve yıl içindeki ritimler açısından ise yıllık takvim gibi çalışması gereken bir içsel mekanizmanın bulunması 20. yüzyılın ikinci yarısında gerçekleşti.

B4. Beynimizde iç saat arayışlarını tetikleyen yepyeni bir olgu: Zaman dilimlerini aşan uçak yolculuğu

Yalıtılmış ortamda yapılan çalışmaların yanı sıra, içsel bir saat arayışlarına ivme kazandıran bir etken de 20. yüzyılın ikinci yarısından başlayarak insanların tarihte ilk kez uçaklarla zaman dilimlerini aşan yolculuk yapmaya başlamalarıydı. Aşağıda daha ayrıntılı bir biçimde açıklanacağı gibi jet lag, Doğu-Batı (ya da aksi) yönde birkaç saat dilimini aşacak şekilde yapılan uçak yolculuklarında ortaya çıkan psikosomatik sorunlardır. Özellikle pilotları ve uçuş emniyetini etkilediği için jet lag yoğun bir araştırma konusu oldu ve beynimizde yolcunun başladığı zamana sabitlenmiş bir iç saatle, varılan noktadaki yerel 'astronomik' saat arasındaki uyuşmazlıktan kaynaklanma olasılığı gündeme geldi. Biyolojik saat arayışlarında gene önemli bir başka etken de, insanların vardiya usulünde haftalar ya da aylar içinde çalışmaya günün değişik saatinde başlama zorunluluklarıydı. Bu tür çalışma usulünün beyindeki bir iç saat ile değişken ışık koşullarının uyumsuzluğuyla açıklanabilme olasılığı içsel saat arayışlarında bir hızlandırıcı etken oldu.

Bu bilgiler, beyinde ışığın algılanmasına duyarlı, ışık koşullarının ani değişiminde de ciddi psikosomatik bozukluklara yol açabilecek bir mekanizmanın varlığını göstermekteydi. Çalışmalar sonucunda 1972'de ABD'de iki araştırma grubu sıçan beyninde içsel saatten beklenen özellikleri içeren bir çift çekirdeğin varlığını buldu.[66,67] Optik sinirin beyne girdiği ön alt beyin bölgesinin üzerinde, 3. ventrikülün iki yanında birer çekirdek (nükleus) olarak bulunan bu yapıya konumundan dolayı suprakiyasmatik çekirdekler (SKÇ) denir. İlginç bir biçimde beyinde anatomik olarak 19. yüzyılın sonlarından itibaren bilindiği -ve yaklaşık on kez değişik şekilde adlandırıldığı halde-SKÇ'nin işlevinin neredeyse bir yüzyıl sonra bulunmuş, SKÇ'nin biyoritimleri düzenlediğine ilişkin ilk bulgular 1972'de ortaya çıkmıştır. Keşfi yapan iki araştırma grubu da SKÇ'nin çift yanlı hasarlanmasının (lezyonunun) sıçanlarda çeşitli işlevlerde ritmik düzenin kalıcı olarak bozulduğunu gösterirken, ardından yıllar içinde değişik memeli hayvan türleri ile yapılan çalışmalar SKÇ'de yapılan çift yanlı lezyonların çok sayıda biyoritmi bozduğunu ortaya çıkardı.

Örneğin, SKÇ'si hasarlanmış olan hamster ve sıçanlarda uyku-uyanıklık, yeme-içme, gece-gündüz hareketlilikleri ve daha birçok sistemde görülen günlük periyodlu biyoritmik etkinlik ortadan kalkar. Bu biçimde hasarlanma sonrasında belirli periyotlarla yinelenen birçok fizyolojik sistemde ritim kaybolurken, gün içinde toplam uyku-uyanıklık, yeme-içme veya hareketlilik miktarlarında önemli bir değişiklik gözlenmez. Bir başka deyişle, SKÇ ritimlerin zamanlaması ve periyodunu düzenlemekte, ancak genellikle miktarını belirlememektedir.[68]

SKÇ'nin gerçek anlamda içsel bir biyolojik saati olduğuna ilişkin önemli bir kanıt, bu yapının çift taraflı olarak hasarlandığı -ve dolayısı ile aritmik olan- sıçan veya hamsterlerde bir donörden yapılan embriyonik SKÇ dokusu naklinin biyoritimleri yeniden kazandırabilmesidir.[69,70] Daha da önemlisi, günlük periyodu yaklaşık 24 saat olup da SKÇ'si hasarlanmış bir hamsterin beynine 20 saatlik periyodu olan bir başka hamsterin SKÇ'si nakledildiğinde, kazanılan ritimlerin periyodu nakledilen doku ile aynı sürede (20 saat) gerçekleşir. Bu da içsel saatin beyinde yaygın bir sinirsel ağda değil, doğrudan nakledilen dokuda bulunduğunu gösterir.[70]

B5. Biyolojik saatin özellikleri

Biyolojik saatin ilk bakışta herhangi bir saat gibi özellikleri olmasını bekleyebiliriz. Kolumuzdaki saat bir enerji kaynağı kullanarak zamanı ölçer, gösterir ve gerektiğinde ileri ya da geriye doğru kurulabilir. Bu şablon genel hatlarıyla biyolojik saat için de geçerlidir. SKÇ'de içerdiği karmaşık genetik ve nörokimyasal mekanizmalarla zamanı ölçerek bunu beynimizde ve bedenimizde çok sayıda hedef yapı ya da organa iletir. Gene kolumuzdaki saat gibi biyolojik saat de bir dış etkenle kurulabilir. Aşağıda ayrıntıları ile gösterileceği gibi kol saati ile SKÇ arasındaki bu analoji bir noktadan sonra anlamını yitirir. Kısaca belirtmek gerekirse, biyolojik saat başta ışık olmak üzere birden fazla girdi aracılığıyla kurulabildiği gibi, kol saatinden farklı olarak kendisine ileti yolladığı sistemlerden geri beslemeyle etkilenebilir. Ayrıca biyolojik saat ışık koşullarına da bağlı olmak üzere herhangi bir gün içinde ancak kısıtlı bir biçimde ileri ya da geriye doğru yeniden kurulabilir.

a) Anatomik yapısı

İnsanlar dahil memeli hayvanlarda biyolojik saatin işlevlerinin benzerlik gösterdiği, saatin evrimsel gelişmesinde nöroanatomik, fizyolojik ve genetik özelliklerini büyük ölçüde koruduğu görülmektedir. Biyolojik saat de serebrospinal sıvı içeren dolu 3. ventrikülün hemen sağında ve solunda olmak üzere iki çekirdekten oluşur. Fare ve sıçan gibi kemirgenlerde her çekirdekte yaklaşık 8-10 bin, insan beynindekilerde ise yaklaşık 20-25 bin nöron bulunur. Her iki çekirdekte ayrıca-nöron sayısının yaklaşık üç katı kadar-glia hücresi bulunur. Saat genleri içeren bu glia hücrelerinin SKÇ'deki işlevi henüz yeterince bilinmemektedir.[71]

Kemirgen hayvanlarla yapılan anatomi çalışmaları önceleri SKÇ'nin retinadan ışık bilgilerini VIP içeren hücrelerle işleyen ventrolateral ve bu bölgenin sağladığı bilgileri çeşitli beyin yapılarına özellikle VP aracılığıyla ileten bir dorsomedial bölümden oluştuğunu gösteriyordu. Bu konuda süregelen tartışmalar olsa da, bugün genellikle SKÇ'nin ventrolateral bölgeyi de içeren bir 'çekirdek' ve bunu çevreleyen bir 'kabuk'tan oluştuğu görüşü ağır basmaktadır. Daha önceki tanımda olduğu gibi, çekirdek retinadan gelen sinyalleri ağırlıklı olarak VIP içeren hücrelerde işleyip, VP hücrelerinin yoğun olduğu çekirdek bölgeye iletmektedir.[71-73]

b) Fizyolojik/nörokimyasal yapısı

Araştırmalar, SKÇ'nin gerek tümünün, gerek iki alt yapısının kendi içlerinde oldukça karmaşık bir sinir ağı oluşturduğunu göstermektedir. Çekirdek bölgeden kaynaklanan sinir lifleri ağırlıklı olarak kabuktaki nöronlara bağlanır. Kabukta, özellikle dorsomedial bölge beyindeki çeşitli yapılara doğrudan ya da dolaylı yollarla sinirsel iletiyle ulaşır. Sayıları düzinelerle ifade edilebilecek ve beynimizdeki hareketlilikten uyku-uyanıklığa ve duygudurumuna kadar geniş bir alanda etkili olan bu yapılar aracılığıyla biyoritimlerin gün ve yıl içinde düzenlenmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca SKÇ bu geniş sinirsel ağın yanı sıra, hormonal yolla, özellikle kendi bünyesinde ve üçüncü ventrikül aracılığıyla başka yapıları etkileyebilmektedir.[74] SKÇ'nin nörokimyasal yapısına bakıldığında ventromedial bölgede VIP (vazoaktif polipeptit), dorsomedial alt yapıda da VP (vazopresin) ağırlıklı olmak üzere, GABA, NPY, serotonin gibi çeşitli nörotransmiterlerin ve reseptörlerinin bulunduğu görülür. VIP'in retinadan kaynaklanan ışığın algılanması, VP'nin ise daha çok SKÇ çıktılarını düzenlemesinde önemli rolleri vardır.

c) Genetik yapısı

Çeşitli memeli hayvan türleriyle yapılan çalışmalar, günlük yaşamın gün uzunluğu ile ilişkili olarak yaklaşık 24 saatlik bir periyodla düzenlendiğini gösteriyor. Bu günlük ritimlerin yanı sıra, periyodu 24

saatten kısa ('ultradiyen') ve uzun ('infradiyen) ritimlerin varlığı da biliniyor. Uyku sırasında EEG kayıtları uykunun monolitik bir yapıda olmadığını ve uyku sırasında yinelenen farklı EEG/fizyolojik evreler olduğunu gösterdi. Ayrıca gün içinde susama, açlık, bilişsel beceri gibi geniş bir alanı kapsayan, yaklaşık iki saatlik periyoda sahip bir temel etkinlik/dinlenme döngüsü de (BRAC:basic rest activity cycle') bulunmaktadır.[75] Ultradiyen bu ritimlerin yanı sıra, günü aşan ritimler arasında âdet dönemi ve kış uykusu gibi günler ve hatta ayları kapsayan periyodlu süreçlerden söz edilebilir. Bu iki tür süreç ile biyolojik saat arasında ilişki olduğu bilinse de, araştırmalar daha çok gün içindeki ritimlerin özelliklerini ve SKÇ ile olan ilişkisini irdelemeye ağırlık vermiştir.

Biyolojik saatin en önemli özelliklerinden biri, aşağıda ayrıntılarından söz edileceği gibi, hergün gün ağarırken ve gece karanlığı bastırırkenki ışık değişikliği sayesinde yeniden kurulabilmesidir. Bu iki geçiş dönemi arasındaki gün uzunluğunun ('fotoperiyod') mevsime göre değişiklik göstermesi, biyolojik saatin mevsimleri algılaması ve bir çeşit takvim gibi çalışmasını sağlar. Ayrıca fare, hamster, sıçan, maymun vb türlerde tümüyle yalıtılmış ortamlarda yaşatılan hayvanlar ışıkla ilgili bilgi alamadıkları ortamda da kendi içsel saatlerinin belirlediği periyodla yinelenen bir uyku/uyanıklık, hareket/hareketsizlik vb ritimleri sergiler. Gönüllü olarak mağaralarda ya da yalıtılmış ortamlarda yaşayan insanlarda da böyle serbestçe işleyen ('free run') saatlerinin birçok biyoritmi yaklaşık 24 saatlik bir periyodla düzenlediği bilinmektedir. Araştırmacılar için önemli bir soru, dışarıdan uyaran almadığı durumlarda serbestçe (ve düzenli) ritim sağlayan SKÇ'nin peiyodunu ne gibi bir genetik mekanizmanın sağladığıydı. Tıp/Fizyoloji alanında 2017 Nobel Ödülü'ne layık görülen, 1970'lerden itibaren uzun bir çalışma süreci, yalnız SKÇ'nin değil, vüdumuzdaki tüm hücrelerinin ritmik işleyişini sağlayan-sayıları bir düzineyi aşan genlerden oluşan-karmaşık bir genetik mekanizmayı ortaya çıkarmaya başladı. İlk olarak Drosophila melanogaster'de per olarak adlandırılan bir period geninin bulunmasıyla derinleştirilen araştırmalar, ayrıca clock, time ve BMALL gibi gen ve gen ürünlerinin (proteinlerinin) SKÇ hücreleri ve diğer hücrelerde periyodun süresini belirlediğini ortaya çıkardı. Bu alandaki önemli bir gelişme bu genlerin aktivasyonu, bilgilerinin transkripsiyonu ve böylelikle üretilen proteinlerin kendi içlerinde etkileşiminin periyodu nasıl belirlediğinin bulunmasıdır. Temelde hücre nükleusunda per geninin aktivasyonu ile üretilen Per proteinin nükleus dışında başka genlerin ürettiği proteinlerle karşılıklı ketleşmeye dayalı bir geri besleme sistemi periyodu belirlemektedir. Söz konusu mekanizmayla ile ilgili daha ayrıntılı bulguların ileride ortaya çıkacağı düşünülse de, SKÇ'nin periyodu birbirlerini denetleyen iki mekanizmanın dönüşümlü olarak etkinliğine bağlıdır. Bu girift mekanizmanın ilk ayağında CLOCK ve BMAL1 proteinleri bir heterodimer oluşturup nükleusta Per ve Cry genlerini aktive eder. Bunun sonucunda sitoplazmada üretilen PER ve CRY proteinleri heterodimer oluşturarak nükleusta kendi üretimlerine yolaçan CLOCK:BMAL1 heterodimerinin üretimini baskılar. Bunun sonucunda PER ve CRY proteinlerinin üretiminde düşüş olunca, bu kez CLOCK:BMAL1 etkinliği yeniden artarak PER ve CRY protein üretimine yol açar. Görülebileceği gibi, birbirlerine zıt ve kilitli bu iki mekanizma belirli genlerin ve proteinlerinin aktivasyon ve transkripsiyon özelliği ve hızına bağlı olarak özgül periyodları belirler. Nitekim araştımalar, farklı tür ve deneklerde 'özgür işleyiş'le belirlenen değişik periyodlar arasındaki farkların bu genler ve işleyişleri arasındaki farklardan kaynaklandığını göstermekte. Ayrıca -ve önemli olarak- biyolojik saatin aşağıdaki belirtilen koşullarda kurulması sırasında bu ikili negatif geri besleme mekanizmalarının da ışık durumundan etkilenerek saati ileri ya da geriye doğru kurdukları bulunmuştur.[76-78]

d) Girdileri

SKÇ'nin, retinadan doğrudan, talamustan (IGL:intergenikulat yaprak) ve ortabeyinden kaynaklanan iki yolaktan da dolaylı olarak üç ana girdisi vardır. Bu son iki yolağın SKÇ'nin biyoritimleri düzenlemesinde sosyal faaliyetler ve duygudurum gibi konuların, ayrıca kafein ve egzersiz gibi doğrudan ışıkla ilgili olmayan etkenlerin sirkadiyen sistem için bir tür zamanlayıcı görevine katkısı vardır.[79] Buna karşılık, SKÇ'nin kurulmasında ve biyoritimlerin senkronizasyonundaki en önemli etken (teknik deyimiyle Zeitgeber/zaman belirleyici) ışıktır. Memelilerde görme fonksiyonu, retinanın en alt tabakasını oluşturan ışığa duyarlı çubuk ve koni fotoreseptörlerini içeren sistemle başlar, ve sonuçta en üst tabakayı oluşturan ganglion hücrelerinde devam eder. Her iki gözde ganglion hücrelerinin sinir liflerinden

oluşan optik sinirler beyne ilk aşamada talamusa, oradan da görsel (oksipital) kortekse görme işlevi için gerekli bilgileri iletir. Bunun yanı sıra, optik sinir içinde retinohipotalamik yolak olarak adlandırılan görece az sayıda sinir teli ağırlıklı olarak SKÇ'nin ventrolateral bölgesinde sinirsel bağlantı yaparak bu yapıya ışıkla -ve gün uzunluğuyla-ilgili bilgi sağlar.[71,80] Nörotransmiter olarak glütamat kullanan bu liflerdeki bilginin retinadaki ışık reseptörlerinin (çubuk ve koni hücrelerinin) ganglion hücrelerine ilettiği etkinlikten kaynaklandığı düşünülüyordu. Ancak bu yüzyılın başında yapılan çalışmalar, SKÇ'nin ışıkla ilgili ana girdisinin retinada diğer ganglion hücreleri ile aynı katmanda bulunan, ama bunlardan farklı olarak ışığa doğrudan duyarlı yeni tür ganglion hücrelerinden kaynaklandığı anlaşıldı. Bu konuda bir öncü çalışmada Takahashi ve grubu, görme fonksiyonlarıyla ilişkili hücreler dışında biyolojik ritimlerin düzenlenmesine katkıda bulunan başkaca ünitelerin de bulunabileceğini gösterdi.[81] Sonralarda bu bulgu, görme yetisini kaybeden kimi kişilerin görsel imge algıları oluşturamamalarına rağmen melatonin salgısının düzenlenmesinden sorumlu sistem bağlamında ışık uyaranını yine de sezimleyebildiklerine dair bir raporla da desteklendi.[82] Ancak görme fonksiyonlarıyla ilintili reseptörlere ek olarak başka bir fotoreseptif sistemin daha olabileceğini doğrulayan asıl bulgu, çubuk ve koni hücreleri olmayan genetiği değiştirilmiş farelerin sirkadiyen foto-senkronizasyon için ışığı yine de işlemleyebildiklerini gösterilmesiydi.[83] Bu çalışma, ışığa bağlı sirkadiyen senkronizasyon için çubuk ve koni hücrelerinin gerekli olmadığını, bu reseptörlerin yokluğunda bile farelerin günlük döngülerini ışığa göre yine düzenleyebildiklerini ortaya çıkardı. Bunu takiben gelen çalışmalar, melanopsin fotopigmenti barındıran küçük bir grup retinal ganglion hücresini görme-dışı bu işleyişlerle ilişkilendirerek, bu hücrelerin koni ve çubuk hücrelerinin yokluğunda bile kendiliğinden ışığa duyarlı olduğunu[84] ve ışığı emme fonksiyonunun tepe noktasına 470-480 nm bandında ulaştığını ortaya koydu.[85]

Çalışmalar, melanopsin içeren ganglion hücrelerinin sinyallerinin büyük kısmını SKÇ'ye[86,87] bir kısmını ise ışığa-bağlı sirkadiyen senkronizasyon sisteminin bir parçası olan talamustaki intergenikulat yaprağa[88] ilettiklerini ortaya koydu. Göz bebeği rekleksiyle ilişkilendirilen pretektal çekirdek[89,90], uyku-uyanıklığın düzenlenmesinden sorumlu VLPO, duygu kontrolüne ilişkin medial amigdala ve göz hareketlerinin kontrolünde etkili süperior kollikulus[88,90] ise bu özel ganglion hücrelerinden sinyal aldığı rapor edilmiş diğer beyin bölgeleridir. Dolayısıyla melanopsin içeren retinal ganglion hücreleri tarafından işlemlenen ışık, yalnızca açlık-tokluk ya da uyku-uyanıklık döngülerini değil, uyanıklık hali ve duygu durumunu da doğrudan etkileyebilmektedir. Işığa dair bilgi subparaventriküler bölge, lateral hipotalamus ve VLPO gibi kimi beyin bölgelerine ise sirkadiyen döngünün belli fazlarında hem bu retinal ganglion hücrelerinden dolaysız, hem de SKÇ'den çekirdekten dolaylı olarak giderek uyku ve duygu durum regülasyonu gibi işlevlere doğru zamanda doğru şekilde etki edebilir.[91,92]

e) Bağlantıları (Çıktıları)

SKÇ'nin beyin yapıları arasında önemli -ve büyük ölçüde ayırdedici- bir özelliği çok az sayıda nöron -ve bu konuda katkıları giderek anlaşılmaya başlayan glia hücreleri- sayesinde yalnızca beyni değil, vücuttaki bütün organ ve sistemleri doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemesidir. Hayvan deneyleri SKÇ'nin, nöroendorin sistemindeki bezlerle birlikte, bunların salgıladığı hormonların gün içinde değişimini, otonomik sistemin etkinliklerini, kardiyovasküler sistemin çalışması başta olmak üzere yaşamın temelindeki fizyolojik sistemlerin tümünün günlük düzeninini sağladığını bulmuştur. Aynı biçimde, makrosistemlerin işleyişini sağlayan alt sistem ve mikro düzenlemelerde de -örneğin sinirsel ileti ve sinaptik mekanizmalarda- SKÇ'nin temel rol oynadığı bilinmektedir. SKÇ'nin bir mekanik saatle karşılaştırılamayacak bir diğer etkinliği de bellek ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerde ve anksiyeteden depresyona kadar geniş bir alanda nöro- ve psikopatolojiye kadar uzanan bozukluklarda da -ancak yeni anlaşılmaya başlanan- rolünün bulunmasıdır.[93-97]

SKÇ'nin önemli çıktılarından biri de melatonin salgılayan pineal beziyle yaptığı iki aşamalı bağlantıdır. SKÇ'nin sinirsel olarak bağlandığı paraventriküler hipotalamus, bir sempatik ganglion aracılığıyla pineal bezin melatonin üretimini düzenler. Melatonin gece karanlığından başlayarak üretilir ve yaklaşık uyku saatlerinde doruğa ulaşan düzeyi, sabah saatlerine doğru azalır. Kandolaşımıyla çeşitli etkileri olan melatonin günün karanlık evresinde salgılandığından yaz-kış fotoperiyod farkından dolayı kışın daha uzun, yazın ise daha az süre üretilir. Melatoninin SKÇ ile karşılıklı dengeye dayalı bir

ilişkisi vardır: SKÇ'de mevcut melatonin reseptörleri, gece melatonin salgılamasının en yoğun olduğu döneminde sayıca az, gündüz ise daha fazladır.[98,99]

f) SKÇ'nin günlük işleyişi (Günlük fizyolojik etkinlikleri)

SKÇ'nin belirgin bir özelliği, insanlar dahil gündüz daha faal olan (diyürnel) canlılarda olduğu kadar, fare ve sıçanlar gibi gece faal olan (noktürnel) türlerde de gündüz daha etkin olmasıdır; elektrofizyoloji kayıtları ve metabolizma ölçümleri bu iki tür yaşam tarzında da SKÇ'nin gündüz daha yoğun olduğunu gösteriyor. SKÇ çok az sayıda hücreyle bu kadar kapsamlı bir etkinliği yukarıda da belirtildiği gibi düzinelerle beyin yapısının gün ve yıl içindeki işleyişini düzenleyerek gerçekleştirir. Ayrıca araştırmalar vücumuzdaki tüm organlar ve neredeyse tüm hücrelerde SKÇ'ninkine benzer genetik mekanizmalar sayesinde günlük ritimlerin varlığını ortaya çıkarmış durumda. Bu hücreler besleyici bir in vitro ortamında SKÇ'den bağımsız olarak günlük ritim sergileseler de, bunların in vivo işleyişinde birer 'köle saat' gibi SKÇ'nin belirlediği periyodu izledikleri anlaşılıyor. Buna karşın aşağıda da görüleceği gibi, SKÇ'deki bir bozukluk ya da uyku-uyanıklık, yeme-içme düzenindeki aksamalarda SKÇ ve köle saatlerin ritimlerinde bir kopukluk olabildiği görülüyor.

g) SKÇ'nin kurulması

Yukarıda SKÇ'nin ana girdisinin retinadan kaynaklanan retinohipotalamik liflerinden oluştuğu belirtilmişti. Memeli türlerin SKÇ'leri günlük periyod açısından değerlendirildiğinde, hiç bir türde periyodun tam 24 saat olmadığı ve sadece türden türe değil, türdeşler arasında da bir ölçüde değişkenlik gösterdiği görülür. İnsanlarda periyod 24 saatin biraz üzerindedir.[71,100] Güneş'in belirlediği 24 saatlik günle tam çakışmadığı için, SKÇ'nin her gün yeniden kurulması gerekir. Sosyal faaliyetler, bazı farmakolojik maddeler, egzersiz ve hatta sıcaklığın SKÇ'nin kurulmasında katkıları olsa da, retinadan gelen ışık bilgisi SKÇ'yi kurmaktaki en güçlü etkendir. İlginç bir biçimde SKÇ gün içindeki ışık yeğinliği değişiminden etkilenmez; günlük ayarlamalarında asıl etken günden geceye ve geceden güne geçişlerdir. Nitekim birçok araştırmacı SKÇ'nin kendi bünyesinde biri 'alacakaranlık' diğeri 'tan' sistemi olmak üzere iki mekanizmanın işleyişiyle 24 saatlik güne uyum sağladığına ilişkin bir model geliştirmişlerdir.[101] Gene bu bağlamda önemli bir nokta SKÇ'nin gece karanlığında ışık pülsleri ile de kurulabileceğini göstermekte. Örneğin gecenin ilk yarısı -vücut sıcaklığında düşüşün başlamasından önce- sunulan bir ışık pülsü, SKÇ'nin periyodunu erteler (teknik deyimiyle SKÇ fazının ertelenmesi). Buna karşılık gecenin ikinci yarısında ise-vücut sıcaklığında düşüş başladıktan sonra- aynı ışık pülsü periyodu erkene alır (SKÇ fazının ileri alınması). Bu bağlamda ilginç bir bulgu da, bu iki yarının ortasındaki geçiş bölgesi (süresinde) sunulan ışık pülslerinin SKÇ'nin fazını etkilememesidir. İnsanda bunun pratik bir sonucu şöyledir: gecenin ilk yarısında sunulan kısa bir ışık pülsü uykunun ertelenmesine yol açar. Gecenin ikinci yarısında sunulan benzer bir püls ise kişinin gününe erken başlamasını sağlar. SKÇ'nin 'Faz Etki Eğrisi' olarak bilinen bu davranış profilinde çok önemli bir nokta, kolumuzdaki saatten farklı olarak gecenin hangi yarısında verilirse verilsin ışık pülselerinin SKÇ'yi kurma konusunda kısıtlı etkisi olduğunun bulunması. Dolayısıyla SKÇ'yi bir defada kolumuzdaki saat gibi istediğimiz gibi kuramayız ve hergün ancak periyod fazını -FEE'sinin doğru bölgesini hedefleyerek ancak bir veya birkaç saat ileri ya da geriye doğru ayarlayabiliriz. Burada gene önemli bir gözlem, melatoninin SKÇ'yi kurmada ışığa aksi yönde etkili olmasıdır: melatoninin gecenin ilk yarısında fazı erkene alan, ikinci yarısında da geciktiren bir özelliği vardır.

h) Görme yetisi olmayan bireylerde günlük ritimlerin düzenlenmesi

Pineal bezinden salgılanan melatonin hormonu içsel vücut saatinin periyodisitesini belirleyen önemli etkenlerden biridir. Sirkadiyen döngüleri sağlıklı işleyen bireylerde melatonin üretimi oldukça ritmik bir biçimde gece yüksek konsantrasyonlara ulaşırken gündüzleri düşük seviyelerde seyreder. Bu ritim, melanopsin içeren ganglion hücrelerinin gün içinde ışıkla ilgili değişiklikleri ilgili beyin bölgelerine iletmeleri sayesinde düzenlenir. Bu bağlamda, retinalarındaki fotoreseptörleri zarar görmüş, görme yetisinde kaybı olan bireylerin yalnızca görsel algılarında değil, melatonin, vücut sıcaklığı, kortizol ve uyku ritimlerinde de normale göre bir takım sapmalar gerçekleşir.[102-107] Işık ve ışık dışında diğer sosyal işaretlerden bağımsız sirkadiyen sistemin periyodu pek çok kişide 24 saatten biraz daha

uzundur.[108] Bu gecikmeyi telafi için görme işlevleri normal işleyen bireylerde sistem, her gün gün ışığıyla beraber bir tür faz ayarı gerçekleştirir.[109] Gün ışığı gibi zamana dair çevreden gelen işaretler olmadığında ise, örneğin bireyin retinası zarar görüp ışığı duyumsayamaz hale geldiğinde, kişinin biyolojik saati 24 saatlik güne senkronize olamamaya başlar. Görme işlevlerini yitirmiş bireyler üzerine yapılmış araştırmalar melatonin ritimlerinde kayda değer bireysel farklılıklar rapor etmişlerdir.[110] Bireyler arası bu farklılıklar, daha sonraki araştırmalarda görme kaybının derecesiyle ilişkilendirilmiştir.[111] Örneğin, Lockly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, görme yetisinde kayıp yaşayan ancak ışığı bilinçli olarak algılayabilen bireylerin %77 kadarının, görmelerinde ne kadar kayıp olduğundan bağımsız olarak sirkadiyen ritimlerinin gece-gündüz döngüsüyle yine de uyumlu olabildiği bulunmuştur.

B6. Biyolojik saat bozukluklarına bağlı sağlık sorunları ve diğer sorunlar

SKÇ'nin işleyişindeki aksaklıkların psikolojik sorunlara ve diğer sağlık sorunlarına yol açabileceği jet lagde olduğu gibi somut bir biçimde ortaya çıkar. Ayrıca vardiya çalışmalarından kaynaklanan sağlık sorunlarının uzun vadede yaşam kalitesine ve ömre etkisi de bilinir.[112] Son dönemlerde gündeme gelen bir başka sorun da SKÇ'nin işleyişindeki aksaklıkların duygudurumu etkilediği ve depresyona da yol açabileceğine ilişkin bulgulardır. Aşağıda bu konuları ele almadan önce ilgili iki noktayı belirtmek gerekir. Birincisi, 'biyolojik saat bozukluğu' deyimi ele alınacak sorunlar açısından ancak çok genel bir ifadedir. Aşağıda da görüleceği gibi SKÇ'nin kendi içindeki nörofizyolojik, nörokimyasal veya genetik bozukluklar memeli hayvanlar açısından değişik parametrelerde psikolojik ve sağlık sorunları yaratır. Ancak hemen vurgulamak gereken bir nokta da, SKÇ bozukluklarının dışa vurulması olarak ele alınabilecek bu sorunların yanında, dış etkenlerin biyolojik saatte yarattığı olumsuzluklar/uyumsuzlukların da sağlıklı bir SKÇ'nin kapasitesini aşarak çeşitli psikosomatik sorunları birlikte getirebildiğidir. Bu durumun somut örnekleri de SKÇ ile ilgili ikinci konuya dikkati çekmeyi gerektirir. Biyolojik saatin düzenlemeleriyle gün içinde oluşan uyku-uyanıklık evreleri, bilişsel işlevler ve fiziksel güçteki farklılıkları iş dünyasında göz önünde bulundurmamanın bedeli ağır olabilir. Örneğin, dünya çapında yankı uyandıran Çernobil ve benzeri birçok kaza, ya çalışanların genelde dikkat ve bilişsel işlevler açısından en zayıf oldukları geç gece/erken sabah saatlerinde ya da bir grup çalışanın bir vardiya düzeninden hemen ötekine geçip duruma henüz alışamadıkları günlerde gerçekleşmiştir.

a) Jet Lag

Jet lag Doğu-Batı (ya da aksi) yönde birkaç saat dilimini aşacak şekilde yapılan uçak yolculuklarında ortaya çıkan psikosomatik sorunlardır. Özellikle pilotları ve uçuş emniyetini etkilediği için jet lag yoğun bir araştırma konusu oldu ve beynimizdeki bir saatin yolcunun başladığı noktaya sabitlenmiş bir iç saatle varılan noktadaki yerel 'astronomik' saat arasındaki uyuşmazlıktan kaynaklanma olasılığı gündeme geldi. Burada dikkati çeken bir konu, birkaç zaman dilimini aşan yolculuklardan sonra yolcu ve uçuş ekibinin bazı psikosomatik semptomlar göstermeleriydi.[113] Bugün artık jet lag olarak bilinen bu olgu, geçici de olsa uyku-uyanıklık evresi, yeme-içme düzeninde olduğu gibi duygudurum ve bilişsel işlevlerde de bozukluklara yol açabiliyor. Eğer yolculuk İstanbul'dan New York (ya da Tokyo) gibi uzak bir noktaya yapılırsa, jet lag semptomlarının giderilmesi bir hafta ve hatta daha uzun sürede gerçekleşir. Bu bağlamda ilginç bir gözlem doğu-batı değil de kuzey-güney ekseninde yapılan benzer süreli uçuşlarda jet lag türü bir sorunla karşılaşılmamasıdır. Bu da doğu-batı ekseninde yapılan yolculukların astronomik saat ve ışık koşullarında yaptığı değişikliğin, beyne olumsuz yansımasından kaynaklandığını gösterir.

Maymunlar ve diğer türlerle yapılan jet lag türü deneylerde, insanlarda görülen biyoritim, duygudurum ve bilişsel bozuklukların, gerek SKÇ, gerekse köle saatlerin hem kendi içlerinde hem de kendi aralarındaki bağlantı kopukluklarından kaynaklandığını göstermekte. Somut olarak, jet lag durumunda, beyindeki saatle yerel saat arasındaki fark, SKÇ'in kendi içindeki alt sistemleriyle vücuttaki köle saatlerin birbirlerinden bağımsız hareket etmelerine yol açmakta. Günler içinde SKÇ'in yerel koşullara göre yeniden kurulma sürecinde, bu biyoritmler de tekrar SKÇ ile uyum sağlamaya başlar ve sonuçta SKÇ'nin günlük düzeniyle ve birbirleriyle bir anlamda 'kenetlen'ir.

b) Biyolojik saat bozukluğunun uzun vadede sonuçları

Biyolojik saatin düzeninde aniden ileri ya da geri alma işleminin ne denli etkili olabileceğine ilişkin bir ipucu, her yıl ilkbaharda saatlerin bir saat ileri, sonbaharda da gene bir saat geri alınmasında yaşanmakta. Kişiler bu yeni düzenlemeyi ufak bazı sorunlarla atlattıklarını düşünseler de, ABD'de yapılan çalışmalar, bu bir saatlik faz farkından sonraki bir haftada trafik kazalarında artış olduğunu gösteriyor.[114,115] Bireylerin daha yakından incelenebildiği metodik çalışmalar da, biyolojik saati birkaç saat ileri ya da geri alarak beyin saati ile yerel saat arasında yaratılan farkın sık sık tekrarlanmasının sağlık ve bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açtığını gösteriyor. Bu bağlamda önemli bir çalışmada, görevleri gereği sık sık bir çok saat dilimini aşan uçak yolculuğu nedeniyle ağır jet lag yaşayan kadın kabin görevlileriyle, daha az sayıda saat dilimini aşanlar arasında bir karşılaştırma yapılmış. Bir yıl ya da dört yıl boyunca bu tür farklı jet lag yaşayanlar arasında yapılan karşılaştırmada, bir yılda bir etki görülmezken, dört yıl süreyle sık sık jet lag yaşayan görevlilerde beynin sağ temporal korteksinde bir büzülme/küçülme ve bilişsel işlevlerde bir bozulma gözlenmiştir.[116,117]

c) Vardiya çalışmalarının olumsuz sonuçları

Zaman dilimlerini aşan yolculuk yapılmadan da kişinin sağlığını ve duygudurumunu olumsuz etkileyen bir olgu da vardiya düzeninde çalışmadır. Bugün dünyada çalışanların yaklaşık %15'i vardiya usulu işlerde istihdam edilmektedir. Sanayinin gelişmesi ve birçok toplumsal hizmetin 24 saate yayılması sonucunda vardiya usulüyle çalışanlar, zaman içinde günün değişik saatlerinde çalışma durumunda kalabiliyor. Örneğin, birkaç hafta ya da ay, sabah saatlerinde işbaşı yapan bir kişi, daha sonra öğleden sonra ya da gece yarısı vardiyasına aktarılabiliyor. Bu sistemle çalışan insanların yıllar içinde düzenli saatlerde çalışanlara göre ciddi sağlık sorunları yaşadıkları ortaya çıkınca, vardiya sisteminde de içsel saatle gün-gece düzeni arasındaki uyumsuzluğunun bu tür sağlık ve psikolojik sorunlara yol açabileceği anlaşılmaya başladı. Değişken vardiya düzeninde uzun yıllar çalışmanın, gündüz saatlerinde çalışanlardakilere göre kardiyovasküler, sindirim ve solunum sistemi hastalıklarından daha çok etkilendiklerini ortaya çıkarmış durumda. Bu tür değişken vardiya sisteminde çalışma süreleri uzadıkça, karşılaşılan sağlık sorunlarının daha sık ve ağır yaşandığı bulunduğu gibi, kansere ve depresyona yatkınlığın da arttığı gözlenir.[118,119]

d) Depresyon

SKÇ'in keşfedilmesi ile birlikte nörobilim açısından kendimize bakışımızda derin bir değişiklik başladı. Bu konuda yapılan araştırmalar bize bir anlamda gün ve yıl içinde fizyolojik ve psikolojik olarak önemli farklılıklar yaşadığımızı gösterdi. Başta kandaki hormon düzeyleri olmak üzere çeşitli biyoritimler gün ve yıl içinde değişkenlik sergiler. Kış aylarında beyindeki nörotransmitter miktarları ve pineal bezin salgıladığı melatonin yaz aylarına göre farklı düzeylerdedir. Bütün bu ritmik değişimlerin davranışa ve psikolojik duruma yansımasını beklemek de gayet doğaldı ve nitekim araştırmalar bu konuda çok önemli bulguları ortaya çıkarmaya başladı. Bütün bu değişimlerde biyolojik saatin rolü olduğu görüldüğü gibi, dikkatler bu değişikliğin temelinde saati her gün kurmada en önemli etken olan ışığa, daha doğrusu gece/gün uzunluğuna çevrildi. Mevsimsel depresyondan şikâyeti olmayan birçok kişi bile kışın, bahar ve yaz aylarına göre duygudurum açısından daha negatif bir dönem geçirir. Ayrıca İskandinav ülkeleri gibi gün ışığını daha az alan bölgelerde depresyon daha sık görülür. Bütün bunlar aynı anda biyolojik saat aracılığıyla ilintili iki konunun gündeme gelmesini sağlayarak psikolojik durumumuzda hem gece/gün uzunluğunun, hem de gün boyunca aldığımız ışık miktarının belirleyici bir etken olduğu anlaşıldı.

e) Mevsimsel depresyon

Birçok kişi için sonbaharın sonuyla kış ayları -günün kısalıp, gecenin uzamasıyla, keyifsiz bir dönemdir. Daha az sayıda insanda ise duygudurumundaki bu hafif sayılabilecek olumsuzluk yerini depresif semptomlara bırakabilir. Psikiyatrideki tanımıyla iki yıl üst üste kışa doğru başlayıp, ilkbaharda düzelen depresyon semptomlarının yaşanması 'mevsimsel afektif bozukluk' ('MAB') olarak tanımlanır.[120] 1980'lerden bu yana yapılan çalışmalar, MAB'ın temelinde, gecelerin uzayıp gün içinde alınan ışığın azalmasıyla SKÇ'de işlevsel bozukluğun yatabileceği görüşü gündeme geldi. Hamster ve sıçan-

larda haftalarca uygulanan kısa gün/uzun gece fotoperiyodunun depresif olgulara yol açması bu savı daha da güçlendirdi.[121,122] Bir başka önemli bulgu da, MAB'in sabah veya gecenin erken saatlerinde yaklaşık bir saatlik bir parlak ışık seansı ile tedavi edilebilebilmesidir. Bu bulgular, MAB'ın temelinde, SKÇ'nin yeterince ışık alamaması -ve günlük kurulmasındaki sorunların- yattığını destekleyemekteydi. Daha sonraki çalışmalar, ışıkla tedavinin (fototerapi) yalnızca MAB değil, unipolar depresyonda da olumlu sonuç verdiğini gösterdi. Daha önce belirtildiği gibi, SKÇ'ye retinadan ulaşan ana ışık bilgisi melanopsin içeren, görsel ışık spektrumunun ağırlıklı olarak mavi bölgesine duyarlı ganglion hücrelerinden kaynaklanır. Biri bir sıçan depresyon modeli, diğeri ise MAB üzerine insanlarda yapılan iki çalışma melanopsin içeren ganglion hücrelerinin ve hedefleri SKÇ'nin depresyonla ilişkili olabileceğini gösterdi. Bir sıçan depresyon modeliyle yapılan araştırmada melanopsinin daha duyarlı olduğu mavi ışık pülslerinin antidepresan özelliği gösterdiği, buna karşılık kırmızı ışığın olumlu bir etkisi olmadığı bulundu (İyilikçi ve ark., 2009). Bir başka çalışma da, melanopsin içeren ganglion hücrelerinde genetik bozukluk olan insanlarda mevsimsel depresyon olasılığının normaldekinden anlamlı bir şekilde arttığını gösterdi.[123]

B7. Yaşlılık ve biyolojik saat

SKÇ'nin gelişimi doğum öncesinde fetüsün son evrelerinde başlar. Doğumdan önce SKÇ büyük ölçüde nöroanatomik olgunluğa kavuşmuş olsa bile, bebek bir ölçüde annenin ritimlerine bağlıdır. Ancak her ebeveynin bildiği gibi, doğumdan sonraki hafta ve aylarda aritmik sayılabilecek bir düzen(sizlik) gösteren açlık ve uyku gibi fizyolojik etkinlikler, yaklaşık 4-6 ay sonra ritmik, sirkadiyen bir örüntü kazanmaya başlar. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, SKÇ'nin doğumdan yaklaşık 5-6 gün önce (embriyonik gün E15-E16) işlevsellik kazandığını gösteriyor. Bu yaştaki bir embriyonik SKÇ, SKÇ'si çift yanlı hasarlanmış aritmik hayvanların beynine (örneğin 3. ventriküle) yerleştirildiğinden yaklaşık bir hafta sonra nakledildiği beyinde belirli ritim kazanımını sağlar.

SKÇ gerek kendi içinde işleyişi, gerek 'köle' biyolojik saatler aracılığıyla doğum sonrasından başlayarak ömür boyu yaşam kalitesini belirlemekte önemli bir rol oynar. SKÇ'de yaşlanma ile ortaya çıkan sorunlar da yaşlılığın seyrinde çok ciddi sonuçlara yol açabilir. Birçok toplumda nüfusun giderek yaşlanması ile birlikte SKÇ'nin yaşlanmadaki olumsuz etkileri ve bunlara karşı alınabilecek önlemler önem kazanmaya başladı.

Yaşlanma ve biyolojik saat birlikte ele alındığında ilk elde önemli bir noktaya değinmek gerekir. Yaşlanma, birbirine bağlı çok sayıda karmaşık fizyolojik, nörolojik ve psikolojik mekanizmaların dinamik bir değişim, ve hatta çoğu kez gerileme sürecidir. Bu nedenle, bütün bu mekanizmaların düzenlenmesini sağlayan biyolojik saatin yaşlanma sürecinde değişim ve çoğu kez bozulmada etkili olması beklenir. Nitekim araştırmalar biyolojik saatte fizyolojik ve anatomik olarak yaşlanma ile birlikte gençlerinkine göre bozulmalar olduğu bilinir.[124,125] Biyolojik saat yaşlılıkta nöropeptit üretiminden hücre yapısına kadar çeşitli nöroanatomik ve nörofizyolojik eksiklik ve bozukluklar gösterir. Bunlara paralel olarak yaşlıların uyku-uyanıklık ve yeme-içme düzenlerindeki değişiklikler biyolojik saatteki gerilemenin bir sonucu olabildiği gibi, geri besleme ile SKÇ'nin normal işleyişini de bozabilir.[126]

Birçok biyoritmin günlük seyrinde gün içindeki en üst ve en alt değerleri arasında bir fark vardır. Örneğin gün içinde vücut sıcaklığının asgari ve azami değerleri arasında yaklaşık 10C gibi bir fark görülür. Aynı şekilde kardiyovasküler, sindirim, endokrin sistemlerinde ve hatta duygudurum ve bilişsel işlevlerde de gün içinde belirgin yeğinlik veya etkinlik farkları gözlenir. Yaşlılıkta bu tür genlik farkları biyolojik saatin kendi içindeki bozulmalardan dolayı azalır ya da bastırılır. SKÇ'deki hücre sayısında yaşlılıkla birlikte ciddi bir azalma olmamasına karşın, bu hücreler kendi içlerindeki yıpranmalarından dolayı biyolojik saat beyin ve vücuttaki hedeflerine yeterli güçte sinyal gönderemez. Saatten kaynaklanan cılız sinyaller ise hedef yapı ve sistemlerin optimal işleyişi için yeterli olmadığından yaşamsal fonksiyonlar ve biyoritimlerde aksamalar görülür.[127,128]

a) Yaşlılıkta uyku düzeninin bozulması

Uyku beyinde çok sayıda yapı ve nörokimyasal sistemlere bağlı olsa da, yaşlılıkta karşılaşılan uyku sorunlarının en az bir bölümü SKÇ'nin işleyişinden kaynaklanır. SKÇ, uykunun süresi ve kendi içindeki evrelerinin düzenlenmesinden çok, canlının gün içinde hangi zamanlarda uyku ve uyanıklığa yatkın olacağını belirler. SKÇ, hipotalamustakiler ağırlıklı olmak üzere uyku-uyanıklık süreçlerini belirleyen beyin yapılarının kimine uyarıcı (örneğin dorsomedial hipotalamusa), kimine ketleyici (örneğin ventrolateral preoptik alana) iletilerle uyku ve uyanıklığın başlangıç dönemlerini düzenler. Yaşlanma ile birlikte SKÇ'de ortaya çıkan bozukluklar uyku ve uyanıklık dönemlerinin eskisi kadar net bir şekilde belirlenmesini engelleyebilir.

b) SKÇ ve ömür beklentisi

Uzun sure vardiya usulü çalışanlarda, gün içinde düzenli mesai yapanlara göre görülen sağlık sorunları biyolojik saatin gün ışığıyla ayarlanmasından çeşitli biyoritimlerin bozulmasına kadar değişik nedenlere bağlıdır.[128] Yaşlılıkta da, sağlık sorunlarının bir bölümünün çeşitli biyoritimlerin kendi içlerindeki ve aralarındaki bozukluklarından kaynaklanması beklenebilir. Örneğin, yaşlı insanlar gençlik dönemlerine göre uykuya iki saate kadar varan bir süreyle erken başlarlar. Yaşlılıların yemek saatlerindeki değişiklik ve düzensizlik biyoritimleri ve uyku-uyanıklık dengesini bozabilir. Bunun yanı sıra son yıllarda araştırmalar, bütün bu bağıntısal ilişkilerin ötesinde biyolojik saat ile yaşam kalitesi ve niteliği arasında genler düzeyinde nedensel bir ilişkinin olabileceğine işaret ediyor. Normal koşullarda hücrelerimizdeki genlerin yaklaşık %10 kadarı gün içinde değişik zamanlarda faaldir. Bu genlerin bir kısmının etkinliklerinde yaşlanmayla görülen gerileme yaşam kalitesini ve ömrü etkileyebilir. Örneğin, fare ve sıçanlarda biyolojik saat ve organların biyoritimleri düzenlemesinde etkili birkaç genin deneysel yöntemlerle işlevsiz hale getirilmesinin ömrü kısalttığı bulundu. Aynı şekilde, yemek miktarı ve vücut ağırlığına ilişkin düzenlemeler ve biyoritimlerle ilgili bazı genlerin sistematik olarak manipüle edilmesi durumunda farelerde ömrü uzatma ya da kısaltmak olanaklıdır.[125,128,129]

Genlere müdahale dışında, SKÇ'yi doğrudan etkileyecek normalden farklı gece-gündüz değişikliklerinin de sıçan ve hamsterlarda depresyondan erken ölüme kadar etkileri olduğu bulunmuştur (Park et al., 2012). Yaşlı farelerle yapılan bir çalışmada, 24 saatlik günü 12 saat gündüz, 12 saat gece olarak yaşayanlarla karşılaştırıldığında, haftada bir kez günlerine 8 saat erken ya da geç başlatılan farelerde altı hafta gibi kısa bir sürede erken ölümler görülmekte (Davidson et al., 2006).Yaşam kalitesini belirleyen çok sayıda etkenin varlığından dolayı bu konuda SKÇ'nin katkısıyla ilgili kesin bir değerlendirme yapmak kolay değildir. Ancak SKÇ'nin yaşamın her aşamasında etkili olduğu, örneğin SKÇ'si çift yanlı hasarlanmış genç sıçanların yaşamında yaşlılıkta görülen düzensizlikler gözlenir. Bunun aksi de de geçerlidir: aritmik yaşlı sıçanlara nakledilen embriyonik SKÇ birçok biyoritmi yeniden kazandırır.[130]

B8. Geleceğe yönelik notlar

Araştırmacılar için SKÇ uzun bir dönem mekanik bir saat gibi görünen 'kara kutu' niteliğindeydi ve çalışmalar daha çok bu yapının anatomik ve nörokimyasal niteliklerini betimemeye yönelikti. Yukarıda da görüldüğü gibi, biyolojik saatin yaşamın en ince ayrıntılarına kadar ulaşan etkileri anlaşılmaya başladığında araştırmalar SKÇ'nin bir uçta saat genlerinin nitelikleri ve mütasyonları, öteki uçta ise canlının yaşam kalitesine kadar uzanan çok geniş bir alandaki etkilerini incelemeye başladı. Şimdiden önemli bir birikime ulaşmış olsa bile, aşağıda da görüleceği gibi, bu konulardaki araştırmaların SKÇ ile ilgili yeni ana konulara ağırlık vereceğini düşünebiliriz.

a) Kronotip

İnsanları uyku-uyanıklık tercihleri ağırlıklı olmak üzere değişik 'kronotip'lere ayırmak olanaklı. Bazı kişiler erken uyuyup erken uyanırken, diğerleri geç uyuyup güne de geç başladıklarından 'gündüzcü' ve 'gececi' olarak nitelendirilebilirler. Gündüzcü ve gececi 'kronotipler', gerek biyoritimlerinde görülen somut, gerekse saat genlerinde olası farklılıklar nedeniyle uzun vadede sağlık ve duygudurum açısından yakından incelenmeye başlamıştır. Bu iki grup gün içinde hareket, psikososyal olgular, duygudurum ve bilişsel işlevler açısından anlamlı farklar gösterirler.[131] Yaşam kalitesi ve ömür uzun-

luğuna kadar uzanabilecek bu farklılıkların temelinde ne ölçüde kişisel tercih, sosyoekonomik koşullar veya genetik özelliklerin yattığı giderek genişleyen bir araştırma alanı oluşturmakta. Bu konunun genetik boyutunu üzerinde durulmasının bir nedeni de toplumda sık rastlanmasa da insanlarda uyku örüntüleriyle ilgili iki tür patolojiye ilişkin bulgulardır: ileri (erken) uyku fazı ve gecikmiş uyku fazı sendromları. İlkinde bir per geni mütasyonu nedeniyle kişi toplum normalinden yaklaşık 4 saat önce (yaklaşık akşam 8 gibi) uyumakta ve 4 saat erkenden (sabah 4 gibi) uyanmakta. İkinci tür patolojide de bir başka per mütasyonu nedeniyle kişi uykuya yaklaşık 4 saat gecikmeyle başlamakta ve normalden 4 saat gecikmeyle uyanmakta.

b) Kronoterapi

Bölümün başında psikolojinin zaman ve ışıkla ilgili gelişmeleri diğer bilim dallarından gecikmeyle izlediği vurgulanmıştı. Buna eklenecek önemli bir nokta da, tıbbın, biyolojik saatler ve biyoritimler konusundaki temel gelişmelerin içinde olmasına karşın, bunları tedavi yöntemlerine yansıtmakta oldukça geç kalmasıdır. Belki gelecekte sağlık alanında bugünkü uygulamalara bakıldığında, biyolojik saatin gün ve yıl içinde beyin, organlar ve hormon sistemlerinde yarattığı periyodik değişimlerin ve bunlar arasındaki etkileşimlerin yeterince dikkate alınmadığı düşünülecektir. Somut bir örnekle başlanabilir: bugün havayolları, jet lag yaşayan pilotların yol açtığı kazalardan ders çıkarıp uzun zaman dilimleri aşarak uçan ekipleri için gerekli önlemleri almaktalar. Buna karşılık tıp eğitimine -bir ölçüde zorunlulukla 20. yüzyıl başlarında girmiş olan uzun hastane nöbetleri ile ilgili benzer bir düzenlemenin yapıldığını söylemek olanaklı değildir. Ancak bu örnek biyolojik saatin gerçeklerinin tıp uygulamalarındaki -tedaviye yönelik-zamandan bağımsız yaklaşım kadar ciddi bir sorun değildir. Bugün artık yaygın olarak bilinen bir gerçek, ilaçların etkisinin kişinin biyolojik saatine bağlı olarak gün içinde çok büyük farklılıklar göstermesidir. Gün içinde endokrin, kardiyovasküler, bağışıklık vb sistemlerin gösterdiği büyük farklılıklar, ilaç ve uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliğini büyük ölçüde belirlemektedir.[132,133]

Yukarıda belirtilen gecikmelerin olumsuz etkileri anlaşıldıkça, tıpta zaman ögesini ve biyolojik saatin etkilerini göz önünde bulunduran yaklaşımlar artık gündeme gelmiş, 'kronoterapi' diye adlandırılan geniş yelpazeli yaklaşımda, tedavi yöntemleriyle ilaçların gün ve mevsime bağlı etkinliklerine ilişkin sistematik çalışmalar başlamıştır.

c) Sosyal Jet Lag

Biyolojik saatin işleyişine yapılan ani, ya da geçici müdahalelerin ciddi psikosomatik ve bilişsel sorunlara yol açtığının anlaşılmasıyla, ilgi birçok insanın hafta içi çalışma ve hafta sonu dinlenme günlerindeki farklı davranışlar örüntülerinin biyolojik saat üzerindeki etkilerine çevrildi.[134,135] Örneğin birçok çalışan ve öğrenci haftanın genellikle beş gününü belirli bir disiplin ve tempoyla yaşar. Bu birçok kişi için 9-17 türü bir çalışma düzeni anlamına gelir. Böyle bir sistem içinde insanların uyku ve uyanma saatleriyle bunlara bağlı olarak hareketlilik, beslenme, gün ışığından yararlanma gibi birçok konuda uymak zorunda kaldıkları bir yaşam tarzı söz konusudur. Birçok kişi için hafta sonu ise bu katı sistemden kurtulup, davranışlarını daha özgürce planlayabildikleri bir dönemdir. Buradaki önemli ögeler de gene -ancak bu sefer hafta içinden farklılıklar gösteren- uyku-uyanıklık, yeme-içme, dinlenme-hareketlilik gibi etkinliklerdir. Bir bakıma sıkıştırılmış bir gazın hafta sonu genleşmesi ve hafta başında yeniden kabına sığdırılması gibi düşünülebilecek bu durumda biyolojik saatin kurulmasında ciddi hafta içi/ sonu farklılıkları görülür. Ayrıca insanların sosyal yaşamlarıyla işlerindeki faaliyet ve davranış farklılıkları da biyolojik saatin hafta boyunca fizyolojik düzenlemelerinin üzerine eklenmiş tedirgemeler olarak olumsuz etkilere yol açabilir. Böylelikle insanlar uçak yolcuğu yapmadan bir tür 'sosyal jet lag' yaşayabilirler. Sosyal jet lag'in uzun vadede ortaya çıkacak olumsuz etkileri henüz yeterince araştırılmamıştır.

d) Psikobiyolojide zamanı üçe bölmenin vakti geldi

Bölümün başında zaman kavramının bilimsel gelişmelere paralel olarak değiştiği, fizyoloji, psikoloji ve tıbbın bu değişim kervanına geç katıldığı belirtilmişti. Biyolojik saat konusunda vardığımız bu

noktada artık zaman kavramını da üç ayrı perspektiften, daha doğrusu üç ayrı boyutuyla ele almak gerekir: Dünya'nın kendi ekseninde ve Güneş'in çevresindeki devirleriyle belirlenen astronomik zaman, biyolojik ya da beden saati ve sosyal yaşamın getirdiği koşullarla belirlenen sosyal saat. İleride biyolojik saatle ilgili çalışmalar, bu üç zaman kavramı arasındaki ilişki ve çelişkileri göz önünde bulundurarak sadece biyoloji, psikoloji ve tıp değil, eğitim ve iş hayatı açısından da geçmiştekinden farklı, daha bilimsel verilere dayalı kavrayış, uygulama ve çözümlere olanak sağlayacaktır.

e) Biyolojik saatte cinsiyet farklılığı

Beyindeki bazı yapılar gibi SKÇ'de de cinsiyet farklılıkları (teknik deyimiyle cinsiyet dimorfizmi) vardır. Memeli hayvan türlerinin çoğunda bu çekirdekler dişi ve erkeklerde anatomik, nörokimyasal ve nörofizyolojik farklılıklar gösterir.[136] İnsanlarda bu konuda anlaşılabilir nedenlerle daha kısıtlı sayı ve nitelikte yapılan çalışmalar da SKÇ'nin kadın ve erkeklerde benzer farklılıklarını ortaya çıkarmaya başladı. Örneğin, SKÇ'nin kadınlarda daha uzun ve dar, erkeklerde ise daha küresel bir biçimdedir. SKÇ hacmi cinsiyet farkı göstermese bile, SKÇ'nin erkek beynine göre oranı, kadınlarınkinden daha düşüktür.[137] SKÇ'nin özellikle sinaps ağları açısından kendi içindeki morfolojik yapılanmasında, nörokimyasal içeriğinde de cinsiyet farkları mevcuttur.[136] Bu bilgilerin ışığında SKÇ'nin kadın ve erkeklerde jet lag gibi kısa süreli olumsuzluklardan, vardiya çalışması ve yaşlanmaya kadar varan uzun dönem etkilerinin gelecekte -geçmiştekinden çok daha yoğun ve sistematik bir biçimde- araştırılması gereği açıktır.

f) Diğer saatler: 'Yemeğe bağlı osilatör' ve köle saatler

SKÇ'nin beyindeki önemli etkinlikleri bir süre araştırmaların bu yapının özelliklerini ağırlıklı olarak incelenmesine yol açtı. Bu süreçte, saat genlerinin sadece SKÇ'de değil, ökaryotik hücrelerde de etkili olduğunun bulunmasıyla beyin ve bedende sanılandan çok daha yaygın ve etkin başka saatlerin (osilatörlerin) olabileceği görüşünü gündeme getirdi. Nitekim, uykunun kendi içindeki evreleri ve vücut sıcaklığı gibi ritimlerin SKÇ dışında saat(ler) tarafından düzenlenebileceğine ilişkin bulgular, yeni saat arayışlarını hızlandırdı. Bu konuda şu anda en belirgin bir aday, yemeğe bağlı osilatördür ('food entrained oscillator'). SKÇ'nin çift yanlı hasarlanması birçok memeli türünde yeme-içme ritmini ortadan kaldırır. Ancak bu hayvanlarda bile yemek günde kısıtlı bir biçimde günün belirli bir saatinde verildiğinde, denek yemek saatini -yemek öncesi hareketliliğinde gösterdiği canlılıkla- öngörebilmekte.[138] Hayvan deneyleri SKÇ devre dışı bırakıldığında da kısıtlı bir konuda etkinliğini sürdüren bir saatin varlığı konusunda somut ipuçları sağlamış olsa da, bu tür yemek osilatörünü beyinde herhangi bir yapıya odaklamak henüz mümkün olmadı.

Köle saatlerin SKÇ ile uyum ve uyumsuzluklarının yaşam kalitesi ve sağlıkta ne kadar önemli olabileceğine daha önce değinilmişti. İlk çalışmalar, daha çok köle saatlerin ne gibi iletişim mekanizmaları aracılığıyla ana saat olan SKÇ'den sinyal aldıkları üzerineydi. Yeni bulgular, SKÇ ile aralarındaki iletişimin ötesinde, köle saatlerin kendi içlerinde ve aralarındaki mekanizmaların da ileride önemli bir araştırma konusu olacağını gösteriyor. Örneğin, organlardaki saatlerin, SKÇ'den kaynaklanan sinyallerin yanı sıra, kendi işleyişlerine kritik katkısı olan 'yerel ve güçlü' sinyalleri de dikkate aldıkları anlaşılmakta. Bu yerel sinyallerle SKÇ'nin sirkadiyen iletileri arasında çelişki olması durumunda organların asli işleyişlerini ön plana çıkararak SKÇ'den bir ölçüde bağımsız çalışabilecekleri anlaşılıyor. Bu çelişkili durumun uzun süre devam etmesinin sağlık sorunlarına yol açması söz konusu. Örneğin SKÇ'nin öngördüğü yemek ritimleri -ve zamanları- dışında yenilen yemeğin pankreası zorladığı ve uzun vadede ikinci tür diyabete yol açtığı biliniyor.[139]

C. Son söz

Biyolojik sistemler için bilgiyi temporal boyutta işlemlemek gerek zaman ve harekete dair optimum bir temsil oluşturabilmek, gerekse olaylar arasında "A olayı B olayından daha önce gerçekleşmiştir" gibi temporal ardışıklık ve sıralandırma yapabilmek açısından oldukça önemlidir. İnsan, temporal bilgiyi mikrosaniyeden 24 saatlik biyolojik döngülere değin oldukça geniş bir zaman skalasında işlemler. Yukarıda zaman algısına yönelik sunduğumuz özet bölüm, dış dünyadan aldığı işaretlere göre meta-

bolik değişimler, uyku ve açlık döngüsü gibi yaşamsal işlevlerin dönemselliğini kontrol eden moleküler saate olmak üzere diğer köle saatlere ve farklı skalada, saniye aralığında gerçekleşen olayların süre algısıyla ilişkili yapılara ve bu yapıların işlevsel mekanizmalarına odaklanmıştır.

Sistemde farklı zaman aralıklarına değin işlemlemelerin farklı mekanizmalarca kontrol edildiği bilinmektedir. Yukarıda da bahsettiğimiz üzere geniş ölçekte gün, ay ve yıl bazlı biyolojik döngülerin kontrolü belli period genlerinin aktivasyonu, transkripsiyonu ve belli doğal döngü dönemleriyle eş zamanlara denk düşecek protein üretimlerinden sorumlu karmaşık bir moleküler sistemin elindedir. Daha küçük ölçekte, saniye aralığında belli bir uyaranın zamansal olarak ne kadar uzun sürdüğüne dair kararlar almak içinse beyinde bir ritim düzenleyici ve sayaçtan oluşan duyularüstü, merkezi bir saatin devreye girdiği ya da bir başka teoriye göre zaman temsilinin, sinir ağlarının ritmik etkinliklerinde kodlandığı düşünülmektedir. Her ne kadar bu iki zaman ölçeğindeki işleyişlerin ardında yatan mekanizmalar farklı olsa da, yukarıda da detaylandırdığımız üzere salınım hareketlerinin her ikisinde de öne çıktığı görülmektedir.

Çevreden gelen duyu sinyallerinin uygun beyin alanlarına iletimi, işlemlenmesi ve ilk etapta bilinçli bir algı ve motor hareket örüntüsü oluşturabilmesi, daha uzun vadedeyse dış ortama göre hormonal ve metabolik döngüyü düzenleyebilmesi zaman isteyen süreçlerdir. Bu süre içinde dış dünya halihazırda değişir, içsel temsilden farklılık kazanır. Bu bağlamda, salınım hareketleriyle karakterize biyoritimlerin, sinirsel ve hormonal iletimdeki bu gecikmeleri telafi etmek ve dış dünyadaki sinyallere uygun davranış örüntülerini doğru zamanda sergileyebilmek için evrimleşmiş bir tür öngörü mekanizması olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Landes DS. Revolution in Time: Clocks and the Making of the Modern World Vol. Revised and Enlarged. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2000.
2. Halberg F, Tong, YL, Johnson EA. Circadian system phase- an aspect of temporal morphology procedures and illustrative examples. In: Von Mayerbasch, ed. The Cellular Aspects of Biorhythms. Berlin: Springer-Verlag; 1967. p. 20-43.
3. Takeda N, Maemura K. Circadian Clock and Cardiovascular Disease. J Cardiol 2011; 57(3):249-56.
4. Frisch KV. The Dance Language and Orientation of Bees. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1997.
5. Kramer G. Experiments on Bird Orientation. Ibis 1952; 94(2):265-85.
6. Hoffmann K. Circadian rhythms in animal orientation. In: Vernberg FJ, eds. Physiological Adaptation to Environment. New York: Intext Educational; 1975. p. 435-50.
7. McClung CR. Plant Circadian Rhythms. Plant Cell 2006; 18(4):792-803.
8. Davies P, Julian RB, eds. Superstrings: A Theory of Everything? Cambridge: Cambridge University Press; 1992.
9. Mauk MD, Buonomano DV. The Neural Basis of Temporal Processing. Annu Rev Neurosci 2004; 27:307-40.
10. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and Peripheral Circadian Clocks in mammals. Annual review of neuroscience. 2012 Jul 21;35:445-62.
11. Gibbon J, Church RM. Time left: linear versus logarithmic subjective time. J Exp Psychol: Anim Behav Processes 1981; 7(2):87.
12. Creelman, CD. Human Discrimination of Auditory Duration. J Acoust Soc Am 1962; 34(5), 582.
13. Treisman, M. Temporal Discrimination and the Indifference Interval. Implications for a Model of the "Internal Clock". Psychol Monogr 1963; 77(13), 1-31.
14. Church RM. Properties of the Internal clock. Ann N Y Acad Sci 1984;423(1):566-82.
15. Treisman M, Faulkner A, Naish PL, Brogan D. The Internal Clock: Evidence for a Temporal Oscillator Underlying Time Perception with Some Estimates of Its Characteristic Frequency. Perception 1990; 19(6):705-42.
16. Wearden JH, Philpott K, Win T. Speeding up and (relatively) slowing down an internal clock in humans. Behav Process 1999; 46(1):63-73.
17. Droit-Volet S, Wearden J. Speeding Up an Internal Clock in Children? Effects of Visual Flicker on Subjective Duration. Q J Exp Psychol B 2002; 55(3):193-211.
18. Coull JT, Vidal F, Nazarian B, Macar F. Functional Anatomy of the Attentional Modulation of Time Estimation. Science 2004; 303(5663):1506-8.
19. Dewolfe RKS, Duncan CP. Time-Estimation as a Function of Level of Behavior of Successive Tasks. J Exp Psychol 1959; 58(2):153-8.
20. Ayhan I, Bruno A, Nishida SY, Johnston A. The Spatial Tuning of Adaptation-Based Time Compression. J Vision 2009; 9(11):2-.

21. Johnston A, Arnold DH, Nishida S. Spatially Localized Distortions of Event Time. Curr Biol 2006; 16(5):472-9.
22. Morrone MC, Ross J, Burr D. Saccadic Eye Movements Cause Compression of Time As Well As Space. Nat Neurosci 2005; 8(7).
23. Yarrow K, Haggard P, Rothwell JC. Action, Arousal, and Subjective Time. Conscious Cogn 2004; 13(2):373-90.
24. Yarrow K, Haggard P, Heal R, Brown P, Rothwell JC. Illusory Perceptions of Space and Time Preserve Cross-Saccadic Perceptual Continuity. Nature 2001; 414(6861):302-5.
25. Nieder A, Miller EK. Coding of Cognitive Magnitude: Compressed Scaling of Numerical Information in the Primate Prefrontal Cortex. Neuron 2003; 37(1):149-57.
26. Casini L, Ivry RB. Effects of Divided Attention on Temporal Processing in Patients with Lesions of the Cerebellum or Frontal Lobe. Neuropsychology 1999; 13(1):10-21.
27. Ivry RB. The Representation of Temporal Information in Perception and Motor Control. Curr Opin Neurobiol 1996; 6(6):851-7.
28. Pastor MA, Artieda J, Jahanshahi M, Obeso JA. Time Estimation and Reproduction Is Abnor-mal in Parkinson's Disease. Brain 1992; 115(1):211-25.
29. Noreika V, Falter CM, Rubia K. Timing Deficits In Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Evidence from Neurocognitive and Neuroimaging Studies. Neuropsychologia 2013; 51(2):235-66.
30. Bloxham CA, Mindel TA, Frith CD. Initiation and Execution of Predictable and Unpredictable Movements in Parkinson's Disease. Brain 1984; 107(2):371-84.
31. Evarts EV, Teräväinen H, Calne DB. Reaction Time in Parkinson's Disease. Brain 1981; 104(Pt 1):167-86.
32. Stelmach GE, Worringham CJ, Strand EA. Movement Preparation in Parkinson's Disease: the Use of Advance Information. Brain 1986; 109(6):1179-94.
33. Ivry RB, Keele SW, Diener HC. Dissociation of the Lateral and Medial Cerebellum in Movement Timing and Movement Execution. Exp Brain Res 1988; 73(1):167-80.
34. Ivry RB, Diener HC. Impaired Velocity Perception in Patients with Lesions of the Cerebellum. J Cogn Neurosci 1991; 3(4):355-66.
35. Thompson RF. The Neurobiology of Learning and Memory. Science 1986; 233:941-8.
36. Yeo CH. Cerebellum and Classical Conditioning of Motor Responses. Ann N Y Acad Sci 1991; 627(1):292-304.
37. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive Fields, Binocular Interaction and Functional Architecture in the Cat's Visual Cortex. J Physiol 1962; 160(1):106-54.
38. Miall RC. The Storage of Time Intervals Using Oscillating Neurons. Neural Comput 1989; 1(3):359-71.
39. Buonomano DV, Mauk MD. Neural Network Model of the Cerebellum: Temporal Discrimination and the Timing of Motor Responses. Neural Comput 1994; 6(1):38-55.
40. Buonomano DV, Merzenich MM. Temporal Information Transformed into a Spatial Code by a Neural Network with Realistic Properties. Science 1995; 267(5200):1028-30.
41. Berger H. On the EEG in Humans. Arch Psychiatr Nervenkr 1929; 87:527-70.
42. Cohen MR, Maunsell JH. When Attention Wanders: How Uncontrolled Fluctuations in Attention Affect Performance. J Neurosci 2011; 31(44):15802-6.
43. Landau AN, Fries P. Attention Samples Stimuli Rhythmically. Curr Biol 2012; 22(11):1000-4.
44. Wang XJ. Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. Physiol Rev 2010; 90(3):1195-268.
45. Kayser C, Montemurro MA, Logothetis NK, Panzeri S. Spike-Phase Coding Boosts and Stabilizes Information Carried by Spatial and Temporal Spike Patterns. Neuron 2009; 61(4):597-608.
46. Ng BS, Logothetis NK, Kayser C. EEG Phase Patterns Reflect the Selectivity of Neural Firing. Cereb Cortex 2012; 23(2):389-98.
47. Geisler C, Robbe D, Zugaro M, Sirota A, Buzsáki G. Hippocampal Place Cell Assemblies Are Speed-Controlled Oscillators. Proc Natl Acad Sci U.S.A 2007; 104(19):8149-54.
48. Schyns P, Thut G, Gross J. Cracking the Code of Oscillatory Activity. PLoS Biol 2011; 9(5):e1001064.
49. Panzeri S, Brunel N, Logothetis NK, Kayser C. Sensory Neural Codes Using Multiplexed Temporal Scales. Trends Neurosci 2010; 33(3):111-20.
50. Salinas E, Sejnowski TJ. Correlated Neuronal Activity and the Flow of Neural Information. Nat Rev Neurosci 2001; 2(8):539-50.
51. Singer W. Neuronal Synchrony: A Versatile Code for the Definition of Relations? Neuron 1999; 24(1):49-65.
52. Gross J, Schmitz F, Schnitzler I, Kessler K, Shapiro K, Hommel B et al. Modulation of Long-Range Neural Synchrony Reflects Temporal Limitations of Visual Attention in Humans. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101(35):13050-5.
53. Hipp JF, Engel AK, Siegel M. Oscillatory Synchronization In Large-Scale Cortical Networks Predicts Perception. Neuron 2011; 69(2):387-96.
54. Thut G, Veniero D, Romei V, Miniussi C, Schyns P, Gross J. Rhythmic TMS Causes Local Entrainment of Natural Oscillatory Signatures. Curr Biol 2011; 21(14):1176-85.
55. Foxe JJ, Snyder AC. The Role of Alpha-Band Brain Oscillations As a Sensory Suppression Mechanism During Selective Attention. Front Psychol 2011; 2.
56. Romei V, Gross J, Thut G. On the Role of Prestimulus Alpha Rhythms over Occipito-Parietal Areas in Visual Input Regulation: Correlation or Causation? J Neurosci 2010; 30(25):8692-7.
57. Polanía R, Nitsche MA, Korman C, Batsikadze G, Paulus W. The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance. Curr Biol 2012; 22(14):1314-8.
58. Rasch B, Born J. About Sleep's Role in Memory. Physiol Rev 2013; 93(2):681-766.
59. Pace-Schott EF, Spencer RM. Age-related changes in the cognitive function of sleep. Prog Brain Res 2011; 191: 75-89.
60. Dijk DJ. Regulation and Functional Correlates of Slow Wave Sleep. Journal Of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication Of The American Academy Of Sleep Medicine 2009; 5(2 Suppl):S6.
61. Hung CS, Sarasso S, Ferrarelli F, Riedner B, Ghilardi MF, Cirelli C, Tononi G. Local Experience-Dependent Changes in the Wake EEG After Prolonged Wakefulness. Sleep 2013; 36(1):59-72.
62. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. Neuron 2014; 81(1):12-34.
63. Lazar AS, Lazar ZI, Dijk DJ. Circadian Regulation of Slow Waves in Human Sleep: Topographical Aspects. Neuroimage 2015; 116:123-34.
64. Frank MG, Cantera R. Sleep, Clocks, and Synaptic Plasticity. Trends Neurosci 2014; 37(9):491-501.
65. Moore-Edge MC, Sultzman FM, Fuller CA. The Clocks That Time Us. Cambridge, USA: Harvard University Press; 1982.

66. Moore, RY, Eichler, VB. Loss of a Circadian Adrenal Corticosterone Rhythm Following Suprachasmatic Lesions in the Rat. Brain Research 1972; 42: 201-6.
67. Stephan FK, Zucker I. Circadian Rhythms in Drinking and Locomotor Activity of Rats Are Eliminated by Hypothalamic Lesions. Proceedings of the National Academy of Science 1972; 69:1583-86.
68. Canbeyli R. Biyolojik Saat ve Biyoritimlerin Psikobiyolojisi. Türk Psik Derg 1997; 40:1-16.
69. Canbeyli RS, Lehman M, Silver, R. (1991). Tracing SCN Graft Efferents with DiI, Brain Res 1991; 554:15-21.
70. Ralph, M.R., Foster, R.G., Davis, F.C. and Menaker, M. (1990). Transplanted Suprachiasmatic Nucleus Determines Circadian Period. Science, 247, 975-978.
71. R.Y. Moore. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system. Progress in Molecular Biology and Translational Science. Vol 119. 2013 Elsevier.
72. Leak RK, Moore, RY. Topographic Organization of Suprachiasmatic Nucleus Projection Neurons. J Comp Neurol 2001;433:312-34.
73. Morin LP, Shivers KY, Blanchard JH, Muscat L. Complex Organization of the Mouse and rat Suprachiasmatic Nucleus. Neurosci 2006;137:1285-97.
74. Bailey M, Silver R. (2014). Sex Differences in Circadian Timing Systems:Implications for Di-sease. Front Neuroendocrinol 2014;35:111-39.
75. Kleitman N. Basic Rest-Activity Cycle--22 years Later.Sleep 1982;5:311-7.
76. Albrecht U. Functional Genomics of Sleep and Circadian Rhythm Invited Review: Regulation of mammalian circadian clock genes. J Appl Physiol 2010; 92:1348-55.
77. Evans JA. Collective Timekeeping Among Cells of the Master Circadian Clock. J Endocrinol 2016; 230(1): R27-R49.
78. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A Circadian Gene Expression Atlas in Mammals: Implications for Biology and Medicine. PNAS 2014; 111:16219-24.
79. Aschoff J, Fatranska M, Giedke H, Doerr P, Stamm D, Wisser H. Human Circadian Rhythms in Continuous Darkness: Entrainment by Social Cues. Science 1971; 171(3967):213-5.
80. Czeisler CA, Waterhouse JM. The effect of light on the human circadian pacemaker. Ciba Fo-und Symp 1995; 183:254-90.
81. Takahashi JS, DeCoursey PJ, Bauman L, Menaker M. Spectral Sensitivity of a Novel Photoreceptive System Mediating Entrainment of Mammalian Circadian Rhythms. Nature 1984; 308(5955):186-8.
82. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS et al. Suppression of Melatonin Secretion in Some Blind Patients by Exposure to Bright Light. N Engl J Med 1995; 332(1):6-11.
83. Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Muñoz M, David-Gray Z et al. Regulation of Mammalian Circadian Behavior by Non-Rod, Non-Cone, Ocular Photoreceptors. Science 1999; 284(5413):502-4.
84. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A Novel Human Op-sin in The Inner Retina. J Neurosci 2000; 20(2):600-5.
85. Warren EJ, Allen CN, Brown RL, Robinson DW. Intrinsic Light Responses of Retinal Ganglion Cells Projecting to the Circadian System. Eur J Neurosci 2003; 17:1727-35.
86. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. Science 2002; 295(5557):1070-3.
87. Gooley JJ, Lu J, Chou TC, Scammell TE, Saper CB. Melanopsin in Cells of Origin of the Retinohypothalamic Tract. Nat Neurosci 2001; 4(12):1165.
88. Hattar S, Kumar M, Park A, Tong P, Tung J, Yau KW, Berson DM. Central Projections of Melanopsin-Expressing Retinal Ganglion Cells in the Mouse. J Comp Neurol 2006; 497(3):326-49.
89. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-Containing Retinal Gang-lion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. Science 2002; 295(5557):1065-70.
90. Morin LP, Blanchard JH, Provencio I. Retinal Ganglion Cell Projections to the Hamster Suprachiasmatic Nucleus, Intergeniculate Leaflet, and Visual Midbrain: Bifurcation and Melanop-sin Immunoreactivity. J Comp Neurol 2003; 465:401-16.
91. Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic Nucleus in the Mouse: Retinal Innervation, Intrinsic Organization and Efferent Projections. Brain Res 2001; 916(1):172-91.
92. Luo AH, Aston-Jones G. Circuit Projection from Suprachiasmatic Nucleus to Ventral Tegmental Area: A Novel Circadian Output Pathway. Eur J Neurosci 2009; 29(4):748-60.
93. Fernandez F, Lu D, Ha P, Costacurta P, Chavez R, Heller HC, Ruby N.F. Dysrhythmia in the Suprachiasmatic Nucleus Inhibits Memory Processing, Science 2014; 346:854-57.
94. Folkard S. Circadian performance Rhythms: Some Practical and Theoretical Implications. Phil Trans Roy Soc 1990; 327:543-53.
95. McClung CA. How Might Circadian Rhythms Control Mood? Let Me Count the Ways. Biol Psychiatry 2013; 74:242-49.
96. Parekh PK, McClung CA. Circadian Mechanisms Underlying Reward-Related Neurophysio-logy and Synaptic Plasticity. Fr Psychiatry 2016; 6:187.
97. Ozburn AR, Purohit K, Parekh PK, Kaplan GN, Falcon E, Mukherjee S et al. Functional Implications of the CLOCK 3111T/c Single-Nucleotide Polymorphism. Front Psychiatry 2016; 7:67.
98. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinal DP. Melatonin and its Relevance to Jet Lag. Trav Med Infect Dis 2009; 7:69-81.
99. Cassone VM, Roberts MH, Moore RY. Melatonin Inhibits Metabolic Activity in the Rat Suprachiasmatic Nuclei. Neurosci Lett 1987; 81:29-34.
100. Swaab, DF. Suprachiasmatic nucleus (SCN) and pineal gland. In: Swaab, DF, ed. Handbook of Clinical Nurology. Vol 79. The Human Hypothalamus: Basic and Clinical As-pects. Elsevier; 2003. p. 63-125.
101. Wehr TA, Aeschbach D, Duncan WC. Evidence for a Biological Dawn and Dusk in the Human Circadian Timing System. J Physiol 2001; 535:937-51.
102. Arendt J, Aldhous M, Wright J. Synchronisation of a Disturbed Sleep-Wake Cycle in a Blind Man by Melatonin Treatment. Lancet 1988; 1:772-773.
103. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ, Lockley SW. Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women with and without Light Perception. J Biol Rhyth 2014; 29(3):215-24.
104. Nakagawa H, Sack RL, Lewy AJ. Sleep Propensity Free-Runs with the Temperature, Melatonin ind Cortisol Rhythms in a Totally Blind Person. Sleep 1992; 15(4):330-6.
105. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa HI. Circadian Rhythm Abnormalities in Totally Blind People: Incidence and Clinical Significance. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75(1):127-34.
106. Skene DJ, Arendt J. Circadian Rhythm Sleep Disorders in the Blind and Their Treatment with Melatonin. Sleep Med 2007; 8(6):651-5.

107. Smith JA, O'Hara J, Schiff AA. Altered diurnal serum melatonin rhythm in blind men. Lancet 1981; 2(8252):933.
108. Wever RA. The Circadian System of Man. Results of Experiments Under Temporal Isolation. New York: Springer-Verlag; 1979.
109. Lewy AJ, Sack RL, Fredrickson RH, Reaves M, Denney D, Zielske DR. The use of Bright Light in the Treatment Of Chronobiologic Sleep and Mood Disorders: The Phase-Response Curve. Psychopharmacol Bull 1983; 19: 523-25.
110. Lewy AJ, Newsome DA. Different Types of Melatonin Circadian Secretory Rhythms in Some Blind Subjects. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56:1103-7.
111. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, Defrance R. Relationship Between Melatonin Rhythms and Visual Loss in the Blind. J Clin Endocrinol 1997; 82(11):3763-70.
112. Minors D, Scott AR, Waterhouse JM. Circadian Arrhytmia: Shift Work, Travel and Health. J Soc Ocuup Med 1986; 36:39-44.
113. Vosko AM, Colwell CS, Avidan AY. Jet Lag Syndrome: Circadian Organization, Pathophysiology, and Management Strategies. Nature Sci Sleep 2010; 2:187-98.
114. Monk TH. Traffic Accidents Increases as a Possible Indicant of Desynchronosis. Chronobiologia 1980; 7:527-9.
115. Monk TH, Aplin LC. Spring and Autumn Daylight Saving Time Changes: Studies of Adjustment in Sleep Timings, Mood, and Efficiency. Ergonom 1980; 23:167-78.
116. Cho K. Chronic 'Jet Lag' Produces Temporal Lobe Atrophy and Spatial Cognitive Deficits. Nature Neurosci 2001; 4:567-568.
117. Cho K, Ennaceur A, Cole JC, Suh CK. Chronic Jet Lag Produces Cognitive Deficits. J Neurosci 2000; 20:RC66.
118. Morrissette DA. Twisting the Night Away: a Review of the Neurobiology, Genetics, Diagnosis, and Treatment of Shift Work Disorder. CNS Spectr 2013; 18: Suppl1:45-53.
119. Vogel M, Braungardt T, Meyer W, Schneider W. The Effects of Shift Work on Physical and Mental Health. J Neural Transm 2012; 119(10):1121-32.
120. Wehr TA, Sack D, Rosenthal N, Duncan W. Circadian Rhythm Disturbances in Manic-Depressive Illness. Fed Proc 1983; 42(11):2809-14.
121. Prendergast BJ, Kay LM. Affective and Adrenocorticotrophic Responses to Photoperiod in Wistar Rats. J Neuroendocrinol 2008; 20:261-268.
122. Prendergast BJ, Nelson RJ. Affective Responses to Changes in Day Length in Siberian Hamsters (Phodopus sungorus). Psychoneuroendocrinology 2005; 30:438-52.
123. Roecklein KA, Rohan KJ, Duncan WC, Rollag MD, Rosenthal NE and Lipsky, R.H. A Missense Variant (P10L) of the Melanopsin (OPN4) Gene in Seasonal Affective Disorder. J Affect Disord 2009; 114:279-285.
124. Gibson EM, Wilbur P, Williams WP, Kriegsfeld LJ. Aging in the Circadian System: Considerations for Health, Disease Prevention And Longevity. Exp Gerontol 2009; 44:51-6.
125. Sellix MT, Evans JA, Leise TL, Castanon-Cervantes O, Hill D, DeLisser P ve ark. Aging Differentially Affects the Reentrainment Response of Central and Peripheral Circadian Oscillators. J Neurosci 2012; 32:16193-202.
126. Arellanes-Licea E, Caldelas I, De Ita-Pérez ED, Díaz-Muñoz M. The Circadian Timing System: A Recent Addition in the Physiological Mechanisms Underlying Pathological and Aging Processes. Aging Dis 2014; 5(6):406-18.
127. Gibson EM, Wilbur P, Williams WP, Kriegsfeld LJ. Aging in the Circadian System: Considerations for Health, Disease Prevention And Longevity. Exp Gerontol 2009; 44:51-6.
128. Brown SA, Pagani L, Cajochen C, Eckert A. Systemic and Cellular Reflections on Ageing and the Circadian Oscillator-A Mini Review. Gerontology 2011; 57:427-34.
129. Farajnia S, Deboer T, Rohling, JHT, Meijer, JH, Michel1 S. Aging of the Suprachiasmatic Clock. Neuroscientist 2014; 20:44-55.
130. Li H, Satinoff E. Fetal Tissue Containing the Suprachiasmatic Nucleus Restores Multiple Circadian Rhythms in Old Rats. Am J Physiol 1998; 44: R1735-44.
131. Panev AS, Tserne TA, Polugrudov AS, Bakutova LA, Petrova NB, Tatarino OV, Borisenkov NF. Association of Chronotype and Social Jet Lag with Human Non-Verbal Intelligen-ce. Chronobiol Intern 2017; 34:977-80.
132. Lee J, Liu R, de Jesus D, Kim BS, Ma K, Moulik M, Yechoor V. Circadian Control of β-Cell Function and Stress Responses:Coordination of Adaptive Stress Responses in the β-Cell by the Molecular Clock. Diabetes Obes Metab 2015; 17 Suppl1:123-33.
133. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS.Circadian Control of the Immune System. Nat Rev Immunol 2013; 13:190-8.
134. Scott J. Clinical Parameters of Circadian Rhythms in Affective Disorders. Eur Neuropsychopharm 2011; 21:S671-5.
135. Wittmann M, Jenny Dinich J. Merrow M, Roenneberg T. Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. Chronobiol Int 2006; 23(1&2):497-509.
136. Bailey M, Silver R. Sex Differences in Circadian Timing Systems: Implications for Disease. Front Neuroendocrinol 2014; 35:111-39.
137. Hofman MA, Fliers E, Goudsmit E, Swaab DF. Morphometric Analysis of the Suprachiasmatic and Paraventricular Nuclei in the Human Brain: Sex Differences and Age-Dependent Changes. J Anat 1988; 160:127-43.
138. Carneiro BT, Araujo JF. The food-entrainable oscillator: a network of interconnected brain structures entrained by humoral signals? Chronobiol Int 2009; 26:1273-89.
139. Buonomano D. Your Brain Is a Time Machine: The Neuroscience and Physics of Ti-me. New York: W.W. Norton & Co; 2017.

110

Kardiyopulmoner Regulasyon Mekanizmaları

Emine Gülderen Şahin, Nilüfer Yeşilot Barlas

Kardiyovasküler, pulmoner reseptörlerden ve yüksek merkezlerden gelen çeşitli girdilerin sempatik premotor nöronlarda konverge olması nedeniyle, kardiyovasküler ve solunum sisteminin ve diğer düzenleyici mekanizmaların ayrı ayrı ve gerekse birarada ortak olarak oluşturdukları mekanizmalarla, kardiyopulmoner refleksler modüle edilmekte ve homeostazis sağlanılmaktadır.[1-2]

Bu nedenle kardiyopulmoner regulasyon mekanizmalarını daha iyi açıklayabilmek için kardiyovasküler ve solunum faaliyetlerinin regulasyon mekanizmaları ele alınacaktır.

Kardiyovasküler düzenlenme mekanizmaları

Kardiyovasküler homeostazisin koruması için kalp faaliyeti, arterial kan basıncı, kan hacmi ve vücut sıcaklığı gibi fizyolojik değişkenler düzenlenmelidir. Kalp faaliyeti organizmanın gereksinimine göre çeşitli faktörlerin etkisiyle düzenlenir. Örneğin; heyecanda kalp hızı artarken, korkuda yavaşlar. Uykuda kalp faaliyeti azalırken, kas aktivitesinde artar. Bütün bu koşullarda, kalp faaliyeti sinirsel ve hormonal mekanizmalar ile düzenlenir.[1-2]

Kalp faaliyetinin otonom sinir sistemi ile düzenlenmesi

Kalp, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik lifleri ile inerve edilir. Kalbin çevresindeki *plexus cardiacus* hem sempatik hem de parasempatik sistemden lifler alır.[3-4]

Sempatik lifler: Medulla spinalisin T1-5 segmentlerinden kaynaklarını alırlar. Üst, orta ve alt servikal ganglionda sona ererler. Birçok hayvanda ve insanda alt servikal ganglion birinci torakal ganglionla birleşerek *ganglioner stellatumu* oluşturur ve kalbe giden sempatik postganglioner liflerin çoğu buradan kaynaklanır. Buradan başlayan sempatik postganglioner lifler *N. Cardiacus superior, medius ve inferioru* oluşturarak kalpte sonlanır. Ayrıca 4-5 torakal ganglioner sempatik liflerin kalbe gittikleri gösterilmiştir. Sempatik postganglioner lifler sinoatrial düğüm (SA), atrioventriküler düğüm (AV), atrium, özelleşmiş iletim dokuları ve ventrikül kaslarına dallar verir.[5]

Etkileri: Kalbe gelen, sempatik sinirler tonik olarak aktiftir. Uyarıldıklarında kalp frekansı, ileti hızı ve kalp kasının kasılma kuvveti artar (pozitif inotropik etki). Periferik vasküler direnç ve venöz kapasite ayarlanır. Arteriollerin vazokonstriksiyonu ile periferik direnç artar. Venlerde venakonstriksiyon ile venöz kapasite azalır ve kalbe venöz dönüş artar. Pozitif inotropik etki ile kalbin kasılma kuvveti iki katı artarak, pompalanan kanın hacmi ve fırlatma basıncı artar. Nitekim, postganglionik sempatik sinirler inhibe edilirse %30 pompalama gücü azalır. Bu etkiler sempatik postganglioner sinir uçlarından salınan norepinefrin (NE) ile sağlanır. Salınan NE kalp kasında bulunan stimülatör G protein (Gs) ile bağlanmış olan b_1 adrenerjik reseptörlere bağlanır. Adenilat siklazın aktivasyonu, hücre içi siklik adenozin monofosfatın (cAMP) artışına ve sonuçta protein kinazların aktivasyonuna neden olarak inotropik etki oluşturur. Bu etki L-tipi Ca^{+2} kanallarının (uzun süreli açılan) protein kinazlar tarafından fosforlanarak açılması ve hücre içine Ca^{+2} girişinin artması ile oluşur. Depolarizasyon süresi kısalır ve SA'da oluşan prepotansiyelin (*pace-macer*) frekansı artar. Böylece SA'dan başlayan impuls frekansı yani kalp frekansı (KF) artarken (pozitif kronotropik etki), sarkolemmadan da Ca^{+2} salınmasını arttırarak kalbin kasılabilirliğini ve dolayısıyla atım hacmini (AH) arttırır (pozitif inotropik etki).

Teofilin ve kafein gibi metilksantinler cAMP yi parçalayan fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP oluşumunu arttırır ve pozitif inotropik etki oluştururlar. Glukagon cAMP' yi arttırarak, dijitaller miyokarddaki Na-K ATPaz'ı inhibe ederek pozitif inotropik etki oluştururlar. Hipoksi, hiperkapni, asidoz, kinidin, prokainamid ve barbitüratlar negatif inotropik etkilere sahiptir.[2-3,5]

Parasempatik lifler: N. Vagus tarafından sağlanır. Bu lifler vagusun dorsal motor çekirdeği ya da *nucleus ambiguus*da yer alan hücrelerden köken alır. Vagusla kalbe gelen lifler boyun bölgesinde trunkustan ayrılır. Sempatik liflerle beraber yüzeyel ve derin *plexus cardiacus*ları oluşturduktan sonra, kalbin içindeki ganglion hücrelerinde sonlanır. Buradan başlayan parasempatik postganglioner lifler SA, AV düğümleri, her iki atrium miyokardı ve his demetini inerve ederler. Ventriküllerin parasempatik inervasyonu yoktur. Sağ vagus SA'yı, sol vagus AV ve His demetini inerve eder. SA ve AV'de kolinesteraz içeriği zengindir.[1-2]

Etkileri: Kalbe gelen parasempatik sinirler tonik olarak aktiftir. Bu nedenle, eğer boyun bölgesinde her iki vagus kesilirse kalp faaliyeti hızlanır, kasılma kuvveti artar. Kesik vagusun perifer ucu uyarılırsa, kalp yavaşlar (negatif kronotrop etki) ve kasılma kuvveti azalır (negatif inotrop etki). Uyarılmaya devam edilirse ve uyarı şiddeti artarsa, kalp diyastolde durur. Vagusla gelen parasempatik sinirler uyarılırsa, postganglioner sinir uçlarından asetilkolin (Ach) salınır. İnerve ettiği yerlerde bulunan muskarinik reseptörlere bağlanarak kalp frekansında ve iletim hızında yavaşlamaya neden olur. Ach hızla hidrolize olduğundan, uyarı devam etmezse etkisi hızla sonlanır.[5]

Vagal impulslar SA'da Ach salınımına yol açtığında, miyosit hücre membranı hiperpolarize olur ve eşik değer artar. Bu nedenle SA da oluşan prepotansiyelin (*pace macer* potansiyeli) oluşum süresi uzar, eğimi azalır ve frekansı azalır (negatif kronotropi). Bu etki salınan Ach'nın M_2 muskarinik reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. İnhibe edici G proteinin (Gi) βγ alt biriminin uyarılması ile adenilat siklaz inhibe olur ve hücrede cAMP yapımı azalır. cAMP azaldığında, L-tipi Ca^{+2} kanalları fosforlanamaz, **açılması yavaşlar,** daha yavaş depolarize oldundan uyarı hızı yavaşlar. Ayrıca, salınan Ach kalp hücrelerinde özel Ach kapılı K^+ kanallarını ikinci haberci olmadan aktifleştirerek çok hızlı açılmasına neden olur ve hücreyi hiperpolarize eder. Bu şekilde deşarj frekansı azalır ve kalpte eksitasyon ileti hızı yavaşlar (negatif dromotrop etki). Diğer taraftan, salınan Ach ile M_2 reseptörlerinin aktifleşmesi sonucu hücrede üçüncü bir etki oluşur. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) nitrik oksit (NO)-cGMP yolu ile arttırılır. Yine L tipi Ca^{+2} kanallarının açılması yavaşlar ve negatif inotropik etki meydana gelir.[3,5]

Otonom sinir sisteminin kalp faaliyeti üzerindeki etkisi parasempatik veya sempatik aktivitelerin üstünlüğüne göre ortaya çıkar. Ayrıca vagal aktivitenin SA ve AV düğüm işlevleri üzerindeki etkilerinde çok kısa gecikme olur (50-100 ms). Yukarıda belirtildiği gibi, parasempatik inervasyon atriumlarda olup, ventriküllerde çok seyrektir. Parasempatik uyarılma, kalp kasının kasılma kuvvetini ve dolayısıyla atım hacmini hafifçe azaltır (negatif inotropik etki). Bu nedenle kalp debisindeki azalma esas olarak KF'ye bağlıdır.

Kalp frekansının düzenlenmesinde parasempatik etkiler daha hakimdir. Sempatik aktivitenin daha üstün olduğu durumda bile KF'yi azaltabilir. Kalp kasının kasılmasının düzenlenmesinde ise sempatik etki, parasempatik etkiden daha etkilidir. Bazı kardiyak parasempatik lifler, sempatik sinirler üzerinde sonlanır ve bu sinirlerin uçlarından NE salınmasını inhibe ederler. Bu şekilde parasempatik aktivitedeki artış, sempatik sinir sisteminin tonik aktivitesini azaltarak kalp kasının kasılmasını azaltır.[3]

Ekstrasellüler Na^+, K^+, Ca^{+2} iyonlarının kalp faaliyeti üzerine ekileri

Ekstrasellüler Na^+, K^+, Ca^{+2} iyonlarının konsantrasyonlarının değişmesi, kalp kasının kasılma kuvvetini etkiler. Serum Ca^{+2} konsantrasyonu artarsa kalbin kasılma kuvveti artar ve sonunda kalp sistolde durur (Ca- Rigoru). Azalmasında ise ters etki oluşur. Serum Na^+ konsantrasyonunun artmasında, Ca^{+2}-Na^+ pompasının aktivitesi artar ve Ca^{+2} hücre dışına çıkar. İntraselüler Ca^{+2} azaldığı için, kalp kasının kasılabilmesi yani sistol zayıflar. Artması ters etki oluşturur. Ama genelde Na^+ konsantrasyonu dar sınırlar içinde değiştiği için bu etkiler daha az görülür.[5]

Ekstrasellüler K^+ konsantrasyonu değişiklikleri intraselüler Ca^{+2} düzeyini değiştirerek miyokard kasılmasına etkili olur. Ekstrasellüler K^+ azalması; intraselüler K^+'nın azalmasına yol açar. Bu durum Na^+ artışı ile kompanse edilir. İntraselüler Na^+ artışı, Ca^{+2}- Na^+ pompa aktivitesinin azalmasına ve h**ücre içi Ca^{+2}** konsantrasyonunun artmasına yol açar. Bu durumda miyokard kasılması artar ve sistoller kuvvetlenir. Ekstrasellüler K^+ konsantrasyonunun artmasında ise ters etki oluşur.

İskemi sonucu doku hipoksisi oluştuğunda, ATP azalmasına bağlı K^+'nın, K_{ATP} kanalları ile dışa çıkışı artar. Normokside bu kanallar ATP ile inhibe edilir. ATP azalması sonucu Na^+-K^+ ATPase pompasının aktivitesi azalır ve sonuç olarak ekstrasellüler K^+ artar ve intraselüler K^+ azalır. Bu değişim membran depolarizasyonuna neden olur. Bu depolarizasyon hızlı Na^+ kanallarının inaktivasyonuna yol açar.[1,5]

Adrenalin, noradrenalin, cAMP yi parçalayan enzimi (Fosfodiesteraz) inhibe eden kısantin türevleri; kafein, teofilin, Na^+-K^+ ATPase'ı inhibe eden maddeler (glikozitler), hücre içi Ca^{+2}'u attırarak kalp faaliyetini artırır. Ayrıca tiroid hormonları, insülin, glukagon kalpde pozitif inotropik etki oluşturuken, glukagon pozitif kronotropik etki de oluşturur[2].

Kalbin uyarılma mekanizmasının düzenlenmesi

Kardiyak aritmojeneze otonom sinir sisteminin (OSS) modülasyonu hem çok karmaşıktır, hem de etkinin ne yönde olacağını öngörmek güçtür. Kalbin ekstrinsik ve intrinsik sinir sistemlerinin patolojik kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkisi ve OSS'nin girişmsel modülasyonu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.[6] Sık görülen aritmiler (atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardiler) ve genetik artimiler [Brugada Sendromu, Uzun QT sendromu (UQTS), kısa QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT), aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (ARVC)] üzerinde sempatik ve parasempatik etkiler değişkendir. Bu aritmilerin tedavisinde hem intrinsik ganglionlu pleksusların, hem de ekstrinsik kardiyak sinirlerin ablasyonu ile insan ve hayvan çalışmalarında aritmi tedavisi yapılmıştır. Sempatik uyaranlar ventriküler taşikardileri ve ani kardiyak ölümü presipite ederken Brugada ve J dalga sendromunda önleyici etkisi vardır. AF'de OSS tetikleyici etki gösterir. Kardiyak iskemi zemininde gelişen ventriküler fibrilasyon için sempatik uyaranlar proaritmik, parasempatik uyaranlar antiartimik etki gösterir. Sık görülen aritmilerin tedavisi için nöral ablasyon, akupunktur gibi nöral stimülasyon, servikal vagal sinir stimülasyonu, omurilik stimülasyonu gibi yöntemler denenmektedir.

Aritmi tedavisinde otonomik modülasyon

Nöral ablasyon

Atrial fibrilasyon en sık görülen aritmidir. Ektrinsik kardiyak OSS (stellat gangliondan ve vagustan) AF'yi başlatmada kritik rol oynar. Fakat AF gelişiminde ekstrinsik ve intrinsik kardiyak OSS'nin her ikisinin birlikte etkisi gerekli midir yoksa bağımsız olarak intrinsik kardiyak OSS AF'yi başlatabilir mi bilinmemektedir. Pulmoner ven izolasyonunda lineer lezyonların ganliyonlu pleksusların yoğun konsantrasyonda olduğu bölgeleri etkileyerek otonom modifikasyon veya denervasyonun bu yöntemin etkinliğine katkıda bulunan bir mekanizma olduğu düşünülmüştür[6-8] (lemola Circulation 2008

veya revcardiac stim). Pulmoner venlerin tabanı etrafındaki ganglionlu pleksusların ablasyonunun pulmoner ven izolasyonu ile kombinasyonun AF ablasyon tedavisinde başarıyı arttırdığı randomize çok merkezli çalışmada gösterilmiştir. Ekstrinsik kardiyak sinirlerin, özellikle de sol stellat ganglion ablasyonu UQTS sendromunda ventriküler artimi tedavisinde kullanılmıştır, hayvan modellerinde atrial taşiaritmileri durdurduğu gösterilmiştir. Renal sempatik denervasyonun dirençli hipertansiyonda kalp hızını ve AV iletiyi yavaşlattığı gösterilmiştir. Obstrüktif uyku apne (OUA) domuz modelinde renal denervasyonun aferent ve eferent renal sempatik sinirlerin birlikte ablasyonu ile renal norepinefrin salınımını azaltarak renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAS) aktivitesini azaltır, bu mekanizma ile AF patogenezinde de etkili olabilir. Renal denervasyon MSS'ye geribildirim aktivasyonu azaltarak kalbin sempatik girdisini, dirençli hipertansiyonu olan hastalarda sol ventriküler kütleyi ve sonuç olarak AF gelişme riskini azaltır. AF tedavisinde renal denervasyonun sadece hipertansiyonu azaltarak etki gösterdiği yoksa aritmojenik otonom aktiviteleri doğrudan mı engellediği bilinmediğinden, küçük klinik çalışmalarda umut vadeden sonuçlar olsa da büyük randomize çalışmalar yapılmadan renal denervasyonun AF tedavisinde yaygın kullanımını önermek mümkün değildir.Ventriküler aritmilerin tedavisinde hayvan çalışmalarında ve az sayıda ilaca dirençli VT/VF olan hastada renal denervasyonun VT epizodlarını azalttığı gösterilmiştir ancak kardiyak iskemiye bağlı gelişen ventriküler taşiaritmilerin tedavisindeki yeri için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Stellat ganglionun (SG) cerrahi çıkarılması angina pektoris ve ventriküler taşikardisi olan hastalarda tedavi edici olmuştur. İki yanlı stellat ganglion ve üst torasik ganglionların çıkarılması ilaca dirençli ventriküler taşkardi-fibrilasyonu başarılı bir şekilde baskılamıştır. Sol kardiyak sempatik denervasyon miyokard infarktüsü sonrasında b-bloker ilaç kontrendikasyonu olan hastalarda kardiyak ölümü önlemede alternatif olarak sunulmuştur. Sol stellat ganglionun çıkarılması kalıtsal aritmi sendromlarında tedavi de başarıyla kullanılmış olsa da edinsel ventriküler aritmi fırtınasının tedavisinde de kullanılmıştır. Kalıtsal aritimi sendromlarından UQTS ve KPVT'de emosyonel stres, fizik aktivite gibi sempatik aktivite VT-VF olaylarının tetiklendiğive tedavide B-Bloker ilaçların esas teşkil etiği bilinmektedir. Medikal tedaviyi tolere edemeyen veya dirençli olan olgularda ise sol sempatik kardiyak denervasyon (sol SG'nin alt yarımı ve ilk 3-4 torasik ganglionun çıkarılması) güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olmuştur. Başka kalıtsal aritmileri (ARVC, idyopatik VF) ve KPVT'yi içeren 27 hastalık bir seride Coleman ve ark. sol sempatik kardiyak denervasyonun kardiyak olay sıklığını belirgin ölçüde azalttığını gösterdiler.[9] Bu çalışma sempatik kardiyak denervasyonun substrattan bağımsız antifibrilatuar etkileri olabileceğini ve UQTS'deki uygulama dışında da kullanılabileceğini gösterdi.

Nöral stimülasyon

Akupunktur OSS modülasyonu yaparak, sempatik aktiviteyi baskılayarak örneğin kedilerde medyan afferent sinir stimülasyonu ile refleks başlatılan sempatik eksitasyonun yaptığı miyokard iskemisini azaltır. Kardiyoversiyondan sonra AF rekürrensini önlemede akupunktur amiodorona benzer şekilde etkili bulunmuştur.

Servikal vagal sinir stimülasyonu (VNS) anestezi altındaki köpeklerde intrinsik kardiyak sinir aktivitesini düşürerek kalp hızını yavaşlatmak için gereken eşik değerin altında <1 V yapıldığında (düşük düzey VNS) elektrik verilerek başlatılan AF'yi baskılar. Düşük düzey VNS fonksiyonel ve yapısal olarak sol SG'nin yeniden modellenmesini sağlayarak antiaritmik etki gösterir. Shen ve ark. sürekli düşük düzey VNS'in bilinci açık ambulatuar köpeklerde stellat ganglion aktivitesini azaltarak paroksismal atrial taşikardileri baskıladığını gösterdiler.[10] Anestezi altında köpeklerde VNS'in akut koroner arter oklüzyonundan sonra oluşan ventriküler taşiaritmileri %100'den %10'a kadar düşürdüğü de gösterilmiştir.[11] Ayrıca, VNS'in kardiyomiyositler üzerindeki muskarinik reseptörlerin aktivasyonunu ve sol SG'nin histolojik yeniden modellenmesini ile sempatik çıktıyı azaltması ve NO modülasyonu gibi etkilerinin de antiaritmik etkinliğinde rol oynayabileceği hayvan deneylerinde elde edilen sonuçlarla desteklenmektedir.[10] Vagal sinir simülasyonu ile kardiyak kontrol reflekslerinin parasempatik aktivasyonu normalize ederek, sempatik hiperaktivasyonu azaltarak kap yetersizliğinde de aritmiden kaynaklanan ani ölümleri önlemenin mümkün olup olamayacağı üç klinik çalışmada değerlendirildi.[12-14]

NECTAR-HF ve INOVATE-HF çalışmalarında ani kardiyak ölüm açısından VNS'in etkili olmadığı hatta INOVATE-HF çalışmasında VVNS grubunda daha fazla ani kardiyak ölüm olduğu saptandı.[12-13] Sağ veya sol VNS yapılan ANTHEM-HF çalışmasında ise lateralite açısından sağa uygulanan VNS'in daha iyi sonuç verdiği yönünde bir trend olmasına rağmen istatistiki anlamlı fark gösterilemedi.[14]

Spinal kord stimülasyonu (SKS) T1-T2 düzeyinde parasempatik aktiviteyi arttırarak sinus hızını azaltıp AV nodal iletiyi uzatabilir. İki yanlı servikal vagus sinirlerinin transeksiyonu ile bu etki ortadan kalkar fakat yalnızca ansa servikalis transeksiyonu (subklavian sempatektomi) ile etkisi parsaempatik aktivite artışı gözlenmez. Sonuç olarak spinal kord stimülasyonunun AF yükünü azaltıcı etkisi vagus sinirileri üzerinden gerçekleşir. Spinal kord stimülasyonuna AF tedavisinde invazif bir yöntem gözüyle bakılsa da teknik olarak kardiyak pacemaker implantasyonundan çok daha invazif bir yöntem olmadığı da göz önüne alınmalıdır. Köpek modelinde SKS ile kan basıncı ve sinus hızının azaldığı, antisempatik etkileriyle VT-VF'yi azalttığı gösterilmiştir. Ventriküler taşikardi-fibrilasyon yükü çok fazla olan 2 hastada 2 aylık sürede SKS VT-VF olaylarını azaltmıştır.

Arterial kan basıncının düzenlenmesi

Arterial kan basıncı, kalp ve kan damarlarını innerve eden sempatik sinirler ve kalbi innerve eden vagal parasempatik sinirlerden oluşan otonomik sinirlerle ve hormonal etki ile düzenlenir. Sağlıklı kişilerde, sistolik basınç 90-120 mmHg, diastolik basınç 60-90 mmHg'dır. Sinirsel ve hormonal regulasyon mekanizmaları kalp debisini ve periferik direnci ayarlamak sureti ile kan basıncını regule ederler {Berne, 2010 #74}.

Arterial kan basıncının sinirsel düzenlenmesi (Kısa süreli regulasyon)

Medulla oblongatadaki özel nöron havuzları 3 önemli fonksiyona sahiptir. Bunlar; 1) spinal sempatik preganglionik liflere ulaşan tonik ekstitatör sinyaller oluşturma, 2) kardiyovasküler refleksleri entegre etme, 3) supramedullar bölgelerden kaynaklanan nöronal girdiler ile dolaşımdaki hormon ve ilaçlardan gelen sinyalleri entegre etmekdir. Rostral ventrolateral medulladaki (RVLM) nöron havuzu normalde aktiftir ve omuriliğe ulaşan tonik uyarıcı aktiviteyi sağlar. RVLM nöronları refleks inhibisyon oluşturmada veya kalbe ve kan damarlarına olan sempatik uyarıyı aktifleştirmede etkindirler. Kardiyak preganglionik parasempatik nöronların hücre gövdeleri nükleus ambiguusta yer alır. Bu nöronların aktivitesi solunumla ilgili nöronlardan gelen girişlerin yanısıra refleks girişlerden de etkilenir. Bu nöronlar inspirasyon sırasında preganglionik parasempatik nöronların etkisini duraklatırlar, ekspirasyon sırasında ise uyarılırlar.[15]

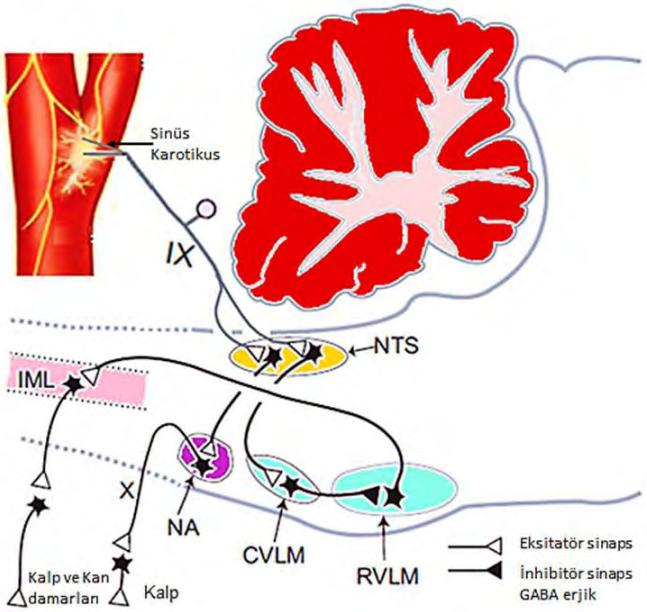
Otonom sinir sisteminin dolaşımın düzenlenmesindeki en önemli bölümü sempatik sinir sistemidir. Sempatik impulslar, sırayla alt beyinsapı ve hipotalamusta sempatik premotor nöronlar tarafından düzenlenir.[16] Sempatik premotor nöronlar ve kardiyak vagal nöronlar iki genel mekanizma tarafından kontrol edilir: Bunlar; 1) Çeşitli periferik reseptörlerin uyarılmasından oluşan refleks etkiler; En önemli kardiyovasküler refleks baroreseptör reflekstir. 2) Beyindeki yüksek merkezlerden kaynaklanan inici yollardan *feed forward* (ileri beslemeli) kontrol, veya "merkez emir"dir.[17] *Feedback* (geri beslemeli) veya *feedforward* kontrol için peripheral kemoreseptörlerden uyaran gelmesi gerekmez.

Baroreseptörler

Ortalama arterial kan basıncının dar sınırlar içinde sürdürülebilmesi bu basınçtaki değişikliğe karşı baroreseptörlerin uyarılması ve kardiyovasküler sistemin refleks aktivasyonu ile sağlanır. Bu reflekse "*baroreseptör refleks*" denir. Sinus karotikus ve arkus aortada adventisyada lokalize olan arterial baroreseptörler mekanoreseptörler veya gerim reseptörleridir. Yüksek basınç reseptörleri olarak da adlandırılır. Sinus karotikus, *arteria carotis communis*in bifurkasyon bölgesinde, *arteria carotis interna*nın genişlediği bölgedir. Bu bölgeden başlayan primer afferent lif, *N. Caroticus* (Hering veya Sinüs siniri) çok kısa bir mesafeyi ayrı olarak seyreder ve *glossopharyngeal* sinir (kranial sinir IX) le birleşerek merkeze iletilir. Arkus aortadaki baroreseptörlerden başlayan afferent impulslar *N. Aorticus* (Siyon siniri) ile vagus sinirine katılarak (kranial sinir X) merkeze iletilir. Siyon siniri, insan ve birçok hayvanda vagus içinde seyreder. Hering ve siyon sinirlerine depressör veya tampon sinirler de denir. Uyarıldıklarında refleks yoldan bradikardiye neden olurlar.[17]

Arterial baroreseptörlerin dışında atriumlar, ventriküller ve pulmoner damarlardaki mekanoreseptörler, kan hacmi değişikliklerinin meydana getirdiği basınç değişikliklerine duyarlıdır. Bu nedenle bu reseptörler hacim reseptörleri, düşük basınç reseptörleri veya kardiyopulmoner baroreseptörler olarak adlandırılırlar. Arterial ve kardiyopulmoner baroreseptörlerden kaynaklanan afferent liflerdeki deşarj frekanslarının değişmesi, kalp debisi ve sistemik vasküler direnci değiştiren otonom sinir sisteminin refleks cevaplarını başlatır. Bu afferent lifler merkezde dorsomedial medulladaki nukleus traktus solitariusda (NTS) son bulur. Bu bölgedeki nöronlar nörotransmiter olarak glutamat salarak, sempatik ve parasempatik sinirlerin aktivite düzeylerini etkilerler.[2,16]

Baroreseptör refleksin temel merkezi yolları: NTS'ye ulaşan aksiyon potansiyelinin artması, nükleus ambiguus nöronlarının uyarılmasına neden olurken, RVLM nöronlarının inhibisyonuna yol açar **(Şekil 1)**. Bu yanıt, NTS'deki ikinci tercihli nöronların (*second order neurons*) direkt olarak nukleus ambiguustaki kardiyak vagal motor nöronlara veya kaudal ventrolateral medulladaki (CVLM) aranöronlara projeksiyon yapmalarıyla sağlanır. Sonraki grup, RVLM'de sempatik premotor nöronlara projekte olan ve onları inhibe eden GABA erjik nöronlardır. RVLM'de sempatik premotor nöronlar tonik olarak aktiftir ve onların tonik aktivitesi, sempatik vazomotor tonusun ve istirahat arterial basıncın korunmasında kritik öneme sahiptir.[16-17] Ayrıca, istirahatte arterial baroreseptörlerden gelen uyarılar değiştiğinde, RVLM'deki sempatik premotor nöronların tonik aktivitesi değişerek, sempatik aktivitede refleks artışlara veya azalmalara neden olur. Barorefleks devresindeki nöronlardan bazıları, hipotalamustaki orta beyin *periaqueductal gray* (PAG), dorsomedial ve paraventriküler çekirdekler, amigdalanın merkezi nükleusu, medial prefrontal korteks ve insular korteks de dahil olmak üzere beynin daha üst seviyelerindeki çekirdeklerden gelen girdileri alırlar[18]. Bu girdilerin kesin fonksiyonları belirlenmemiş olsa da, muhtemelen farklı davranışlar esnasında baroreseptör refleksini sıfırlayan girdileri içerdikleri ileri sürülmektedir.[18]



Şekil 1: Kalbe ve kan damarlarına giden sempatik çıkışın ve kalbe giden vagal parasempatik çıkışın barorefleks kontrolüne hizmet eden aşağı beyin sapı içindeki önemli inhibitör ve eksitatör yolların şematik görünüşü.
CVLM, kaudal ventrolateral medulla; IML, imtermediolateral hücre sütünları; NA, nukleus ambiguus; NTS, nukleus traktus solitarius; RVLM, rostral ventrolateral medulla; X, vagus nerve.

Baroreseptörlerin uyarılmalarının refleks etkileri: Baroreseptör refleks arterial kan basıncını regule eden mekanizmadır. Kan basıncının normal düzeyde bulunmasında baroreseptörler çok az uyarılır.

Arterial kan basıncının azalması: Arterial kan basıncı düştüğünde, damar çeperlerinin gerilmesi, dolayısıyla baroreseptörlerin uyarılmasının azalması ve sonuçta baroreseptif afferent liflerin ateşlenme oranının azalması oluşur **(Şekil 2)**. Tampon sinirlerle merkeze giden impuls frekansında azalma,

parasempatik aktiviteyi azaltırken, sempatik vazomotor refleks artışına neden olur. Koronerler ve beyin arteriolleri hariç; arteriollerde vazokonstriksiyon oluşur ve periferik direnç artar. Damar direncini arttıran aktivite ve refleks ile birlikte sempatik kardiyak aktivitede artış, kardiyak vagal aktivitede azalma, kalp hızı ve kardiyak kontraktilitede artış ve böylece kalp debisinde artışa neden olur.[16] Refleks sonucu periferik direnç ve kardiyak debi birlikte artarak arterial basınç düzeltilir. Refleksin en önemli bileşeni toplam periferik dirençteki artıştır. Total periferik dirençteki değişim refleksi, istirahatte %80, egzersizde %100 arterial basıncın düzenlenmesinden sorumludur. Düşen kan basıncının normale döndürülmesinde adrenal medulladan salgılanan adrenalinin de etkisi vardır. Baroreseptörler kısa süreli regulasyonda etkilidir. 1-2 gün uyarıya maruz kaldıklarında adapte olurlar.[16]

Şekil 2: Kan basıncında bir azalma oluştuğunda, kan basıncının düzelmesi için gelişen refleks kompansatör mekanizmalar.

Ortalama arter basıncındaki düşme derecesi büyükse, venlerdeki sempatik aktivite artışı venöz düz kaslarda kasılmaya ve venöz kompliyansta azalmaya neden olarak söz konusu yanıtları daha da arttırır. Düşük venöz kompliyans kanın sağ atriuma dönerek sağ atrium basıncının ve sonuçta atım hacminin artmasına neden olur.[3]

Karotid arterlerinin karotid sinüslerinin üzerinden iki taraflı kapatılması işlemi, sinüslerdeki basıncı düşürmesi nedeni ile, kalp hızı ve kan basıncını yükseltir. Karotid sinüs sinirlerinin iki taraflı kesilmesi de aynı etkiyi gösterir.[5]

Arterial kan basıncının artması: Kan basıncı yükseldiği zaman damar çeperlerinin gerilmesi ve baroreseptörlerin uyarılması dolayısı ile baroreseptörlerin uyarılma frekansı artar. Tampon sinirlerle NTS'ye giden impuls frekansının artması, nükleus ambiguus nöronlarının uyarılmasına ve RVLM nöronlarının inhibe olmasına ve dolayısıyla sempatik vazomotor refleks yanıtın azalmasına neden olur. Bu durumda kalbe, arteriallere ve venöz damar düz kasına giden sempatik aktivite azalır. Arterioler vazodilatasyon ile periferik direnç azalırken, venodilatasyon ile venöz kompliyans ve kapasite arttırılarak sağ atriuma dönen venöz kan miktarı azaltılır. Kalpte vagal tonusun artışına bağlı, bradikardi ve atım hacminin azalması sonucu kalp debisi azalır. Bu refleks etkilerin sonucu artan arterial kan basıncı normal değerlerine düşürülür. NTS lezyonları (iki taraflı) ciddi hipertansiyona neden olur (öldürücü olabilir). Deneysel hipertansiyonun bu modellerine, nörojenik hipertansiyon adı verilir.[1,5,19]

Kan basıncının hormonal düzenlenmesi (Uzun süreli regulasyon)

Kan basıncı değişiminde baroreseptör refleksin kardiyovasküler sistemde oluşturduğu etkilere ilave olarak, ekstrasellüler sıvı hacminin regulasyonunu sağlacak kan basıncının hormonal kontrolünde etkili olan adrenalin, renin-anjiotensin-aldosteron, antidiüretik hormon (ADH) ve atrial natriüretik peptid (ANP) sistemi gibi bazı hormonların serbestleşmesi kan basıncı üzerinde önemli etkiler oluşturur.[20-21]

Adrenalin: Kalp faaliyetine en çok etkili adrenal medulla hormonu adrenalindir (epinefrin). Böbrek üstü bezi medullası sempatik preganglioner liflerle inerve olur. Sistemik arterial basınçtaki azalmaya bağlı olarak baroreseptör uyarılmasında meydana gelen azalma, böbreklere giden sempatik aktiviteyi de arttırır. Sempatik liflerle gelen impulslar buradaki kromofin hücrelerden adrenalin hormonu salgılanmasına neden olur. Salınan adrenalin beyin, koroner ve iskelet kası arteriollerinde dilatasyona neden olurken, diğer arteriollerde konstriksiyon yapar. Bu nedenle adrenalin periferik direnci fazla etkilemez. Adrenalin b_1 reseptörlerine etki ederek adenilatsiklaz-cAMP sistemini aktive eder. Sonuçta kalp frekansı artar ve pozitif inotropik etki ile atım volümü artar.[4]

Sistemik arterial basıncın azalması, sempatik aktivitedeki refleks değişiklikler dışında, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve ADH: Böbreklere giden artmış sempatik aktivite, renal β_2 reseptörlerinin aktivasyonu ile böbreklerden renin salgılanmasına neden olur. Reninin inaktif formu olan prorenin böbreklerin juksta glomerüler hücrelerinde (JG) sentez edilir ve depolanır. Bu hücreler glomerüllerin hemen proksimalindeki afferent arteriollerin duvarında bulunan farklılaşmış düz kas hücreleridir. Genel olarak plazma proteini olan a_2 globin yapısındaki renin substratı salgısını uyaranlar; 1. Böbrek kan akımının azalması, afferent arteriolde kan basıncının düşmesi. 2. Afferent arteriole sempatik sinirlerle giden impuls frekansının artması. 3. Makula densa hücrelerinden Na^+ ve cl^- reabsorbsiyonunun azalmasıdır. Renin öncül bir peptid olan *anjiotensinojen* üzerine etki ederek bunu *Angiyotensin I*'e çevirir (10.a.a. bir peptid). Orta dereceli vazokonstriktördür ve dolaşımda etkisi olmaz. Anjiotensin I, sistemik kanda *Angiotensin converting enzime* (ACE) etkisi ile *Angiotensin II*'ye (ANG II) dönüşür. ACE en fazla akciğer damarlarında bulunduğu için, dönüştürme kanın akciğerden geçişi sırasında oluşur.[22] ANG II'nin daha çok arterialler üzerinde güçlü bir vazokonstriktör etkisi vardır ve bu nedenle periferik direnci arttırır. Venakonstriktör etkisi ise daha azdır. Böbrek kan damarlarının vazokonstriksiyonuna neden olarak böbrek kan akımını azaltır. Peritübüller kapillerde kan akımının yavaşlaması basıncı düşürür ve böylece tübüllerden hızlı sıvı geri emilimine neden olur. Tübüller hücrelerin kendisine de etki ederek su ve tuzun tübüller geri emilimini arttırır. Sonuçta idrar atılımı normalin 1/5'ine düşer.[5,22] Ayrıca böbrek üstü korteksi; zona glomerulosadan steroid bir hormon olan *Aldosterone* salgılanmasını uyarır. Aldosteron böbreklerin distal tubulus ve kortikal toplayıcı kanallarına etki ederek Na^+ ve dolayısıyla suyun reabsorbsiyonunu arttırken, K^+ ve H^+ sekresyonunu arttırır. Bu sistemin aktivasyonu, periferik direnci ve kan hacmini arttırarak kan basıncını yükseltir.[3,19]

Kan hacmindeki azalmaya karşı düzenleyici yanıtları aktive eden sinyaller, öncelikle hipovolemi sonucu oluşan sinyallerin yanı sıra hipovolemiden kaynaklanan sekonder etkiler de dahil olmak üzere karmaşıktır.[20] Örneğin, dehidratasyondan kaynaklanan hipovolemi, azalmış atrial ve arterial basınçların (kan hacminin ve venöz geri dönüşün azalması nedeniyle) yanı sıra kan osmolaritesindeki artışa neden olur.

Kandaki artmış osmolarite ve ANG II seviyeleri, üçüncü ventrikülün ön duvarındaki sirkumventrikular organlarda bulunan [(özellikle *organum vaskülosum lamina terminalis* (OVLT) ve *subfornical organ* (SFO)]nöronlardaki reseptörlere etki eder. OVLT ve SFO'daki bu nöronlar, hipotalamusta supraoptik çekirdeğe (SON) ve paraventriküler çekirdeğe (PVN) doğrudan ve dolaylı (mediyan preoptik çekirdek yoluyla) bağlantılara sahiptir. Böylece bu nöronların aktivasyonu, sempatik aktiviteyi arttırırken, arka hipofizden *Antidiüretik hormon (ADH)* diğer adıyla *Arginin vazopressin (AVP)* salgısının artmasına ve ayrıca susama duyumunun artmasına neden olur.[23-25]

Antidiüretik hormon (ADH): ADH, hipotalamusta paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerin nöronlarında pre-hormon şeklinde sentezlendikten sonra, aksonik yolla (hipotalamik-nörohipofizeal traktus) nörohipofize (arka hipofiz) taşınır. Burada nörofizin II ile bağlanmış olarak depolanır. Kalbe açılan büyük venler ve atriumda bulunan düşük basınç gerim reseptörleri, venöz dönüş normal ise bir miktar uyarılır ve giden impulslar paraventriküler ve supraoptik çekirdekleri inhibe ederek, ADH salınmasını engeller. Plazma osmolalitesinin yükselmesi veya hipovolemi sonucu kan hacminin azalmasında, kalbe dönen venöz kan miktarı azalır. Buna bağlı olarak venlerde ve atriumlarda bulunan

gerim reseptörlerinin uyarılması azalır. Bu durumda ADH salgısı üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve hipofizin posterior lobundan salgılanır. ADH, arterial düz kasta V1 reseptörlerine etki ederek vazokonstriksiyon oluştururken, ayrıca böbrek tubulus ve toplayıcı kanallarda akuaporin-2 (AQP-2) proteini ile V2 reseptörleri aracılığı ile su reabsorbsiyonunu sağlar ve sonuçta idrarla su atılımı azalır. Ekstrasellüler sıvı hacmini arttırarak kan hacmini artırır. ADH (Vazopressin) hem periferik direnci hem de kan hacmini arttırarak kan basıncını düzenler.[3,5]

Kan hacminin yükselmesi ve atrial natriüretik peptid (ANP)'in serbestlemesi:

ANP atrial miyokardın gerilmesinde (venöz dönüş arttığında) salınan bir polipeptitdir. Yüksek Na^+ diyetinde, aşırı kan hacmi artışı, santral venöz basıncın arttığı durumlarda ANP salınımı artar. Dolaşım yoluyla böbreklerde toplayıcı kanallardan Na^+ reabsorbsiyonunu azaltarak, su atılımını artırır ve kan hacmini dengeler (natriürez). ANP; renin ve aldosteron salgısını ve angiotensin II nin vazokonstriktör etkisini inhibe ederken, ayrıca, hipofizden ADH salgısını inhibe eder. Damar düz kasını gevşeterek ve kan hacmini azaltarak kan basıncını düşürür.[26]

Böylece, bu üç etki (Renin-Anjiotensin-Aldosteron, ADH, ANP) vücuttan idrarla çıkarılan Na^+ ve su miktarını ayarlayarak, ekstrasellüler sıvı volümünün regulasyonunu sağlar ve sonuçta kan basıncının hormonal kontrolünde etkili olur. Bu hormonal etkilere bağlı olarak uzun süreli kan basıncının regulasyonu böbrekler tarafından sağlanmaktadır.

Kan basıncının hormonal kontrolünde etkili diğer maddeler: ANG II ve Na^+ dan başka, dolaşımdaki diğer maddeler (örn, relaksin, leptin ve sitokinler), OVLT ve/veya SFO nöronlarını da aktive edebilir. Bu sirkumventriküler organların, median preoptik çekirdekle beraber, dolaşımdaki maddelerin kardiyovasküler fonksiyonları etkileyebilecekleri kritik yerler olduğu ile ilgili kuvvetli deliller vardır. Örneğin, dolaşımdaki relaksin, vazopresin salınımını uyarmak için OVLT ve SFO'daki reseptörlere etki eder.[23-25] İkincisi, adipoz dokudan türetilen bir hormon olan leptinin infüzyonu renal sempatik sinir aktivitesinde bir artışa neden olurken, SFO'daki leptin reseptörlerinin bloke edilmesi bu etkiyi engeller.[27] Üçüncü olarak, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler kan basıncını, kalp hızını ve sempatik aktiviteyi arttırmak için beyine etki ederler ve bu etkiler SFO lezyonları tarafından bloke edilir.[27] Bununla birlikte, bu sonuçlar dolaşan leptin veya sitokinlerin, SFO vasıtasıyla etkilerinin sınırlandığı anlamına gelmemektedir. Örneğin, hipotalamik arkuat nükleustaki leptin reseptörlerinin bloke edilmesi, dolaşan leptinle uyarılan böbrek sempatik sinir aktivitesindeki artışı engellerken, Yu ve ark.[28] dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin, sirkumventrikular organların dışındaki hipotalamik bölgelerde bulunan perivasküler makrofajlarda prostaglandin üretimindeki artışlarla sempatik aktiviteyi arttırabildiğini göstermişlerdir.

Ancak uzun yıllardır süren bir çok çalışmanın sonuçları, toplu olarak lamina terminalis olarak adlandırılan OVLT, SFO ve median preoptik çekirdeğin kardiyovasküler sistemde özel bir role sahip olduğu sonucunu ortaya koymuştur.[25]

Merkezi komut: **Santral emir**

Kardiyovasküler mekanizmaların yukarıdaki örnekleri, periferik reseptörlerden gelen geribildirimlerle birlikte oluşan refleksleri içerir. Merkezi kardiyovasküler kontroldeki diğer genel mekanizma, merkezi komut veya ileri beslemeli (*feedforward*) kontroldür. Bu gibi kardiyovasküler cevaplar, genellikle daha uygun solunum ve davranış bileşenleri içeren daha karmaşık ve yüksek oranda eşgüdümlü yanıtların bileşenleridir.

Yukarıda tanımlanan refleksleri destekleyen temel merkez yollar alt beyinsapı içerisinde bulunur. Ancak bu merkez yollar yüksek beyin bölgelerinden gelen girdilerin inişiyle güçlü bir şekilde modüle edilebilir.[20]

Merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinden kaynaklanan uyarılar

Heyecan, endişe, korku ve savunma: Dış ortamda bir tehtide hızla ve uygun bir şekilde cevap verme yeteneği, dış ortamdan, koşullu veya koşulsuz çok çeşitli uyarılar tarafından tetiklenebilir. Uyarıya

ilişkin işaretler (örneğin; görme, ses veya dokunma), talamik geçiş çekirdekleri vasıtasıyla korteks, amigdala ve hipokampusa ulaşır. Amigdala ayrıca korteks ve hipokampüsten girdiler alır. Birbirine bağlı çekirdeklerden oluşan amigdala, koşulsuz ve şartlandırılmış uyarıcı uyaranlara kardiyovasküler ve solunum yolları tepkileri üretmekte kritik bir rol oynamaktadır.[29] Hipokampustan amigdalaya girdi, koşullu uyaranlara fizyolojik yanıtların ekspresyonu için şart olmasına karşın, koşulsuz uyaranlar için şart değildir. Talamusa yansıyan koşulsuz çarpıcı uyaranlardan kaynaklanan girdiler, daha sonra doğrudan veya dolaylı olarak amigdalaya korteks vasıtasıyla yansıtılır. Talamustan gelen doğrudan girdinin, basit dış uyaranlara hızlı tepkiler (örneğin; ani yüksek ses) yarattığı düşünülürken, daha karmaşık uyaranlar kortikal işlem gerektirir.[29]

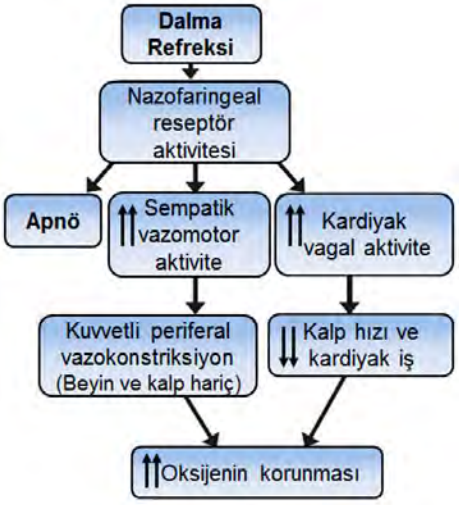
Heyecan, endişe ve korku gibi ruhsal faktörlerin etkisiyle kalp faaliyeti değişir ve taşikardi meydana gelir. Ani emosyonal şokta bradikardi olabilir. Serebral korteksten ve özellikle limbik korteksten çıkıp hipotalamusta durak yaptıktan sonra vazomotor alana ulaşan inici traktuslar vardır. Bu lifler stress, cinsel uyarı ve öfke gibi duygularla meydana gelen taşikardiden ve kan basıncı artışından sorumludur. Hipotalamus ve vazomotor alan arasındaki bağlantılar karşılıklı olup beyinsapından gelen afferent döngüyü tamamlar. Hipotalamusun parasempatik fonksiyonlarla ilgili ön ve orta çekirdeklerinin uyarılmasında kalp yavaşlar, arka çekirdeklerinin uyarılmasında sempatik etki uyanacağından, taşikardi meydana gelir.[17]

Böylece, uyarılma veya savunma davranışı sırasında sempatik çıkışa neden olan sempatik ön motor nöronlar, yukarıda tarif edildiği gibi baroreseptör, kemoreseptör ve diğer homeostatik kardiyovasküler reflekslere aracılık eden RVLM içindeki sempatik ön motor nöronlardan farklı görünmektedir.[17]

Ağrı: RVLM'de kavuşum yapan retiküler formasyondaki afferent uyarılar, sempatik aktivitedeki artış yoluyla kalp debisinde, sistemik vasküler dirençte ve ortalama arterial kan basıncında artışa neden olur. Uzamış ve derin ağrı, sempatik aktivitenin azalmasına ve parasempatik aktivitenin artmasına neden olarak kalp debisinde, sistemik vasküler dirençte ve kan basıncında azalmaya neden olur. Bu hipotansif yanıt kardiyovasküler şoka katkı yapar ve bayılmaya neden olabilir.[1,5]

Posterior ve inferior miyokartdaki iskemi, parasempatik tonusun artışıyla refleks bradikardi ve sistemik arter ve venlerden sempatik aktivitenin çekilmesiyle hipotansiyona neden olur. Egzersiz yapan kasların afferent sinirlerindeki aktivite RVLM'ye giden yollar aracılığı ile muhtemelen benzer bir basınç etkisi yapar. Somatik afferentlerin uyarılmasına verilen basınç cevabına somatosempatik refleks denir.[2]

Dalış refleksi (Nazofaringeal refleks): Kemoreseptör refleksin yanı sıra, tüm hava soluyan omurgalılar, mevcut O_2'yi muhafaza eden bir dalış refleksine (nazofaringeal refleks) sahiptir. Bu refleks, dalış hayvanlarında özellikle güçlüdür **(Şekil 3)**.

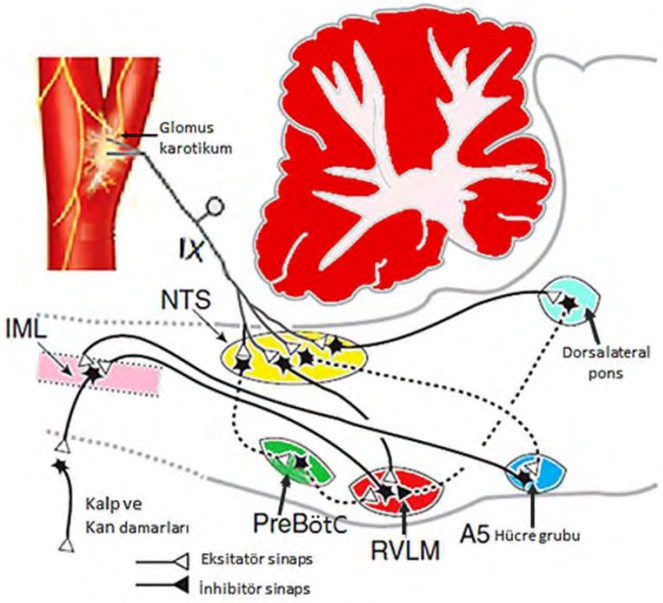


Şekil 3: Dalma refleksi (Nazofaringeal refleks).

Dalış refleksi, refleks apneye, yoğun yaygın periferik vazokonstriksiyona (beyin ve kalpte hariç) ve derin bir bradikardiye yol açan nazofaringeal reseptörlerin aktivasyonu ile tetiklenir. Kardiyovasküler refleks etkileri mevcut O_2'yi muhafaza eder. Böylece mevcut olan O_2, iki kritik O_2 borcunu sürdüremeyen bölgeler olan beyne ve kalbe gider. Aynı model refleks, sigara dumanı gibi zararlı bir maddeyle nazofaringeal reseptörlerin uyarılmasında başlatılır ve solunum ve kardiyovasküler etkiler oluşturur.[30]

Vücut sıcaklığı: Ortam sıcaklığı ciltteki reseptörler tarafından hissedilirken, vücut sıcaklığı hipotalamik preoptik bölgede, omurilikte ve karında bulunan reseptörler tarafından algılanır.[24,31] Vücut sıcaklığını korumakla ilgili merkezi mekanizmalar otonomik (kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan) ve somatomotor bileşenler içerir. Ciltteki soğuk reseptörleri tarafından ortam sıcaklığındaki bir düşüş tespit edildiğinde, deri kan damarları ve cilt piloerektör kasını inerve eden sempatik sinirlerin aktivitesinde refleks artışlar meydana gelir. Cilt vazokonstriksiyonu ve cilt yalıtımı artışına neden olur ve her iki etkiyle ısı kaybı azaltılır ve böylece ısı korunur. Ayrıca sempatik sinirler tarafından innerve edilen kahverengi yağ dokusunun (BAT) sempatik aktivitesindeki bir artış, BAT metabolik aktivitesini ve dolayısıyla ısıyı arttırır.[24]

Kemoreseptörler ve kemoreseptör refleks: Glomus karotikum ve glomus aortikum, sinüs karotikusa ve aort yayına yerleşmiştir. Periferik kemoreseptörler olarak adlandırılırlar ve uyarıldıklarında impulsları baroreseptörlerle aynı sinirlerle NTS'ye iletilir **(Şekil 4)**. Periferik kemoreseptörler kandaki O_2, CO_2 ve pH değişikliklerini algılarlar. Solunumun kontrolü konusunda detaylı olarak anlatılacağı gibi karotid ve aortik kemoreseptörler esas olarak solunumun düzenlenmesiyle ilgilidir. Aynı zamanda bu impulslar kardiyak merkezleride uyararak nörojenik refleksler aracılığı ile kalp ve vasküler sistemi de etkilerler. Santral ve periferik kemoreseptörlerin uyarılması aracılığı ile NTS ve RVLM nörolarının ateşlemelerinin artması, arter basıncını arttıran güçlü bir periferal vazokonstriksiyona neden olur.[15,17]



Şekil 4: Kalbe ve kan damarlarına giden sempatik çıkışın kemorefleks kontrolüne hizmet eden aşağı beyin sapı içindeki önemli yolların şematik görünüşü. Düz çizgi belirlenen direkt bağlantıları, kesikli çizgi direkt veya idirekt bağlantılar olabilir.
IML, imtermediolateral hücre sütünları; NTS, nukleus traktus solitarius; RVLM, Rostral ventrolateral medulla; Pre BötC, pre-Bötzinger kompleks.

Kemoreseptör refleks, aşırı hipotansiyona karşı oluşan kardiyovasküler cevapta da önemlidir. Kan basıncı düştüğünde, karotid ve aortik cisimlerdeki kan akımı azalır ve kemoreseptör ateşlemesi muhtemelen PCO_2, pH ve PO_2'nin değişikliklerinden dolayı artar. Fakat kemoreseptör refleks ortalama arter basıncı 80 mmHg'ya düşene kadar cevap oluşturmaz. Böylece bu refleks ortalama arter basıncının anlık olarak düzenlenmesine katılmaz.[15]

Nefes almada, akciğerin hava ile dolması (inspirasyon), vazodilatasyona ve kan basıncında azalmaya neden olur. Bu yanıt sempatik deşarjları inhibe eden akciğerlerden gelen vagal afferentler aracılığı ile gerçekleşir. Solunum hareketleri bilinçli olarak durdurulursa vazokonstriksiyon daha güçlü olur ve belirgin bradikardi ve kalp debisinde azalma görülür. Hipokside kemoreseptörler uyarılır ve bradikardi oluşur ama hipoksi aynı zamanda adrenal medulladan adrenalin salınmasına neden olduğu için, refleks etki taşikardi şeklinde görülür.[3]

Atrial gerim reseptörleri: Atriumlarda lokalize olan gerim reseptörleri iki tiptir. Tip A adı verilenler, atrium sistolünde uyarılır. Tip B denilen reseptörler diyastol sonu atriumların en çok dolduğu sırada uyarılırlar. Bunların deşarj frekansı kalbe venöz dönüş arttığında artar. Bu reseptörler atrium duvarının gerilmesinde uyarılarak refleks taşikardiye neden olurlar. Vagal tonusun yüksek ve dolayısıyla kalp frekansının düşük olduğu koşullarda kalbe dönen venöz kan miktarı arttırılırsa refleks taşikardi oluşur. Bu refleks ilk olarak 1915 yılında Bainbridge tarafından gösterildiği için *Bainbridge* Refleksi olarak adlandırılır. Bainbridge refleksinin afferent ve efferent kolunu vagal lifler oluşturur.[5]

Atriumlardan başka, kalbe açılan büyük venlerde de gerim reseptörleri bulunmaktadır. Kalbe venöz dönüş artarsa bu reseptörler uyarılır. İmpulslar vagusla iletilir ve hipofiz bezinden ADH salgısı inhibe olur. *Gauer-Henry* refleksi olarak adlandırılan bu refleks kalp faaliyeti ile değil, kan basıncı regulasyonu ile ilgilidir ve önemlidir.[23]

Sol ventriküler reseptörler: Deney hayvanlarında sol ventrikülün gerilmesi refleks yoldan hipotansiyon ve bradikardiye neden olur. Bu reflekse *Bezold Jarisch* refleksi veya "Koroner kemorefleks" denir[1]. Ayrıca bu reseptörleri uyaran veratridinin sol ventrikülü besleyen koroner artere verilmesi kardiyopulmoner bölgedeki vagal C liflerini uyararak yine hipotansiyon ve bradikardi oluşturur. Vagotomiden sonra bu etki görülmez.[32] Miyokard infaktüsünde, infakt bölgesinde açığa çıkan maddelerin bu reseptörleri uyardığı ve oluşan hipotansiyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Vazovagal-senkop: Hareketsiz ayakta duran bir kişide kan, karın ve bacak venlerinde toplanır ve ventriküllerin doluşu azalır. Ardından kalp debisi ve arterial kan basıncı baroreseptör refleks ile sempatik nöral aktivite artışına yol açar.Ventrikül kontraksiyonu artar ve ventrikül reseptörleri uyarılır. Vagus ile oluşan bradikardi ve sempatik etkinleşme sonucu gelişen genel arterioler vazodilatasyon kombinasyonu olan "vazovagal reflex" oluşur.[3]

Pulmoner reseptörler (Pulmoner kemorefleks): Pulmoner damar yatağının gerilmesi bradikardi ve hipotansiyondan olşan "Pulmoner kemorefleks"e neden olur. Veratridinin pulmoner artere verilmesi yine aynı refleksi oluşturur. Bu refleks vagotomi sonrası gözülmez.[32]

Akciğer gerim reseptörleri: İnspirasyonda gerim reseptörlerinin uyarılması ile başlayan impulslar vagus içinde seyreden liflerle merkeze gider ve kardio inhibitör merkez aktivitesini inhibe eder. Bunun sonunda inspirasyonda kalp frekansı artar, ekspirasyonda ise azalır ve sinus aritmisi oluşur.[3]

Kan akımının dokular tarafından lokal ve humoral kontrolü

Dolaşımın en temel kurallarından biri her dokunun kendi kan akımını metabolik gereksinimlerine göre yine kendisinin belirlemesidir. Sistemik düzenleyici mekanizmalar lokal mekanizmalarla işbirliği yaparak bütün vücutta damar yanıtlarını ayarlar. Bu dokuların kan akımının ayarlanmasından sorumlu lokal mekanizmalar, otoregulasyon mekanizmaları adını almaktadır.[1-2,5]

Otoregulasyon mekanizmaları

Miyojenik etki: Kan basıncındaki değişikliklere rağmen kan akımının sabit tutulması bu etki ile sağlanır. En belirgin olduğu organlar böbrek, mesenter, iskelet kası, beyin, karaciğer ve kalp kasıdır. Arterial basıncın 70 mm Hg ile 175 mm Hg değerleri arasında olması halinde akut değişikliklerde, kas kan akımının ancak + %10 kadar değiştiği, yaklaşık olarak normal değerini koruduğu gösterilmiştir. Kan basıncı %50 artsa bile, kan akımı sadece %30'luk bir artış gösterir. Bu etkiye "miyojenik etki" denir. Damar düz kası gerildiği zaman, düz kaslar gerime kasılma ile cevap verdiklerinden, gerilen damarda vazokonstriksiyon meydana gelerek yarıçapı küçülür (Laplace Yasası). Bu durumda kan akımına karşı

direnç artar ve böylece kan basıncı yükselmiş olsa bile kan akımı normal düzeyde tutulur. Kan basıncı normalin altına düştüğünde ise damar çeperi daha az gerildiğinden damar duvarındaki düz kasların kasılması azalarak vazodilatasyon oluşur. Akıma karşı direnç azaldığından kan basıncı düşse bile kan akımı normal değerini korur.[3,42]

Miyojenik otoregulasyon mekanizması yalnızca kan akımı regulasyonu bakımından değil, aynı zamanda kapiller basıncın kontrolü bakımından önemlidir. Kan basıncı yükseldiği zaman arteriollerin kontraksiyonu, direnci arttırmak sureti ile kapiller basıncın yükselmesini önler. Ancak miyojenik otoregulasyon mekanizması bütün vücuttaki damar yataklarında belirgin değildir. Bu durum fizyolojik bakımdan önemlidir. Eğer miyojenik otoregulasyon vücuttaki tüm damarlarda meydana gelseydi, kan basıncı yükseldiği zaman bütün arterioller daralacak ve dolaşım sisteminde toplam periferik direnç aşırı şekilde artacaktı. Bu durumda dokuda da arterial basınç artacaktı.[21]

Metabolik etki: Aktif dokuda meydana gelen metabolizma ürünlerinin lokal vazodilatatör etkisi sonucu, aktivitesi artmış olan dokuda, kan akımının yükseltilmesi metabolik etki olarak tanımlanır. Metabolizma artışı sonucu dokuların O_2 parsiyel basıncı azalır. O_2 basıncının azalması damarlarda vazodilatatör etki oluşturur.[3] Böylece aktivitesi artmış olan dokuda kan akımı yükselir. Ayrıca metabolizma sonucu açığa çıkan CO_2, laktik asit, hidrojen iyonları lokal olarak vazodilatatör etki oluştururlar. CO_2'nin artması veya H^+ iyon konsantrasyonunun artması serebral vazodilatasyona neden olur. Buna bağlı olarak serebral kan akımı yükselir. Serebral kan akımı artışı ile CO_2'nin fazlası beyin dokusundan uzaklaştırılır. Böylece H^+ iyonu konsantrasyonu normale döner. Ayrıca iskelet kasının aktivitesi sırasında interstisyel K^+ iyon konsantrasyonunun arttığı ve oluşan vazodilatasyondan K^+ iyonlarının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bundan başka, metabolizma sonucu oluşan adenozin fosfat bileşikleri kalp kasında vazodilatatör etki yaparak koroner kan akımını arttırır. Metabolizma sonucu açığa çıkan ısı sonucu, aktif dokularda ısının yükselmesi de damarların genişlemesine ve kan akımının artmasına neden olur.[5,42]

Damar tonusuna etkili diğer lokal faktörler

Bu maddelere vazoaktif maddeler denir. Bazı maddeler serbestlendikleri bölgeden dolaşıma katılarak sistemik etki oluştururken, diğer bazı maddeler serbestlendikleri bölgede etkili olarak lokal etki oluştururlar. Ayrıca ısı değişiklikleri de damar tonusunu etkiler.

Lokal vazokonstriktörler: Arter ve arteriollerde bir haraplanma olursa, haraplanan bölgede kuvvetli bir vazokonstriksiyon meydana gelir. Bu yanıttan trombositlerden açığa çıkan serotonin sorumludur. Ayrıca endotel hücreler büyük ve önemli bir organı oluşturur. Bu organ büyüme faktörleri ve vazoaktif maddeler salgılar. Bu maddeler prostoglandinler, tromboksanlar, nitrik oksit ve endotelindir. Endotelin güçlü bir vazokonstriktördür. Endotelin serbestlenmesinin doğal uyaranı dokularda meydana gelen ezilme, hasar veya hasar yapıcı maddelerin enjeksiyonudur. Kan damarlarında ciddi bir hasar sonucu lokal serbestleyen endotelin vazokonstriksiyona neden olarak 5 mm'ye kadar olan arterlerde yırtılma veya ezilme sonucu meydana gelen aşırı kanamayı engelleyebilir.[1, 42]

Lokal vazodilatatörler: Histamin damar düz kasını gevşeterek vazodilatasyon yapar. O_2 azlığı, CO_2 ve H^+ iyon konsantrasyonunun artması, laktik asit, interstisyel K^+ artması gibi faktörler vazodilatatördür. Isı artışı vazodilatasyona neden olur. Sıcakta deri damarlarının genişlemesi vücuttan ısı kaybını arttırarak, vücut ısısının ayarlanmasında önemli rol oynar. Adenozin, ANP, histamin (H_2 ile) kalp kasında endotelden bağımsız gevşeme meydana getirir ve koroner kan akımını arttırır. Endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) damar endotelinden salınan endotel kaynaklı gevşetici faktördür.[1,42]

Barorefleks yetersizliği

Çok değişken arterial kan basıncı ve akut hipertansif krizler görülür. Egzersiz sırasında istemli santral motor "drive" bulbusa inen bir girdi sağlayarak kardiyovasküler kontrol mekanizmalarıyla etkileşir, bu akut bir "resetting"e neden olarak egzersiz sırasında barorrefleks sisteminin aynı kalmasını sağlar.[33] Hipertansiyon ise kronik bir barorefleks "resetting"e neden olur. Bu iki mekanizma ile gerçekleşir. Damar sertleşmesi ile mekanoreseptör baroreseptörlere doğudan hasar nedeniyle geribildirim

yapabilme yetenekleri azalır. Merkezi reorganizasyon ise $GABA_B$ reseptör fonksiyonundaki değişikliklerle nucleus tractus solitariusda barorefleks işlevinde değişikliğe neden olur.[34] Karotid baoreseptörlerinde, barorefleks afferentlerinde veya santral lezyonlar nedeniyle barorefleks yetersizliği geliştiğinde arterial basınçta belirgin değişiklikler ve akut hipertansif krizler ortaya çıkar.

Refleks senkop

Reflek senkop vazovagal, sinoatrial, karotid sinus ya da mekanik kaynaklı olabilir. Barorefleks kardiyak vagal tonusu kontrol etmekte çok güçlüdür. Eğer uygun olmayan şekilde barorefleks aktive edilirse kalp güçlü bir şekilde inhibisyona uğrar, kalp hızının çok azalması, asistoli gelişebilir. Yaşlılıkta açıklanamayan senkopların bir kısmından karotid sinüs hipersensitivitesi sorumlu olabilir.[33] Glossofaringeal nevraljiler ve karotid sinüs hipersensitivitesinde senkop bradikardi veya asistoliye neden olan refleks vagal kardiyoinhibisyon sonucunda veya vazodepresör yanıta yol açan ani sempatoinhibisyonla veya her iki mekanizmanın birlikte etkisi ile gelişebilir.[43] Pozitif karotis sinus masaj yanıtı senkop öyküsü olmayan Alzheimer hastalığı olanların %30'unda görülebilir ve bu nedenle senkop riskinde artışın öngörücüsü değildir.[43] Stellat ganglionlar, NTS ve dorsal vagal nukleusta α-sinuklein birikimi karotis sinus hipersensitivitesine bağlı kardiyoinhibitör senkopu olan bir hastanın otopsisinde bulunmuştur.[43] Bu bulgunun Lewy cisimcikli demansta görülen senkopu açklamadaki önemi belirsizdir. Senkop glossofaringeal nevralji, yer kaplayıcı bir lezyonun primer veya sekonder etkisi, karsinomatöz menenjit, Chiari tip I malformasyonu gibi hastalıkların klasik bir bulgusudur.[43]

Nörojenik ortotstatik hipotansiyon

Düzgün barorefleks kontrol eksikliğinde sempatik aktivasyonla periferik kasların ve mezenterin damarlarında vazokonstriksiyonu, çok fazla kan basıncı düşüşü ayağa kalkınca olan düşüklüğün çok artmasına ve senkopa yol açabilir. Ortostatik hipotansiyon (OH) 3 dakika süresince ayakta durduktan sonra ölçülen sistolik kan basıncında 20 mmHg'dan, diyastolik kan basıncında 10 mmHg'dan fazla düşüş olması şeklinde tanımlanır. Primer otonom yetersizlik nedeniyle otorstatik hipotansiyon, glial bir sinukleinopati olan multisystem atrofi-otonom alt tip (Shy-Drager sendromu), ve pür otonom yetersizlik, Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans gibi nöronal sinükleinopatilerde olan otonom yetersizlik klinik tablolarında görülebildiği gibi, periferik ince lif nöropatisi olan diyabet veya amiloidoz gibi hastalıklara, herediter duysal otonom nöropati (HSAN) tip III (familial disotonomi) inflamatuar immune aracılı nöropatilerde ve inflamatuar nöropatilerin seyrinde sekonder olarak da ortaya çıkabilir.[33] Nörojenik OH bulbus veya spinal kordda RVLM'den intermediyolateral hücre kolonuna inen sempatoeksitatuar yolağı kesen fokal lezyonların da önemli bir klinik manifestasyonu olarak karşımıza çıkabilir.[43] Nadiren B12 vitamin eksikliği, nörotoksin maruziyeti, infeksiyöz nöropatiler (HIV), porfiri gibi hastalıkların seyrinde de ortostatik hipotansiyon klinik tabloya eşlik edebilir. Ortostatik hipotansiyon yaşla insidansı artan bir durumdur. Yaşlanma ile barorefleks yanıtlılığı ve kardiyak kompliyans azalır, vestibulosempatetik refleks attenue olur. Ortostatik hipotansiyon olanlarda yatar pozisyonda hipertansiyon olabileceği unutulmamalıdır. Bu durum, ortotstatik hipotansiyonun mineralokortikoidlerle, veya alfa agonistlerle tedavisine bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, antihipertansif tedavi nedeniyle ortaya çıkan ortostatik hipotansiyon tablolarında veya barorefleks disfonksiyonu nedeniyle de olabilir. Barorefleks disfonksiyonundaki yatar pozisyondaki hipertansiyon santral otonomik dejenerasyon varlığında rezidüel sempatik ileti nedeniyle ortaya çıkar.[33] Derin nefes alma, veya Valsalva manevrasının yol açtığı parasempatik etki kalp hızı değişkenliği ölçümüyle, termoregulatuar ter yanıtı, kantitatif sudomotor akson yanıtıyla da sempatik etkiler ölçülebilir. Ayrıca Valsalva manevrasına kan basıncı yanıtı, "tilt table" testi, kan basıncının kalp atımından atımına değişkenliğinin ölçülmesi testleri otonom yetersizliğe bağlı ortostatik hipotansiyonu nöral aracılı senkoptan ayırmak için kullanılır.[33] Ortostatik hipotansiyon tedavisinde hasta eğitimi, dehidratasyon veya ilaç gibi kötüleştirici faktörlerin düzeltilmesi, postural manevralar ve çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılır.[43] Periferik selektif α1 adrenoreseptör agonisti midodrin, α, β_1, β_2 reseptör uyarıcı efedrin, psödoefedrin, santral nörodejeneratif süreçlerdeki hipotalamik vasopressin eksikliğini yerine koymak, nokturnal diürezi azaltmak ve volüm artışını desteklemek için vasopressin anoloğu desmopressin kullanılabilir. Benzer mekanizmalar üze-

rinden etkili eritropoetin, sempatik ganglionik nörotransmisyonu arttırmak için de asetikolinesteraz inhbitörü pridostigmin de tedavide kullanılmaktadır.[33]

Takutsubo sendromu (TTS)

Bu sendromda vasküler dağılıma uymayan tipte sol ventrikül disfonksiyonu, akut ve genellikle geri dönüşümlü bir kalp yetersizliğine neden olur. Sempatik sinir sonlanmalarının olduğu miyokard bölgelerinde norepinefrinin rol oynadığı kardiyotoksisite sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Sempatik sinir sonlanmalarının olduğu bölgelerde hiperkontrakte transvers miyokard bantları görülmesi ile karakterizedir. Kardiyomiyositlerde kalsiyum birikir ve kontraksiyon yapamaz hale gelir. Patofizyolojide yerel veya genel koroner arterlerde vazospazmın, mikrodolaşım bozukluğunun, katekolamin toksisitesinin, bir çeşit "miyokardit"in, B2 adrenerjik reseptörlerin kardiyostimülan iken kardiyodepresör işleve değişmesinin ve miyokard sistolik geriminin artmasına bağlı olarak bazı miyokard bölgelerinde görülen bölgesel kasılma bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir.[35] Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda otonom nöral stimülasyon fırtınası sonrasında, miyokard ve kanda katekolamin salınımında artış sonucunda sol ventrikül çıkışında basınç gradienti oluşarak, apikal ve orta-ventriküler miyokard bölgelerinin önce gerilip hipokinetik, sonra akinetik ve hasarlayıcı mekanik etki nedeniyle sonunda diskinetik hale gelmesi patogenezde ileri sürülmüştür[36] (Madias 2013). Sol ventrikül miyokardının hiperkinetik ve hipokinetik/akinetik bölgelerinin biribiriyle etkileşimi sonucunda mikrodolaşımda hasar, miyokard ödemi, kardiyomiyositlerde glukoz yetersizliği, otonom denervasyon, orta düzeyde biyoişaretleyicilerin salınımı ve EKG'de ST segment elevasyonu gibi klinik sonuçların ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Takotsubo sendromunun beynin yapısal değişiklikleri nedeniyle ortaya çıkabildiği hipotezi ile OSS'yi kontrol eden, emosyon düzenlenmesi ve otonom-limbik entegrasyonda rol oynayan beyin bölgelerinin yapısal ve bağlantısal farklılıklarını MRG ile araştıran bir çalışma yapılmıştır.[37] Difüzyon tensör görüntüleme ile yapılan bir nöral ağ analizi çalışmasında, TTS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında her iki insula ve singulat girus kortikal kalınlığında azalma, yapısal beyin bağlantı analizinde limbik sistem içinde ve otonom sinir sistemine (OSS) özgün bağlantılarda azalma saptanmıştır. Otonom sinir sistemi bağlantılarında sol amigdala, her iki hipokampus, sol parahipokampal girus, sol superior temporal pol ve sağ putamen içeren bir alt nöral ağda bağlantıların azaldığı gösterilmiştir.[37] Yazarlar bu sonuçların emosyonel bişlişsel işlevler ve OSS kontrolünde güçlü etkileri olan insula, amigdala, singulat korteks ve hipokampusta TTS hastalarında yapısal anatomik farkları gösterdiğini fakat kesitsel çalışma dizaynı olması nedeniyle bu anatomik değişikliklerin kardiyak disfonksiyonun nedeninden ziyade sonucu da olabileceğinin dışlanamayacağını da belirtmişlerdir. Ayrıca bu anatomik değişikliklerin neden sonuç ilişkisini çözebilmek ve bu beyin yapılarının TTS'deki patofizyolojik rolünü anlayabilmek için TTS hastalarında uzamsal çalışmalar yapılmasının gereğini vurgulamışlardır.[37]

Takutsubo sendromu subaraknoid kanama ve status epileptikustan sonra ölümde postmortem gösterilmiştir. Genellikle postmenopozal kadınlarda (%90) görülse de genç kadın ve erkekelerde de görülebilir, geridönüşümlü olması diğer akut kalp yetersizliği sendromlarından ayırt ettirici bir özellik olarak kabul edilebilir.[38] Östrojenin merkezi sinir sisteminde stresin tetiklediği hipotalamsempato-adrenal hedef organlara çıktıyı azaltır. Postmenopozal kadınlarda bu etkinin azalması nedeniyle primer Takutsubo sendromunun daha çok görüldüğü düşünülmektedir.[39]

Tetikleyici bir faktörle (sıklıkla emosyonel) akut kardiyak yakınmalarla başvuran primer takutsubo sendromu görülebilse de daha önemli oranda, anestezi, medikal, cerrahi, obstetrik, veya psikiyatrik nedenlerle hastanede bulunan kişilerde sekonder takutsubo sendromu ortaya çıkar. Japonya'da büyük depremlerden sonra hastanelere primer takutsubo sendromu ile artan sayıda başvuru olduğu dikkati çekmiştir.[39] Nörolojik ve nöroşirurjikal tetikleyiciler subaraknoid kanama, akut kafa ve omurilik travması, epileptik nöbetler, iskemik inme, posterior reversibl ensefalopati sendromu, limbik ensefalit, akut nöromüsküler krizleri (Guillain-Barre sendromu, miyasthenia gravis) içerir. Bildirilen takutusbo sendromu kohortlarının %30-35'inde tetikleyici stres faktörü bulunmadığı unutulmamalıdır. Tipik klinik prezentasyonu kardiyak orjinli akut göğüs ağrısı (angina), nefes darlığı, çarpıntı, daha ağır olgular-

da ventriküler taşiaritimi nedeniyle presenkop veya senkop, ağır sol ventriküler akım obstrüksiyonu veya kardiyojenik şok olabilir. Akut fazda %12-45 hastada sistolik kalp yetersizliği gelişir[38,40], refrakter kardiyojenik şok veya ventriküler fibirilasyon nedeniyle, %2-5 hastane içi ölüm bildirilmiştir. Hafif ve orta ağırlıkta olgular medikal tedavi ve takip edilebilirken, kardiyojenik şokla komplike olmuş olgularda, yoğun bakım, mekanik solunum desteği, geçici sol ventrikül destek araçları, ekstrakorporal membran oksijenasyon tedavileri gerekebilir. Dopamin, dobutamin, epinefrin, norepinefrin gibi pozitif inotrop ajanlar katekolamin reseptörleri ve devamındaki yolakları etkileyerek kliniği kötüleştirebileceklerinden kullanılmazlar, destek cihazları yok ise pozitif inotrop olarak katekolamin-kurtarıcı düşük doz levosimendan infüzyonu yapılabilir. Takutsubo sendromlu hastalarda 123I-MIBG miyokardiyal sintigrafi görüntülemesiyle kardiyak sempatik aktivitenin takibi oldukça faydalıdır. Avrupa Kalp Yeterizliği Birliği Takotsubo Sendromu Çalışma Grubu sendromun kesin tanısı için takipte bu yöntemle ventriküler sistolik fonksiyonun düzeldiğinin gösterilmesinin gerekli olduğunu belirtilmiştir.[38] Kritik bir hastalığa bağlı gelişen sekonder takotsubo sendromu kötü prognoz ve mortaliteye daha çok neden olmaktadır[39]. Beyin-kalp etkileşiminde OSS'nin rolü dolaylı olarak kalp hızı ve kan basıncı, katekolamin kan düzeyi, kronotropik yanıt, kalp hız değişkenliği, barorefleks duyarlılığı, Valsalva manevrası gibi eşlik eden işaretleyicilerle sporadik ölçümlerle değerlendirildiğinde OSS'nin sempatik yanıtında artış veya parasempatik yanıtında azalmayı yansıtmaktan ileriye gidememektedir. Bu "kaba yöntemlerle" hastalığın en ağır olduğu dönemde, akut dekompanse fazında monitorizasyon yapılamamaktadır. Angina, AF, ventriküler aritmiler ve TTS gibi hastalıkların kritik, akut ve kronik dönemlerinde OSS aktivitesinin monitorizasyonunda deri sinir aktivitesinin stellat ganglionlardan çıkan OSS sempatik aktivite girdisinin elektrofizyolojik analiz sistemleriyle takibi patofizyolojiyi aydınlatmada ve tedavide yol gösterici olabilir.[41]

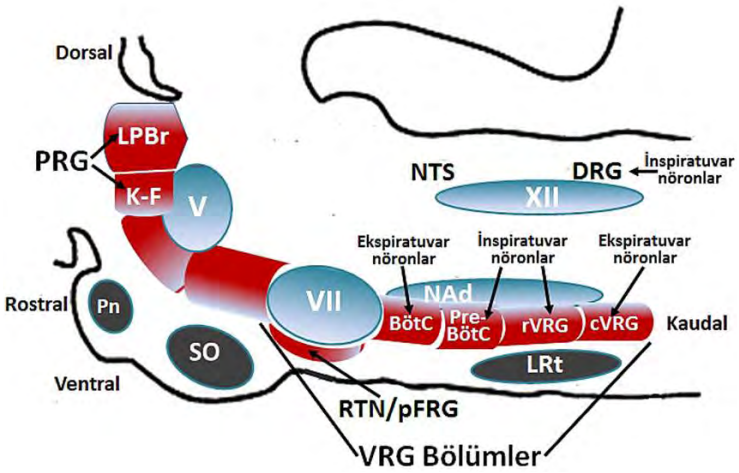
Solunumun düzenlenme mekanizmaları

Memelilerde solunum, akciğerlerin ventilasyonunu sağlamak için, spinal motor nöronlarla inerve edilen solunum kaslarının periyodik kasılmalarına bağlıdır. Solunum, otonomik ve refleks bir olaydır, ancak istemli de olabilir. Konuşma ve şarkı söyleme gibi istemli kontrol ve öksürme, aksırma gibi istemsiz ritmik aktivitelerle birarada gelişir. Bu ritmik deşarjlar, ventilatuvar reflekslerle ve arterial oksijen parsiyel basıncı (PaO_2), arterial karbondioksit parsiyel basıncı ($PaCO_2$) ve hidrojen iyonu (H^+) konsantrasyonundaki değişmeler ile modüle edilir. İstem durumunda belli bir noktaya kadar solunum otonomisi kontrol altına alınabilir. İnspirasyon ve ekspirasyonun yapılabilmesi için solunum merkezlerinin aktivitesi gerekir.[44-45]

Beyinsapı solunum merkezleri:

Ritmik solunum beyinsapından kaynaklanır. Bu bölgede üç alan yer alır. Ponsta yer alan pnömotaksik merkez veya pontin solunum grubu (PRG) ve medullada yer alan dorsal solunum grubu (DRG) ve ventral solunum grubu (VRG) nöronlardır[45-46] **(Şekil 5)**.

Pons: Ponsun dorso-lateralinde yer alan pnömotaksik merkez, PRG nöronlar olarak da adlandırılır. Bu nöronal grupta, ekspiratuvar aktivite gösteren nukleus parabrakialis medialis (NPBM), inspiratuvar aktivite gösteren nukleus parabrakialis lateralis (NPBL) ve lateral olarak lokalize olan Kolliker-fuse (K-F) nükleusları bulunmaktadır. Bu nöron grupları solunum aktivitesi paterninin şekli ve refleks regulasyonu ile ilgilidirler. İnspirasyon-ekspirasyon faz değişimini regule ederler. K-F nükleusları aynı zamanda yukarı havayollarını kontrol eden laringeal motor nöronları içerir ve frenik motor nöronları aktif kontrol eden spinal çıktıları olan nöronları içerir.[46-48]



Şekil 5: Beyin sapında rostral ponstan kaudal medullaya kadar organize olan inspiratuvar, ekspiratuvar nöronların ve solunumla modüle olan aranöronların şematik yerleşimleri.
AP, area postrema; LRt, lateral retiküler nukleus; NAd, nukleus ambiguus, Pn, ventral pontin nukleus; SO superior olivari kompleks; V, the trigeminal sinir motor nukleusu; V4, 4. ventrikül; XII, hipoglossal motor nukleus, RTN/pFRG, retrotrapezoid nukleus/parafasiyal respiratuvar group. Nöroanatomik şema kaynak[28]'e dayanarak çizilmiştir.

PRG nöronlar, solunumun ritim jenerasyonunda önemli değildirler. Solunum ritminin modülasyonu ve ince kontrolünde etkili olduğu ve medüller solunum nöronlarını polisinaptik yollarla etkiledikleri bildirilmiştir. PRG nöronlar, akciğer hacmıyla ilgili vagal reflekslerden afferent impulslar alırlar. Ayrıca, hipotalamus, korteks ve nükleus traktus solitarius (NTS) ile olan bağlantıları, solunum aktivitesi paternini stabize eder, ritmi yavaşlatır ve solunum fazlarının zamanını etkileyerek solunum frekansını modüle ederler. Ayrıca medullar solunum nöronal deşarjların supropontin yapılara iletimini yavaşlatabilir, solunumun kortikal ve hipotalamik kontrolünde koku, ısı ve viseral duyumlar gibi duysal impulslarla solunumun modülasyonunu sağlayabilir.[46-49]

Medulla: Otomatik solunumdan sorumlu olan, solunum düzenini denetleyen jeneratörün ana yapıtaşları burada yerleşmiştir. Beyinsapı ponsun alt sınırından kesildiğinde, diğer yapılardan impulslar gelmeden, solunum ritmi medullada kendiliğinden devam eder.[48]

DRG nöronlar: NTS'nin ventro lateralinde yer alır, multipolar ve morfolojik olarak homojen hücrelerden oluşurlar. Esas olarak inspirasyonda deşarj yapan DRG nöronlar, kemoreseptörlerden ve mekanoreseptörlerden afferent impulslar alırlar. Projeksiyonları ipsilateral olarak spinal korda, frenik sinirin motör nöronlarına gelir ve diyafragmayı inerve eder. DRG nöronlar ritim oluşumundan sorumlu değildir. Esas olarak ritmik solunum impulslarını frenik motörnöronlara iletirler. Ayrıca, DRG inspiratuvar nöronlar, VRG ekspiratuvar nöronlar üzerinde inhibitör etkiye sahiptir.[45,48-49]

VRG nöronlar: Ventrolateral medullada yer alan VRG nöronlar, nükleus ambiguusun kranial motor nöronlarını içerir. Rostral (nukleus retrofasialis), kaudal (nukleus retroambiguus) ve orta (nukleus paraambiguus) bölgeler olarak ayrılırlar.[45,47]

Rostral ventral respiratuar grup (rVRG): Bulbuspinal premotor inspiratuvar nöronları içerir. Diyafragmayı inerve eden spinal frenik motornöronlara inspiratuvar dürtüyü geciktirir. rVRG nöronlar, eksitatör pre-BötC nöronları tarafından uyarılır ve ekspiratuvar BötC nöronları tarafından inhibe edilir. Bu input şekli inspiratuvar rVRG aktivitesinin karakteristik rampa patternidir.[47,49]

Kaudal ventral respiratuvar grup (cVRG): Eksitatör bulbospinal ekspiratuvar nöronlardır. Bu nöronlar retrotrapezoid nukleus/parafasial respiratuvar group (RTN/pFRG) ve BötC'den konverge olan girişler alır ve spinal torasik ve lumbal ekspiratuvar nöronlara ekspiratuvar uyarı patterninin dürtüsünü oluşturur.

Böylece VRG nöronlar, hem inspiratuvar hem de ekspiratuvar aktivite ile ilgilidirler. Esas fonksiyonları eksternal interkostal kasları ve inspirasyon sırasında diyafragmadan çok üst hava yollarını genişleten farink ve larinkteki aksesuar kasları aktive etmektir.[47,49]

Bötzinger kompleks (BötC): Esas olarak ekspiratuvar nöronları içerir. BötC glisinerjik veya GABA erjik nöronlar inspiratuvar nöronları inhibe eder ve böylece normal solunumda inspiratuvar-ekspiratuvar faz değişimini sağlar. NTS'den duysal impulslar alır ve ekspiratuvar aktivite ile ilgilidir.[45,47-49]

Retrotrapezoid nukleus/parafasial respiratuvar group (RTN/pFRG): Glutamerjik nöronlar içerirler. Homeobox 2b(Phox2b) transkripsiyon faktörünü ekprese ederler. Çoğu ritmik olarak aktiftir veya solunumla modüle olurlar. Aktiviteleri CO_2 veya pH ve periferden gelen uyarılarla uyarılırlar. Bu nöronlar santral kemoreseptör fonksiyonu oluştururlar.[50-51]

Pre-Bötzinger kompleks (pre-BötC): Bu bölge Bötzinger kompleksinin altında ve rostral VRG'nin üzerinde yer alır. Bilateral olarak birbirine bağlı devre içerir. İnvivo normal inspirasyon aktivitesi için gereklidir. Pre-BötC glutamerjik nöronlar yaygın projeksiyonlara sahiptir ve esas olarak ritmik inspiratuvar ekspiratuvar dürtünün kaynağıdır. Hücresel içeriği heterojendir ve nörokinin-1 reseptörlerini ekspirese eden glutamerjik popülasyon, somatostatin (SST) ve transkripsiyon faktör beyin homeobox-1 protein (Dbx1) geliştiren, aynı zamanda inspiratuvar glisinerjik ve GABA erjik nöronların subpopülasyonlarını içerir. Son ikisi inspirasyon sırasında ekspiratuvar nöronların inhibisyonunu sağlayabilir. İnsan pre-BötC'si de tarif edilmiştir.[45,47-49]

Ritmik solunum: Yukarıda belirtildiği gibi, ritmik nöral aktivite, Pre-BötC'de yer alan *pacemaker* hücrelerin bir bölümü tarafından başlatılır.[46] İntrinsik pacemaker özelliğine sahip bu nöronlar, intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunda fazik değişikliklerle ritmik olarak deşarj yapar ve frenik motor nöronları aktive ederler. Nörokinin 1 reseptörlerini (NK1R, SP'nin reseptörü) içeren nöronların varlıkları, pre-BötC'nin yerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bulbospinal solunum nöronları ritmogeneze katılmazlar.[45,49]

Nükleus traktus solitarius (NTS): Dorsamedial medullada pulmoner mekanoreseptörlerin, periferal kemoreseptörlerin ve diğer viseral duysal afferent uyarıların giriş noktasıdır. Kaudal NTS bölgesi (cNTS) ve ilgili DRG nöronlar, solunumun afferent kontrolünü projeksiyonlarla pontin ve VRG bölgelere iletilmesine aracılık ederler[47-48] **(Şekil 5)**.

Beyinsapı rafe nükleusu: Serotonerjik nöronlardan oluşur. Somatik ve otonomik motor kontrol içerir ve ventral solunum kolumlarına ve solunum motor nöronlarına projekte olur. Bu eksitatör nöronlar serotonin ve kolokalize olan peptidler, özellikle P maddesi (SP) ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salarlar. Bu nöronların bazıları kemoduyar özelliktedir. Solunumun kemoduyar regulasyonunda katkıları vardır ve solunumu stabilize ederler. Rafe obskurus (RO) nöronları ani bebek ölümü sendromu (SIDS) ile ilişkilidir.[45,49]

Apneik solunum: Solunum ritmi, periyodik olarak oluşan inspiratuvar deşarjlar değildir. İnspiratuar, post-inspiratuvar ve ekspiratuvar deşarj aktiviteleridir. Bu aktivitelerin koordinasyonu sadece solunum için değil, aynı zamanda vokalizasyon, yutma ve motor kontrol için önemlidir.[46]

Solunumsal santral pattern oluşturucu (CPG) nöronların spike aktivitesi, çeşitli kompartmanlarda hatta kranial ve spinal motor çıktı paternleri, öpneik solunum sırasında anesteziye memelilerde 3 davranışsal farklı faz oluşturur. İnspirasyon (I), post inspirasyon (post I veya ekspirasyonun 1. evresi, E1) ve ekspirasyonun 2. evresi, E2. Bu fazlar solunumda koordine edilmiş motor aktiviteye diyaframın, torasik kasların, yukarı havayolları kaslarının (hipoglossal, glossopharyngeal, laringeal) havayolu direncini kontrol eden ve ekspiratuvar kaslara iletir.[47-49]

İnspirasyon: rVRG'deki bulbospinal (aug I) nöronlar, frenik motor nöronların aktivitesini yürütür. Bu da akciğerlere hava olması için diyafragmanın kasılmasını kontrol eder. Pre-inspiratuvar-inspitatuvar faz (pre-I/I) medullar nöronların farklı popülasyonlarının spayk aktivitesi, pre-BötC'de ritim oluşumu ve inspirasyonun başlaması için kritiktir ve hipoglossal sinirlerle dil *protrussor* kaslarını

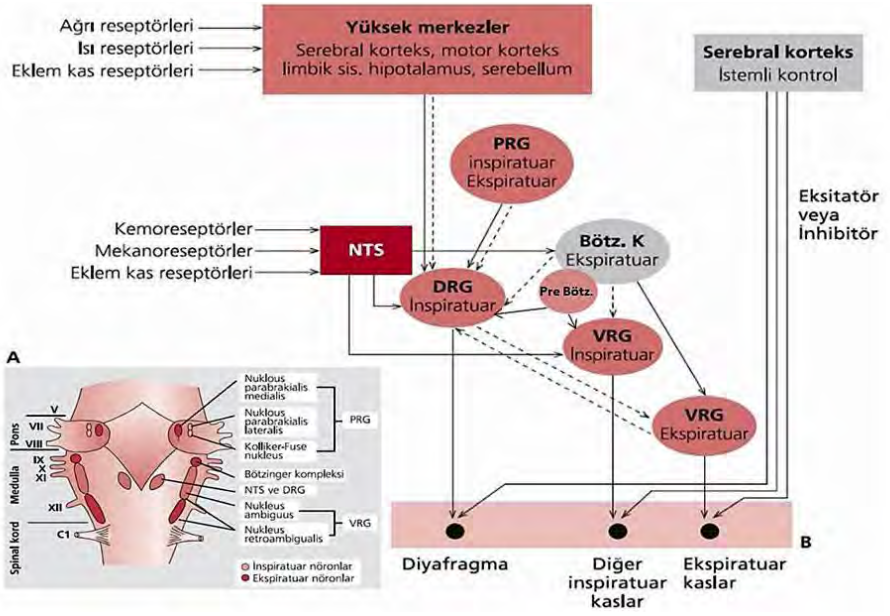
aktive eder. Hipoglossal tonus orofaringeal havayolunun obstrüksiyonunu engellemek için inspirasyon boyunca devam ettirilir. Vagus sinirinin dalları laringeal kasları inerve eder ve glottis ve ses tellerini kontrol eder. Bu da yukarı havayolu patternini devam ettirmek için vagal inspiratuvar aktivite tarafından *abducte* edilir.

Post inspirasyon: Bu faz inspirasyonun sonlanması için kritiktir. Bu faz sırasında larinks başlangıç olarak *adducte* olur. Böylece gaz değişimi için zaman uzar. Sonra *abducte* olarak ekspirasyona müsaade eder.

2. Evre ekspirasyon: BötC ve cVRG'deki ekspiratuvar bulbospinal nöronlar bu faz sırasında aktiftir ve internal interkostal ve abdominal kas aktivitesinin düşük seviyelerini oluşturur.[45-48]

İnspirasyon aktif bir olaydır. İnspirasyon, DRG ve VRG nöronların inspirasyon boyunca ateşleme hızında rampa benzeri sabit bir artışın oluşmasıyla ve inspirasyon kaslarının kasılmasıyla aktif olarak gerçekleşir. İnspirasyonun sona erip ekspirasyonun başlayabilmesi için VRG ve DRG inspiratuvar nöronların aktiviteleri, akciğer mekanoreseptörlerinden ve ponstan NPBM aracılığı ile gelen impulslarla sona erer **(Şekil 6)**. Öpneik solunumda ekspirasyon pasif olarak meydana gelir.[49]

Solunum faaliyetinin artması için, NTS'ye gelen impulsların artması gerekir. Gerek akut hipokside periferik kemoreseptörlerden, mekanoreseptörlerden, ekstremite kasları reseptörlerinden gelen impulslar, gerekse hiperkapnide santral ve periferik kemoreseptörlerden gelen impulslar NTS nöronlarının aktivitesini arttırırlar[49] **(Şekil 6)**. Artan impulslar, DRG ve VRG inspiratuvar nöronların aktivitelerini arttırırken, VRG ekspiratuvar nöronları inhibe ederler. Frenik sinir aktivasyonu ile diyafragmanın kasılması inspirasyonu başlatır. Ayrıca, VRG inspiratuvar nöronlardan çıkan impulslar diğer inspiratuvar kasların kasılmasını sağlar. NTS'den gelen impulslarla aktive olan BötC, DRG ve VRG inspiratuvar nöronları inhibe ederek inspirasyonu sonlandırırken, VRG ekspiratuvar nöronları uyarır ve ekspirasyon kaslarının kasılmasını sağlar. Ayrıca PRG nöronlardan DRG inspirasyon nöronlarına inhibitör impulslar gelerek ekspirasyona yardımcı olur. Böylece DRG ve VRG nöronların aktiviteleri ile inspirasyonun derinliği arttırılırken, PRG nöronların ve BötC'nin aktiviteleri ile inspirasyon süresi, dolayısıyla solunum frekansı ayarlanır.[1,45,49]



Şekil 6: Solunum nöronlarının anatomik lokalizasyonları (a), aralarındaki bağlantı ve etkileşimin şeması (b). PRG; pontin repiratuar grup, NTS; nukleus traktus solitaryus, DRG; dorsal respiratuar grup, VRG; ventral respiratuar grup, İns.; inspiratuvar, Eksp.; ekspiratuvar, Bötz K.; bötzinger kompleksi, Pre-Bötz.; Pre-Bötzinger. Düz çizgi; eksitatör, kesikli çizgi; inhibitör.

Yakın zamanda Tattaine ve ark.[52] iki faz ritim oluşumuna alternative olarak özellikle egzersiz sırasında solunum ritim oluşumu için 3 lü osilatör hipotezini ileri sürmüşlerdir. Buna göre inspirasyon, post inspirasyon ve aktif ekspirasyon fazlarının farklı eksitatör ritim oluşturucular tarafından sağlandığını ve bunların sırayla, Pre-BötC, post inspirasyon kontrolü (PiCo) ve lateral parafasial nukleus (pF_L) olduğunu ileri sürmüşlerdir. Pre-BötC'ye rostral ve nukleus ambiguusa dorsamedial olarak lokalize olan PiCo, yakın zamanda belirlenmiştir. Post inspiratuvar aktivitenin oluşumu için olası yer olarak tanımlanır. Pres-BötC gibi PiCo ritimleri de non-NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörlerine bağımlıdır ve eksitatör mekanizmadır. İkisinin benzer ritim oluşturan mekanizmalar olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, koyunlarda yapılan bir çalışmada, Pre-BötC'nin ablasyonu bu türde 2 hafta sonunda solunumda anormallik oluşturmadığı belirtilmiştir. Zamanla beyinsapı ağının yeniden konfügüre olmasına müsaade edilirse, plastisite mekanizmalarının kompanse edilebileceği Muhtemelen PiCo nöronlarının mantıksal olarak Pre-BötC'nin rolünün adayı olabileceği ileri sürülmüştür.[52]

Nörotransmiterler: Solunum ritminin oluşumu ile ilgili nörotransmiter glutamattır (non-NMDA reseptörleri). Ayrıca impulsların frenik motor nöronlara iletiminde de rol oynarlar. İnhibitör nörotransmiterler GABA ve glisindir. Bu nöronlar NK1 ve μ-opioid reseptörler içerirler. İn vivo olarak P maddesi solunumu uyarırken opioidler baskılar. Ağrının tedavisinde oluşan solunum depresyonu, opioidlerin kullanımını sınırlayan bir yan etkidir. Son senelerde yapılan çalışmalar, serotonin 5-HT_4 reseptörlerinin Pre-BötC'de bulunduğunu ve 5-HT_4 agonistlerinin, opiatların analjezik etkilerini baskılamadan solunum üzerindeki depresif etkilerini bloke ettiğini göstermiştir.[45,53]

Yüksek beyin merkezleri: Solunum ayrıca serebral korteksin istemli kontrolü altındadır. Bu yol solunum merkezlerine uğramadan doğrudan ilgili motor nöronlara ulaşır.[18,45] İstemli kontrolde; büyük nefes alma, hipervantilasyon, güçlü ekspirasyon, konuşma veya nefes tutma, şarkı söyleme sırasında, impulslar serebral korteksten solunum merkezlerine uğramadan diyafragma ve interkostal kasların motor nöronlarına inen kortikospinal yollarla sağlanır. İstemli kontrol, soluğun uzun süre tutulamadığı durumlar gibi, Artmış PCO_2 veya H^+ iyon uyaranları baskınken olamaz. Isı, ağrı; hipotalamus ve limbik sistem gibi yüksek beyin merkezleri aracılığıyla, solunum merkezlerini etkileyerek solunumu değiştirirler. Hipotalamustan DRG'ye ekstitatör ileti gelir. Isı ve soğuk uyarı, ateş ve orta hipotermi yaparak solunumu arttırır. Serebral korteks ve limbik sistem, emosyonel ve ağrılı uyarıyı hipotalamus ile integre eder ve solunum merkezlerinde inhibitör ve eksitatör etkilere yol açar.[29,48]

Efferent yol: Solunumun motor nöron kontrolünün spinal organizasyonu komplekstir. Spinal kordda 4 grup solunum nöronu belirlenmiştir. C1-3'de yukarı servikal inspiratuvar nöronlar, C3-5 de frenik motornöronlar ve internöronlar, T1-12'de interkostal motornöronlar ve internöronlar ve T6-L3 de abdominal motornöronlar ve internöronlar bulunur. Bunlar sırasıyla diyafragmayı, interkostal kasları, abdominal kasları aktive ederler. Ekspirasyon istirahatte pasiftir. Solunum reflekslerinin santral integrasyonuyla oluşan ritmik impulslar ventilatuvar akım profilini ve tidal volümü tayin eden spinal motor nöronların aktivasyonunu ve kas iğciğinin efferent kontrolünü sağlar. İnterkostal kaslarda kas iğciğinden gelen afferent ve γ- efferent sistemle oluşan efferent feed-back modülasyon önemlidir. Spinal kordun C3-C5 ve medulla arasında enformasyon akışını bozan zedelenmeler solunum paralizisi oluşturur.[2,47]

Afferent yol: Solunum nöronlarının spontan deşarjları, Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR), hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR), C -lifleri ve nöroepitelyel cisimciklerden (NEB) oluşan akciğer gerim reseptörlerinden, periferik ve santral kemoreseptörlerden vagusla gelen impulslarla düzenlenir. Ayrıca eklem ve kas reseptörlerinden, baroreseptörlerden, ağrı ve ısı reseptörlerinden gelen impulslar da solunum aktivitesini değiştirirler.[2,44]

Akciğer reseptörleri

Gerek solunum düzenlenmesinde gerekse otonom sinir sisteminin de katkısıyla havayolları düz kas tonusunun düzenlenmesinde görev alırlar.

Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR): Miyelinli, ileti hızı yüksek vagal lifler içerir. Havayolu düz kası içinde özellikle ekstrapulmoner ve geniş intrapulmoner havayollarında lokalize olurlar. Özellikle inflasyonda deşarjları artar ve havayolu duvarının gerilmesine yavaş adapte olurlar. Havayollarının kollapsı SAR'ları uyarır veya inhibe eder.[1] Birçoğu fonksiyonel residüel kapasitede tonik olarak aktiftirler. Transpulmoner basınç arttıkça deşarjları artar, inflasyon devam ederse adapte olur ve deşarjları yavaşça azalır. Akciğerler genişlediğinde daha fazla havanın alınmasını inhibe eder ve normal solunum paternini modifiye eden Hering-Breuer refleksinden sorumludur.[32,54] Hering-Breuer deflasyon refleksinde akciğerlerin büzülmesi solunum frekansını arttırır. SAR'ların uyarılması refleks olarak solunum patternini değiştirir ve bronkomotor tonusu azaltır. Histamin ve asetilkolin gibi maddeler düz kas kontraksiyonunu arttırarak SAR'ların deşarjını arttırır, hiperkapni ise inhibe eder. Uyarıldıklarında, takipnö, hiperpnö ve bronkodilatasyon oluşur.[32]

Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR): Miyelinli, ileti hızı RAR'lardan daha düşük vagal lifler içerir (A delta). Trakea ve büyük bronşlarda, özellikle karina, hilum ve ana bronşlar etrafında yoğundur. Küçük havayollarına doğru azalır. Epitel altında ve lümene kapalıdır. Bu aynı zamanda kolinerjik kasılma için majör yerdir. Akciğerlerin ve havayollarının deflasyonunda ve inflasyonunda uyarılırlar ve çabuk adapte olurlar. Akciğerlerin komplians değişimlerine duyardırlar ve uyarıldıklarında refleks bronkospazm oluştururlar.[32,54]

SAR'lardan farklı olarak, sadece mekanik uyarılara değil birçok inhale irritanlara, inhale tozlara ve intraluminal kateterle hafif uyarılmaya duyarlıdırlar. Yapılan çalışmalar, RAR'ların çeşitli hastalık durumlarında, mast hücrelerinden veya doku haraplanmalarında salınan mediatörlerle (histamin, prostaglandinler), çeşitli kimyasal uyarılarla direkt veya indirekt olarak uyarılabildiğini göstermiştir.[32,54] Ekzojen olarak alınan düz kasa etki eden otokoid ve agonistler özellikle periferal hava yollarında refleks bronkokonstriksiyon oluşturarak RAR'ların uyarılmasına, öksürük ve hiperpnöye neden olurlar. Aynı zamanda bronkokonstriksiyon, laringospazım, mukus sekresyonu gibi öksürükle ilgili refleks değişiklikler oluştururlar.[32,54]

C-lifleri: Tüm solunum sisteminde ve alveollerde lokalize olurlar. Miyelinsiz lifler içerirler. Vasküler beslenmelerine göre pulmoner ve bronşial C lifleri olarak ayrılırlar. Alveollerde bulunur, bronşiyal duvarlarda yer almaz. Alveolar seviyedekiler J reseptörleri olarak adlandırılır. Birçok hastalığa (mikroemboli, akciğer konjestiyonu, ödem ve pnömoni), eksojen ve endojen maddelere duyarlıdırlar.[32,54]

Pulmoner C-lif sonlanmaları, akciğer parankiminde sonlanır. Bronşiyal havayolu mukozası içinde ve burada biriken maddelerle ve ayrıca, büyük inflasyon ve deflasyonda uyarılırlar. Uyarıldıklarında fonksiyonel rezidüel kapasitede apnö ve hızlı basık solunum, bradikardi, hipotansiyondan oluşan pulmoner kemorefleks meydana gelir.[32,54]

Bronşial C-lifleri uyarıldığında, bronkokonstriksiyon, hızlı basık solunum, mikrovasküler sızıntı, mukus hipersekresyonu, öksürük refleksinde artış, bradikardi, hipotansiyon oluştururlar. C lif reseptörleri, kapsaisin (kırmızı biber ekstresi), fenildiguanid, bradikinin, histamin, serotonin ve bazı prostaglandinler gibi çeşitli inflamatör mediatörlerle uyarılırlar. C-lifleri, P maddesi, nörokinin A ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid gibi duysal nöropeptidler içerirler. Bu nöropeptidler, C-lif reseptör uyarılmasına akson refleksi cevabı olarak salınır ve nörojenik inflamasyona neden olurlar.[32,54]

Nöroepitelial cisimcikler (NEB): Başta serotonin olmak üzere, çeşitli biyoaktif mediatörler içerir. Miyelinsiz liflerle yakın ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, inhale edilen havadaki O_2 pariyel basıncındaki azalmaya duyar olduğu gösterilmiştir. Uyarıldıklarında, O_2 sensitif K^+ kanalları kapanır, membran depolarize olur, voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları açılır ve biyoaktif mediatörler özellikle serotonin salınır.[54] Yapılan çalışmalarla hipoksik gaz karışımı solunmasının ve sigara dumanı inhalasyonunun serotonin salınmasıyla pulmoner vazokonstriksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca, serebral normoksik koşullarda NEB'lerden çıkan kolaylaştırıcı impulslar solunum aktivitesini arttırmaktadır. Bununla beraber nodos ve jugular gangliondaki vagal aktivitenin modülasyonu veya santral sinir sisteminindeki rolleri henüz belirlenmemiştir.[54]

Havayolu afferent liflerinin santral sonlanmaları

Havayolu mekanoreseptörleri ve bronkopulmoner C lifleri, NTS'nin kaudal bölgelerinde sonlanır. NTS'deki ikincil nöronlar afferent sinirlerden impulslar alır.[47,54]

RAR afferentleri: RAR'ların uyarılması tidal volümde NTS'ye input yollar. NTS'de RAR aktivitesi ile glutamat salınır. NTS'nin ikincil nöronlarında, non-NMDA ionotropik glutamat reseptörleri (AMPA ve kainat reseptörleri) lokalize olurlar. NTS'de, RAR nöronları, RAR afferentlerinden gelen eksitatör impulslara ilave olarak, diğer akciğer reseptörlerinden, beyinsapı solunum nöronlarından gelen eksitatör impulslar alırlar. Bu impulslar, RAR nöronlarının her solunumda aktivitesini modüle eder ve böylece havayollarına otonomik çıkışın ilave regulasyonunu sağlar.[47,54]

SAR afferentleri: RAR'ların NTS'ye eksitatör impulslar göndermelerine karşı, SAR'lar inhibitör aktiviteye sahiptirler. SAR'lar havayollarına kolinerjik çıkışı inhibe ederler. NTS'nin medial subnükleusuna projekte olur ve ikincil NTS inhibitör nöronları olan pump hücrelerini uyarırlar. Nörotransmiteri glutamattır ve non-NMDA reseptörlerine etki eder. Pump hücreleri daha sonra çeşitli pontin nükleuslara (parabrakial ve kolliker fuse nukleusları) ve NTS'nin daha kaudal bölgelerine projeksiyonlar gönderirler. Pump hücreleri aktive olduklarında, RAR hücreleri üzerine inhibitör nörotransmiter GABA ile inhibitör impulslar yollar Bu şekilde, NTS, RAR nöronlarından eksitatör impuls ve SAR nöronlarından polisinaptik inhibitör impulslar alırlar.[47,54]

C-lif afferentleri: NTS nöronları havayolu C-liflerinden eksitatör impulslar alır. Ayrıca C-liflerinin uyarılmasında diğer kommissural NTS nöronlarından olan RAR hücreleri aktive olurlar.[32,54]

Bu şekilde RAR veya C-liflerinin yükselmiş aktivitesi ve /veya SAR'ların azalmış aktivitesi NTS'den solunum nöronlarına ulaşan impulsları arttırarak, solunum ritminin modülasyonuna etki ederler. Sonuçta, NTS'de havayolu ve akciğer reseptörlerinden gelen impulsların konverge olması ve sinaptik integrasyonu, birçok yanıtın neden birarada oluştuğunu açıklar.[47,54]

Hiperkapni, pH ve hipoksinin solunum regulasyonu üzerine etkileri

Ventilasyon üzerine kan gazlarındaki değişmelerin etkileri, santral ve periferik kemoreseptörler aracılığı ile ayarlanır. Bilindiği gibi hipoksi, periferik kemoreseptörleri uyararak, hiperkapni ise hem periferik ve santral kimoreseptörleri uyararak hem de beyin interstisyel sıvısı H^+ iyonu konsantrasyonunu ve kan akımını etkileyerek DRG inspiratuvar nöronları uyarır. Solunum nöronlarının aktivitelerine göre, soluk hacmi ve soluk frekansı ayarlanır. Kimyasal olmayan solunum aktivitesi kemorefleksten bağımsız olarak ventilasyonu ayarlar. Bu aktivite santral sinir sisteminin "*state*" durumudur. Uykuda görülmediği için "uyanık nöral drive"denir.[2,5,44]

Santral kemoreseptörler: CO_2'ye duyarlı nöronlar medulla oblongatanın ventrolateralinde üç ayrı alanda (L, S, M) yüzeye yakın ve beyin dokusu içinde yer alırlar. L alanı derinde (80-200 mm) yer alırken, S alanı daha yoğun ve daha yüzeyeldir (30-50 mm). M alanı ise daha derinde (400-8000 mm) lokalize olur. Yapılan çalışmalar sonucu, ventral medullar yüzeyin soğutulmasının veya koagülasyonunun CO_2 duyarlılığını azalttığı ayrıca santral kemosensitivitede nikotinik kolinerjik reseptörlerin önemli fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sisterna magnaya Ach verilmesi, muskarinik etki ile soluk frekansını arttırmış, soluk hacminde ise bifazik cevaplar oluşturmuştur. Kemoreseptör nöronlarda karbonik anhidraz bulunur. Nöronların aralarında gap jankşınların bulunduğu ve konneksin 43 denilen protein içerdiği gösterilmiştir.[42,55]

Santral kemoreseptörler lokal çevrenin H^+ iyon konsantrasyonuna veya PCO_2'ye duyardır ve uyarıldıklarında pulmoner ventilasyon artar. Uyarılma santral eşik değerin üzerinde (22-28 mmHg $PaCO_2$) linear olarak artar. Kandaki CO_2 hidratasyonu ile oluşan H^+, kan-beyin bariyerini geçemediği için santral kemoreseptörleri uyaramaz. Buna karşı CO_2 lipitte erir ve kan-beyin bariyerini kolayca geçerek, santral kemosensitif alandaki nöronlarda, ekstrasellüler boşlukta ve beyin serebrospinal sıvısında (SSS) H^+ iyonu oluşturur. SSS protein içermez ve sadece bikarbonat tampondur. Artan $PaCO_2$, SSS pH sında önemlidir ve SSS pH sını azaltır ve santral kemoresptörleri ve ventilasyonu uyarır.[5,56]

Ventral medulladaki santral kemoreseptör hücrelerin disfonksiyonu, ani bebek ölüm sendromunun (SIDS) ve santral hipoventilasyonun patofizyolojisinde önemlidir. Konjenital santral hipoventilasyon sendromu genellikle doğumda ve erken bebeklikte görülür. Uyku sırasında siyonoz periyodları gelişir. Bu kişilerde santral kemoreseptörlerin CO_2'ye karşı duyarlılığı azalmış veya hiç yoktur. Ayrıca arkuat nukleus da muskarinik kolinerjik reseptörler santral kemosensitivitide önemlidir. SIDS ile ilgili yapılan çalışmalarda, fetusda annesinin sigara içmesiyle oluşabilen medullar nikotinik kolinerjik reseptörlerin disfonksiyonu, SIDS riskinin sigara ile artabileceğini göstermektedir.[44]

Periferik kemoreseptörler: Kardiyovasküler regulasyon bölümünde anlatıldığı gibi, glomus karotikum ve glomus aortikum periferik kemoreseptörleri oluşturur. Karotid cisimciği karotid arterinin bifurkasyonunda, karotid sinüse yakın lokalize olur.[57] Aortik cisimcikler, aortik ark baroreseptörlerine yakın aortik arkta lokalize olur. Karotid cisimciğinin afferent lifleri *Hering* (Sinüs) sinirini oluşturarak glossopharyngeal (IX kranial) sinir ile medulla oblongataya ulaşır. Aortik cisimcik siyon siniri ile vagus (X kranial) sinirine katılır. Karotid cisimciği solunumsal cevapların oluşmasında daha etkendir. Periferik kemoreseptörler hipoksi, hiperkapni ve düşük pH ya karşı kardiopulmoner refleks cevaplar oluşturur.[57-58]

Kemoreseptör yanıtı eşik değer üzerinde (34 mmHg $PaCO_2$), H^+ veya PCO_2 ile artar. Glomus karotikum Tip I ve Tip II hücrelerinden oluşur. Tip I hücresi oksijene duyarlı iken Tip II hücresi destekleyici hücre görevi görür. Glomus hücreleri afferent sinirle çevrilidir ve dopamin, asetilkolin, P maddesi gibi çeşitli maddeler ve karbonik anhidraz içerir. Karotid sinir lifleri ise nitrik oksit ve vazoaktif intestinal peptid içerir. Uyarılma sonucu salınan maddeler sinaptik boşluğa geçerek sinir sonu membranını depolarize veya hiperpolarize eder. Blokerlerle bu etkiler önlenemez, sadece modifiye edilir. Hipoksinin derecesine göre, sinüs sinirinden kaydedilen aksiyon potansiyeli ve dolayısıyla ventilasyon artar.[57-58]

Glomus karotikum Tip I hücrelerinin uyarılmaları ile ilgili iki mekanizma ileri sürülmüştür.

1) K^+ kanal proteini ile ilgili mekanizma: Glomus hücrelerinde, oksijene duyarlı ve oksijen varlığında açık olan K^+ kanalları, bulunur. Hipokside, oksijen azlığı nedeniyle K^+ kanalları kapanarak inhibe olur. Bu durum Tip I glomus hücresinin depolarize olarak uyarılmasına neden olur. Ayrıca büyük iletili Ca^{+2} bağımlı K^+ kanalları, voltaja bağlı olmayan K^+ sızma kanalları ve HERG (human ether-a-gogo-related gene) benzeri potasyum akımlarının bulunduğu ve bu kanalların oksijene duyarlı sızma kanalları oldukları ileri sürülmektedir. Bu durumda Tip I hücresinin membranı depolarize olarak, hücre içine Ca^{+2} girişi artar ve hücreden nörotransmiter salınır. Salınan nörotransmiter, duysal sinir sonunu uyararak, kemoreseptör aktivasyonunu başlatır.[57-59]

2- HEM proteini ile ilgili biyokimyasal mekanizma: Glomus hücrelerinde mitokondrial ve mitokondrial olmayan HEM içeren enzimler bulunmaktadır. Enzimlerdeki HEM proteinlerinin oksijene affiniteleri düşüktür. Bu enzimlerden endojen olarak sentezlenen reaktif oksijen türevleri olan nitrik oksit ve karbon monoksit, glomus karotikum aktivitesini inhibe ederler ve K^+ kanalları aracılığı ile istirahat membran potansiyelini ayarlarlar. Hipokside, belirtilen enzimlerin HEM proteinlerine oksijen bağlanamaması sonucu bu maddeler sentezlenemez ve bu nedenle K^+ kanalları inhibe olarak glomus hücresinin uyarılması gerçekleşir.[59]

Glomus hücrelerinde Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, NOS, HEM-oksijenazlar (HO-1 ve HO-2) ve NADPH sitokrom C redüktaz olmak üzere, mitokondrial olmayan ancak HEM içeren enzimlerin bulunduğu bilinmektedir. Bu enzimlerden oksijene bağımlı olarak H_2O_2 gibi reaktif oksijen türevleri (ROS), NO ve CO sentezlenmektedir. Endojen olarak meydana gelen bu maddeler, glomus karatikum aktivitesini inhibe ederler ve K^+ kanalları aracılığı ile istirahat membran potansiyelini ayarlarlar.[57,59-60]

Karotid ve aortik cisimlerde bulunan kimyasal reseptörler esas olarak PaO_2'deki bir azalma ile aktive edilir.[57] Kemoreseptör aktivasyonunun ana refleks etkileri şunlardır: 1) alveolar ventilasyonu arttıran solunum hızı ve hacmindeki bir artış ve 2) periferik dokulara kan akışını azaltan kardiyovasküler etkiler. Bu aynı zamanda kalp hızını ve dolayısıyla kalp işini azaltır, böylece mevcut O_2'yi ayarlar.[55]

Hipokside, glomus hücresinin uyarılması sonucu intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu artar ve veziküllerden katakolaminlerin salınması gerçekleşir. Bunlar sinir üzerindeki dopamin ve Ach reseptörlerine ve glomus hücrelerindeki otoreseptörlere bağlanır. Sinyaller NTS'deki nöronlara glutamat ve AMPA reseptörleri boyunca iletilir. Ayrıca glomus hücrelerinde adenozin reseptörleri (A_2) de bulunmaktadır. Hipoksi etkisiyle glomus hücrelerinde artan endojen adenozin, A_2 reseptörlerine bağlanarak protein kinaz C yoluyla cAMP yapımını ve dolayısıyla hücre içi Ca^{+2} düzeyini arttırır ve transmiter salınımına neden olarak uyarılırlar. Periferik kemoreseptörler normokside de aktiftir ve normokside periferik kemoreseptörlerden çıkan impulslar santral inspiratuvar aktiviteyi ve soluk hacmini arttırırlar. Glomus karotikum yüksek kan akımına sahiptir. O_2 miktarındaki ve hemoglobin (Hb) satürasyonundaki değişmelere duyar değildir. Bu nedenle anemi ve karbon monoksit zehirlenmesinde PO_2 normal olduğu için ventilasyon uyarılmaz.[58]

Kemoreseptör uyarılmasını ileten lifler, NTS'deki sekonder aranöronlarda son bulur.[15] Sekonder aranöronlar, refleksin sempatik bileşenini yönlendiren RVLM'de sempatik premotor nöronların yanı sıra, solunum nöronları da dahil olmak üzere birçok hedefe projeksiyon yaparlar. Kemorefleks sempato-eksitasyon NTS'den RVLM'deki sempatik premotor nöronlara doğrudan girişin yanı sıra merkez solunum ağı içindeki Pre-BötC ve dorsolateral pons solunum nöronları yoluyla indirekt girdiler aracılığıyla oluşturulduğuna dair güçlü kanıtlar vardır.[15]

Periferik kemoreseptör impulsların yokluğunda, hipoksinin direkt santral depressör etkisiyle, akut hiperpnöyü takiben solunum merkezleri deprese olur. Ayrıca, santral oksijenasyonun azaldığı uzun süreli hipoksik durumlarda, periferik kemoreseptör impulslar mevcut olsa bile biriken dopamin, adenozin, GABA gibi çeşitli nörotransmiterlerin etkilerine bağlı olarak soluk hacmi ile ilgili santral mekanizmalar deprese olur.[61-62]

Arterial karbondioksit parsiyel basıncına ($PaCO_2$) solunumsal cevap

$PaCO_2$ 5 mm Hg arttığında, hem periferik hem de santral kemoreseptörler uyarılarak ventilasyon iki kat artar. Ventilasyonla PCO_2'nin regulasyonu H^+ iyonunu kontrol eder. Hiperkapnik cevap rebreathing metodu ile kolayca ölçülür. End- tidal PCO_2 ve ventilasyon cevap eğimi, hiperkapnik ventilatuvar cevabı belirler.[15,44,55] Ventilasyon, eğer $PaCO_2$ yeterince düşerse kesilir ve buna "apnöik CO_2 eşiği" denir. Artan $PaCO_2$ ile ventilasyondaki değişme patterni alveolar ve ölü boşluk ventilasyonunu tayinde önemlidir. Hiperkapni hem soluk hacmini hem de soluk frekansını arttırır. Hacimdaki artış daha fazladır. $PaCO_2$'de saatler ve haftalarca süren kronik artış, akut maruz kalmada birkaç dakikada ulaşılan değeri aşamaz. Bu nedenle SSS pH'sı, kronik solunumsal asidoz veya alkaloz ile tam olarak normale dönemez.

Arterial pH'daki kronik solunumsal değişmeler, renal mekanizmalarla kompanse edilir ve $PaCO_2$ ye ventilatuvar cevaptaki pH'nın rolü daha fazla azalır. Akciğer hastalığı olan kişilerde, CO_2 retansiyonu, azalmış hiperkapnik ventilatuvar cevaplarla ilgilidir. Santral kemoreseptörlerden çıkan afferent sinyallerdeki zamana bağlı azalma, solunum merkezlerinden efferent çıkıştaki bozukluk, solunum kaslarının etkisizliği, artan havayolu direnci, normal kişilerde $PaCO_2$ ye solunumsal cevabı azaltır.[5,44] Artan $PaCO_2$ solunuma uzun süre etkili olamazsa, solunum yetersizliği ve narkotik etki oluşur. Uyku, depresan ilaçlar ve anestetikler CO_2 ye solunumsal cevap eğrisini sağa kaydırırken, norepinefrin, progesteron ve salisilatlar sola kaydırırlar.

Arterial pH (pHa)'ya solunumsal cevap

Periferik kemoreseptörlerin cevabıdır. H^+ iyonu, kan- beyin bariyerini geçemediği için, normal karotid cisimciği inervasyonu olmayan hastalar pH'daki değişmelere cevap veremezler. Metabolik asidoz veya alkaloz santral kemoreseptörleri uyarmaz. pH'daki büyük artışlar ventilasyonu çok az azaltırken, pH'daki büyük azalmalar, H^+ iyonu az da olsa kan beyin bariyerini geçeceği için, ventilasyonu daha kuvvetli uyarır. pH'daki kronik metabolik değişmeler ventilasyonda az değişiklik yapar. Ketoasidozlu diyabetli hastalarda, pH solunumsal kompansasyondan dolayı hemen hemen normaldir ve $PaCO_2$ azalmasından dolayı santral kemoreseptörlerin uyarılması azalır ama yine de ventilasyon yüksek kalır.

Bununla beraber SSS ve beyin pH'sı arterial pH'daki büyük değişmelere (metabolik asidoz ve alkaloz) ve solunumdaki pH değişmelerine karşı sabittir.[1,56]

Arterial oksijen parsiyel basıncına (PaO_2) solunumsal cevap

Hipoksi, solunum faaliyetini periferik kemoreseptörleri, özellikle glomus karotikumu uyararak arttırır. PaO_2 100 mmHg'nın altına düştüğünde, periferik kemoreseptörlerin deşarjları az artar ama, 60 mmHg nın altına indiğinde, deşarjda ve solunumda büyük artışlar oluşur. PaO_2 100 mmHg'nın altına düştüğünde, Hb'nin oksijenle satürasyonu azalır. Hb, HbO_2'den daha zayıf bir asit olduğu için H^+ iyonu yoğunluğunda hafif bir azalmaya neden olur ve solunum inhibe edilir.[42] Ayrıca ventilasyonun artmasına bağlı olarak gelişen hipokapni solunumu inhibe eder. Akut hipoksi, H^+'ye veya PCO_2'ye kemoreseptörlerin duyarlılığını artırırken, hiperoksi tamamen azaltır (Fizyolojik denervasyon). PaO_2'nin solunum üzerindeki uyarıcı etkisi, $PaCO_2$'ye ve H^+ iyonu konsantrasyonuna bağlıdır. Bunun iki önemli klinik komplikasyonu vardır. Eğer PaO_2 yüksekse, periferik kemoreseptörlerin $PaCO_2$'ye cevabı çok azdır. Eğer $PaCO_2$ düşükse, hipoksiye periferik kemorefleks cevap çok azdır. Ventilasyon, hipoksik stimulasyon ve hipokapnik inhibisyon arasında uygun bir noktada kalır. Bununla beraber kronik veya aralıklı hipokside kemorefleks modifikasyon altında olabilir. Hipoksik gaz karışımı solunması, hem soluk hacmini hem de soluk frekansını arttırır. Soluk frekansında gözlenen artışın vagal refleksler aracılığı ile oluştuğu görülmüştür.[63]

Hipoksik cevap uzun süre devam ederse, ventilasyon akut artışa relatif bir azalma gösterebilir. Bu ikinci azalma hiperventilasyon sonucu $PaCO_2$'nin azalmasına bağlıdır. Bu yanıt kişiler arasında değişir. Akut modere uzun süreli hipoksi, PCO_2 sabit tutulsa bile bifazik cevap oluşturur. Başlangıç hipervantilasyon fazını takiben, roll-of diye de adlandırılan hipoksik ventilatuvar depresyon görülür. Santral oksijenasyonun azaldığı durumlarda, periferik kemoreseptör impulslar mevcut olsa bile, biriken çeşitli nörotransmiterlerin etkisine bağlı olarak soluk hacmi ile ilgili santral mekanizmalar deprese olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, adenosin, dopamin, GABA ve glutamatın akut hipoksik ventilatuvar depresyonun meydana gelmesinde etkili oldukları gösterilmiştir.[62]

Hiperoksi soluk hacmi ile ilgili santral mekanizmalar üzerinde kolaylaştırıcı bir etki yaparak soluk hacminde artışa neden olmaktadır. Soluk hacmi regulasyonunda, solunum merkezlerinin oksijenasyon durumunun çok önemli olduğu, oksijenin yeterli olduğu hallerde santral nöronların aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.[5,64]

Asit-Baz dengesindeki değişikliklere ventilasyon yanıtları

Diabetes mellitus gibi dolaşımda asit keton cisimlerin birikmesine bağlı olan metabolik asidozda, solunum uyarılır (Kussmaul solunumu). Hiperventilasyon, alveoler PCO_2'yi azaltır ve kan H^+ konsantrasyonunda dengeleyici bir azalma oluşturur. Bunun aksine, vücuttan HCl kaybına neden olan sürekli kusmaya bağlı gelişen metabolik alkalozda, ventilasyon baskılanır ve arterial PCO_2 artarak H^+ konsantrasyonunu normale doğru yükseltir. Eğer ventilasyonda arterial H^+ konsantrasyonundaki bir artışa bağlı olmayan bir artış varsa, PCO_2'deki düşme H^+ konsantrasyonunu normalin altına düşürerek solunumsal akaloza nede olur ve aksine, nedeni plazma H^+ konsantrasyonundaki bir azalmaya bağlı olmayan hipoventilasyon, solunumsal asidoza neden olur.[55,56]

Solunum düzenlenmesinde nöroaktif mediatörlerin etkileri

Solunum ritminin ve solunum nöronlarının deşarjlarının serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik modülasyonları üzerinde çalışılmaktadır. Amino asitlerden başka, çeşitli nöroaktif maddeler; P maddesi, tirotropin serbestleştirici hormon (TRH), somotostatin, opioid peptidler ve kolesistokinin, solunum üzerinde eksitatör ve inhibitör etkiler oluşturur. SP eksitatördür, NTS de periferal kemoreflekste integratör görevi görür. TRH immünoreaktif liferi ve TRH reseptörleri, BötC'de, hipoglossal ve vagal motor nükleusta bulunur ve motor çıkışın modülatörü olarak etki ederek soluk frekansını arttırır.[5]

Somotostatin DRG ve VRG'da inhibitör rol oynar. Opioid peptidler; DRG, VRG ve PRG daki solunumsal nöronal aktiviteyi deprese eder. NTS, NPBM ve K-F nükleusta enkefalinler yoğun olarak bulunur. Sistemik alınımı ventilasyonu deprese eder, hiperkapni, hipoksi ve asidoz oluşturur. İnhale ve

sistemik anestetikler depresyon etkisini solunum motor sinirler üzerinden oluşturur. İnhalasyon hem inspirasyon hem de ekspirasyon süresini kısaltır. Benzodiazepen solunum aktivitesini deprese eder ve siklüsünü kısaltır. Bulber solunum ağında GABA A reseptör aracılıklı inhibisyon oluşturur.[1,5,42]

Görüldüğü gibi, solunum; çeşitli nörotransmiterlerin etkileri ile, santral solunum nöronlarının aktiviteleri, periferik ve santral afferent impulsların solunum nöronlarındaki integrasyonu ve bu efferent impulsların ilgili kasların motör nöronlarında değerlendirilmeleri ile kontrol edilir.

Egzersizde kardiyopulmoner düzenlenme mekanizması

Egzersiz sırasında aktif kasta ısı ve metabolitler açığa çıkar. Sempatik kolinerjik vazodilatatör sistem aktiftir ve böbrek üstü bezinden adrenalin salınmasına neden olur. Faaliyet halindeki kaslarda metabolik etki ile prekapiller sfinkterler açılır ve aktif kapiller sayısı artar. Ayrıca metabolitler interstisyumda osmotik aktiviteyi arttırır. Her iki etki ile kapillerde interstisyuma sıvı geçişi ve lenf akımı artar.[2]

Egzersiz sırasında adrenerjik ve kolinerjik kontrol mekanizmaları da etkendir. Bir integratif merkez olan hipotalamus beyinden, kas ve eklem reseptörlerinden uyarılar alır. Sonra medulladan sempatik ve parasempatik impuls çıkışlarını modüle eder. Egzersizde sempatik sinirler aktive edilirken parasempatik sinirler inhibe edilir. Bu aktivasyonlar, adrenal katakolaminlerin salınmasına, kardiyak uyarılmaya ve vazokonstriksiyona yol açar.[46]

Egzersiz sırasında alveol ventilasyonu yirmi kata kadar artabilir. PO_2, PCO_2, H^+ yoğunluğu üzerinden artmış ventilasyonu açıklamak kolaydır. Ama orta şiddetli egzersizde, temel uyaranlar açık değildir. Bir dizi faktör, egzersizde ventilasyonun uyarılmasında rol oynar. Bunlar; 1) eklem ve kaslardaki mekanoreseptörlerden gelen refleks girdiler, 2) vücut sıcaklığındaki artış, 3) beyinden, aktif kaslara giden motor sinirlerden ayrılan dallardan solunumsal sinir hücrelerine girdiler, 4) plazma epinefrin düzeyinde artış, 5) plazma potasyum yoğunluğunda artış, 6) solunum merkezine gelen impulslarla yönlendirilen koşullu yanıtlar.[1-2]

Egzersiz başladığında ventilasyon ani olarak hemen artar (faz I) ve egzersiz sonrasında aynı şekilde hızla azalır (faz III). Bu artış O_2 tüketimi ve CO_2 üretimi ile bire bir eşleşir. Modere egzersizde daha sonra yaklaşık 3 dakika içinde ventilasyonun denge seviyesine ulaşılana kadar (faz III) daha fazla artar. Ağır egzersizde ventilasyonda plato fazına ulaşan ikinci artış vardır. Şiddetli egzersizde artmaya devam eder. Egzersiz sona erdiğinde çok kısa sürede istirahat değerine düşer. Egzersizde maksimal seviyelerin dışında genel olarak $PaCO_2$ hafifçe azalır ve PaO_2 hafifçe artar. Orta dereceli egzersizde pHa normal kalırken, şiddetli egzersizde anaerobik metabolizmaya bağlı laktik asit açığa çıkışına bağlı olarak pHa düşer.[65]

Egzersizle ilişkili kardiyovasküler ve solunumsal değişikliklerde, santral emir bu yanıtların üretilmesinde önemli bir rol oynamakla beraber**,** reflekslerin de önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir.[65]

Egzersiz ve psikolojik stres ile ilişkili kardiyovasküler ve solunumsal değişikliklerde birçok benzerlik vardır. Örneğin, her iki durumda da, kan basıncında, kalp atım hızında ve kalp debisinde artış vardır. Ayrıca böbrek ve splanik alan ve iskelet kası damarlarındaki vazodilatasyon dışında vazokonstrüksiyonda artış vardır.

Nöropulmonoloji

Travmatik beyin hasarından (TBH) bulbus ve hipotalamus kaynaklı aşırı sempatik stimülasyon, aşırı alfa adrenerjik deşarj nöropulmoner ödeme neden olabilir. Artmış intraserbral basınç da katkıda bulunabilir.[66] Beyin hasarından sonra gelişen sistemik inflamatuar yanıt mekanik, infeksiyöz sekonder faktörlerin solunum sistemini etkilemesine elverişli bir ortam yaratarak ikincil hasarı kolaylaştırır.[67] TBH'nin uyku solunum bozukluklarına da yol açabileceği bildirilmiştir.[68]

Subaraknoid kanamada, özellikle posterior sirkülasyon anevrizmalarında hipotalamik stres nedeniyle çok miktarda katekolamin salınması pulmoner vasküler permeabilite artışı, pulmoner kapiller yatakta hidrostatik basınç artışına bağlı hasar ve pulmoner ödeme neden olur.[69] SAK'ın neden olduğu

sistemik inflamatuar yanıt, sitokin salınımı, hipotalamik ve bulber lezyonlar nedeniyle ortaya çıkan santral disregulasyonla artar. Vertebral arter anevrizma rüptürüyle ventrolateral bulbusun lokalize hematomla deformasyonunun SAK sonrasında ortaya çıkan nöropulmoner ödemin ağırlığıyla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.[70]

İnmeden sonra merkezi patern jeneratörünün bozulması ve solunum yolaklarının kesintiye uğraması ile hem otomatik hem de istemli ventilasyon kontrolü bozulabilir[71]. Bunlar uykuda solunum bozuklukları, santral uyku apne, OSAS, uykuyla ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendromları da içerir.[72]

Santral uyku apne sendromları solunum eforu olmadan hava akışının durduğu bir grup periyodik soluk alma bozukluğudur.[73]

Santral Uyku Apne (SUA) ve Hipoventilasyon sendromları

Santral apne solunum ritmini oluşturan pontobulber "pacemaker"'da geçici yetersizlik nedeniyle ortaya çıkar.[74] Solunum eforu 10 sn veya daha fazla süre kaybolduğunda santral apne olarak tanımlanır. Santral apne sırasında beyinsapından inspiratuar göğüs kaslarına sinir iletisi durur. Saatte 5'ten fazla santral apne olayı olmasıyla normal/fizyolojik apne olaylarından ayrılır.[75] Santral uyku apne sendromları uyanıklık soluk alma dürtüsünün olmadığı, uyku sırasında PCO_2'ye duyarlı bir apne eşiği ile yani ritmik soluk almanın durduğu ve santral apneye neden olan bir PCO_2 düzeyi ile ortaya çıkar.[74] Normalde uyku başlangıcında ventilasyon azaldığında PCO_2 birkaç milimetre civa artar. Uyanıklıktaki soluk alma dürtüsünün uykuda kaybolmasıyla PCO_2'de küçük değişikliklere duyarlı olan metabolik kontrol sistemi baskın hale geçer. Öpneik PCO_2, apneik PCO_2 düzeyinden yüksek olduğu sürece uykuda normal soluk alıp verme devam eder. Öpneik PCO_2 ile apneik PCO_2 arasındaki farka PCO_2 rezervi denir ve bu rezerv santral apne gelişimi için kritik bir faktördür. PCO_2 rezervi ne kadar az ise santral apne gelişme ihtimali o kadar yüksektir çünkü ventilasyondaki küçük artışlar öpneik CO_2'yi apne eşiğinin altına indirebilir.

Santral Uyku Apne (SUA) CO_2 düzeyi ve CO_2 yanıtına göre iki gruba ayrılır[76]:

Uykuda CO_2 azalır ve/veya CO_2 yanıtı artar.

1. primer santral uyku apne
2. Cheyne-Stokes solunum paterni
3. yüksek irtifada periyodik solunum
4. infatlarda primer uyku apne

Uykuda CO_2 artar ve/veya CO_2 yanıtı azalır

1. uykuyla ilişkili obstrüktif olmayan alveolar hipoventilasyon, idyopatik
2. konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromları
3. pulmoner parenkim veya vasküler patoloji nedeniyle uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları
4. nöromüsküler ve göğüs duvarı hastalıkları nedeniyle uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları
5. alt havayolu obstrüksiyonu nedeniyle uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
6. Cheye-Stokes olmayan medikal duruma bağlı santral uyku apne

Primer santral uyku apne

Nadir görülen, genellikle yaşlı erkeklerde uykunun fragmantasyonu, uyanmalar ile giden, bu nedenle huzursuz uyku, gündüz uyku hali ve yorgunluğa neden olan bir hastalıktır.[74-75] Tanım itibariyle önemli kardiyak, nörolojik, renal hastalığı olmayan hastalardır fakat AF prevalansının primer SUA'lı hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.[77]

İdyopatik Santral Uyku Apne (SUA)

İdyopatik SUA hastalarında arterial PCO_2 sıklıkla düşüktür, uyanık durumda hiperkapnik ventilatör yanıtları artmıştır, uyku ile PCO_2 arttığında PCO_2 rezervi düşük olduğu için apneik eşik değer aşılır ve hasta apneye girer. Asetazolamidin faydalı olduğu gösterilmiştir, "Bilevel" pozitif havayolu basıncı cihazları (BİPAP) santral uyku apne sendromlarında kullanılmaz çünkü PCO_2'yi apneik eşik değerin altına düşürerek santral apneyi kötüleştirebilirler.[78]

Cheyne-Stokes solunumu

Cheyne Stokes solunum paterni kreşendo-dekreşndo kolları olan bir soluk alma döngüsüdür.[74] Hiperventilasyon peryodları, hipopne ve apne peryodları birbirini izler. Bu patern sistolik kalp yetersizliğindeki uzamış dolaşım zamanını yansıtır. Hipopne ve apne peryodları respiratuar çaba ve dürtünün azalmasını yansıtır, hiperventilasyon dönemleri ise pulmoner konjesyon nedeniyle vagal iritan reseptörlerin uyarılması ve/veya periferik ve santral kemoreseptörlerin yanıtlılığının artmış olması nedeniyledir.[76] Klinik olarak solunum durmaları hipoksik epizodlara, uykunu fragmantasyonuna, sık uyku safha değişikliklerine yol açar. Konjestif kalp yetersizliği, inme ve böbrek yetersizliğinde görülür.

Derin beyin stimülasyonu (dbs) ve klinik pratikte gözlenen otonomik etkiler

Kranial nöroşirurji kardiyak ve solunum performans değişiklikleri ile ilişkilendirilir fakat bu etkiler cerrahinin amacından ziyade bir eifenomen olarak değerlendirile gelmiştir.[79] Psikoşirurjide fronta ve temporal korteks rezeksiyonu kardiorespiratuar parameterlerde ani ve uzun dönem değişikliklere neden olur.[79] Temporal loblar ve anterior singulat korteks gibi yapıların intraoperatif elektriksel uyarılması asistoliye kadar varabilen kardioreiratuar değişikliklere neden olur.[79] Derin beyin stimülasyonun terapötik etkisini büyük osilatuar beyin ağlarının modülasyonunu yapan lifleri uyararak gösterdiği düşünülmektedir.[79] Ayrıca DBS'in beynin dinlenme durum ağlarının dengesini yeniden sağlayarak etkili olduğu öne sürülmüştür.[79] Yüksek frekanslı uyarının inhibitör, düşük ferkanaslı uyarının eksitatör etki gösterdiği ve fakat gerçek durumun bundan çok daha karmaşık oduğu düşünülmektedir, halen sürmekte olan araştırma konusudur.[79] Otonomik parametrelerde değişikikler elektrod implantasyonu sırasında veya postoperatif dönemde ortaya çıkabilir ve DBS'e atfedilmiştir.[79] Bazı etkiler istenmeyen etki diğerleri de tedavi etkisine içkin olarak görülür.[79] Parkinson hastalığının DBS uygulamları sırasında hastalarda sersemlik, fenalık hissi, anksiyete, yüzde veya tüm vücutta sıcaklık/ soğukluk hissi, ve aşır terleme, kızarma, iki yanlı veya tek yanlı midriyazis, kalp tepe atım hızında ortalama 25/dk ve arterial kan basncında oratalama 20 mmHg artış gibi ikincil objektif bulgular gibi istenmeyen etkiler görülmüştür.[79-80] Bu etkiler voltaj-bağımlıdır, laterealite göstermezler. Motor semptomlarda en çok düzelme gösteren subtalamik nukleus (STN) bölgelerin uyarılması sırasında ortaya çıktıkları için de STN'nin bu bölgelerinin otonom etkileri de yönettiği düşünülmektedir.[79-80] Otonom tutulum olan isilaterl göz yaşarması, batması, Horner sendromu ve şiddetli başağrısı olan küme başağrısında posterior hipotalamusun DBS'i önemli bir yeni tedavi seçeneği olarak yer bulmaktadır. Küme başağrısında kalp hızı, disritimi, AF gibi EKG'de kalp bloğu gibi otonom bulgular da küme baş ağrısının diğer özellikleridir. Fonksiyonel MRG ve PET çalışmalarından elde edilen sonuçlar bu disotonomi bulgularından hipotalamusun sorumlu olduğuna işaret etmektedir.[79]

Otonom sinir sisteminin santral kısmı santral otonom ağ (SOA) DBS'i ile otonom fonksiyon modülasyonu yapılabilir.[79] Bu bölümde genişçe ele alınan bu karmaşık otonom ağın işlevi afferent nöral, biyokimyasal ve hormonal bilginin ön beyin dikkat, uyku-uyanıklık döngüsü, motivasyonel, ağrı, motor ve emosyonel döngü ile entegrasyonudur.[79] Hipotalamus önbeyin otonom çıktısının yöneticisidir, hem kalp ve vasküler ağacın nöral devrelerini hemde böbrek aracılığıyla dolaşan hacmi belirler.[79] Uyarılan altbölümlerine göre lateral hipotalamik alan (LHA) kardiyovasküer pressör ve depressör etkiler gösterir.[79] Lateral hipotalamik alan insula gibi SOA bögelerine doğrudan ve dolaylı, omuriliğin sempatetik intermedyolateral bölgelerine ise doğrudan rojeksiyonlar gönderir.[79] Hipotalamusun paraventriküler nukleusu (PVH) renal sempatetik çıktı ile dolaşan hacmin önemli modülasyonunu sağlar. İntrakranial ve lazma reseptörlerinden gelen aferentler, hepatik ozmoreseptörler ve plazma hacim reseptörleri

VH'ye dolaşan vücut su ve tuz düzeylerinin temsilini sağlar. Hipotalamusun paraventriküler nukleusu daarterial kan basıncının anahtar sempatetik düzenleyicisi rostroventrolateral medullaya (RVLM) doğrudan projeksiyon göndererek renal sempatik sistemi aktive eder ve kardiyovasküler dinamiklerdeki daha yavaş gelişen değişikliklere katkıda bulunur.[79]

Ayrıca periakuduktal ve periventriküler gri madde (PAG), insan ve hayvanlarda kardiyovasküler otonomik kontrolün sağlandığı önemli bir bölgedir, kan basıncı, opiat ve opiat olmayan maddelerle ilişkili analjezi, korku ve anksiyete, vokalizasyon ve üreme davranışları gibi pek çok süreçte rol oynar.[79] Periakuduktal gri maddenin kolonları işlevsel olarak ayrı ve karşıttır; dorsomedyal ve dorsolateral kolonların aktivasyonu "savaş veya kaç" yanıtını, lateral ve ventrolateral kolonların aktivasyonu ise pasif baş etme yanıtlarını üretir.[79,81] Periakuduktal ve periventriküler gri maddenin en önemlisi hipotalamus olmak üzere kardiyovasküler kontrolde görevli prefrontal korteks, insula, amigdala gibi SOA'nın önemli bileşenleri ile doğrudan çoklu resiprok bağlantıları vardır ve otonom işlevdeki emosyonel/üst birleştirici rolünü bu bağlantılarla sağladığı ileri sürülmektedir.[79] Periakuduktal ve periventriküler gri madde otonom çıktının omurilikteki önemli merkezleri, traktus solitarius nukleusu, vagusun dorsal motor nukleusu, nukleus ambiguusa projeksiyonlarıyla da SOA'nın vagal preganglionik otonom çıktısını oluşturur.

Yukarıda bahsedilen *Merkezi Komut: Santral Emir*'in kardiorespiratuar değişikliklere yol açması egzersiz yaptığını hayal etmeleri istenen hipnoz altındaki kişilerde, emosyonel senkopta, "beyaz önlük hipertansiyonu" gibi fenomelerdeki mekanizmayı açıklayabilir.[79] Bu süreçlerde rol oynayan insula, anterior singulat girusu da içeren medyal prfrontal alanlar PET ve fMRG çalışmalarıyla göstrilmiştir.[79,82-84] Subkortikal devreyi ortaya koymak için derin beyin bölgelerinin doğrudan elektriki aktivitesinin araştırmalarında derin beyin elektrodlarından egzersiz beklentisi ve performansı esnasında yapılan lokal alan potansiyelleri kayıtları ile PAG içinde osilatuar aktivitenin arttığı gösterilmiştir.[79] Benzer elektriksel aktivite değişiklikleri STN hedefinde de gösterilmiştir ki bu rutin DBS hedef bölgelerinin tepedenaşağı bağlantıları ve anahtar organ sistemleri üzerindeki hızlı etkileriyle kardiorespiratuar performansı değiştirmek için büyük potansiyelleri olduğunu gösterir.[79] Disotonomilerin pek çok yönlerinin STN stimülasyonu ile iyileştirilebileceği ileri sürülmüştür ancak bir çalışmada bulunan arterial kan basıncı ve baroreseptör duyarlılığı değişiklikleri başka çalışmalarda tekrarlanmamıştır.[79] STN stimülasyonun yol açtığı ototnom değişikliklerin SOA ile etkileşen limbik aktivasyona veya stimülasyonun SOA içindeki yapılara lokal yayılımı ile olabileceği düşünülmekle birlikte henüz kesin açıklığa kavuşmamıştır. Ventral stimülasyonun arterial kan basıncını arttırdığı, dorsal stimülasyonun azalttığı ve bu değişikliklerin kalp hızı değişkenliği ile korelasyonu gösterilmiştir.[79,85-86] Uzun dönem veriler ağrı tedavisinde PAG stimülasyonunun kan basıncında azalma gibi kardiyovasküler performans üzerinde anlamlı etkilerini göstermektedir.[79] Benzer değişikliklerin çok daha geniş beyin bölgelerini ilgilendiren solunum kontrolünde de DBS hayvan ve insan çalışmalarında panik, korku gibi istemsiz emosyonlar, kalp hızı değişiklikleri ile birlikte solunum hızı değişiklilkleri olarak gösterildiği bilinmektedir.[79] Hareket bozukluğu ve ağrı sendromları için DBS uygulanan hastalarda spirometri yapılan bir çalışmada, PAG ve STN uyarıldığında anlamlı pik eksipiratuar akım hızı (PEFR) değişikliği olurken, duysal talamus ve globus pallidus interna stimülasyonunda anlamlı PEFR değişikliği gösterilememiştir.[79,87] Kardiyovasküler modülasyon, SOA ve santral respiratuar devrede rol oynadığı düşünülen yapıların önemli bir akciğer fonksiyon göstergesi olan PEFR'de büyük düzelme sağladığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacimde (FEV 1) ise anlamlı değişiklik olmamıştır. Araştırmacılar bu paradoks için çalışılan hasta gruplarına ve göstergelerin özelliklerine dair çeşitli açıklamalar ileri sürmüşler ve PAG ve STN DBS'nin distal havayollarından ziyade üst havayolu işlevi üzerinde etkili olduğu sonucuna varmışlardır[79] ayrıca stimülasyon süresinin kısalığı, torasik çap ölçümünün altın standart yöntem endo-özefagial basınç ölçümü ile yapılmayıp torasik bant çapı ölçümüyle yapılması, gibi yöntemsel kısıtlıkların da solunumdaki düzelmenin otonom aktivasyonla olmayıp, alfa motor nöronlardaki iskelet kasına çıktı artışı ile ilişkili olabileceğini de belirtmişlerdir.[79] Ayrıca STN ve PAG'ın farklı stimülasyon enerjileri ile etki göstermesi nedeniyle nonmotor STN stimülasyonu ve hatta hipotalamus

gibi komşu yapılara ulaşan daha yüksek enerji nedeniyle STN DBS'nin solunum etkilerinden sorumlu olabileceği ihtimali belirtilmiştir.[79] Ağır, tedaviye yanıtsız obstrüktif havayolu hastalığında ve OSAS'da DBS'in potansiyel kullanımının umut vaat ettiği, çekici bir araştırma alanı olduğu düşünülmektedir.[79]

Yüksek irtifa ve kardiyopulmoner düzenlemeler

Hipoksi; İnspire edilen gazlarda, arterial kan ($PaO_2 < 60$ mmHg) veya dokuda oksijen değerinin normalin altına inmesidir. Hipokside özellikle doku düzeyinde oksijen eksikliği vardır. Dokudan dokuya değişmekle birlikte, yeterli oksijenasyonun sağlanabilmesi için doku düzeyinde gerekli olan en az PO_2 değeri 20 mm Hg'dır. Bu değer normal pH ve ısı da hemoglobinin %25 satürasyonuna eşdeğerdir. Bu değerin altında hücre metabolizması anaerobik olarak gerçekleşir.[88]

Solunan havadaki O_2 parsiyel basıncının azalması dışında, her türlü pulmoner ve hemodinamik yetersizlikler hipoksiye yol açar. Solunum merkezinin devre dışı kaldığı durumlar, anormal pulmoner fonksiyon, havayolu obstriksiyonu veya sağdan sola şant gibi nedenlerle hipoksi oluşur. Azalan PaO_2 ile birlikte çeşitli kardiyopulmoner bozukluklar gözlenir. Böyle durumlar; eğer refleks olarak veya diğer reflekslerle kalp debisini veya kanın Hb konsantrasyonunu arttırmaya yetersiz ise dokulara O_2 verilmesinin azalmasına yol açabilir.[89]

Ayrıca yüksek irtifalara çıkıldığında da sıklıkla hipoksik durumla karşılaşılmaktadır. Yüksek irtifadaki en önemli fizyolojik değişiklik deniz seviyesinde 760 mmHg olan barometrik basıncın, artan yükseklikte azalan hava miktarı ve azalan yerçekimi ile beraber lineer olmayan bir şekilde azalmasıdır.[1-2] Hava yoğunluğu ve ortam sıcaklığı da yükseklere çıkıldıkça azalmaktadır. Her 150 metre (m) de ortam sıcaklığı 1 derece azalmakta, nem oranı azalmakta ve solunum yolunda sıvı kaybı artmaktadır.[44]

İnspirasyon havasındaki O_2 parsiyel basıncı (PiO_2) azalınca, alveoler oksijenin parsiyel basıncı (PAO_2), arterial oksijenin parsiyel basıncı (PaO_2) ve arterial oksijen satürasyonu azalarak O_2 nin alveolden kapillerlere ve dokulara transportu etkilenir ve doku hipoksisi görülür. Bu hipoksi formu hipobarik hipoksi olarak adlandırılmaktadır.[90]

İnsan vücudunun yüksek irtifa hipoksisine maruziyetinin yanıtı hipoksik ortamın oluşma hızına ve şiddetine bağlıdır. İrtifaya bağlı akut hipoksi maruziyeti semptomları 1500 metrede öncelikle gece görüşünün bozulmasıyla başlar. 1500-2500 m orta irtifa olarak tanımlanır. Bu irtifaya maruziyetin 2400 m'ye kadar kişide ciddi problem oluşturması beklenmez. Ancak kalp veya akciğer hastalığı olan kişiler daha düşük irtifada ciddi problemler yaşayabilir. İrtifa arttıkça hipoksi belirtileri ve şiddeti artar. 2500-5300 m yüksek irtifa ve 5300 m üzeri aşırı yüksek irtifa olarak tanımlanır. 2500-5300 m yüksekliğe maruziyette, gelişen semptomlar egzersiz dispnösü, yorgunluk, baş ağrısı, parmaklarda ve ağız çevresinde uyuşma ve karıncalanma hissi, ekstiremiteler, el ve ayak parmak uçlarının O_2 eksikliği ve deoksihemoglobin miktarının artmasına bağlı olarak siyanotik görünüm alması, baş dönmesi, efori, yargılama yavaşlaması, hafıza kaybı, uyku hali, heyecan, konum ve zaman duyusu kaybı, kas koordinasyonu bozukluğu, artmış solunum faaliyeti, iştahsızlık, bulantı, kusma, taşikardi gibi semptomlara neden olurken daha ciddi hipokside kan basıncında artma gözlenebilir. 3500-5300 m arasında yüksek irtifa hastalıkları sık görülür. Ani çıkışlar tehlikelidir, tırmanma hızı arttığında direkt bilinç kaybı gelişebilir ve intibak süresi gerekmektedir. Uyku ve egzersiz sırasında ciddi hipoksi ortaya çıkabilir. 5000 metreden sonra şuur bozukluğu ve 7000 m'de şuur kaybı yaşanır. İrtifaya çıkılmasında olduğu gibi kabin içi basınç değişimi de hipoksik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. 16000 m'deki uçakta kabin içi basıncının ani olarak kaybında, solunan havadaki PO_2 nin ani olarak 20 mmHg nın altına düştüğü durumlarda, 20 saniyede bilinç kaybı ve 4-5 dakikada ölüm meydana gelir.[91]

Oksijen içeriği azaldığında hücresel aktiviteyi minimum seviyede devam ettirebilmek için organizmada solunumsal ve kardiyovasküler adaptif mekanizmalar geliştirilir. Akut hipobarik hipoksiye verilen normal kompansasyon yanıtları aklimatizasyon olarak adlandırılır. Aklimatizasyon kapasitesi, kişiden kişiye değişir. Hipoksik stresin derecesi ve tolerans derecesi, fiziksel kondisyon durumu, alkol, ilaçlar ve sıcaklık gibi ekstrinsik faktörlere bağlı olarak değişir.[89]

Adaptasyon ise yüksek irtifada uzun süre hipobarik hipoksiye maruz kalınması sonrasında gelişen fizyolojik gelişmelerdir. **İrtifanın kişi üzerindeki etkileri, i**rtifanın derecesine, **çıkma hızına**, kalma süresine, ortam sıcaklığına, hipoksik stresin şiddeti ve başlama sıklığına, kişinin hipoksiye fizyolojik cevabına bağlıdır.

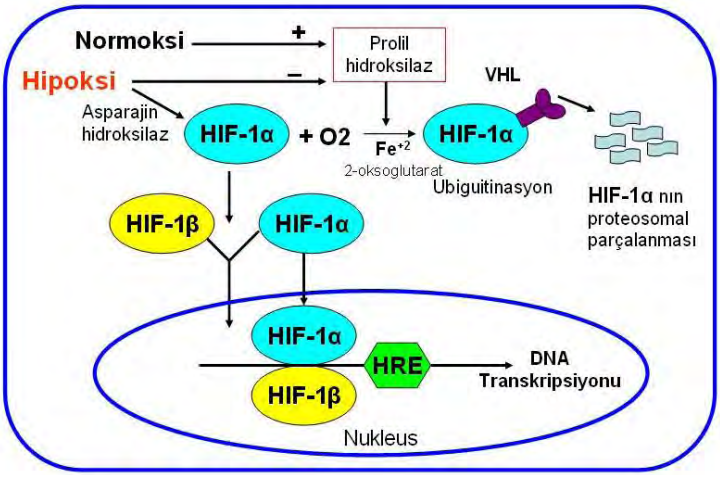
Aklimatizasyon çıkış sırasında başlar ancak tamamlanması için haftalar gerekir. Hipoksiye yanıtta 100 den fazla genin aktivasyonundan sorumlu olan hipoksinin indüklediği Hipoksi indusibıl faktör 1 alfa (HIF-1α) nın aktivasyonu gereklidir.[92]

Hipoksi indusibıl faktör-1 (HIF-1): Protein yapılı bir transkripsiyon aktivatörüdür. O_2 konsantrasyonundaki değişime yani hipoksiye cevap halinde gen ekspirasyonunda değişikliklere aracılık eder.[90,92] O_2 verilmesini arttırır veya azalmış O_2 durumuna metabolik adaptasyon sağlayarak, hücresel ve sistemik O_2 homeostasisini düzenler. Eritropoezi ve anjiogenezi uyaran eritropoietin, vasküler endotelyel büyüme faktörü (VEGF) ve daha sonraki kategoride glikoz transporterleri ve glikolitik enzimleri uyarır. HIF-1 normal gelişmede hipoksiye fizyolojik cevaplarda ve yaygın bazı hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynar. HIF-1'i regule eden gen ekspiresyonu, kronik hipoksiye fizyolojik cevaplara aracılık ederken, bazal HIF-1 aktivitesi akut hipoksik uyarılara sistemik cevapların duyarlılığını kalibre eder.[90-92]

Yapısı; HIF-1 dimerik transkripsiyon faktörüdür. α ve β alt guruplarından oluşur. HIF-1α O_2 konsantrasyonu ile regule edilir. HIF-1β, O_2 konsantrasyonundan bağımsız devamlı eksprese edilir. Her iki alt grup amino-terminal *basic -helix- loop-helix- PAS (bHLH-PAS)* domenleri içerir. Bu kısımlar DNA bağlama ve dimerizasyon için gerekir.[90]

Normokside; HIF-1 α prolil hidroksilaz ile hidroksile edilir ve tumor suppressor kompleks *von Hippel Lindau (VHL)* ile kompleks oluşturmak için reaksiyona girer. Bu kompleks daha sonra proteosomal parçalanmaya uğrar ve inaktif HIF-1α oluşturur. Prolil hidroksilaz aktivasyonu için intraselüler demir ko-faktör olarak etki eder[92] **(Şekil 7)**.

Hipokside; Fe^{+} bağımlı prolil hidroksilasyon inhibe edilir ve inhibisyon sonucu HIF-1α birikir ve stabil şekli HIF-1 β oluşur. Bu heteromer nükleusa taşınır ve hipoksi responsive elemente (HRE) bağlanır ve hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonu oluşur. HIF-1 α ekspresyonu ve aktivitesi hipoksi ile regule edilir. O_2 azaldıkça ekspresyonu artar. HIF-1 aktivitesi aynı zamanda CO ve NO ile modüle edilir. Bunlar HIF-1α protein ekspresyonunu etkilemeden hipoksik hücrelerde HIF-1, DNA bağlama aktivitesini inhibe ederler[92] **(Şekil 7)**.



Şekil 7: Normoksi ve hipokside HIF-1 α regulasyonunun mekanizması. HRE; hipoksi responsil element.

İnsan hücresinde azalan O_2 nin nasıl algılanıp bunun sinyal iletisine dönüşerek HIF-1 aktivitesini oluşturduğu ile ilgili iki model ileri sürülmektedir. 1) O_2 konsantrasyonundaki azalma ROS (superoksit

veya hidrojen peroksit) yapımını azaltır. Bu da HIF-1 yapımına yol açan sinyal yolunu etkileyebilir. 2) Mitokondiride muhtemelen sitokrom oksidazın aktivitesinin azalmasına bağlı olarak ROS oluşumu arttığında hipoksi oluşur. HIF-1 yapımı başlar.[90,92]

Yüksek irtifada hipoksinin ventilasyon üzerine etkileri

Yüksek irtifalara aklimatizasyonun en önemli özelliği hiperventilasyondur. Oksijenin taşınmasını düzeltmek için hipoksiye verilen esas solunumsal yanıt, PO_2 deki düşmeye bağlı hipoksik solunumsal uyarıda oluşan artış ve sonuçta dakika vantilasyonunun artmasıdır.[2,44] Bu durum hipoksik ventilatuvar yanıt (HVR) olarak adlandırılmaktadır. Hiperventilasyonun nedeni hipoksik uyaran sonucu periferal kemoreseptörlerin uyarılmasıdır. HVR genetik olarak tayin edilebilmektedir. Ayrıca solunum depresanları (alkol, sedatif, hipnotik ilaçlar vb.) ve bölünmüş uyku HVR'yi etkilemektedir. Sempatomimetik (kola, kafein vb.) ve solunum stimülanları (progesteron, almitrin vb.) da HVR'yi arttırır.

Yüksek irtifada dört ila yedi gün kalış süresinde HVR linear bir şekilde artar maksimum düzeye çıkar ve hiperventilasyon sonucu $PaCO_2$ azalır ve pH yükselerek respiratuar alkaloza neden olur.[90,93] Medulla oblongatada bulunan santral kemoreseptörler SSS'deki alkaloz nedeniyle ventilasyonu inhibe ederler. 1-2 gün sonra respiratuvar alkaloza karşı renal kompansasyon gelişir ve bikarbonatın sekresyonu gelişir. Serebrospinal sıvının pH değeri normal değerlere gelir ve ventilasyon daha sonra artar. West ve ark., Everest dağında yapmış oldukları çalışmada venöz kan gazı örneklerinde pH değerlerini 7.7 civarında olduğunu bulmuşlar, ancak bir süre sonra yukarıda alatılan mekanizma ile solunum faaliyetinin arttığını göstermişlerdir.[88]

PCO_2 düşüşü hipoksiye karşı normal cevap oluşmasını engellerken, hipokapnik hipoksinin yol açtığı performans düşüklüğünü daha da kötüleştirir. Akut hipoksi, serebral vazodilatasyona ve beyin kan akımının artışına neden olurken, hipokapni serebral vazokonstriksiyona yol açar. Hipokapni sersemlik, irritiabilite, yüzde ve parmaklarda uyuşma ve kas spazımları gibi semptomlara neden olduğu için, hipokapniyi hipoksiye bağlı gelişen semptomlardan ayırmak zordur.[91]

Yüksek irtifalara aklimatizasyonunun önemli bir başka özelliği de kandaki eritrosit konsantrasyonunun artışıdır. Hemoglobin konsantrasyonunda ve buna bağlı O_2 taşıma kapasitesinde artış, PaO_2 ve O_2 satürasyonunda azalmaya rağmen arterial kanda O_2 konsantrasyonunun normal ve hatta normalin üzerinde olmasına yol açmaktadır. Hipoksi, kemik iliğini uyaran eritropoietinin böbreklerden salınımını uyararak alyuvarların yapımını stimüle eden bir faktördür. Polisitemi akciğer ve kalp rahatsızlığı olan kronik hipoksik hastalarda da görülür. Pulmoner arter basıncında (PAB) artış, pulmoner arterlerin remodelingi, periferal dokuların vaskülaritesinde artış, total akciğer kapasitesinde ve difüzyon kapasitesinde artış, mitokondri, miyoglobin, enzim aktivitesinde ve doku sitokrom oksidazında artışlar görülür.[5,44]

Yüksek irtifada hipoksinin dolaşım üzerine etkileri

Yüksek irtifada sistemik, pulmoner ve serebrovasküler yatakta değişiklikler izlenmektedir. Yükseklikteki hızlı artışı takiben artan sempatik aktivite, kalp debisi, kan basıncını, kalp hızını ve venöz tonusu arttırır. Bikarbonat diürezi, intravasküler alandan sıvı kaçışı ve aldosteronun baskılanması sonucu azalan plazma volümü nedeniyle atım hacmi bozulur.[91,93] Hipoksiye yanıt olarak pulmoner vasküler yatakta vazokonstriksiyon gelişirken, pulmoner vasküler dirençte ve PAB da değişken artışlar gözlenir. İyi perfüze olmayan alanlara doğru artan hava akımı ventilasyon perfüzyon uyumunu arttırarak gaz değişimini düzeltebilmektedir. PAB'nin ve dolayısıyla pulmoner vasküler direncin aşırı artması yüksek irtifa akciğer ödemine (HAPE) yatkınlık ile ilişkilidir. Yüksekte istirahat sırasındaki hafif pulmoner hipertansiyon özellikle özgeçmişinde HAPE olan kişilerde egzersizle belirgin olarak artabilmektedir. Yüksek irtifada hava sıcaklığının düşük olmasına ve alveolar hipoksiye yanıt olarak pulmoner vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. Bu durum PAB'yi ve sağ kalbin iş yükünü arttırmaktadır. Polisitemi kan vizkositesini arttırarak hipertansiyonu alevlendirmektedir. Sağ kalp hipertrofisi EKG'de karakteristik değişikliklere neden olmaktadır. Pulmoner venöz basınç normal olsa bile,

bazen pulmoner ödemle ilişkili pulmoner hipertansiyon görülebilmektedir. Pulmoner hipertansiyon yüksek irtifada yaşayanlarda temel morbidite nedenlerinden biridir.[91,93]

Yüksek irtifa hastalıkları: Yüksek irtifaya yeni maruz kalanlar sıklıkla başağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, palpitasyon, uykusuzluk, iştah kaybı ve bulantıdan şikayet eder. Bu hipoksemi ve alkaloza dayandırılan akut dağ hastalığı (AMD) olarak bilinir. Uzun süre kalanlarda, bazen belirgin polisitemi, yorgunluk, düşük egzersiz kapasitesi ve ciddi hipoksemi ile karakterize gelişen durum sendrom kronik dağ hastalığı olarak adlandırılır. Yüksek irtifaya ilk çıkışta veya yüksek irtifada iken daha da yükseğe çıkma sonrasında ortaya çıkan serebral ve pulmoner sendromları belirlemek için kullanılan isimler yüksek irtifa serebral ödem (HACE), yüksek irtifa akciğer ödemi (HAPE)'dir. Yüksek irtifaya çıkma hızı, çıkılan yükseklik, bireysel duyarlılık, yüksek irtifa hastalığı anemnezi, kadın cinsiyet ve eşlik eden hastalıklar yüksek irtifa hastalığı için risk faktörleridir. Yüksek irtifa hastalıkları, yüksek irtifadaki hipoksik stres nedeniyle oluştuğu ve beyinde (AMS ve HACE) ve akciğerde (HAPE) ekstravasküler sıvı birikimi ile karakterize olduğu için, hastalıkların hepsi irtifanın düşmesine ve oksijen tedavisine yanıt verirler.[88-89,91]

Oksijen parsiyel basıncı irtifa ile azalır, bu alveolar hipoksi, hipoksemi ve sonucunda doku hipoksisine neden olur. İrtifada barometrik basıncın azalması, alçak basınç etikleri de irtifadaki etkin yüksekliği arttırarak yüksek irtifa hastalığı riskini arttırır. Pek çok yüksek irtifa hastalığı turizm ve dağ sporları amacıyla çıkılan 2440-4270 m'de ortaya çıkar.[94] Orta irtifada kompansatuar ventilasyonla hipoksi giderilmeye çalışılır ancak egzersiz performansı düşer. Yüksek irtifada SO_2 %90'ın altına düşebilir, egzersiz ve uyku ile hipoksemide artış olur, bu nedenle hızlı çıkış tehlikelidir, aklimatizasyon için süre gereklidir.[95] Aklimatizasyonda serebral kan akımı artar, 3-5 gün sürer sonra başlangıç düzeyine döner. Kardiyovasküler sistemde ani sempatik tonus artışı olur, 5.günde zirve düzeye ulaşır, neticesinde ani olarak sistemik kan basıncı, kalp hızı artar, 3-4.günde zirveye ulaşıp azalmaya başlar. İlk 2-3. günde kalp vurum hacmi azalır, kardiyak çıktı %20 düzeyinde artar, sonra normal düzeylere döner. Hipoksik ventilatör yanıt ile ventilasyon artar fakat respiratuar alkalozla bu artış sınırlanır. Pulmoner vasküler yeniden modellenme ani etkiyle başlar, 4-7 günde maksimum etki görülür. Renal sistemde ise saatler içinde başlayan bikaronat diürezi respiratuar alkolozun tersine çalışır ve ventilasyon artar. Plazma volum kaybı olur, hipoksi ile hemokonsantrasyon gelişir, eritrosit kitlesi, hematorkrit ve eritropoetin üretimi artar. 4-6 haftada eritrosit kütlesi artışı zirve düzeyine ulaşır. Çok yüksek irtifada (4270-5490 m) ve bunu aşan yükseklikte belirgin hipoksemi, hipokapni, yüksek irtifa pulmoner ödem, yüksek irtifa serbral ödem tabloları gelişebilir.[94] Hipoksik stres arttıkça ilerleyici fizyolojik kötüleşme olur polistemi, mikrodolaşımda yavaşlama, aşırı pulmoner hipertansiyon, sağ ventriküler baskı, uykunun bölünmesi ve serebral hipoksinin uzaması vücudun adaptasyon yeteneğini sınırlar. Bazen daha düşük irtifada bile genetik, edinsel faktörler nedeniyle yetersiz aklimatizasyon ve bunun göstergeleri olan akut dağ hastalığı, yüksek irtifa pulmoner ödem, yüksek irtifa serebral ödem gelişebilir.[94]

Akut dağ hastalığı ve yüksek irtifa serebral ödem

Yüksek irtifa hastalıklarının (YİH) gelişiminde hipokseminin derecesi, yükseklik ve irtifaya çıkış hızı ile kişinin genetik faktörleri belirleyicidir.[96] Bu nedenle kişiler ve topluluklar arasında YİH eğilimi değişkendir, kondisyonlu olmak tek başına koruyucu değildir.[95]

Başağrısı, bulantı kusma, anoreksi, genel güçsüzlük yorgunluk, sersemlik hissi, uyuma güçlüğü gibi nonspesifik belirtiler aklimatize olmamış kişinin 2000 m'nin üzerindeki yüksekliğe hızla çıkması veya belirli bir irtifadaki kişinin daha yüksek irtifaya çıkması ile ortaya çıktığında akut dağ hastalığı (ADH) klinik tanısı konur.[95] Periyodik solunum nedeniyle uyku bozukluğu yüksek irtifada sık görülür fakat ADH olanlarda belirginleşmiştir. Başağrısı şiddeti hafif veya işgücü kaybı yaratacak düzeyde değişen düzeylerde olabilir. Tipik olarak bitemporal künt veya zonklayıcı karakterde, Valsalva, eğilip kalkmakla, yük taşımakla artan karakterdedir. Gece veya uyandıktan sonra en şiddetli olduğu belirtilir. Hastalık ilerledikçe başağrısı daha da şiddetlenir, gastrointestinal ve diğer konstitüsyonel belirtiler de kötüleşir. Hastalar iritabl olurlar, yalnız kalmak isterler, belirtiler 18-24 saatte zirve yapar, sonra daha yükseğe çıkılmaz ise yavaşça düzelir, çoğu hastada 2-3 günde tamamen düzelir. Üç gün aklima-

tize olduktan sonra çıkan belirtiler ADH'ye atfedilmemelidir. Kalp hızı, kan basıncı normal sınırlar içindedir, SO_2 normal veya bulunulan irtifada beklenene göre hafif düşük olabilir, ADH ile korelasyonu iyi değildir. Yüzde veya periferik ödem görülebilir, spesifik bir bulgu değildir. Merkezi sinir sistemi bulguları var ise bunlar ADH ile ilişkilendirilmemelidir, hastanın yüksek irtifa serbral ödem tablosuna ilerlediğini düşündürtmelidir. Okisjen inhalasyonu ile ADH baş ağrısı 15-20 dakikada düzelir ve bu klinik olarak tanıya yardımcıdır. Ayrıcı tanıya giren migren, CO zehirlenmesi, dehidratasyon, viral sendromlar, alkol alımına bağlı belirtiler, fiziksel tükenme, sıcak çarpması gibi tablolar da ise O_2 inhalasyonu ile düzelme olmayacağı için ayırıcı tanıda da yararlı olabilir.[94]

Yüksek irtifaya çıkışta hipoksemi, serebral vazodilatasyon, serbral kan akımında ve serebral kan volümündeki artış baş ağrısına neden olur. Başağrısı gelişiminde arter, ven, sinüs, meninks gibi ağrıya duyarlı yapıların gerilmesi, trigeminovasküler sistem aktivasyonu, intraserebral basınç artışı ve bu faktörlerin kombinasyonlarının rol oynadığı düşünülmektedir. Normal aklimatizasyon mekanizmalarıyla serbral kan akımın başlangıç seviyelerine dönmesiyle belirtiler kaybolur.[94] Başağrısı akut dağ hastalığına (ADH) ilerleyenlerde serbral kan akımı ve intraserbral basınç daha uzun süre yüksek kalır fakat sonunda intrakranial dinamikler ve kan akımı başlangıç düzeyine döner ve ADH düzelir. Yükseklik hipoksisinden 8-12 saat sonra ADH'de kranial MRG'de az miktarda vazojenik beyin ödemi olsa da mutlaka ADH ile korelasyon göstermez. Tek başına hafif ödem hafif-orta ADH'den sorumlu değildir. Ağır ADH ve yüksek irtifa serbral ödemine (YİSÖ) ilerleyen tablolarda ödem kranial BT ve MRG'de görülür hale gelir. Hastalık ilerledikçe intraserebral basınç da ilerleyici olarak artar ve ölümle sonuçlanabilir. Akut dağ hastalığının nasıl YİSÖ'ye ilerlediği tam olarak bilinmemektedir. Kan beyin bariyerinin mekanik, biyokimyasal faktörlerle bozulması, intraserebral sitotoksik ödem gelişmesi, venöz drenajın bozulması gibi mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.[94] Akut dağ hastalığı ve yüksek irtifa pulmoner ödem tablosu 24-48 saat öncesinde başlamış olan bir hastada mental durum değişikliği ve ataksi gibi belirtiler var ise YİSÖ'ye ilerlediği düşünülmedir. Bazen izole olarak da YİSÖ gelişebilir. Başağrısı, uyku hali, hafif psikopatolojik davranışsal değişiklikler, apati, sosyal çekilme olan bir kişide belirtiler konfüzyonel tabloya ilerlerse YİSÖ düşünülmelidir. Olguların %40-60'ında ataksi, %50'sinde papilödem, anoreksi, kusma belirtileriyle kendini gösteren YİSÖ bir ensefalopati tablosudur. Görsel, işitsel sanrılar, nöbetler nadirdir. Retinal kanamlar asemptomatik bireylerde de görülebileceğinden spesifik değildir. Başlangıçta uyanık olan bir YİSÖ hastası hızla komaya ilerleyebilir bu nedenle başlangıçtaki mental durum prognozu iyi öngören bir faktör değildir. Fokal nörolojik defisit olması beklenmez, var ise başka MSS hastalıkları araştırılmalıdır. Yüksek irtifada mental durum değişikliği gelişen ve tedaviye yanıt vermeyen atipik prezantasyonlu hastalarda hipoglisemi, hiponatremi, hipotermi, CO zehirlenmesi, MSS infeksiyonu, postiktal dönem, komplike migren, psikoz, alkol, ilaç zehirenmeleri, MSS'nin yer kaplayıcı lezyonları, kanayıcı veya tıkayıcı inme ayrıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanı için tam kan sayımı, biyokimya incelemeleriyle karboksi Hb, etanol ve diğer toksikolojik incelemeler gerekebilir. Hafif lökositoz YİSÖ'de olabilir, enfeksiyonu dışlamak için klinik korelasyon gerekir. Ensefalit, subaraknoid kanama şüphesi varsa beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapılır. Yüksek irtifa serbral ödeminde BOS basıncı 220 cm suya kadar yükselmiş olabilir, pleositoz olmamalıdır. Kranial BT'de ak madde hipodensitesinde artış, sulkus silikliği, girusların düzleşmesi, kranial MRG'de ise korpus kallozum spleniumunda T2 sinyal artışı, SWI sekanslarında mikrohemorajiler, kronik dönemde de hemosiderin birikimini gösteren sinyal değişiklikleri görülebilir.[97] Bu görüntüleme bulguları klinik tablo düzeldikten sonra ampirik tedavi ile düzelen olgularda retrospektif olarak tanıyı konfirme etmek için de kullanılabilir.[94]

Akut dağ hastalığının önlenmesinde; dereceli çıkış en iyi önleyici tedbirdir. Deniz seviyesinden 2500 m yüksekliğe çıkacak kişilerin 1500-2000 m'de 1 gece geçirmeleri ADH riskini azaltır.[94] Dağcılar 2500 m'nin üstündeki yüksekliğe tırmanırken günde 500 m'de fazla tırmanmamalıdır ve çıkılacak her 1500m için uyunacak yükseklikte aklimatizasyon için 1 gece beklenmelidir.[95] Bir kaç programda hipoksi çadırı, odası veya maskesi ile hipobarik veya normobarik hipoksiye aralıklı maruziyetin ADH insidansını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Fakat günde 6 saatten az aralıklı hipoksi maruziyetinin ADH'yı önleyemediği ve bu programlarda uyku kalitesinin bozulduğu bilinmektedir.[98] Hipobarik

hipoksinin fizyolojik stresini nazal kanülle uykuda <2l/dk oksijen vererek deniz seviyesinin simülasyonu makul bir önleyici yöntem olabilir.[95] Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi olan hafif-orta ADH olguları gece 0,5-1l/dk düşük akımlı O_2 ile tedavi edilebilir. Üç yüz-bin m.iniş yapılması da ADH'yı tedavi etmede yeterlidir[95]. YİSÖ kuşkusu varsa ve kritik hastalarda mutlaka SO_2> %90 tutacak şekilde oksijen tedavisi verilmelidir. YİSÖ'nün proflaksisi de ADH ile benzerdir fakat her ikisi için de yeterli aklimatizayon en iyi stratejidir. YİSÖ tanısı alan olgularda tedavide altın standart en az 1000m veya asemptomatik olduğu yüksekliğe iniş ve sağlık kuruluşuna nakilin sağlanmasıdır.[95] Komadaki hastalarda oksijen havayolu açıklığı sağlanarak 30 derece baş elevasyonunda supin pozisyonda verilmelidir. Asetazolamid karbonik anhidraz ihibisyonu ile böbreklerden bikarbonat rezorpsiyonunu azatır, bikarbonat diürezi ile metabolik asidoz, solunum hızında ve PaO_2'de artış olur ve aklimatizasyon hızlanır.[95] İrtifaya çıkıştan 8-24 saat önce 125mg bid başlanması bulantı, baş ağrısı, parsteziler, Stevens-Jhonson sendromu gibi istenmeyen etkilerin görülme ihtimalini azaltır. Tedavide asetazolamid optimum dozu belirlenmemiştir. Bu yan etkilerin daha az görüldüğü hidrofilik karbonik anhidraz inhibitörü benzolamid de kullanılabilir. Deksametazon etkili bir ADH profilaksi ajanı olmakla birlikte daha çok istenmeyen etki potansiyeli olan bir ajan olduğu için tedavide tercih edilir fakat sulfanomid anaflaksisi, asetolazamid intoleransı olanlarda proflakside de kullanılabilir. Deksametazonun asetazolamidle birlikte kullanıldığında tek başına asetazolomidden daha etkili olduğu gösterilmiştir.[95,99] Bulantı, kusması olan orta, ağır ADH olgularında parenteral kullanım avantajı vardır ancak 5 günden uzun kullanıldığında azaltarak kesilmesi gerekir.[95] Budenozid inhaler, ibuprofen de proflakside kullanılabilir, ibuprofenin yalnızca başağrısını geçirerek analjezik etkinliği ile tedavi edici mi yoksa proflaktik mi olduğu net değildir. İniş ve oksijen tedavisi imkanları yok ise veya belirtiler hafif orta düzeydeyse ADH'nın semptomatik tedavisinde başağrısı için asetaminofen 650-100 mg, ibuprofen 600 mg, bulantı kusma için ondansetron 4mg qid kullanılabilir.[95] Deksametazon 4 mg qid parenteral tedavi verilir, loop diüretiklerden hipotansiyon ve serebral perfüzyon basıncını düşürerek iskemi yapma riski nedneiyle kaçınılmalıdır. Hipertonik sıvı ve mannitolle antiödem tedavi etkinliğini destekleyen kanıt yoktur.[95]

Yüksek irtifa akciğer ödemi

Pulmoner alveoler kan-gaz bariyerinde sızma nedeniyle akciğerlerde ödem sıvısı birikir. Kalpte sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuştur. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle yükseklikte olan aklimatizasyonda gelişen pulmoner arter basınç artışı normaldir.[94] Düzensiz pulmoner vazokonstriksiyon, arterioler vazokonstriksiyon ile korunamayan pulmoner kapiller yatakta mikrovasküler basınç artışı kapiler hipertansiyona, sıvı geçişine, hücreler arasındaki birleşim yerlerinde ve gözeneklerde bozulmalara gerilmeler neden olur.[94] Sempatik tonus artışı, ventilatuar yanıtın yetersiz olması, endotelyal NO üretiminin yetersiz olması, alveolar sıvının yetersiz temizlenmesi neticesinde klinik tablo gelişir. İrtifa hipoksisi, hioksik ventilatör yanıt, uyku ve egzersiz parsiyel oksijen basıncında düşmeye nende olur. Parsiyel oksijen basıncındaki düşüş de sempatik aktiviteyi arttırır. Sempatik tonus artışı pulmoner ve periferik venöz konstriksiyona da neden olur. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon düzensizliği ile gelişen pulmoner hipertansiyon, perfüzyon artışına ve kapiler basınç artışına yol açar. Pulmoner ve periferik venöz konstriksiyon pulmoner kan hacmini arttırır, bu da pulmoner kapiller basınç artışına katkıda bulunur. Sonuç olarak pulmoner kapiller direnç yetersizliği, kapiler sızma, alveolar su ve sodyum temizlenmesinin yetersizliği ile yüksek irtifa pulmoner ödem tablosu gelişir.[94]

Hastaların yarısında ADH vardır. Egzersiz performansında düşüş ve kuru öksürük en erken bulgudur, halsizlik, prodüktif öksürük, efor dispnesinin istirhatte dispneye ilerlemesi, taşikardi, taşipne bulguları eklenir. Genellikle belirtiler yeni bir irtifadaki 2. gece uykusunda gelişir, 4. günden sonra gelişmesi nadirdir, diğer tanılar akla gelmelidir. Ateş sıktır, YİPÖ tanısını dışlamaz. Oksijen satürasyonu aynı irtifadaki kişilerden 10-20 düşüktür, siyanoz gelişir. Derin hipoksemi veya eşlik eden YİSÖ nedeniyle bilinç değişikliği gelişir ve komaya ilerleyebilir. Muayenede sağ ventriküler yüklenme bulguları, palpasyonda ve oskültasyonda belirgin P2, sağ orta lobde raller vardır. İstirhatte ral duyulmazken eforla ortaya çıkabilir. EKG'de sağ kalp yetersizliği bulguları, akut pulmoner hipertansiyon bulguları görülür. Akciğer grafisinde yama tarzında infiltrasyonlar vardır, kalp boyutları normaldir. Arter kan

gazı incelemesinde respiratuar alkoloz ve ağır hipoksemi saptanır, PaO_2 30-40 mmHg düzeyindedir. Akciğer grafisinde yama tarzında tipik infiltrasyon görülmez ise astım, bronşit, kalp yetersizliği, mukus tıkacı, miyokard infarktüsü, pnömoni, pulmoner emboli gibi ayrıcı tanılar akla gelmelidir.[94]

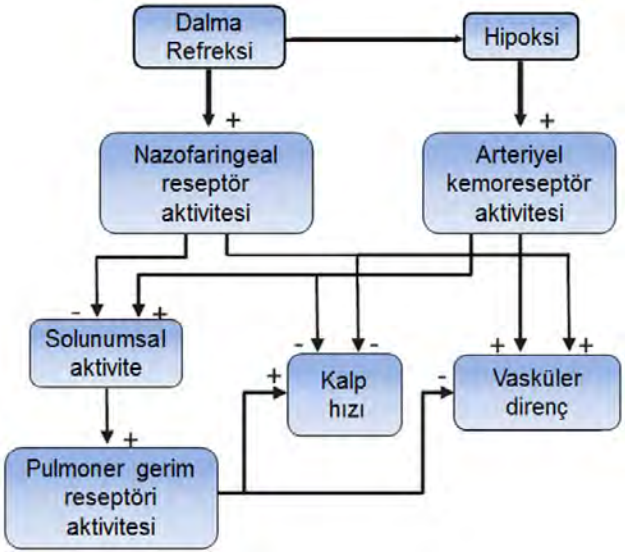
Yüksek irtifa hastalıklarında hastalığı önlemek için aklimatizayon optimum yapılmalı, hastalık belirtileri ortaya çıkarsa asla daha yükseğe çıkılmamalı, iniş sağlanmalıdır. Konfüzyon, ataksi gibi YİSÖ hipoksemive istirhatte dispne gibi YİPÖ belirtileri varsa hemen iniş ve tedaviler başlatılmalıdır.

Yüksek irtifa pulmoner ödemi proflaksisinde çıkışta nifedipin 30 mg bid etkilidir, oksijen tedavisi ve inişin mümkün olmadığı durumlarda bir çalışmada YİPÖ tedavisinde etkili bulunan nifedipin (uzun salınımlı formu) 30 mg bid kullanılabilir.[94] Salmetorolün 125µg bid inhaler kullanılmasının duyarlı kişilerde YİPÖ'yü %50 azalttığı gösterilmiştir, nifedipine ek olarak kullanılmamalıdır. Fosfodiesteraz inhibitörlerinden sildenafil ve tadalafil proflakside ümit vaat etmektedir, tedavide etkili olduğu olgu bildirileri vardır, nifedipine birlikte kullanımı hipotansiyona neden olabilir.[94] Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu azaltır ve patolojik pulmoner hipertansiyonu engeller fakat iki ajan da başağrısı yapabilir. İrtifaya çıkıştan 1 gün önce başlanan 10mg bid dozunun YİPÖ'yü etkin bir şekilde önlediği gösterilmiştir. Fosfodiesteraz inhibitörleri tedavide iniş ve oksijen kadar etkili değildir. Oksijen pulmoner arter basıncını hemen azaltır klinik tablo hafif- orta ise iniş yapılamasa da 2-3 günde düzelme sağlanır. Oksijen SO_2 %90-92'de tutacak şekilde titre edilmelidir. Oksijen verme imkanı yoksa en az 1000m iniş sağlanmalıdır, hastalar efor yapmamalıdır, soğuk stresi pulmoner arter basıncını arttırabileceğinden hastalar sıcak tutulmalıdır.[94]

Kardiyopulmoner refleksler arasindaki etkileşimler

Çoğu durumda, belirli bir soruna tepki olarak birden fazla refleks aktifleşir ve hipoksi buna iyi bir örnektir. Örneğin, dalış hayvanlarında ilk dalma etkisi, daha sonra yukarıda tarif edilen kardiyovasküler etkilerin yanı sıra apne dahil olmak üzere dalış refleksini tetikleyen nazorofaringeal reseptörlerin aktivasyonudur **(Şekil 3)**. Ortaya çıkan hipoksi, kemoreseptör refleksini tetikler. İki refleks arasındaki etkileşim, vazokonstriksiyon ve bradikardiyi güçlendirir, ancak kemoreseptör stimülasyonuna normal ventilasyon yanıtı, nazofaringeal reseptörlerden gelen girdilerle bastırılır.

Aksine, nazofaringeal reseptörlerin aktivasyonu olmaksızın, örneğin yüksek irtifa gibi, hipoksinin ortaya çıktığı koşullar altında, kemoreseptör aktivasyonu, reflektif olarak ventilasyonu arttırır ve bu daha sonra afferent vagal liflerle inerve olan pulmoner gerim reseptörlerinden kaynaklanan bir başka refleksi aktive eder **(Şekil 8)**. Pulmoner gerim reseptörleri refleksi, kemoreseptör stimülasyonunun esas etkilerine karşı kalp hızını arttırma ve vasküler direnci azaltma eğilimindedir.[54]



Şekil 8: Arteriyel kemoreseptörlerden, pulmoner gerim reseptörlerinden ve nazofaringeal reseptörlerden oluşan refleksler arasındaki etkileşim.

Böylece, refleks kardiyovasküler ve solunum fonksiyonlarının yanıtları bir dizi refleks arasındaki etkileşime bağlıdır. NTS ve RVLM, baroreseptor ve kemoreseptör reflekslerinin yanı sıra birçok reflekse aracılık eden merkezi yolların önemli bileşenleridir.

Baroreseptörler, kemoreseptörler, akciğer reseptörleri, mekanoreseptörler ve iskelet kaslarındaki egzesize duyarlı reseptörler gibi kardiyopulmoner reseptörlerden gelen uyarılar NTS yoluyla RVLM ye ulaşır veya bu reseptörlerden bazılarının girdileri RVLM'yi bay pas ederek diğer yollar vasıtasıyla RVLM'ye yansır. Sonuç olarak, reseptörlerden gelen tüm girişler RVLM'deki sempatik premotor nöronlarda konverge olur. Dolayısıyla, RVLM, sempatik aktiviteyi düzenleyen farklı girişler arasındaki etkileşimin gerçekleştiği önemli bir noktadır. Buna ek olarak NTS ile birlikte yüksek merkezlerden gelen girdilerin, baroreseptör, kemoreseptör ve diğer kardiyopulmoner refleksleri modüle ettiği olası bir yerdir.[100]

Sonuç olarak, kardiyovasküler ve respiratuvar düzenleyici mekanizmaların tek başlarına çalışmadığını, homeostazisi korumak için kardiyovasküler, solunum ve diğer düzenleyici mekanizmaların yakın işbirliği içinde olduklarını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. In. 13 ed: Philadelphia, Saunders Elsevier; 2016:203-25 / 539-56.
2. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's review of medical physiology. In: New York: The McGraw-Hill Companies. 25 ed; 2016:585-99 / 656-68.
3. Klabunde R. Cardiovascular physiology concepts. Lippincott Williams & Wilkins. In: Baltimore, MD; 2011:60-92.
4. Charkoudian N, Joyner MJ, Johnson C, Eisenach J, Dietz N, Wallin B. Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. The Journal of physiology 2005;568:315-21.
5. Berne R, Koeppen B, Stanton B. Berne & Levy physiology. Philadelphia, PA: Mosby. In: Philadelphia Mosby Elsevier; 2010:370-92 / 468-76.
6. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. Circ Res 2014;114:1004-21.
7. Ripplinger CM, Noujaim SF, Linz D. The nervous heart. Prog Biophys Mol Biol 2016;120:199-209.
8. Lemola K, Chartier D, Yeh YH, et al. Pulmonary vein region ablation in experimental vagal atrial fibrillation: role of pulmonary veins versus autonomic ganglia. Circulation 2008;117:470-7.
9. Coleman MA, Bos JM, Johnson JN, et al. Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long-QT syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5:782-8.
10. Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines. Circulation 2011;123:2204-12.
11. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Jr., Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. Circ Res 1991;68:1471-81.
12. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. J Am Coll Cardiol 2016;68:149-58.
13. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. Eur Heart J 2015;36:425-33.
14. Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. J Card Fail 2014;20:808-16.
15. Guyenet PG. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. Comprehensive Physiology 2014.
16. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 2006;7:335-46.
17. Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev 1994;74:323-64.
18. Dampney RA, Furlong TM, Horiuchi J, Iigaya K. Role of dorsolateral periaqueductal grey in the coordinated regulation of cardiovascular and respiratory function. Auton Neurosci 2013;175:17-25.
19. Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. Hypertension 2010;55:619-26.
20. Horiuchi J, McDowall LM, Dampney RA. Role of 5-HT(1A) receptors in the lower brainstem on the cardiovascular response to dorsomedial hypothalamus activation. Auton Neurosci 2008;142:71-6.
21. Loh YC, Tan CS, Ch'ng YS, Yeap ZQ, Ng CH, Yam MF. Overview of the Microenvironment of Vasculature in Vascular Tone Regulation. Int J Mol Sci 2018;19.
22. Lin S, Pan H, Wu H, Ren D, Lu J. Role of the ACE2Ang(17)Mas axis in blood pressure regulation and its potential as an antihypertensive in functional foods (Review). Mol Med Rep 2017;16:4403-12.
23. McKinley MJ, Mathai ML, McAllen RM, et al. Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis. J Neuroendocrinol 2004;16:340-7.

24. McKinley MJ, Yao ST, Uschakov A, McAllen RM, Rundgren M, Martelli D. The median preoptic nucleus: front and centre for the regulation of body fluid, sodium, temperature, sleep and cardiovascular homeostasis. Acta Physiol (Oxf) 2015;214:8-32.
25. Coble JP, Grobe JL, Johnson AK, Sigmund CD. Mechanisms of brain renin angiotensin system-induced drinking and blood pressure: importance of the subfornical organ. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2015;308:R238-49.
26. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. J Biol Eng 2018;12:2.
27. Young CN, Morgan DA, Butler SD, Mark AL, Davisson RL. The Brain Subfornical Organ Mediates Leptin-induced Increases in Renal Sympathetic Activity but not its Metabolic EffectsNovelty and Significance. Hypertension 2013;61:737-44.
28. Yu Y, Zhang ZH, Wei SG, Serrats J, Weiss RM, Felder RB. Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction. Hypertension 2010;55:652-9.
29. Dampney RA. Central mechanisms regulating coordinated cardiovascular and respiratory function during stress and arousal. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2015;309:R429-43.
30. Panneton WM, Gan Q, Juric R. The rat: a laboratory model for studies of the diving response. Journal of applied physiology 2010;108:811-20.
31. Morrison SF. 2010 Carl Ludwig distinguished lectureship of the APS neural control and autonomic regulation section: central neural pathways for thermoregulatory cold defense. Journal of applied physiology 2011;110:1137-49.
32. Sahin G, Webber S, Widdicombe J. Lung and cardiac reflex actions on the tracheal vasculature in anaesthetized dogs. The Journal of physiology 1987;387:47-57.
33. Wehrwein EA, Joyner MJ. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. Handb Clin Neurol 2013;117:89-102.
34. Zhang W, Herrera-Rosales M, Mifflin S. Chronic hypertension enhances the postsynaptic effect of baclofen in the nucleus tractus solitarius. Hypertension 2007;49:659-63.
35. Madias JE. Plausible speculations on the pathophysiology of Takotsubo syndrome. Int J Cardiol 2015;188:19-21.
36. Madias JE. A proposal for a pathogenesis-seeking animal model of Takotsubo syndrome. Am J Cardiol 2013;111:1231-2.
37. Hiestand T, Hanggi J, Klein C, et al. Takotsubo Syndrome Associated With Structural Brain Alterations of the Limbic System. J Am Coll Cardiol 2018;71:809-11.
38. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016;18:8-27.
39. Akashi YJ, Ishihara M. Takotsubo Syndrome: Insights from Japan. Heart Fail Clin 2016;12:587-95.
40. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, et al. Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol 2014;176:199-205.
41. Madias JE. Heart-brain interactions in patients with heart failure, including takotsubo syndrome: a need to monitor autonomic sympathetic activity. Eur J Heart Fail 2018.
42. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. In. 3 ed: Elsevier Health Sciences; 2017:1276-329 / 722-782.
43. Benarroch EE. The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease. Neurology 2008;71:1733-8.
44. West JB. Respiratory physiology: the essentials: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
45. Richter DW, Smith JC. Respiratory rhythm generation in vivo. Physiology 2014;29:58-71.
46. Richter DW, Spyer KM. Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. Trends in neurosciences 2001;24:464-72.
47. Smith JC, Abdala AP, Borgmann A, Rybak IA, Paton JF. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. Trends in neurosciences 2013;36:152-62.
48. Chowdhuri S, Badr MS. Control of ventilation in health and disease. Chest 2017;151:917-29.
49. Garcia III AJ, Zanella S, Koch H, Doi A, Ramirez J-M. Networks within networks: the neuronal control of breathing. In: Progress in brain research: Elsevier; 2011:31-50.
50. Guyenet PG. The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO 2 homeostasis, and breathing automaticity. Journal of applied physiology 2008;105:404-16.
51. Silva JN, Tanabe FM, Moreira TS, Takakura AC. Neuroanatomical and physiological evidence that the retrotrapezoid nucleus/parafacial region regulates expiration in adult rats. Respiratory physiology & neurobiology 2016;227:9-22.
52. Anderson TM, Ramirez J-M. Respiratory rhythm generation: triple oscillator hypothesis. F1000Research 2017;6.
53. Guner I, Sahin G, Yelmen NK, Aksu U, Oruc T, Yildirim Z. Intracerebroventricular serotonin reduces the degree of acute hypoxic ventilatory depression in peripherally chemodenervated rabbits. The Chinese journal of physiology 2008;51:136-45.
54. Widdicombe J. Airway receptors. Respir Physiol 2001;125:3-15.
55. Forster HV, Smith CA. Contributions of central and peripheral chemoreceptors to the ventilatory response to CO 2/H+. Journal of Applied Physiology 2010;108:989-94.
56. Nattie E, Li A. Central chemoreceptors: locations and functions. Comprehensive Physiology 2012.
57. Eyzaguirre C, Abudara V. Carotid body glomus cells: chemical secretion and transmission (modulation?) across cell-nerve ending junctions. Respiration physiology 1999;115:135-49.
58. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. Comprehensive Physiology 2012.
59. Ortiz FC, Varas R. Muscarinic modulation of TASK-like background potassium channel in rat carotid body chemoreceptor cells. Brain research 2010;1323:74-83.
60. He L, Liu X, Chen J, Dinger B, Stensaas L, Fidone S. Modulation of chronic hypoxia-induced chemoreceptor hypersensitivity by NADPH oxidase subunits in rat carotid body. Journal of Applied Physiology 2010;108:1304-10.
61. Buchanan GF, Richerson GB. Role of chemoreceptors in mediating dyspnea. Respir Physiol Neurobiol 2009;167:9-19.
62. GüNER I, YELMEN N, SAHIN G, ORUÇ T. The effect of intracerebroventricular dopamine administration on the respiratory response to hypoxia. The Tohoku journal of experimental medicine 2002;196:219-30.
63. Sahin G, Guner I, Yelmen N, et al. Alterations of central hypercapnic respiratory response induced by acute central administration of serotonin re-uptake inhibitor, fluoxetine. Chin J Physiol 2011;54:356-66.
64. Oruc T, Terzioglu M, Sahin G, Dursun S. Response of the central respiratory control mechanisms to hyperoxia and hypoxia. Bull Eur Physiopathol Respir 1982;18:439-47.
65. Babb TG, Wood HE, Mitchell GS. Short-and long-term modulation of the exercise ventilatory response. Medicine and science in sports and exercise 2010;42:1681.

66. Cecchetti C, Elli M, Stoppa F, et al. Neurogenic pulmonary edema and variations of hemodynamic volumetric parameters in children following head trauma. Minerva Anestesiol 2013;79:1140-6.
67. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. Neurocrit Care 2009;11:417-26.
68. Vermaelen J, Greiffenstein P, deBoisblanc BP. Sleep in traumatic brain injury. Crit Care Clin 2015;31:551-61.
69. Lo BW, Fukuda H, Nishimura Y, et al. Pathophysiologic mechanisms of brain-body associations in ruptured brain aneurysms: A systematic review. Surg Neurol Int 2015;6:136.
70. Ochiai H, Yamakawa Y, Kubota E. Deformation of the ventrolateral medulla oblongata by subarachnoid hemorrhage from ruptured vertebral artery aneurysms causes neurogenic pulmonary edema. Neurol Med Chir (Tokyo) 2001;41:529-34; discussion 34-5.
71. Howard RS, Rudd AG, Wolfe CD, Williams AJ. Pathophysiological and clinical aspects of breathing after stroke. Postgrad Med J 2001;77:700-2.
72. Deak MC, Kirsch DB. Sleep-disordered breathing in neurologic conditions. Clin Chest Med 2014;35:547-56.
73. Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? Respir Care 2010;55:1168-78.
74. Javaheri S. Central sleep apnea. Clin Chest Med 2010;31:235-48.
75. Hernandez AB, Patil SP. Pathophysiology of central sleep apneas. Sleep Breath 2016;20:467-82.
76. Paiva T, Attarian H. Obstructive sleep apnea and other sleep-related syndromes. Handb Clin Neurol 2014;119:251-71.
77. Leung RS, Huber MA, Rogge T, Maimon N, Chiu KL, Bradley TD. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. Sleep 2005;28:1543-6.
78. Hommura F, Nishimura M, Oguri M, et al. Continuous versus bilevel positive airway pressure in a patient with idiopathic central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1482-5.
79. Hyam JA, Aziz TZ, Green AL. Control of the lungs via the human brain using neurosurgery. Prog Brain Res 2014;209:341-66.
80. Sauleau P, Raoul S, Lallement F, et al. Motor and non motor effects during intraoperative subthalamic stimulation for Parkinson's disease. J Neurol 2005;252:457-64.
81. Bittencourt AS, Carobrez AP, Zamprogno LP, Tufik S, Schenberg LC. Organization of single components of defensive behaviors within distinct columns of periaqueductal gray matter of the rat: role of N-methyl-D-aspartic acid glutamate receptors. Neuroscience 2004;125:71-89.
82. Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, Mathias CJ, Dolan RJ. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. J Physiol 2000;523 Pt 1:259-70.
83. Thornton JM, Aziz T, Schlugman D, Paterson DJ. Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans. J Physiol 2002;539:615-21.
84. Williamson JW, McColl R, Mathews D. Evidence for central command activation of the human insular cortex during exercise. J Appl Physiol (1985) 2003;94:1726-34.
85. Green AL, Wang S, Owen SL, et al. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. Neuroreport 2005;16:1741-5.
86. Green AL, Hyam JA, Williams C, et al. Intra-operative deep brain stimulation of the periaqueductal grey matter modulates blood pressure and heart rate variability in humans. Neuromodulation 2010;13:174-81.
87. Hyam JA, Brittain JS, Paterson DJ, Davies RJ, Aziz TZ, Green AL. Controlling the lungs via the brain: a novel neurosurgical method to improve lung function in humans. Neurosurgery 2012;70:469-77; discussion 77-8.
88. Ainslie PN, Lucas SJ, Fan J-L, et al. Influence of sympathoexcitation at high altitude on cerebrovascular function and ventilatory control in humans. Journal of Applied Physiology 2012;113:1058-67.
89. Taylor AT. High-altitude illnesses: physiology, risk factors, prevention, and treatment. Rambam Maimonides medical journal 2011;2.
90. Cassavaugh J, Lounsbury KM. Hypoxia-mediated biological control. Journal of cellular biochemistry 2011;112:735-44.
91. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. European Respiratory Review 2017;26:160096.
92. Semenza GL. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in pulmonary pathophysiology. Chest 2005;128:592S-4S.
93. Bärtsch P, Gibbs JSR. Effect of altitude on the heart and the lungs. Circulation 2007;116:2191-202.
94. Davis C, Hackett P. Advances in the Prevention and Treatment of High Altitude Illness. Emerg Med Clin North Am 2017;35:241-60.
95. Wright A, Brearey S, Imray C. High hopes at high altitudes: pharmacotherapy for acute mountain sickness and high-altitude cerebral and pulmonary oedema. Expert Opin Pharmacother 2008;9:119-27.
96. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. N Engl J Med 2001;345:107-14.
97. Schommer K, Kallenberg K, Lutz K, Bartsch P, Knauth M. Hemosiderin deposition in the brain as footprint of high-altitude cerebral edema. Neurology 2013;81:1776-9.
98. Fulco CS, Muza SR, Beidleman BA, et al. Effect of repeated normobaric hypoxia exposures during sleep on acute mountain sickness, exercise performance, and sleep during exposure to terrestrial altitude. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011;300:R428-36.
99. Bernhard WN, Schalick LM, Delaney PA, Bernhard TM, Barnas GM. Acetazolamide plus low-dose dexamethasone is better than acetazolamide alone to ameliorate symptoms of acute mountain sickness. Aviat Space Environ Med 1998;69:883-6.
100. Dampney RA. Is the RVLM a key site for sex-related differences in blood pressure regulation? Focus on "sex differences in angiotensin signaling in bulbospinal neurons in the rat rostral ventrolateral medulla," by Wang et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008;295:R1147-8.

111

Uyku, Rüya ve Uyanıklık Regülasyon Sistemi

Gülçin Benbir Şenel, Derya Karadeniz

Uyku bir davranış biçimidir, çevreye duyarlılığın ve yanıtın azaldığı, algının farklı bir boyut kazandığı bir yaşam şeklidir. Tarihsel akış içerisinde pasif bir dönem olduğu sanılan uyku, aslında, fizyolojik ve davranışsal pek çok işlevin kompleks bir yapı halinde bütünlük kazandığı bir süreçtir. Uyku on dokuzuncu yüzyılın başlarında filozoflar tarafından "uyanıklık" ile "ölüm" arasındaki ara dönem şeklinde tanımlanmakta idi. Ancak bir yüzyıl sonra, önce yüzeyel kafa derisi elektrotları ile beyindeki elektriksel aktivite gösterilmiş, takibinde derinlik elektrotları ile retiküler aktive edici sistemin varlığı anlaşılmış ve daha sonraki yıllarda yapılan hayvan deneyleri ve patolojik incelemeler sonucunda uykunun kendi içerisinde belirlenmiş evreleri olan ve her birinin farklı ve özgün özellikler taşıdığı özel ve önemli bir dönem olduğu ortaya konulmuştur.

Uykunun "uyanıklık" ile "ölüm" arasındaki ara dönem olduğu düşünülen on dokuzuncu yüzyılda rüyalar, uykunun "koruyucuları" olarak tanımlanmış, emosyonel veya mental her hangi bir bozukluk durumunda ise ortaya çıkarak kişiyi uyandırdığı ve zihne giden yolları açtığı düşünülmüştür. Rüyalar, günümüzde halen bazı gizemlerini korusalar da, artık belirli nöroanatomik yolakların aktivasyonu sonucu olduğu gösterilmiş ve hatta uykunun belirli dönemlerinde ortaya çıkmalarının saptanması üzerine, eskiden tek bir monofazik olay olduğu düşünülen uykunun evrelenmesine yol açan önemli bir buluşa vesile olmuştur.

Uyanıklık ve uykuyu düzenleyen nöroanatomik sistemler

Uyku-uyanıklık dönemleri, beyindeki pek çok anatomik bölgenin rol aldığı oldukça kompleks bir sistemin muazzam derecede düzenli bir şekilde çalışmasının sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. İlk olarak yirminci yüzyılın ortalarında kedi ve köpekler ile yapılan hayvan deneylerinde çok sayıda farklı santral sinir sistemi bölgesi incelenmiş ve uyku-uyanıklık döngüsünden ve düzenlenmesinden sorumlu merkezler tanımlanmıştır. Bu konuya ilişkin ilk çalışmalarda *cerveau isolé* modeli oluşturulmuş, yani üst beyinsapı-üst pons bölgesinden kesi yapılarak ön beyindeki elektroensefalografik (EEG) aktivite değerlendirilmiştir. Sadece ön beyin aktivitesinin incelendiği bu EEG kayıtlarında, süreğen bir şekilde yavaş dalga aktivitesi ve uyku iğcikleri izlenmiştir. Buna dayanarak, araştırmacılar, uyanıklık aktivite-

sinin üst pons seviyesinin altındaki beyinsapı bölgesinden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. Nitekim orta pons ve daha kaudal bir seviyeden yapılan beyinsapı kesisi sonrasında, kısa süreli ve geçici yavaş dalga aktivitesi içermesine karşın, hemen hemen sürekli bir uyanıklık aktivitesi elde edilmiştir. Bununla birlikte, *cerveau isolé* modeli oluşturulan hayvan modellerinde akut dönem geçtikten sonraki kronik dönemde, EEG'de tekrar uyanıklık aktivitesinin ortaya çıktığı gözlenmiş, hatta birbirini takip eden aktivasyon ve senkronizasyon aktivitelerinin sirkadiyen bir ritmi olduğu dikkati çekmiştir. Bunu takip eden çalışmalarda, hipotalamik preoptik alan lezyonlarının sirkadiyen senkronizasyon aktivitesini yok ettiği saptanmış ve bu bölgenin *uykunun başlatılmasında* önemli bir rolü olduğu hipotezi ortaya çıkmıştır.

Diensefalon ve bazal ganglionlar seviyesinde yapılan çalışmalarda, bu bölgelerin uyanıklık veya uykunun başlatılması üzerinde düzenleyici bir etkileri olmadığı gösterilmiştir. Buna karşın, talamus lezyonları ile yapılan hayvan modellerinde, para-medyan bölge lezyonları ile süreğen bir uyku hali elde edilmiş, bütün talamik lezyon varlığında ise süreğen bir uyanıklık aktivitesi elde edilmiştir. Bu bilgiler ışığında, talamusun *hem uyanıklık hem uykunun başlatılmasında* önemli bir düzenleyici role sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Retiküler aktive edici sistemin (RAS) tanımlanması ise, beyinsapında özellikle rostral pons ve mezensefalon seviyesindeki geniş lezyonları takiben ortaya çıkan süreğen EEG senkronizasyonu ve uyku hali ile mümkün olmuştur. Bu bölgede birden fazla küçük çekirdek gruplarından meydana gelen RAS, farklı nörotransmiterlerin de görev aldığı geniş ve sistematik bir düzende uyanıklık aktivitesinin başlatılmasından ve sürdürülmesinden sorumlu nöroanatomik bölge olarak tanımlanmıştır.

Uyanıklık sistemleri

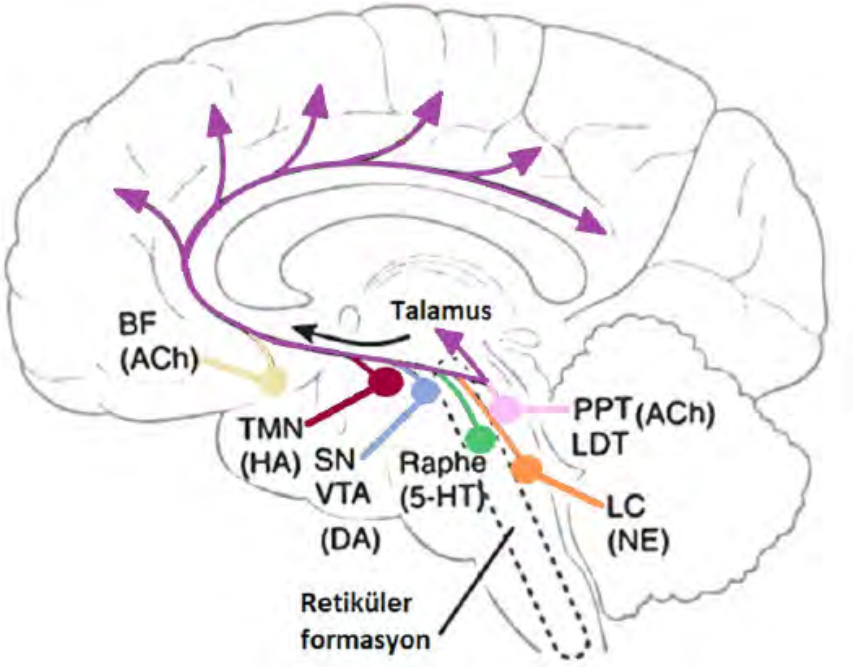
Uyanıklığın başlatılması ve sürdürülmesi ile ilişkili nöroanatomik yapılar iki bölümde ele alınmaktadırlar. Bunlardan birincisi (uyanıklık-on/REM-off nöronları), uyanıklığı başlatan ve sürdüren bir sistem olmanın yanı sıra, aynı zamanda REM uyku evresini de inhibe eden hücre gruplarından oluşmaktadır. Bu sistemdeki nöroanatomik yapılar şunlardır **(Şekil 1)**:

- midlateral hipotalamusta yer alan oreksin-içeren nöronlar,
- dorsal hipotalamus ve tüberomamiller çekirdekte (tuberomamillary nucleus, TMN) yer alan histamin-içeren nöronlar,
- retiküler aktive edici sistemin içerisinde de görev alan, mezensefalonda dorsal ve medyan rafe çekirdeğinde (raphe nucleus, RN) yer alan serotonin-içeren nöronlar ile birlikte,
- yine retiküler aktive edici sistemin içerisinde de tanımlanan, ponsun üst kısmındaki lokus seruleus (locus coeruleus, LC) çekirdeğinde yer alan norepinefrin-içeren nöronlar.

Oreksin-içeren nöronlar midlateral hipotalamusta yerleşmişlerdir ve hemen tüm beyinsapı çekirdeklerine aktive edici uyaranlar göndermektedirler. Yukarıda da bahsedildiği üzere, uyanıklık ile ilişkili histamin, serotonin ve norepinefrin-içeren nöronlar esas olarak oreksinerjik hücrelerden aldıkları uyaranlar ile aktif hale gelirler. Uyanıklığı sağlayan bu sistem, uyanıklık döneminde aktif iken, uykuda, hem NREM hem de REM uyku evresinde inaktif yani sessizdir. Oreksin-içeren nöronlar ile yakın komşuluk halinde bulunan *histamin-içeren nöronlar* dorsal hipotalamus ve tüberomamiller çekirdekte bulunurlar ve hem ön beyin ve neokortekse hem de omuriliğe olmak üzere çok yaygın bir şekilde santral sinir sistemine uyaranlar gönderirler. Histamin-içeren nöronlar, oreksinerjik hücrelerden aldıkları aktive edici uyaranlar ile birlikte uyanıklıkta oldukça aktif bir şekilde çalışırlar, aktivasyonları NREM uyku evresinde çok belirgin bir şekilde azalır, REM uyku evresinde ise tamamen inaktif ve sessiz haldedirler. Mezensefalonda dorsal ve medyan rafe çekirdeğinde yerleşen *serotonin-içeren nöronlar* tüm diensefalon, limbik sistem ve neokortekse uyaran gönderirler. Histaminerjik nöronlara benzer şekilde oreksinerjik nöronlardan aldıkları uyaranlar ile uyanıklık döneminde oldukça aktif olarak çalışırlar; ancak histaminerjik nöronlardan farklı olarak NREM uyku evresinde de, uyanıklık döneminde göre azalmakla birlikte, yine aktiftirler, REM uyku evresinde ise minimal düzeydedir. *Norepinefrin-içeren nöronlar* beyinsapında oldukça yaygın bir şekilde bulunmaktadır ancak özellikle lokus seruleus çe-

kirdeğinde bulunan nöronlar uyanıklık sistemi ile ilişkilidir. Serotonerjik nöronlara benzer şekilde, uyanıklık döneminde oreksinerjik nöronlardan uyaran alarak oldukça aktif haldedirler, NREM uyku evresinde aktivitesi azalır, REM uyku evresinde ise inaktif hale gelirler.

Uyanıklığın başlatılması ve sürdürülmesi ile ilişkili nöroanatomik yapıların bir kısmı (uyanıklık-on / REM-on nöronları), yukarıda bahsedilen ve aynı zamanda REM uyku evresini de inhibe eden hücre gruplarından farklı olarak, hem uyanıklığın hem de REM uyku evresinin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadırlar. Bu sistemde yer alan nöroanatomik yapılar şunlardır **(Şekil 1)**:



Şekil 1:

- tüm neokorteks ile birlikte mezensefalon ve ponsta yer alan retiküler aktive edici sistem içerisinde yer alan glutamat-içeren nöronlar,
- bazal ve medial hipotalamus ile birlikte komşuluk gösteren mezensefalik ventral tegmental alan (VTA) ve substansiya nigra içerisinde yer alan dopamin-içeren nöronlar ile birlikte,
- retiküler aktive edici sistemin içerisinde tanımlanan, dorsolateral pedünkülopontin tegmental çekirdek ve laterodorsal tegmental çekirdekte yer alan asetilkolin-içeren nöronlar.

Glutamat beyindeki ana uyarıcı nörotransmiterdir ve *glutamat-içeren nöronlar* da tüm beyin ve beyinsapında retiküler aktive edici sistem içerisinde oldukça yaygın olarak bulunmaktadırlar. Bu hücre grupları uyanıklık döneminde oldukça aktif haldedirler; NREM uyku evresinde aktiviteleri belirgin olarak azalma gösterir; ancak REM uyku evresinde, uyanıklık düzeyinde görülen aktivasyon kadar olmasa da, tekrar aktif hale geçtikleri görülmektedir. *Dopamin-içeren nöronlar* hem uyanıklıkta hem de REM uyku evresinde eşit derecede ve oldukça yüksek düzeyde aktif haldedirler, NREM uyku evresinde ise inaktif halde bulunurlar. Pontomezensefalik bölgede yerleşen ve *asetilkolin-içeren nöronlar* da dopaminerjik nöronlara benzer şekilde, NREM uyku evresine kıyasla uyanıklıkta ve REM uyku evresinde oldukça yüksek düzeyde aktiftirler. Bu grupta yer alan asetilkolinerjik nöronlar talamus, hipotalamus, limbik sistem, ön beyin ve tüm neokortekse yayılım gösterirler ve elektroensefalografik olarak aktif, desenkron, düşük amplitüdlü ve karışık frekanslı bir aktiviteye neden olurlar.

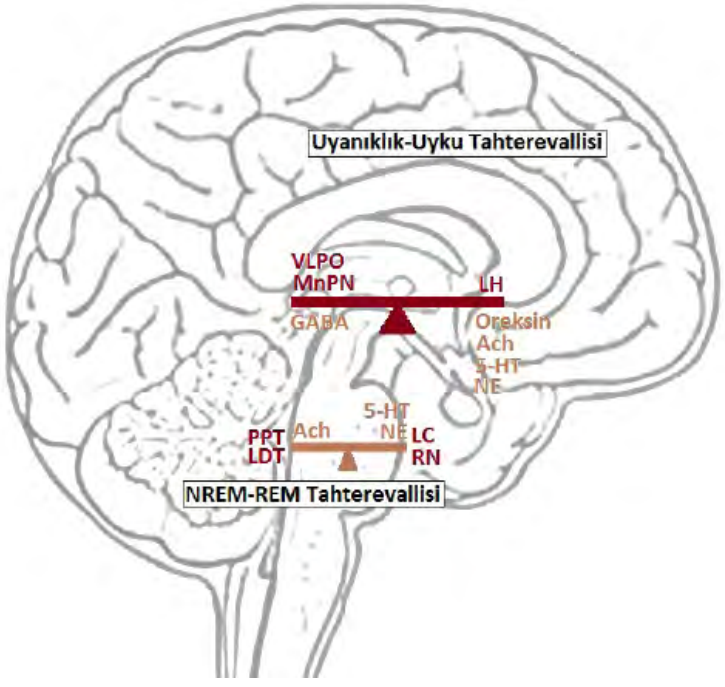
Uykuyu başlatan sistemler

Şimdiye kadar bahsedildiği üzere, uyanıklığın başlatılması ve sürdürülmesi ile ilgili merkezlerin ve ilişkili nörotransmiterlerin NREM uyku evresinde inaktif hale geldiği, bazı nöron gruplarının

aktivasyonlarının tama yakın azaldığı, bir takım nöron gruplarında ise azalmakla birlikte rölatif bir aktivasyonun devam ettiği görülmektedir. Uyanıklık aktivasyonundan NREM uyku evre aktivitesine geçişi, aynı sistem içerisinde yer alan nöronların aktivasyon hız, frekans ve nörotransmiter salınım paternine bağlı olacak şekilde düzenlenmektedir. Uyanıklık aktivitesinin uyku ve özellikle NREM uyku evre aktivitesine evrilmesi, hipotalamusta yer alan ve uyanıklığı sağlayan sistemlerin aktivasyonuna, yine hipotalamusta yer alan ancak uykuyu sağlayan sistemler tarafından karşı gelinmesi sonucu olmaktadır. Hipotalamusun ön kısmında yer alan *ventrolateral preoptik alan* (VLPO) ile birlikte rostral ve kaudal medyan preoptik çekirdekler beyindeki inhibe edici etkiye sahip ana nörotransmiter olan gama-aminobutirik asit (GABA) üretirler ve salgılarlar. GABA-içeren bu nöronlar, öncelikle lateral hipotalamusta yer alan oreksinerjik nöronlar başta olmak üzere, TMN'de yer alan histaminerjik nöronlara, RN'de yer alan serotoninerjik nöronlara ve LC'de yer alan noradrenerjik nöronlara uyaran gönderirler. Böylelikle, uyku esnasında aktif olan VLPO nöronları, GABA salınımı ile, uyanıklıkta aktif olan çok sayıdaki merkez üzerine inhibe edici etki gösterirler. Böylelikle, ventral preoptik alan aktivasyonu ile elektroensefalografik senkronizasyon sağlanır ve NREM uyku evre aktivitesi elde edilir.

Uyanıklık-uyku döngüsü-sirkadiyen ritim

Hipotalamusta VLPO alanda yer alan GABA-erjik nöronların, uyanıklığı başlatan ve sürdüren sistemleri inhibe etmesine karşılık, özellikle serotonin, norepinefrin ve asetilkolin olmak üzere uyanıklık merkezleri tarafından salınan nörotransmiterler de VLPO bölgesindeki uykuyu başlatan merkezleri inhibe etmektedirler. Bu iki sistem arasındaki karşılıklı uyarma ve inhibe etme şeklindeki etkileşim, uyanıklığı sağlayan sistemler ile uykuyu sağlayan sistemler arasında "*flip-flop*" adı verilen "*tahterevalli*" modeli teorisini ortaya çıkarmıştır **(Şekil 2)**. Bu sistemlerin ardışık bir şekilde aktif-inaktif hale geçmesi ile uyanıklık-uyku döngüsü, bir diğer deyişle, sirkadiyen ritim ortaya çıkmaktadır. Sirkadiyen uyku ritminin oluşturulması, esas olarak, VLPO bölgesinde yer alan suprakiyazmatik çekirdek (SCN) tarafından yönetilmektedir. Başta SCN olmak üzere, SCN ve subparaventriküler alanlardan çıkan uyarılar direkt olarak medyan preoptik çekirdeğe ve dorsomedial hipotalamik çekirdek üzerinden de indirekt olarak VLPO ve diğer preoptik alanlara ulaşırlar. Böylelikle, uykuyu başlatan merkezleri aktive ederek, uyanıklıktan uykuya geçişi sağlarlar ve sirkadiyen uyku ritmini belirlerler. Sirkadiyen uyku ritminin düzenlenmesinde rol alan genetik faktörler, iç ve dış uyaranlar, ilerleyen bölümde ele alınmıştır.



Şekil 2:

NREM-REM uykusu döngüsü-ultradiyen ritim

Hipotalamusta yer alan VLPO ile birlikte rostral ve kaudal medyan preoptik çekirdekleri GABA salınımı ile uyanıklığı sağlayan ve sürdüren merkezler üzerine inhibe edici etki göstermesi sonucunda ortaya çıkan elektroensefalografik senkronizasyon ve kortikal EEG değişiklikleri NREM uyku evresinin özelliklerini tanımlar. NREM uyku evresine ait elektroensefalografik bulgular özellikle talamo-kortikal bağlantılar ile sağlanmaktadır.

Talamo-kortikal döngüler, uyku-uyanıklık döngüsü boyunca iki ayrı çalışma şekli göstermektedir. Uyanıklıkta ve hatta REM uyku evresinde, bu nöronal hücre grupları tonik-aktif bir halde bulunurlar ve desenkron EEG aktivitesi ile ilişkilidirler. NREM uyku evresinde ise oldukça yüksek frekanslı aksiyon potansiyel boşalımları ve bunu takiben uzun sessiz periyotların izlendiği bir nöronal aktivite görülür ve bunun sonucunda ritmik ve senkron bir EEG aktivitesi izlenmektedir. Talamo-kortikal nöronların uyanıklık (ve REM uyku evresi) ile NREM uyku evresi döneminde iki farklı aktivite sergilemeleri, sahip oldukları, özgün, voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları sayesinde gerçekleşmektedir. Dinlenme periyodu esnasında düşük uyarılma eşiğine sahip bu nöronlar depolarize haldedirler ve uyanıklık aktivitesinde izlenen tonik aktivite gösterirler. Uykunun başlatılması ile aktif hale geçen talamo-kortikal nöronlar hiperpolarize hale gelir, kalsiyum-bağımlı yavaş depolarizasyon en az 3-8 adet hızlı sodyum-bağımlı aksiyon potansiyellerine neden olur ve bu boşalımları takiben kalsiyum kanalları inhibe olarak sessiz periyodu başlatır. Eş zamanlı EEG aktivitesinde NREM uyku evresine ait ritimler ve uyku elemanları izlenir.

NREM uyku evresine ait EEG ritimleri, uyku iğcikleri, K kompleksleri, delta dalgaları ve yavaş osilasyonlar talamik nöronların intrensek özelliklerine ve kortikal döngülerin sinaptik organizasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. *Uyku iğcikleri* 10-15 Hz frekansında ortaya çıkan, artma-azalma gösteren sinüzoidal dalgalardan oluşan bir EEG aktivitesidir. Talamusta, talamo-kortikal döngüye ait nöronlar ile retiküler aktive edici sistemden uyaran alan talamo-retiküler nöronlar arasındaki etkileşim sonucunda ortaya çıkan, talamus kaynaklı bir aktivitedir. Talamo-kortikal (TK) nöronlara benzer şekilde özgün, voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarına sahip olan talamo-retiküler (TR) nöronlar, kalsiyum akımı sonrasında yüksek frekanslı boşalımlar sonrasında güçlü post-sinaptik inhibe edici potansiyeller üretirler. Böylelikle TR tarafından inhibe edilen TK nöronları, geri tepme "rebound" etkisi göstererek yavaş kalsiyum dikenleri ve yüksek frekanslı boşalımları ile TR hücrelerine geri iletilen post-sinaptik aktive edici potansiyeller üretirler. TK ve TR nöronları arasındaki bu iki yönlü etkileşim sonucunda uyku iğciği osilasyonları üretilir. Uyku iğciği osilasyonları esnasında duysal girdilerin talamustan kortekse iletilmesi büyük oranda sekteye uğramaktadır, bu sürecin NREM uyku evresinin devamlılığını sağladığı düşünülmektedir.

NREM uyku evresinde görülen *delta dalga osilasyonları* hem talamik hem de kortikal aktivitelerden oluşmaktadır. Talamo-kortikal döngülerin yukarıda bahsedilen şekilde hiperpolarizasyonu sonucu kortekse iletilen ve kortiko-kortikal bağlantıların aktive olması sonucu üretilen EEG aktiviteleridir. *Yavaş dalga osilasyonları* ise sadece kortikal aktiviteden kaynaklanmaktadır. Ardışık aksiyon potansiyelleri tarafından oluşturulan kortikal depolarizayon kortikal ara nöronlarda post-sinaptik inhibe ve aktive edici potansiyellerin oluşmasına yol açar ve bunun takibinde de uzun süreli kortikal hiperpolarizasyon izlenir. Kortikal delta aktivitesi kortiko-kortikal bağlantılar sayesinde ilerleyerek senkronizasyonun organizasyonunu sağlar. Ritmik yavaş dalga osilasyonlarının zamansal ve uzaysal yayılımı sonucunda, uyku esnasında korteksin duysal de-aferentasyonunu gerçekleşir; böylelikle, hem NREM uyku evresinin devamlılığı hem de uykunun derinleşmesi sağlanmış olur. Bu aktivitenin aynı zamanda uyku esnasındaki sinaptik plastisite ve sinaptik gücü arttırdığı ve uyku ile ilişkili öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının temelini oluşturduğu da öne sürülmektedir.

NREM uyku evresine ait elektroensefalografik elemanlar, kaudal beyinsapı aktivasyonu ile ortadan kalkmaktadır; özellikle asetilkolinerjik uyaranlar olmak üzere, asetilkolinerjik ve monoaminerjik uyarılar potasyum kanallarını inhibe ederek, uyku iğciği ve yavaş dalga osilasyonlarına neden olan talamik hiperpolarizasyonu engelleyerek talamusun tekrar depolarize hale geçmesine olanak sağla-

maktadır. Dinlenme dönemlerinde depolarize halde bulunan talamik hücreler, bu esnada, uyanıklık aktivitesinde de izlenen desenkron EEG aktivitesi ile ilişkilidirler; desenkron EEG aktivitesi ile kas atonisinin bir arada bulunması REM uyku evre döneminin ana yapıtaşlarını oluşturmaktadır.

Daha önceki bölümlerde bahsedildiği üzere, *cerveau isolé* modeli oluşturulan hayvan modellerinde, ön beyinden yapılan kayıtlamalarda elde edilen uyku aktivitesi NREM uyku evresinin elektroensefalografik özelliklerini taşımakta idi. Buna karşın, kesinin altındaki beyinsapı bölgesinden elde edilen kayıtlamalarda, düşük amplitütlü, karışık-mikst frekanslı bir EEG aktivitesinin elde edildiği görülmüştür. Takip eden çalışmalarda, bu EEG aktivitesinin REM uyku evresine ait olduğu ve REM uyku evresinin başlatılmasında, retiküler aktive edici sistemin içerisinde de görev alan, kaudal mezensefalon ve pons bölgesinde yer alan laterodorsal tegmental çekirdek ve dorsolateral pedünkülopontin tegmental çekirdekte yer alan asetilkolin-içeren nöronların rol oynadığı anlaşılmıştır. Düşük voltajlı EEG aktivitesinin yanı sıra bu uyku evresinde kas atonisinin de olduğu görülmüş, daha ilginç olarak hızlı göz küresi hareketlerinin de yine bu uyku evresinde ortaya çıkması, REM uyku evresinin oldukça aktif bir dönem olarak tanımlanmasını ve hatta "*paradoksal uyku*" şeklinde isimlendirilmesini sağlamıştır. Uyanıklığa benzeyen bu EEG aktivitesi ve hızlı göz hareketleri görüldüğünde uyandırılan bireyler, rüya gördüklerini bildirmişler; çok sayıda yapılan uyku-EEG çalışması sonrasında da özellikle canlı rüyaların REM uyku evresinde ortaya çıktığı ortaya koymuştur.

Uykunun başlatılmasını takiben, uykuyu başlatan nöroanatomik yolaklar ile NREM uyku evresini başlatan nöroanatomik yolakların aynı olması dolayısı ile, sağlıklı koşullarda, önce NREM uyku evresinin ortaya çıktığını görmekteyiz. Ancak gece içinde, NREM uyku evresi ile REM uyku evresi arasında bir periyodisite olduğu görülmektedir. NREM ve REM uyku evrelerinin uyku içerisinde birbirini takip etmesi, ultradiyen ritmi oluşturmaktadır. NREM uyku evresinden REM uyku evresine geçiş ise retiküler aktive edici sistemin içerisinde de tanımlanan, bir takım beyinsapı çekirdeklerinin karşılıklı etkileşimi neticesinde ortaya çıkmaktadır. Bunlar, REM uyku evresini başlatan, kaudal mezensefalon ve ponsta bulunan laterodorsal ve dorsolateral pedünkülopontin tegmental (PPT) çekirdeklerde yer alan asetilkolin-içeren nöronlar ile, REM uyku evresini inhibe eden, mezensefalonda bulunan dorsal ve medyan rafe çekirdeğinde yer alan serotonin-içeren nöronlar ile birlikte, ponsun üst kısmındaki lokus seruleus çekirdeğinde yer alan norepinefrin-içeren nöronlardır. Uyanıklık ve uyku regülasyonunu sağlayan sirkadiyen uyku ritminde tanımlanan ve "*flip-flop*" adı verilen "*tahterevalli*" modelinin bir benzeri, NREM ve REM uyku evrelerinin regülasyonunu sağlayan ultradiyen ritim için de geçerlidir **(Şekil 2)**. Beyinsapında kaudal mezensefalon ile pons bölgesinde yer alan RN/LC ve PPT çekirdekleri arasında yer alan bu "*tahterevalli*" modeli sayesinde, gece içinde yaklaşık 4-6 kez tekrarlayan, NREM uyku evresinden REM uyku evresine ve REM uyku evresinden tekrar NREM uyku evresine geçiş sağlanır. Beyinsapında kaudal mezensefalonda yer alan lateral peri-akuaduktal gri maddenin aktivasyonu, orta pons bölgesindeki sub-seruleus bölgesini ve RN/LC çekirdeklerinde yer alan serotoninerjik ve noradrenerjik nöronları (REM-off nöronları) aktive ederek REM uyku evresini başlatan PPT çekirdeğindeki asetilkolinerjik nöronlarını (REM-on nöronları) inhibe etmektedirler. Ancak NREM uyku evresi süresince VLPO alanında yer alan GABA-erjik nöronlar tarafından inhibe edilen RN/LC çekirdeklerinden salınan nörotransmiterler, serotonin ve norepinefrin düzeyleri, kademeli bir şekilde azalır ve PPT çekirdeği üzerindeki inhibe edici etkilerini kaybederler. Böylelikle aktif hale gelen PPT çekirdeğindeki asetilkolinerjik nöronlar, bir diğer deyişle REM-on nöronları, REM uyku evresini başlatırlar. Ancak bu nöronlar, geri besleme (feedback) mekanizmaları ile, kendilerini inhibe eden REM-off nöronlarını aktive ederler (pozitif feedback) ve hatta kendi kendilerini de inhibe ederek (negatif feedback) REM uyku evresinden tekrar NREM uyku evresine olan geçişe olanak sağlarlar.

REM uyku evresine özgü bulgular arasında, düşük amplitütlü EEG aktivitesi, PGO (ponto-genikülo-oksipital) dikenler, hızlı göz hareketleri, kas atonisi, küçük kas gruplarında seğirmeler ve düzensiz kardiyak ve solunum aktivitesi sayılabilir. Düşük amplitütlü ve mikst frekanslı desenkron EEG aktivitesi özellikle ponsta ve kaudal mezensefalonda laterodorsal ve dorsolateral pedünkülopontin tegmental çekirdeklerdeki asetilkolinerjik nöronal boşalımların, retiküler aktivite edici sistemin bağlantı-

ları üzerinden bazal önbeyin ve tüm neokortekse yayılması sonucu elde edilmektedir. Hippokampal bölgeden yapılan kayıtlamalarda ise, yüksek voltajlı, düzenli teta dalga aktivitesi izlenmektedir. REM uyku evresindeki EEG aktivitesinin uyanıklıkta kaydedilen EEG aktivitesine olan benzerliği, REM uyku evresinin başlatılmasından sorumlu olan ve retiküler aktive edici sistem içerisinde de tanımlanan bazı kolinerjik hücre gruplarının (uyanıklık-on/REM-on nöronları) aynı zamanda uyanıklığın başlatılması ve sürdürülmesinden de sorumlu olmasından kaynaklanmaktadır. Beyinsapında yer alan kolinerjik hücre grupları, hem uyanıklıkta hem REM uyku evresinde aktif olan, sadece uyanıklıkta aktif olan, sadece REM uyku evresinde aktif olan ve uyanıklık-uyku-uyku evresi fark etmeksizin tonik-aktif olan hücre grupları olmak üzere dört alt gruptan oluşmaktadır. REM uyku evresi ile ilişkili elemanların özellikle sadece REM uyku evresinde aktif olan alt hücre gruplarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Derinlik kayıtlamaları ile yapılan çalışmalarda, elektriksel potansiyellerin önce ponsta PPT çekirdekten başladığı, ardından birkaç milisaniye sonrasında lateral genikülat cisimciğe yayıldığı ve takibinde oksipital kortekse ulaştığı ve bu aktivitenin yüzeyel kafa derisinden yapılan elektroensefalografik kayıtlamalarda gözle görülebilen PGO dikenlerine neden olduğu gösterilmiştir. Bu dikenler, genellikle REM uyku evresi başlamadan yaklaşık 30 saniye veya öncesinde ortaya çıkmaya başlarlar; REM uyku evresi başladıktan sonra 3-10 diken bir arada boşalımlar şeklinde izlenirler ve çoğunlukla hızlı göz küresi hareketleri ile birliktelik gösterirler. PGO ile ilişkili potansiyeller, ekstraoküler kasların motor çekirdeklerinden de kaydedilebilmektedirler; nitekim bu bölgeyi uyaran PGO dikenleri REM uyku evresi için patognomonik olan hızlı göz küresi hareketlerine neden olurlar. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, PPT çekirdek lezyonu sonrasında EEG kayıtlarında REM uyku evresi aktivitesi izlenmesine karşın, hem PGO dikenlerinin hem de hızlı göz küresi hareketlerinin olmadığı görülmüş ve REM uyku evresine ait bu elemanların ponsta ve kaudal mezensefalonda laterodorsal ve dorsolateral pedünkülopontin tegmental çekirdeklerdeki asetilkolinerjik nöronlardan kaynaklandığı anlaşılmıştır.

REM uyku evresinde izlenen kas atonisi, küçük kas gruplarında seğirmeler ve düzensiz kardiyak ve solunum aktivitesi söz konusu olduğunda ise, REM uyku evresinin tüm özelliklerinin sadece pons bölgesinden kaynaklanmadığı görülmektedir. Kas atonisinin gerçekleşmesi için, medüllada yer alan ve aşağıya omuriliğe inen motor inhibitör sistemlerin aktive hale gelmesi gerekmektedir. Beyinsapında kaudal mezensefalonda yer alan lateral peri-akuaduktal gri maddedeki kolinerjik nöronların aktivasyonu, orta ponsta yer alan sub-seruleus bölgesindeki glutamaterjik nöronları aktive eder ve buradan iletilen uyarılar da ventral medüller alandaki glutamata duyarlı nöronları aktive eder. Ventral medüller bölgede yer alan retiküler giganto-selüler ve magno-selüler çekirdekler ile paramedyan retiküler çekirdeklerin aktive olması ile ön boynuz motor hücrelerine GABA-erjik ve glisinerjik inhibe edici uyarılar iletilir ve böylelikle REM uyku evresinde izlenen kas atonisi sağlanmış olmaktadır. Aynı zamanda hipoglosal motor nöronları ile gırtlak ve yutak duvar kaslarını inerve eden motor nöronlarına da REM uyku evresi ile ilişkili inhibe edici uyaranlar iletilmektedir. Beklenileceği üzere, bu motor nöronlarına iletilen mono-aminerjik (serotoninerjik veya adrenerjik) uyarılar aktive edici özelliğe sahip olmaları nedeniyle, kas atonisini engellemektedirler. Ventral medüller bölgeden iletilen GABA-erjik ve glisinerjik uyarılar, direkt olarak ön boynuz motor nöron inhibisyonuna neden olurken, aynı zamanda indirekt olarak, ön boynuzdaki motor nöronlara ulaşan mono-aminerjik nöronları da inhibe ederek bu nöronların aktivasyonunu önlemekte ve REM uyku evresinde etkin bir şekilde kas atonisini sağlamaktadırlar. Sub-seruleus bölgesinin lezyonları ile gerçekleştirilen deneklerde REM uyku evresine dair elemanlardan EEG aktivitesinin, PGO dikenlerinin ve hızlı göz hareketlerinin devam ettiği, buna karşın kas atonisinin kaybolduğu gösterilmiştir. Retiküler aktive edici sistem içerisinde zaman zaman ortaya çıkan glutamaterjik nöronal boşalımların ise REM uyku evresinde izlenen küçük kas gruplarındaki seğirmelere yol açtığı düşünülmektedir. REM uyku evresinin başlatılması ya da sürdürülmesi gibi düzenleyici rolü olmayan ancak REM uyku evresinde aktif hale geçtiği gösterilen medüller bölgedeki ventral giganto-selüler ve dorsolateral para-giganto-selüler çekirdeklerin, REM uyku evresinde izlenen düzensiz kardiyak ve solunum aktivitesinden ve otonom değişikliklerden sorumlu olduğu da düşünülmektedir.

Uyanıklık ve uyku regülasyon sistemi

Hipotalamusta VLPO alanda yer alan suprakiyazmatik çekirdeğin (SCN) uyanıklık-uyku regülasyonunda ana merkez olarak rol aldığını daha önce belirtmiştik. Başta SCN olmak üzere, SCN ve subparaventriküler alanlardan çıkan uyarılar direkt olarak medyan preoptik çekirdeğe ve dorsomedial hipotalamik çekirdek üzerinden de indirekt olarak VLPO ve diğer preoptik alanlara ulaşarak uykuyu başlatan merkezleri aktive etmektedirler. Uyanıklık merkezleri tarafından salınan nörotransmiterlerin VLPO bölgesindeki uykuyu başlatan merkezleri inhibe etmesi sonucunda ise tekrar uyanıklığa geçiş sağlanmaktadır. Uyanıklığı ve uykuyu sağlayan sistemler arasındaki "*flip-flop*" adı verilen bu "*tahtere-valli*" modeli de sirkadiyen uyku ritminin temelini ortaya koymaktadır.

Latin kökenli olan sirkadiyen (c*ircadian*) kelimesi yaklaşık manasına gelen "*circa*" ve gün anlamına gelen "*dian*" eklerinin bir araya gelmesi sonucu oluşmakta ve yaklaşık 24 saatlik dönemi tanımlamaktadır. Sadece uyanıklık ve uyku regülasyonunda değil, vücudun tüm fonksiyonlarında ve aslen her bir hücresinde var olan gen ekspresyonları sayesinde ritmik veya döngüsel aktiviteler gerçekleştirilmektedir. Sirkadiyen uyku ritminin sağlanmasında ana düzenleyici merkez olan SCN, aslında periferik dokulardaki sirkadiyen ritim içinde ana merkezdir. Bu durumda, gerek genetik faktörlerin, gerekse çevresel bir takım faktörlerin sirkadiyen uyku ritmi üzerinde etkili olabileceği açıktır.

Sirkadiyen uyku ritminin düzenlenmesinde yer alan genetik faktörler

Sirkadiyen ritimler doğuştan var olan, endojen kaynaklı, otonom olarak hem hücre hem de organizma seviyesinde çalışan bir sistemdir. Bu hücresel otonom gen ekspresyon programı sayesinde yaklaşık bir günlük döngüsel ritmik aktivite oluşturulmaktadır. Sirkadiyen uyku ritmini düzenleyen nöronlar, aksiyon potansiyellerinin ritmik bir düzen göstermesi sonucu osilatuar-salınım aktivitesi üretirler. Bu salınımı üreten hücreler tarafından sentezlenen gen ekspresyon proteinleri, 24-saatlik ritmin üretilmesinde merkezi rol üstlenmektedirler. Gen ekspresyon profilleri üzerine yapılan çalışmalarda, gerek SCN bölgesinden gerekse periferik dokudan alınan örneklemeler sonucunda, sirkadiyen ekspresyon özelliği gösteren çok sayıda gen tanımlanmıştır.

PER genleri, sirkadiyen özelliğe sahip olduğu saptanan ilk genlerdir; 1971 yılında Drosophila sineği ile yürütülen deneylerde ortaya konulmuştur. Bu genlerin mutasyonunda 3 farklı klinik tablonun ortaya çıktığı görülmüştür; bu deneklerin bir kısmında sirkadiyen uyku ritmi tamamen kaybolmuş, bir kısmında uzamış (en az 29 saat) ve bir kısmında ise oldukça kısalmış (19 saatin altında) olarak izlenmiştir. Daha sonraki çalışmalarda, *Per1*, *Per2* ve *Per3* olmak üzere bu gen ailesine ait 3 ortolog gen tanımlanmıştır. Bu 3 gen ailesi arasında özellikle *Per1* ve *Per2* gen mutasyonlarının sirkadiyen uyku ritmini büyük ölçüde bozduğu ortaya konulmuştur. Daha sonraki yıllarda tanımlanan *Clock:Bmal1* genlerinin ise özellikle *Per* genlerini düzenleyerek etki gösterdikleri saptanmıştır. *Clock* geni 90'lı yılların sonunda tanımlanmıştır; DNA'ya bağlanan bir transkripsiyonel düzenleyici proteini (*Clock* proteini) kodlamaktadır. *Clock* geni mutasyona uğratılmış deneklerde, uyanıklık-uyku döngüsünün 28 saat ve üzerine çıkacak şekilde arttığı ve 24-saatlik sirkadiyen ritmin kaybolduğu gösterilmiştir. Bir diğer gen *Bmal1* geni, tam olarak fonksiyonu bilinmeyen *Bmal1* proteinini kodlamaktadır; ancak bu proteinin *Clock* proteini ile birlikte rol aldığı ve mutasyona uğratıldığında, benzer şekilde, 24-saatlik sirkadiyen ritmin kaybolduğu görülmüştür. Sirkadiyen uyku ritmini belirleyen bu genlerin ultradiyen ritmi ya da NREM ve REM uyku evre özellikleri üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadıkları görülmüştür. Bugüne kadar tanımlanan sadece *Per3* gen polimorfizmlerinin yavaş dalga uykusunda artış ile REM uyku evresinde azalma ile birlikteliği olabileceği gösterilmiştir.

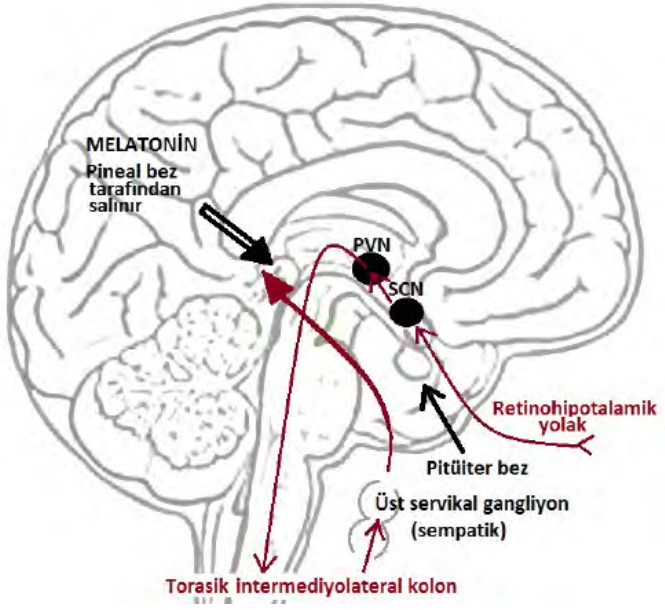
Uykunun sirkadiyen özelliği ile ilişkili olduğu tanımlanan diğer genler arasında *Cry1*, *Cry2* ve *Npas2* yer alır. *Cry* genleri, uykunun sirkadiyen ritminin genetik düzenlenmesinde rol almakla birlikte uyku homeostazının genetik düzenlenmesinde de etkilidir; bu genlerin mutasyonunda uyanıklık-uyku saatlerinin düzensiz hale geldiği, aynı zamanda NREM uyku evresinin arttığı ancak REM uyku evre süresinin ise kısaldığı izlenmiştir. *Npas2* geni ise, esas olarak ön beyin bölgelerinde tanımlanmış olan ve SCN bölgesinde daha az miktarda ekspresyonu bulunan bir sirkadiyen gendir; uyanıklık-uyku ritminden ziyade, beslenme ve hareket gibi davranışsal paternlerin sirkadiyen özelliğinden sorumlu-

dur. Öyle ki, *Npas2* gen mutasyonu yapılan deneklerde, gündüz hiçbir aktivitenin olmadığı, deneklerin sadece gece ve karanlık saatlerde yaşamsal aktivitelerde bulundukları ve gündüz, aydınlık saatlerde yemek verildiğinde, açlıktan ölme riski olsa dahi yemedikleri görülmüştür.

Dış uyaranlar (Zeitgeber)

Endojen sirkadiyen uyku ritmi, SCN bölgesinden yönetilen bir ritimdir ve kelime anlamı *yaklaşık* 24 saatlik dönem olmakla birlikte aslen 24,8 saat olan bir süreci kapsamaktadır. Bu küçük ancak önemli fark, her gün, SCN bölgesindeki nöronların tekrar kendilerini yeni başlayan güne adapte etmelerini gerektirmektedir, nitekim ancak bu şekilde 24-saatlik sirkadiyen uyku ritmi ile endojen ritim uyum içerisinde olabilir. Bu adaptasyon sürecinde dış uyaranların rolü önemlidir; Almanca bir kelime olan ve *zaman-vericiler* anlamına gelen *zeitgeber* (timegiver) adı verilen, karanlık-aydınlık değişimi, yemek yeme veya gezinme gibi bu çevre koşullarındaki değişiklikler etmenler, genetik, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin entegrasyonunu sağlar.

*Zeitgeber*ler arasında belki de en önemli ve en etkili çevresel faktör ışıktır **(Şekil 3)**. Melanopsin içeren retinal ganglion hücrelerinin ışık ile aktive olması neticesinde, retinohipotalamik yolakta yer alan glutamaterjik nöronlar iki taraflı SCN'yi uyarmaktadır, ancak bunun yanı sıra VLPO bölgesine ve lateral hipotalamik bölgeye de uyaranlar göndermektedir. SCN'den çıkan uyarılar ise ventral subparaventriküler alan ve dorsomedial hipotalamik çekirdekler üzerinden uyanıklık uyku sirkadiyen ritim regülasyonunu sağlamaktadırlar. SCN'den çıkan bir diğer nöroanatomik yolak, paraventriküler hipotalamik çekirdekteki dorsal parvo-selüler nöronlara ulaşmaktadır. SCN gün ışığında oldukça aktif olarak çalışmakta ve muhtemelen GABA-erjik uyaranlar kullanarak, paraventriküler hipotalamik çekirdekteki nöronların tonik aktivitesini inhibe etmektedir. Böylelikle, paraventriküler hipotalamik çekirdekten üst torasik omurilikte yer alan intermediyolateral kolondaki sempatik pre-ganglionik nöronlara giden aktivasyon engellenmiş olur. Pre-ganglionik nöronlar, üst servikal gangliona kolinerjik aktive edici uyarılar gönderirler ve bunun takibinde post-ganglionik sempatik nöronlar pineal beze noradrenerjik aktive edici uyarılar göndererek melatonin salınımına neden olmaktadırlar. Ancak ışık uyaranı ile başlatılan bu nöronal zincir paraventriküler hipotalamik çekirdek seviyesinde inhibe edildiği için, ışık uyaranı melatonin salınımını inhibe etmiş olacaktır. Bu nedenlerle melatonin, karanlık başladığında ve SCN aktivitesi azaldığında salınmaya başlamaktadır. Melatonin ise direkt olarak SCN bölgesini etkilemekte ve melatonin-1 reseptörleri üzerinden negatif geribildirim (feedback) ile SCN'nin elektriksel aktivitesini baskılamakta ve uykunun başlatılması ve sürdürülmesini sağlamaktadır.



Şekil 3:

Diğer *zeitgeber*ler arasında vücut ısısı yer almaktadır; ekstremitelerde ve deride vazodilatasyon veya terleme vücut ısısını düşürerek uykunun başlatılmasını tetiklemektedir. Uykunun başlaması ile birlikte vücut ısısındaki düşme devam etmektedir, vücut ısısındaki artışlar ise kısa süreli de olsa uyanıklığı tetiklemektedirler. Vücut ısısı ile uyku arasındaki bu ilişki VLPO alanında yer alan ısıya- duyarlı ve soğuğa-duyarlı nöronlar tarafından sağlanmaktadır. Vücut ısısındaki azalma, ısıya- duyarlı nöronların aktive olması ile uykunun başlatılmasında rol oynamaktadır. Düzenli bir programa bağlı kalarak yemek yenilmesi de intestinal hormonların salınması ve özellikle nöropeptit Y ve serotonin düzeylerinin artması sonucunda SCN bölgesini aktive etmekte ve uyanıklığın sürdürülmesinde rol oynamaktadır. Son olarak gezinme-lokomotor aktivitenin de sirkadiyen uyku ritmin düzenlenmesinde etkili olduğunu belirtmek gerekir. Gündüz uyanıklık düzeyinin ve farkındalığın yüksek seviyede olması, fiziksel veya bilişsel performansın yüksek olması elektroensefalografik desenkronizasyonu sağlayarak uyanıklık aktivitesinin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Gezinme ve lokomotor aktivitenin sempatik otonom sinir sistemini de aktive ederek hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı ve hormon salınımını da yol açmaktadırlar. Böylelikle, başta kortikosteroid olmak üzere hormon düzeylerindeki artış, metabolik sinyaller ve hatta vücut ısısının artması SCN nöronlarının senkronizasyonunu ve aktivasyonunu sağlamaktadır.

Homeostatik sistem

Uyanıklık ve uyku regülasyonunu sağlayan sirkadiyen süreçlerin yanı sıra uyku homeostazı da önemli rol oynamaktadır. Bu modelde, uykunun yoğunluğu ve süresi kontrol edilmektedir. Öyle ki, uzun uyanıklık dönemi sonrasında homeostatik dürtü artarak uykunun başlamasını tetiklemekte ve uzun uyku dönemi sonrasında da tam tersi olacak şekilde homeostatik dürtü azalarak uyanıklığın başlamasını tetiklemektedir. Elektroensefalografik incelemelerde NREM uyku evresinin bir özelliği olan yavaş dalga aktivitesi uyku homeostazının bir göstergesidir. Bir diğer deyişle, artmış yavaş dalga aktivitesi, artmış homeostatik dürtünün bir sonucu olarak izlenmektedir. Uyku homeostazının nöronal aktiviteyi kontrol etmesi nörokimyasal mekanizmalar ile mümkün olmaktadır.

Adenozin ve analogları, gerek sistemik olarak uygulandıklarında, gerekse serebral ventriküllerin içerisine veya VLPO bölgesine enjekte edildiklerinde, uykuyu tetiklemektedirler. Adenozinin uyku üzerindeki bu etkisinin A1 reseptörleri ile ve özellikle bazal ön beyinde kolinerjik nöronlar üzerindeki yaygın inhibe edici nöro-modülasyon yapmaları ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Beyindeki adenozin düzeyleri ATP üretimi azaldığında artmaktadır ve bu süreçteki nöronal aktivitenin inhibe edilmesinin nöro-protektif bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Uyanıklıktaki beyin enerji tüketiminin azalması ile adenozin düzeyleri artış gösterir ve enerjiyi koruyan bir dönem olan uyku tetiklenmiş olur.

Pro-enflamatuar sitokinler de uykuyu tetikleyici etkiye sahiptirler. Bunlar arasında en iyi çalışılan interlökin 1β sistemik olarak ya da serebral ventriküllerin içine uygulandığında uykuyu ve özellikle NREM uyku evresini arttırmaktadır, REM uyku evresinin ise azaldığı izlenmektedir. Prostoglandin D2'nin de özellikle serebral ventriküllerin içine uygulandığında NREM uyku evresini arttırdığı görülmüştür. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, büyüme hormonunun özellikle gecenin ilk yarısındaki derin NREM uyku evresinde salınmasına neden olmasının yanı sıra, hipotalamik arkuat çekirdekten salındıktan sonra VLPO ve bazal ön beyin bölgesi üzerine de etkileri olduğu gösterilmiş ve böylelikle NREM uyku evresini tetiklediği gösterilmiştir. Oksidatif streste görev alan glutatyonun da uykuyu tetiklediği gösterilmiştir; stres altında artış gösteren bu molekül uykuya geçişi sağlayarak nörotoksik etkinin temizlenerek azaltılmasını sağlamakta ve bu durum uykunun nöro-protektif ve anti-oksidan özelliklerini de göz önüne sermektedir. Glutatyonun yanı sıra nitrik oksit, gluamat ve diğer reaktif oksijen molekülleri de benzer etkiye sahiptir.

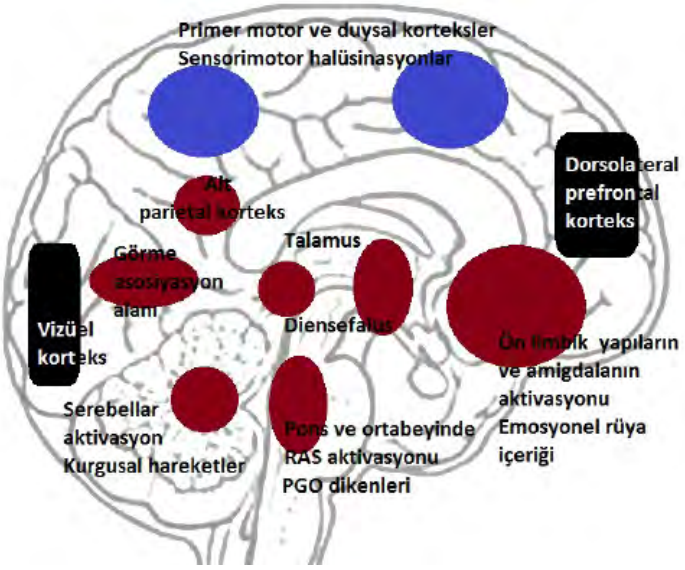
Rüyalar

Rüyalar yüzyıllardan beri uykunun en merak edilen ve en gizemli özelliğini oluşturmaktadır. Rüyalar bireylerin uyanıklık döneminde yaşadıkları olayların, yaptıkları eylemlerin ve hissettikleri duyguların uykuda *taklit* edilmesidir. Uyku esnasında ortaya çıkan, organize kurgusal olaylar, hikaye anlatımına benzer bir kapsamda ilerler ve eşlik eden halüsinatuar olaylar ile birlikte özellikle REM uyku

evresinde ortaya çıkan canlı rüyaların temelini teşkil eder. Rüyaların nöroanatomik yolaklarının ortaya konulmaya çalışılması ve rasyonalize edilme çabasının yanı sıra, özellikle stres ve travma ile tetiklenen rüyaların altında yatan psiko-dinamik süreçler de halen araştırmacıların ilgisini çeken bir konu olmaya devam etmektedir.

Rüyaların nörobiyolojisi

Hipotalamik VLPO alanında yer alan GABA-erjik nöronlar tarafından inhibe edilen pons bölgesindeki sub-seruleus bölgesi ve RN/LC çekirdeklerinde yer alan serotoninerjik ve noradrenerjik nöronların (REM-off nöronları), REM uyku evresini başlatan PPT çekirdeğindeki asetilkolinerjik nöronlar (REM-on nöronları) üzerindeki etkileri ortadan kaybolur ve REM uyku evresini başlar. Buradaki aktivasyon, yukarı çıkan retiküler aktive edici sistem yolağı üzerinden yaygın bir şekilde ön beyne yayılmaktadır; bu durum rüya görülmesi esnasındaki "rüya içi şuur" durumunu açıklamaktadır. Eş zamanlı PGO aktivitesi ile birlikte frontal göz alanının uyarılması da rüya esnasındaki hızlı göz küresi hareketlerine yol açmaktadır **(Şekil 4)**.



Şekil 4:

Beyinsapındaki bu aktivasyonunun diensefalik yapılara ulaşması ile özelikle hipotalamusun ve bazal ön beynin etkilenmesi REM uyku evresi ve rüyalar esnasındaki otonom ve kortikal uyanıklık reaksiyonlarını ve aynı zamanda rüya içeriğindeki içgüdüsel düşünce veya davranış özelliklerini açıklamaktadır. Diensefalik yapılardan ön limbik yapılara ulaşan aktivasyon, özellikle amigdala, ön singulat, parahippokampal korteks, hippokampus ve medial orbito-frontal bölgelerinde aktive edilmesine yol açarak amaca yönelik davranışların, rüya içeriğindeki duygusal elemanların, duygu patlamalarının ve buna yönelik davranışların ortaya çıkmasına neden olmaktadır **(Şekil 4)**.

Rüya esnasında yürütücü fonksiyonların, mantık ve planlama çerçeve içerisinde olmaması, dorsolateral prefrontal korteksin inaktif halde bulunmasına bağlanmaktadır. Rüya içeriğindeki şiddet, mantık ve istek dışı düşünce ve hareketler yine bu bölgenin aktif olmaması dolayısıyladır. Buna karşın, REM uyku evresinde bazal ganglionların aktif olması rüyadaki kurgusal hareketlerin başlatılmasında rol oynamaktadır. Serebellar aktivasyon ile ince beceri gerektiren hareketlerin kurgulanması sağlanır.

REM uyku evresinde talamik çekirdeklerin aktivasyonu rüya içeriğindeki sensorial-duysal verilerin işlenmesine olanak sağlamaktadır. Buna karşın primer duysal ve motor korteks alanları kısmi bir katılım gösterir. Bu durum rüyalar esnasındaki sensori-motor halüsinasyonları açıklamaktadır. Görsel halüsinasyonların sebebi oksipital korteksin ve görme ile ilişkili asosiyasyon alanlarının aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Rüya esnasında uzaysal organizasyon ve yer oryantasyonu ise alt pariyetal korteksin aktif olması ile sağlanmaktadır **(Şekil 4)**.

Rüyaların psikobiyolojisi

Stres ve travmanın rüyaların sıklığı ve içeriği üzerindeki etkileri, rüyaların duygusal fonksiyonlar ile ilişkisini ve emosyonel adaptasyon sürecindeki rolünü ortaya koymaktadır. Herhangi bir stres veya travmaya maruz kalmayan bireylerde dahi rüya görmenin uyku sonrasındaki duygu durum üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. REM uyku evresinde öğrenme ile ilişkili nöronal yolakların da aktive edilmesi, özellikle emosyonel hafızanın konsolidasyonunun bu evrede sağlandığını göstermektedir. Ancak rüyalar, sadece REM uyku evresinde değil, NREM uyku evresinde de ortaya çıkabilmektedir; bu durum da altta yatan nöronal mekanizmaların ötesinde, rüyaların da bir fonksiyon taşıdığını öne sürmektedir. Son veriler ışığında, rüyaların nöroanatomik yolak aktivasyonunun basit bir sonucu değil, emosyonel modülasyon üzerinde önemli etkilere sahip uyku ile ilişkili elemanlar olduklarını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of Sleep Medicine. Fifth edition, Saunders. Missouri, 2011.
2. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. J Exp Psychol 1957;53:339-346.
3. Agnew HW, Webb WB. Measurement of sleep onset by EEG criteria. Am J EEG Technol 1972;12:127-134.
4. Karacan I, Moore CA. Genetics and human sleep. Psychiatr Ann 1979;9:11-23.
5. Villablanca J. Electroencephalogram in the permenantly isolated forebrain of the cat. Science 1962;138:44-46.
6. Nakata K, Kawamura H. ECoG sleep-waking rhythms and bodily activity in the cerveau isole rat. Physiol Behav 1986;36:1167-1172.
7. Villablanca JR. Counterpointing the functional role of the forebrain and of the brainstem in the control of sleep-waking system. J Sleep Res 2004;13:179-208.
8. Moruzzi G. The sleep-waking cycle. Ergeb Physiol 1972;64:1-165.
9. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergeb Physiol 1972;64:166-307.
10. Dement WC. The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. Electroenceph Clin Neurophysiol 1958;10:291-296.
11. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxical. C R Soc Biol 1965;159:895-899.
12. Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. Behav Brain Sci 2000;23:843-850.
13. Parmeggiani PL. Thermoregulation and sleep. Front Biosci 2003;8:S557-567.
14. Morrison AR, Bowker RM. The biological significance of PGO spikes in the sleeping cat. Acta Neurobiol Exp 1975;35:821-840.
15. Magoun HW. Bulbar inhibition and facilitation of motor activity. Science 1944;100:549-550.
16. Xi MC, Fung SC, Yamuy J, et al. Induction of active (REM9 sleep and motor inhibition by hypocretin in the nucleus pontis oralis of the cat. J Neurophysiol 2002;87:2880-2888.
17. Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Lai YY, et al. Increased and decreased muscle tone with orexin (hypocretin) microinjections in the locus coeruleus and pontine inhibitory area. J Neurophysiol 2001;85:2008-2016.
18. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin / hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. Neuron 2005;25:6716-6720.
19. Kodama T, Lai YY, Siegel JM. Enhanced glutamate release during REM sleep in the rostromedial medulla as measured bu in vivo microdialysis. Brain Res 1998;780:178-181.
20. Kodama T, Lai YY, Siegel JM. Changes in inhibitory amino acid release linked to pontine-induced atonia: an in vivo microdialysis study. J Neurosci 2003;23:1548-1554.
21. Lai YY, Kodama T, Siegel JM. Changes in monoamine release linked to pontine inhibition of muscle tone: an in vivo microdialysis study. J Neurosci 2001;21:7384-7391.
22. Siegel JM. Pontomedullary interactions in the generation of REM sleep. In: McGinty DJ, Drucker-Colin R, Morrison A, Parmeggiani PL, editors. Brain mechanisms of sleep. New York: Rave Press; 1985. P. 157-174.
23. Siegel JM, McGinty DJ, Breedlove SM. Sleep and waking activity of pontine gigantocellular field neurons. Exp Neurol 1977;56:553-573.
24. Lu J, Sherman D, Devor M, et al. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature 2006;441:589-594.
25. Shouse MN, Siegel JM. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. Brain Res 1992;571:50-63.
26. Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviours during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. Brain Res 1982;239:81-105.
27. Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. J Physiol Paris 2006;100:271-283.
28. Xi MC, Morales FR, Chase MH. Interactions between GABAergic and cholinergic processes in the nucleus pontis oralis: neuronal mechanisms controlling active (rapid eye movement) sleep and wakefulness. J Neurosci 2004;24:10670-10678.

29. Gnadt JW, Pegram V. Cholinergic brainstem mechanisms of REM sleep in the rat. Brain Res 1986;384:29-41.
30. Lai YY, Siegel JM. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. J Neurosci 1990;10:2727-2738.
31. Verret L, Fort P, Gervasoni D, et al. Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurons in the rat. J Comp Neurol 2006;495:573-586.
32. Steriade M, Datta S, Pare D, et al. Neuronal activities in brainstem cholinergic nuclei related to tonic activation process in thalamocortical systems. J Neurosci 1990;10:2541-2559.
33. Sakai K, Crochet S, Onoe H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. Arch Ital Biol 2001;139:93-107.
34. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle ossilation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. Science 1975;189:55-58.
35. Nitz D, Siegel JM. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. Amer J Physiol 1997;273:R451-R455.
36. Nitz D, Siegel JM. GABA release in the cat locu coeruleus as a function of the sleep/wake state. Neurosci 1997;78:795-801.
37. Gervasoni D, Darracq L, Fort P et al. Elecrtophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. Eur J Neurosci 1998;10:964-970.
38. Taepavarapruk N, Taepavarapruk P, John J, et al. State-dependent changes in glutamate, glyscine, GABA, and dopamine levels in cat lumbar spinal cord. J Neurophysiol 2008;100:598-608.
39. Steriade M, Pare D, Datta S, et al. Different cellular types in mesopontine cholinergic nuclei related to ponto-geniculo-occipital waves. J Neurosci 1990;10:2560-2579.
40. Goutagny R, Luppi PH, Salvert D, et al. Role of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus in paradoxical (rapid eye movement) sleep generation: a combined electrophysiological and anatomical study in the rat. Neuroscience 2008;152:849-857.
41. Pompeiano O, Hoshino K. Tonic inhibition of dorsal pontine neurons during the postural atonia produced by an anticholinesterase in the decerebrate cat. Arch Ital Biol 1976;114:310-340.
42. Gooley JJ, Saper CB. Anatomy of the mammalian circadian system. In:Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles of sleep medicine. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 335-350.
43. Van del Pol AN. The hypothalamic suprachiasmatic nucleus of rat: intrinsic anatomy. J Comp Neurol 1980;191:661-702.
44. Moore RY. The forth C.U. Ariens Kappers lecture. The organization of the human circadian timing system. Prog Brain Res 1992;93:99-105.
45. Brainnard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Bryne, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. J Neurosci 2001;21:6405-6412.
46. Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. J Comp Neurol 1972;146:1-14.
47. Murakami DM, Miller JD, Fuller CA. The retinohypothalamic tract in the cat: retinal ganglion cell morphology and pattern of projection. Brain Res 1989;20:283-296.
48. Biello SM, Mrosovsky N. Blocking the phase-shifting effect of neuropeptide Y with light. Proc R Soc Lond B Biol Sci 995;259:179-187.
49. Rosenwasser AM. Neurobiology of the mammalian circadian system: ossilators, pacemakers, and pathways. Prog Psychobiol Physiol Psychol 2003;18:1-38.
50. Dunlop JC, Loros JJ, De Coursey PJ, editors. Chronobiology: biological timekeeping. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2004.
51. Stillman B, Stewart D, Grodzicker T, editors. Clocks and rhythms. Cold Spring Harbor Smposia on Quantitative Biology. Volume LXXII. Woodbury, NY: Cold Spring Harbor Press; 2008.
52. Pitendrigh CS. Circadian systems: entrainment. In: Aschoff J, editor. Handbook of behavioral biology: biological rhythms. New York: Plenum Press; 1981. P. 95-124.
53. Hobson JA, Pace-Schott EF, Sticgold R. Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. Behav Brain Sci 2000;23:793-842.

112

Motivasyon ve Ödül Sistemlerinin Nöroanatomik ve Nörokimyasal Temelleri

Ejder Akgün Yıldırım, Kerim Uğur, Zerrin Yıldırım

Giriş

Ödül sistemi beyin işlevleri içinde sağ kalımın en önemli sistemlerinden biridir. Hazzın, öğrenmenin, motivasyonun, mutluluğun ve aşağıda anlatılacağı üzere hatta kaygının işleyişinde belirleyicidir. Özellikle bağımlılık yapıcı maddelerin ciddi toplumsal sorun ve sağlık sorunu oluşturması ile ödül sistemi bilimsel araştırmaların odağı haline gelmiş, önemini hep korumuştur. Her ne kadar bağımlılık ile ilişkili bozukluklar ana gündemi oluştursa da sadece bağımlılık değil aynı zamanda depresyonun anlaşılması ve tedavisi, öğrenme kuramları, emosyon fizyolojisinde de ödül sistemi çalışmaları önemli yer tutmaktadır. Burada ödül sisteminin evrimsel ve nörobiyolojik önemi, işleyişi ve ödül sistemindeki beyin devrelerinden bahsedilecektir. Ana anatomik odakların her biri bu kitabın diğer bölümlerinde ayrıntıları ile anlatıldığından bu yapıların daha çok ödül sistemi ile ilgili bağlantılarına yer verilecektir.

Ödül sistemi ve evrim

Tek hücreliden günümüzün kompleks memelilerine kadar canlıların yaşamlarını ve genlerini korumak için beslenmeden üremeye, kaçmaktan alan korumaya yaptıkları eylemler, yüz milyonlarca yıl süren evrim sürecinde sınanmış davranışsal stratejilerdir.[1] Bu stratejik davranışlar türün koşulları ve ihtiyaçlarına göre içgüdüsel ve dürtüsel kalıplar haline gelir ve kontrolü basit tercihlere bırakılmayacak kadar hayatidir. Besin arama için yorulmak, üremek için savaşmak, yavrusunu beslemek ve korumak gibi bu zorlayıcı davranışlara yöneltecek mekanizmaların canlı için tercih edilir olmasını sağlayan bir devreler orkestrası merkez sinir sisteminin en önemli işlevi olmuştur.

Sinir sisteminin evrimsel gelişimdeki ana işlevi yaklaşma ve uzaklaşmaya rehberlik etmektir.[2] En basit formu ile yaklaşma hareket edebilmek, çevresel ihtiyaç ve gerçeklere göre yaşamı sürdürecek uyaran oluşturmadır. Motor, kognitif ve algısal süreçlerden oluşan bu işlev canlının sinir sisteminin karmaşıklık derecesine göre çeşitlenmektedir. Ödül sistemi bu yaklaşma işlevinin olumlu affektif kısmını sağlar.[3]

Canlının işlevsel bir tercihte bulunmasını içgüdüsel olarak sağlayan bu sistem yeri geldiğinde bir olay, nesne ya da duruma yaklaşmayı ya da gerekli ise uzaklaşmayı sağlar. Bu hali ile ödül sistemi emosyonel-limbik işleyişte sanıldığından daha karmaşık bir yere sahiptir. Doğrudan haz ile ilişkili bir devre gibi tanınsa da canlının motivasyon gerektiren eylemleri sürdürmesi, seçmesi ve uygun olanı seçmemesini sağlayan devreleri içermektedir.

Ödül sisteminin çalışma prensibi doğrudan haz sağlamaktan çok sağ kalım ve fekundite için gerekli olan motivasyonu sürdürmek, eylemi başlatmak ve sürdürmek, canlının bir tür ödül belleği ile türe özgü davranışlarının pekişmesi ve kusursuzlaşmasını sağlamaktır. Diğer bir deyim ile hazzın yaşandığı bir nöral sistemden ziyade hazla çalışan ve hazzı kullanan karmaşık bir sistemdir.

Tek hücreli ilk canlıların kemosensitif reseptörleri ile tanımladıkları dış dünyaya ilişkin feromonel hafızaları bulundukları yerin besin değerini, pH üzerinden çeperlerine vereceği zararı, ortamdaki diğer canlı artıklarına ilişkin bilgileri kaydetmeye başladı. Bu feromon tanıma sistemi, belleğin, olfaktör limbik sistemin ilk nüveleri olarak kabul edilir.[1] Besin alınması ile sağlanan doyumun belleğinde doyumun derecesi, doyumu sağlayan nesne, doyum nesnesine ulaşmayı sağlayan süreç bulunur. Nasıl ki tehlikeli duruma ilişkin öğrenme yani emosyonel öğrenme, ortaya çıkan korku emosyonunun şiddeti ile güçlü bir öğrenme oluşturuyor ise özellikle yaşamsal ihtiyaçların karşılandığı davranışlarda da güçlü bir doyum yani haz beraberinde bir öğrenmeyi de tetiklemektedir. İşte pekiştirmeye ilişkin karmaşık nöral yapılar bu öğrenme sürecinde devreye girmektedir.

Ödül sistemi ilişkili kavramlar

Ödül (reward) kelime anlamı olarak öğrenme sürecinde ya da başarıya verilen ve mutluluk haz duygusu oluşturan uyaran anlamına gelmektedir.[4] Sinirbilim literatüründe ise ödül en çok atıf yapılan nöral devrelerden biri olan ödül devresi yerine kullanılmaktadır.[5] Türkçe anlamı ile İngilizce anlamı arasında kazancın elde edilişine ilişkin niceliksel bir fark vardır. Türkçe ödül yoğun çaba ve başarının sonucunda elde edilirken İngilize reward görece daha az zahmet ile elde edilen kazancı tanımlar. Türkçe tıp dilinde İngilizce reward karşılığı olarak ödül kelimesi kullanılmaktadır.[6]

Psikoloji ve davranış fizyolojisinde ödül sıklıkla pekiştirme (reinforcement) kelimesi ile birlikte kullanılır. Ödül ve pekiştirme fizyolojik süreçlerde benzer işlev durumlarını tanımlasalar ve birbirlerini niteleyen psikolojik fenomenler olsalar da her iki kelime farklı kökten gelir, farklı anlamları vardır.[7] Ödül hazzın duyumunu tanımlarken (hedonik açıdan), pekiştirme belli bir olayın önceki uyaran-yanıt ilişkisini güçlendirmesidir. Bu bir ödül de olabilir. Haz ise hedonik bir faktör olarak hoşlanılan duygulanım ya da sürdürülmesi istenen ılımlı ve doygunluk veren bir coşkudur. Haz insan motive davranışlarında tartışmasız anahtar rol oynamaktadır ve son derece karmaşık bir işleyişe sahiptir. Bununla birlikte ödül sistemi işlev olarak pekiştirmeyi içerir.

Ödül sisteminin işleyişi ödül, haz ve pekiştirme dışında başka kavramların bilinmesini de zorunlu kılmaktadır. Motivasyon, motivasyonel durum, dürtü, itki (impulse), güdü, içgüdü gibi fizyolojik/psikolojik kavramlar sistemin işleyişini anlamada önemlidir. Bununla birlikte bu kavramların üzerinde tam bir fikir birliği yoktur. Bağlı bulunan psikolojik aksiyoma göre ya da hangi bilim disiplininin merkez alındığına göre kavramların anlamı ve kapsamı değişmektedir. İçgüdü/dürtü, dürtü/itki ve bazen güdü/dürtü birbirlerine benzer durumlar için kullanılabilmektedir. Güdü İngilizce "motive"; dürtü "drive"; itki "impulse", içgüdü "instinct" karşılığında kullanılır ancak yukarıda da belirtildiği üzere bu kavramların İngilizce anlamlarında da tam bir fikir birliği yoktur. Psikiyatri literatüründe dürtü hem Freud'un kuramındaki "drive" anlamı ile kullanılırken -ki orijinal metnin İngilizce çevirisinde de hata olmuştur- hem de "impulse" karşılığı olarak kullanılmaktadır. Hastalık ve belirti lügatında da impulsivite dürtüsellik olarak Türkçeleştirilmiş, dürtü kontrol bozuklukları olarak hastalık tanımı yapılmıştır.

Dürtüler ile ilgili erken biyolojik görüşler onların bozulan homeostazı dengelemek amacı ile var olduklarını var sayar ve onları primer homeostatik dürtüler olarak tanımlar. Hull dürtü redüksiyon kuramı dürtü gerilimi ile homeostaz arasındaki karşılıklılığı davranışın gelişmesindeki ana belirleyici

olarak kabul etmiştir. Hull'a göre öğrenme ancak dürtü-redüksiyonunda olmaktadır. Bununla birlikte homeostatik olmayan yani fizyolojik gereksinimler olmadan da ortaya çıkan dürtüler de vardır. Birçok insan davranışı homeostatik primer dürtülerden ziyade non-homeostatik durumlarla açıklanabilir. Motivasyonel durumların ya da dürtülerin basit formları **fizyolojik defisitleri** minimize etme ya da ortadan kaldırmaya yöneliktir ve daha çok geri bildirim sistemlerince doğrudan başlatılır (açlık, vücut sıcaklığı vs.). Örneğin kan şekeri düşen bir kişinin açlık merkezi bu defisite bağlı olarak uyarılır ve acıkma denilen motivasyonel durum oluşur. Gıda alınıncaya ve kan şekeri tekrar normal seviyeye gelinceye kadar güdülenme denilen bir itki ile kişi yiyecek arama, dikkat kaynaklarını yiyeceğe yönlendirme ve yiyecek bulma davranışlarını sergiler. İnsan ve birçok memeli davranışları doku defisitleri ile ilgili olmayan başka faktörlere de bağlıdır. Taklit, kültür, normlar ve biyolojik olarak öğrenilmiş alışkanlıklar ve bunlar ile ilişkili olan subjektif haz duygulanımı interoseptif geri bildirim sinyallerinden daha etkili olabilir. Hazzı artırmak için haz isteği ertelenebilir, bir haz diğerine tercih edilebilir, haz sistemi biyolojik faydanın ötesinde çalışabilir. Motive hayvan davranışlarında da değişkenlik olabilir Sıçanlar besin değeri az ancak tadı güzel olan çikolatalı ya da salam vb. yiyecekleri, hazmı kolay mamalara ve besin değeri yüksek yiyeceklere tercih etmektedirler.[8]

Ödül sistemi araştırmalarının tarihçesi

Ödül zihin ilişkisi ile ilgili ilk bilgiler Antik Yunan yazınlarına kadar gitmektedir. Hedonizm okulu hazzın bir yaşam aracı olması gerektiğini söylerken, ödülün bir davranışı öğretebileceği ya da tetikleyebileceği bilgisi Skinner'in edimsel koşullanma çalışmalarının ilkesini oluşturmaktaydı. Gerek Thorndike gerek Skinner bir ödül ile canlının davranışlarının değişebileceğini hatta bu uyaranın olumsuz davranışları bile kolaylaştırabileceğini göstermişlerdi.[5] Bağımlılık yapan maddelerin haz üzerinden çalıştığı ve davranış sistemini etkilediği modern bilim öncesine ait bir bilgiydi.

Ödül sistemi ile ilgili güçlü ilk biyolojik kanıt ise 1954 yılında James Olds'un Peter Milner ile McGill Üniversitesi'nde Skinner kutusuna benzer bir deney düzeneğinde intrakranial elektrot bağlanmış sıçanlarda septal alan ve diğer subkortikal alanların elektriksel uyarımının koşullama deneylerinde güçlü bir ödül gibi etki sergilediğini göstermeleri ile sağlandı. Olds ve Milner tarafından beynine elektrot yerleştirilmiş sıçanlarda yapılan bu çalışma ve çalışma yöntemi intrakranial self stimulasyon (İKSS) deneyleri olarak adlandırıldı.[5] Daha sonra Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nde devam edecek bu çalışmalar ile Pandora'nın kutusu açılmıştı. Beyinde bir yer ya da yerler vardı ve buraların uyarımı birçok yaşamsal aktiviteyi ihmal etmeye yol açacak derecede güçlü uyarılma sağlıyordu **(Resim 1)**.

İKSS yöntemi giderek bu haz ve ödül ile ilişkili beyin bölgelerinin saptanmasına yöneldi ve bir dizi çalışma ile ödül sisteminin anatomik yerleşimi görünür hale getirilmiş oldu. Aynı zamanda limbik sistemin işleyişi, dopaminerjik sistemin işlevi, stereotipi ve bağımlılık deney modelleri İKSS deney modeli üzerinden tanımlandı. Olds ve Milner çalışmalarında ilk olarak deney hayvanlarında "öğrenilmiş yer seçimi" olarak adlandırdıkları bir durum olduğunu farkettiler. Deney hayvanlarının beynine yerleştirilen elektrotlarla yapılan deneyde deney hayvanlarının elektrotlara uyarı verilen yerde durma eğilimi gösterdiği hatta zamanla uyarı olmadığı halde o yerde durmaya devam ettiklerini gözlemlediler. Bu çalışmaların ikinci basamağında deney hayvanlarının İKSS ile keyif verici bir his yaratan elektriksel beyin uyarısını alabilmek için devamlı olarak bir pedala basmayı öğrendiklerini saptadılar.[9] Bu pedala basma o kadar yoğun oluyordu ki deney düzeneği bağlanan bir sıçan 12 saat içinde 7500 defa basmıştı.

Resim 1: Olds ve Milner'in intrakranial self stimulasyon çalışma düzeneği

İKSS ile birçok beyin bölgesinin ödül oluşturduğu gözlense de en sıcak ya da en çok yanıt veren bölge olarak medial ön beyin demeti (MÖD) saptanmıştır.[5] Medial ön beyin demeti hipotalamusun lateral bölgesinden geçen ve beyinde inen ve çıkan yolakların toplandığı bir nöron demetidir. Buranın uyarılması sıçanın haz veren ve internal motivasyonel durum oluşturan yeme davranışı gibi köklü bir davranışı bırakmasına, daha doğru bir ifade ile medial ön beyin demetinin uyarısını yiyeceğe tercih etmesine yol açmaktadır. 2-deoksiglukoz otoradyografi tekniği ile yapılan çalışmalar İKSS ile MÖD'nin ister anterior ister posterior kısmı uyarılsın en fazla aktive olan beyin bölgesinin ventral tegmental alan (VTA) olduğunu gösterdi.[10] Daha sonra yapılan çalışmalarla doğrudan İKSS ile VTA'nın uyarılmasının nukleus akkumbenste (NAcc) dopamin salınımına yol açtığı saptandı. Böylece ödül sistemine ilişkin olarak VTA ve NAcc arasında anahtar işlev gören bağlantı gösterilmiş oldu.

Ödül sistemi devreleri

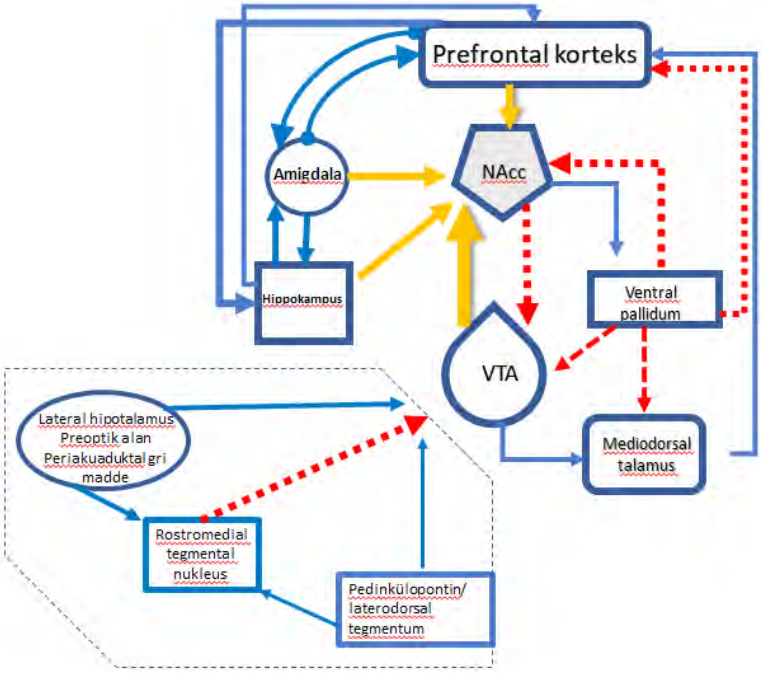
Kortiko-striatal bazal ganglion devresi olarak ödül sistemi

Türe özgü davranışlar evrimsel süreçte striatal yapıların gelişmesi ile çeşitlenmiştir.[1] Özellikle türe özgü motor davranışlar bazal ganglion devreleri ile ve prosedüral öğrenme sayesinde kusursuzlaşarak canlının yaşamsal deneyimlerini güçlendirir ve kalıcılaştırır. Subkortikal devreler, kortiko-striato-talamo-kortikal devreler ya da kortiko-striato-pallido-talamokortikal (KSPTK) devreler olarak tanımlanan bazal ganglion devreleri beş ana grupta sınıflanmaktadır. Gerek nöroloji ve nöroşirürji gerek psikiyatri pratiğinde bazal ganglion devreleri denince akla ilk motor devre gelmektedir. Bunda Parkinson hastalığı gibi hareket bozukluklarının klinikte kapladığı önem ve yine benzer şekilde haloperidol gibi ilk kuşak psikotrop ilaçların yarattığı yoğun ekstrapiramidal yan etkilerin katkısı büyüktür. Bununla birlikte başta limbik olmak üzere diğer devreler canlı yaşamında son derece belirleyici işlevleri sürdürürler.

Ödülün yolaklar üzerindeki etkisi elektriksel stimulasyon çalışmalarıyla gözlenmiştir. Özellikle MÖD ve beyin sapı orta hat yakınlarında uzanan demetlerin elektriksel olarak uyarılması orta beyinde VTA dopaminerjik nöronlarının hem transsinaptik olarak hem de laterodorsal tegmental ve pedinkülopontin nukleuslardan kolinerjik eksitatör girdilerle aktive olmasına neden olur. Bu aktivasyon NAcc, kaudat nukleus başının ventromedial parçası, bazal ön beyin ve prefrontal kortekse (PFC) projete olur.[11] Görüntüleme çalışmalarında ödülün büyüklüğü ve çekiciliği NAcc ve limbik devredeki aktivasyonla korele bulunmuştur.[12,13]

Beyinde ödül sistemi ağırlıklı olarak VTA ve kısmen substantia nigradan (SN) köken alan dopaminerjik nöronlarla ilişkilidir. Buradan ventral striatum (VS), amigdala, hippokampus, orbitofrontal, medial frontal, prefrontal ve singulat kortekslere projete olur.[14,15,16] Bununla birlikte günümüzde en önemli ödül yolu, mezolimbik dopaminerjik yolak olarak da bilinen VTA ve NAcc arasındaki nöral bağlantılardır. VTA'dan NAcc'ye ve diğer ön beyin yapılarına projeksiyonlar ödül sisteminin ana yolağı olarak kabul edilir.

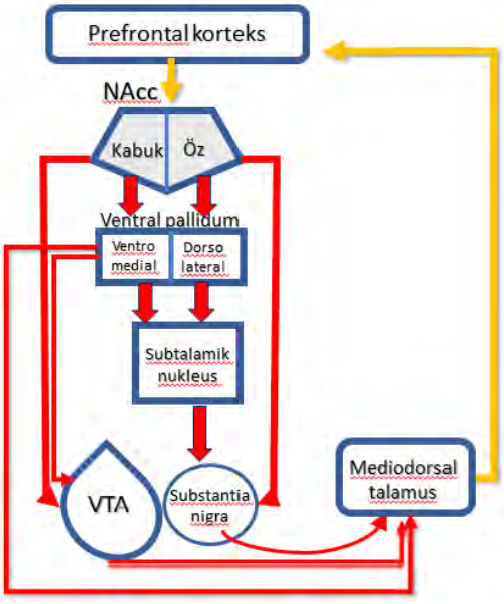
Ödül devresi de limbik yapılar ile ilişkili bir tür bazal ganglia devresidir **(Şekil 1)**. Kortikal, striatal, pallidal ve talamokortikal kısımları ile KSPTK devreye özgü tam bir döngüyü sağlar. Bu devrenin kortikal bağlantılarını PFC ve diğer limbik korteks bölgeleri oluştururken striato-pallidal parçasını ağırlıklı olarak NAcc ve ventral pallidum (VP) oluşturur.[17] Devre mediodorsal talamus üzerinden kortekse bağlanır. Böylece KSPTK devresi tamamlanmış olur. **Şekil 1**'de devrenin ana bağlantıları, **Şekil 2**'de ise direkt-indirekt yolları gösterilmiştir.



Şekil 1: Ödül devresi ana istasyonları. Sesack ve Greace'in hipotetik önermesi ve çizimleri esas alınarak çizilmiştir. Kesik çizgiler inhibitör yolaklar. VTA: Ventral Tegmental Alan, NAcc: Nukleus Akkumbens.

Ödül sistemi devreleri için basitleştirici bir önerme de ventral ödül/impulsivite döngüsü ile dorsal kompulsivite/alışkanlık döngüsü tanımlamalarıdır.[18] Ventral döngü ventromedial PFC'den VS'ye doğru bir döngüdür. Talamik bağlantı üzerinden kortekse bağlanır. Dorsal döngü ise orbitofrontal korteksten dorsal striatuma gider ve talamokortikal bağlantı ile devre tamamlanır. Bu devreler önermesinin işleyişi psikopatoloji başlığı altında aşağıda anlatılacaktır.

Yukarıda da bahsedildiği üzere VTA-NAcc dopaminerjik bağlantı genel ödül yolu ya da ödül sistemi son ortak bağlantı olarak da tanımlanır.[18] Öncelikli olarak bu yolak temel alınarak ödül devreleri tanıtılacaktır. MÖD yukarıda tanımlanmıştır.



Şekil 2: Ödül devresi inhibitör (kırmızı) direkt indirekt yollar. Sesack ve Greace'in hipotetik önermesi ve çizimleri esas alınarak çizilmiştir. VTA: Ventral Tegmental Alan, NAcc: Nukleus Akkumbens.

Nukleus akkumbens

NAcc ventral striatal kompleksin amaca yönelik davranış ve motivasyon-ödül sistemi ile ilgili en kritik kısmıdır.[19] Tüm diğer striatal yapılar gibi korteks ve talamustan eksitatör afferent bağlantılar alır, ventral palliduma bağlantı verir.[20] NAcc kabuk ve merkez (öz) olmak üzere iki ana kısımdan oluşmakla birlikte[3], üçüncü ve farklı işlev gören rostral kısım da saptanmıştır.[17] Kabuk kısmı ağırlıklı olarak ventral ve medial kısmını oluştururken öz daha çok dorsal striatumun devamı gibidir. Kabuk ve öz kısımları hem anatomik hem de fizyolojik olarak birbirlerinden ayrılırlar. Özellikle kabuk kısmı ödül ile daha ilişkilidir.[17] İKSS'de kabuk kısmına uygulanan dopaminerjik ilaçlar sıçanlarda öz kısmına göre daha fazla ödül yanıtı oluşturmuştur.[21] NAcc'nin rostral yerleşimli üçüncü bir kısmı daha tanımlanmıştır.

NAcc işlevini düzenleyen üç ana bölge vardır. Bunlar NAcc'nin eksitatör afferentleri olup medial ve lateral PFC, entorhinal korteks, hippokampusun ventral subikulumu ve bazolateral amigdaladan oluşur.[17]

NAcc'nin majör efferentleri ise VP, substantia nigra VTA, hipotalamus ve beyin sapı çekirdekleridir. Öz kısmı dorsolateral VP, SN pars retikulata ve entopedinküler çekirdeği, kabuk kısmı ise ventromedial VP, substantia innominata, lateral hipotalamik alan, lateral preoptik alan, SN pars kompakta (SNc), VTA, periakuaduktal gri madde ve parabrakial çekirdeği inerve eder.

NAcc'nin işlev görmesinde medial PFC ve hippokampusun ventral subikulumu arasındaki ilişki belirleyicidir. Eyleme izin verilmesi, sürdürülmesi, amaca yönelik davranış, kognitif bağlam bu iki yapı arasındaki nöronal aktivitenin süresi ve NAcc'yi uyarma sırasına göre belirlenir.[22]

Ventral pallidum

VP başta mediodorsal talamus olmak üzere devrenin talamik bağlantısını sağlar, substantia innominata olarak da bilinir. Genişlemiş amigdala olarak da tanımlanan ön beyin konfigürasyonunun bir parçasıdır. Buranın hasarı hoşa giden yiyeceklere bile aversif reaksiyon oluşmasına neden olur. Yiyeceklere olumlu affekt oluşmasında önemli bir yer olmakla birlikte hacim olarak küçük olması çalışılmasını zorlaştırmıştır.[23]

Talamik bağlantılar

Ventral striatumun talamik afferentleri talamusun orta hat ve intralaminar çekirdeklerinden köken alır. Bu çekirdekler sırası ile paraventriküler, paratenial, intermediodorsal, sentromedial, romboid ve rostral parafasiküler çekirdeklerdir. Medial dorsal çekirdek ana kortikal bağlantıyı sağlar.

Kortikal bağlantılar

PFC'nin hemen tüm bölgeleri ama özellikle limbik korteks bu devrede yer alır. Kortikal nöronlar amaca yönelik davranış, uzamsal ve bağlamsal tanımlama ile yanıt inhibisyonu, yönerge değiştirme gibi yürütücü işlevleri sağlar. Kortikal bölgelerin bu çoklu işlemi aralarındaki kortiko-kortikal bağlantılar sayesinde olur. Haz temelli hedonik tercih bağlamın tanımlanması, analiz edilmesi, amacın şekillenmesi, düşünce ve duygu ile ilgili geçmiş deneyimlerin ilişkilendirilmesi ile dengelenmiş olur. Kortikal süreç bunu hippokampal ve amigdala bağlantılarını da kullanarak gerçekleştirir.

Ventral tegmental alan

VTA ve hipotalamus arasındaki nöron liflerinden oluşan ve aynı zamanda başka beyin bölgeleriyle de bağlantılar oluşturan geniş bir ağdır. VTA heterojen bir hücresel mimariye sahiptir. İKSS çalışmaları da VTA'nın sadece hücresel olarak değil işlevsel olarak da heterojen bir yapıda olduğunu göstermiştir. Posterior VTA'nın ödülle ilişkisi anterior bölgesine göre daha fazladır. GABA agonistleri, kokain, kanabinoidler, opiyatlar, nikotin ya da neostigmin gibi kolinerjik ilaçlar, alkol ve türevleri, 5-Hidroksitriptamin (5-HT) 5-HT3 reseptör agonistlerinin posterior kısmına uygulanması ödül etkisi yaratır.[3]

VTA–VS dopaminerjik sistem ile ilgili ileri dönem çalışmaları medial VTA-VS sisteminin ödül yanıtında lateral sisteme göre daha önemli olduğunu göstermiştir.[3] Ana inhibitör afferentleri NAcc kabuğu

ve ventral pallidumdan gelir.[24] VTA'daki dopaminerjik nöronlar pedinkülopontin ve lateral dorsal tegmental alanlardan eksitatör kolinerjik, NAcc ve VP'den GABAerjik ve PFC'den glutamaterjik girdilerle regüle edilir.[11]

Diğer beyin bölgeleri

VTA-VS mezokortikolimbik yolağı dışında da farklı beyin bölgeleri ödül sistemi ile ilişkili bulunmuştur.[3]

Supramamiller çekirdek

İlk dönem çalışmalarda İKSS ile ödül oluşturduğu düşünülen bu yapı odağın VTA'ya kayması ile önemini kaybetmiş ancak son dönem çalışmaları ile tekrar gündeme gelmiştir. Supramamiller çekirdek daha çok hippokampal ritmi etkileyerek sistemde görev alır.

Orta beyin raphe çekirdekleri

Olds'un çalışmalarında lateral hipotalamik medial ön beyin demeti İKSS çalışmalarında en sıcak bölge olarak tanımlanmıştı. Günümüz verileri medial ve dorsal raphe çekirdeklerinin inhibisyonunun ödül etkisi oluşturduğunu göstermektedir.

Rostromedial tegmental nukleus

Yeni keşfedilen bu çekirdek VTA'nın kuyruk şeklinde uzantısı olarak yerleşir. VTA üzerinde tonik inhibitör etkisi vardır. Opioid reseptörleri ile baskılanması ödül etkisi gösterir.

Dopaminerjik sistem ve ödül

Yapılan çalışmalarda beyindeki ödül sistemi için en temel nörotransmitterin dopamin olduğu saptanmıştır.[25] Dopamin, merkezi sinir sistemindeki katekolaminlerin büyük kısmını oluşturur. Dopamin sinir siteminde özellikle öğrenme, motor davranışlar, güdülenme ve şizofreni ile yakından ilgilidir. Yaklaşık 60 yıl önce Arvid Carlsson tarfından tanımlanmış bir nörotransmitterdir.

Substantia nigra, ventral tegmental alan ve medial hipotalamusun arkuat çekirdeğinden kaynaklanan dört temel dopaminerjik yolak ile işlevi tam bilinmeyen talamusa uzanan nöron gruplarından oluşmuş beşinci bir dopaminerjik yolak vardır. Kognitif birleştirme, alışma, duyusal-motor koordinasyon ve hareketlerin başlatılması ile ilgili olan nigrostriatal sistem substantia nigradan dorsal striatuma uzanır. VTA'dan nukleus akkumbens ve limbik yapılara uzanan yolak ise dopaminerjik mezolimbik yolak adını alır ve ödül, motivasyon ve emosyonlarla ilişkilidir. Mezoakkumbens yolağı ödülün nöral ifadesinin merkezi elemanıdır. Bu yolakla ilgili araştırmalar son yıllarda giderek artmaktadır. Kötüye kullanılabilen tüm maddeler, mezoakkumbens dopamin yolağını aktive eder.[26]

VTA'dan başlayıp prefrontal, dorsolateral prefrontal, temporal, pariyetal ve anterior singulat yapılara uzanan yolak dopaminerjik mezokortikal sistem olarak adlandırılır. Mezokortikal yolak özellikle çalışma belleği gibi kognitif ve yürütücü işlevler, planlama, karar verme ve muhakeme işlevlerinde devreye girmektedir. Hipofiz bezinin ön yüzeyinden salınan prolaktin düzeyini belirleyen tuberoinfundibular yolak mediobazal hipotalamusun arkuat çekirdeğinden median eminense uzanır. Beyinde işlevi tam olarak aydınlatılamamış beşinci bir dopaminerjik yolak daha bulunmaktadır. Bu yolak periakuaduktal gri madde, ventral mezensefalon, hipotalamik çekirdekler ve lateral parabrakial nukleus gibi farklı beyin bölgelerinden köken alıp talamusa uzanan dopaminerjik nöron gruplarıdır.

Dopamin etkisinin birden çok reseptör alt tipi ile oluştuğu ilk kez 1979 yılında gösterildi. Son zamanlara kadar bir grup agonist ve antagonistin farklı bağlanma afinitesine, farklı etki mekanizmalarına ve santral sinir sistemindeki farklı dağılım bölgelerine göre birbirinden ayrılan D1 ve D2 olmak üzere sadece iki tip dopamin reseptörü varlığı belirlenmişti. Fakat zamanla moleküler klonlama çalışmaları ile başka reseptör alt tiplerinin de olduğu belirlendi. Yapı, farmakolojik etki ve birincil etki mekanizmalarının fark ve benzerliklerine göre "D2 benzeri" olarak adlandırılan D3 ve D4, "D1 benzeri" olarak adlandırılan D5 reseptörleri tanımlandı. Her ne kadar yeni reseptör tipleri tanımlansa da bu reseptörlerin işlevsel rolleri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.[26]

Beyinde en yaygın bulunan dopamin reseptör alt tipi D1 reseptörüdür. D1 reseptörü D2 alt tipinden ilk önce antagonisti SCH23390'a olan yüksek afinitesi ve butirofenonlara olan görece düşük afinitesi ile ayrılmıştır. Ayrıca aralarındaki en temel farklardan bir tanesi de D1 reseptör aktivasyonunun siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu uyarması, D2 reseptör uyarılmasının ise tam tersi etki oluşturmasıdır. Ödül davranışının belirli yönleri farklı dopamin reseptörleri ile belirleniyor olabilir. D1 ve D2 reseptörlerinin hem birlikte hem de ayrı ayrı ödül sistemiyle ilgili olduğu gösterilmiştir. D1 reseptörünün aktivasyonu aynı zamanda ödül davranışının pekiştirilmesine aracılık etmektedir.[27]

Dopaminerjik sistemin temel modülasyonu dopaminin fazik ya da tonik salınmasıyla sağlanmaktadır. Dopaminin fazik salınımındaki artış pedinkülopontin tegmental nukleusun aktivasyonuyla, azalma ise lateral habenulanın aktivasyonuyla ilişkilendirilmiştir.[28,29]

Striatumda dopaminin fazik salınımı orta dikensi nöronlarda D1 reseptörlerini aktive ederek, nöron aktivitesini artırır. Tonik salınımdaki artış ise D2 reseptörleri üzerinden dikensi nöronları inhibe eder. Böylece direk yol aktive ve indirek yol inhibe olur, toplam etki talamus üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olur. D2 reseptörleri davranış ve ödül sisteminde ön planda rol oynamaktadır.[30]

Prefrontal kortekste baskın olan dopamin reseptörü ise D1 reseptörleridir. Tonik dopamin salınımı D1 reseptörlerini aktive ederken fazik dopamin salınımı D2 reseptörlerini aktive ederek subkortikal yapılara projete olan nöronların aktivitesini artırır. D1 reseptörlerine sahip nöronlar çalışma belleği ve görsel kortekslerde dikkat modülasyonuna katılmaktadır.[31,32]

Dopamin reseptörü içeren hücre gruplarının yoğun bulunduğu substantia nigra (A8), substantia nigra pars kompakta (A9), ventral tegmental alandaki sinir hücreleri, her aksiyon potansiyeli ile nukleus akkumbens de dahil striatal çekirdeklere dopamin salgılar. Dopamin nöronları tonik aktivasyonla az da olsa belirli bir miktarda dopaminin sinaptik aralıkta bulunmasını sağlar. Bu durum bir bazal sinyal oluşturur. Uyaran ortaya çıktığında fazik aktivasyon görülür ve dopamin salınımı yüksek miktarlara ulaşır.[33] Serbest hareket edebilen deney hayvanlarında dopamin içeren bölgelere elektrod yerleştirilerek yapılan deneylerde, deney hayvanı saklanmış bir yiyeceğin yerini spontan bir şekilde bulduğunda dopamin içeren nöronların %75 civarında aktive olduğu gözlenmiştir.[34] Ödül ve motor sistemlerinin yakın ilişki içinde olması dopamin yükselmesinin motor harekete ikincil mi yoksa ödüle cevap mı olduğu sorusunu akla getirse de hayvanın hareket etmediği sırada ağzına damlatılan şekerli suyun da aynı artışa neden olduğu gözlenmiştir. Böylece bu durumun hayvanın hareketinden bağımsız bir dopamin artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı deney hayvanlarına olumsuz, rahatsız edici bir uyaran verildiğinde de aynı nöronlarda aktivasyon olduğu hatta dopamin miktarında artış gözlendiği belirlenmesine rağmen bu artışın %15 civarında kaldığı belirlenmiştir. Bu bulgu benzer birçok deneyde ve bağımlılık yapıcı maddelerin insanlarda benzer bulguları sunduğu çalışmalarla gösterilmesine rağmen bu konu üzerine daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Dopamin salınımı ile ilgili diğer bir önemli durumda herhangi bir organizmaya ödül tekrar tekrar verildiğinde beklenenin aksine dopamin salınımında artma gözlenmeyip ödül öngörücüsü ile dopamin artışı gözlenmesidir.[35] Elektrofizyolojik çalışmalarla da dopamin nöronlarının koşullu uyarıcı olarak önceden tahmin edilebilen yiyecek ödülüne verdikleri tepkinin gerçekten de yemek yenildiği koşuldan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durumda koşullandırılmış uyaran ikincil ödül, yemek ise birincil ödüldür. Dopamin nöronları öncelikli olarak birincil ödüller tarafından aktive edilmektedir. Birincil ödüller nukleus akkumbensin kabuğunda, ikincil ödüller ise medial prefrontal kortekste ve nukleus akkumbensin çekirdeğinde dopamin salınımını artırmaktadır. Ödül karşısında ortaya çıkan dopamin cevabı ödülün alınacağı öngörüsünde yanılma ve ödül nesnesi ile hiç karşılaşmama durumunda sönmeye başlayacaktır.[36,37]

Her ne kadar dopamin, ödül sisteminin son yolağının nörotransmitteri ve ödül ve hazzın monoamini olarak tanımlansa da dopamin-ödül ilişkisinde aydınlatılması gereken yerler bulunmaktadır. Dopamin sisteminin ister reseptör düzeyinde ister hücresel olarak blokajı haz oluşturan yiyeceğe verilen yanıtı bozarken yiyeceğin tüketimini engellememektedir.[38]

Volkow ve arkadaşları tarafından pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada dopamin salınımı ile elde edilen haz duygusu incelenmiştir. Bir grup sağlıklı insana intravenöz metamfetamin verilmiş ve salınan dopamin ile hissedilen haz arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın bir diğer basamağında postsinaptik dopamin reseptörleri daha fazla olan bireylerde dopamine karşı hassasiyet olduğu saptanmıştır. Bu da her dopamin salınımı olan kişide aynı hazın ortaya çıkmadığını hatta bazı kişilerde anksiyete ve huzursuzluğun ortaya çıkmasını açıklamıştır. Postsinaptik dopamin reseptörü miktarlarının ise yaşam şartlarına bağlı pek çok nedenden değişebildiği düşünülmüştür.[39] Böylelikle yüksek bir dinamizme sahip ödül sistemi yaşanan ve yaşanmakta olan olaylar ve çevreden etkilenmektedir. Dopaminin bağımlılık yapıcı maddeler için aşermede de rol oynadığı bilinmektedir.[40] Ödül sisteminde dopaminin rolünü tam olarak açıklayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır

Dopaminden farklı diğer ödül nörotransmitterleri

VTA-NAcc devresi dışındaki bölgelere yapılan İKSS çalışmalarında da dopamin uyarılmasına benzer etkiler gözlenmiştir. NAcc'nin dopamin dışı uyarıcı-baskılayıcılarından bahsedilmişti. Supramamiller nukleus ve raphe çekirdekleri uyarıları da VTA-VS bölgesini etkilemektedir. Dopamin dışında birçok nörotransmitter ile ilişkili nöron ve reseptörler ödül benzeri etki oluşturmaktadırlar.

Dopamin dışında diğer bazı nörotransmitterlerin de beyin ödüllendirme sisteminde etkili oluğu çalışmalarla gösterilmiştir. Serotoninin dopamin ve opioid salınımını etkilediği için beyin ödüllendirme sisteminde dolaylı da olsa etkili olabileceği düşünülmektedir. Fluoksetin ile yapılan uyarılma ödülün algılanma eşiğini yükseltmektedir. Seçici 5-Hidroksitriptamin geri alım inhibitörleri VTAda dopaminerjik nöronların faaliyetini azaltmaktadır.[41] Serotoninin beyin ödüllendirme sisteminin fonksiyonlarını azalttığı yönündeki araştırma sonuçlarına rağmen aynı bulgular her serotonin reseptör alt tipi için saptanamamıştır. Beyin ödüllendirme sistemi üzerine serotonin ve reseptörlerinin etkilerini saptamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sempatik sinir sistemi nöronları içinde bulunan noradrenalin, santral sinir sistemi içerisinde de yaygın olarak bulunmaktadır. Limbik sistem, amigdala, hipotalamus ve locus coeruleusta yüksek oranda bulunur. Dikkat, öğrenme, bellek ve duygudurum üzerinden etkilidir. Ayrıca, noradrenerjik sistemin motivasyon ve dürtülerle de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Noradrenalinin sentezlenmesi için öncül madde tirozindir. Tirozin nöron içerisinde ilk önce tirozin hidroksilaz enzimi ile etkileşir ve DOPA ortaya çıkar. Bir sonraki basamakta DOPAnın dopamin karboksilaz enzimi ile etkileşmesiyle dopamin ortaya çıkar. Dopamin, dopamin beta hidroksilaz içeren nöronlarda bu enzimle etkileşir ve noradrenalin sentezlenir. Dopamin beyin ödüllendirme sisteminde olduğu gibi noradrenalin sentezinde de çok önemli göreve sahiptir. Dopaminin azalması noradrenalin sentezlenememesine neden olmakta ve bu da ödül objelerinin eskisi kadar ödül değeri taşımamasına neden olmaktadır.[42,43]

Madde ve alkol bağımlılıklarında da ödül yolaklarında dopamin salınımının artışı ilişkisi iyi bilinmektedir. Beyin ödüllendirme sistemi nörofarmakolojik açıdan çalışılmıştır. Çalışmalar özellikle beyin ödüllendirme sisteminin temel yapısı olan dopaminerjik yolak üzerine yapılmıştır. Bunun yanında da opiyaterjik yolak üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda amfetamin, esrar, nikotin, kokain gibi dopaminerjik aktiviteyi artıran maddeler kullanılarak beyin ödüllendirme sistemi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Beyinde endojen μ reseptörlerine bağlanan eroin, morfin gibi opioidlerin hem insanlarda hem de deney hayvanlarında ödüllendirici etkisinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında amfetamin ve kokain gibi santral uyarıcı maddelerin dopaminerjik aktiviteyi artırdıkları, haloperidol gibi dopamin antagonistlerinin ve naloksan gibi opioid antagonistlerininse kendi kendine uyarılmayı azalttıkları veya tamamen ortadan kaldırdıkları gözlenmiştir. Glutamat da dopamin gibi NAcc'de etkili olan bir nörotransmitterdir. Glutamat reseptörleri olan NMDA ve AMPA'nın agonist ve antagonistlerinin öğrenilmiş yer seçme davranışını etkilediği belirlenmiştir.[44] AMPA reseptörlerini bloke etmek için uygulanan diazepamın öğrenilmiş yer seçme modelini bozduğu görülmüştür.[45] Diğer bir çalışmadaysa NMDA reseptör aktivasyonunun farelerde öğrenilmiş yer seçme davranışını desteklediği gözlenmiştir. Bu etki NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 ile tersine çevrilebilir.[46] Glutamat, beyin ödüllendir-

me sisteminin işleyişinin aydınlatılmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Literatürde dopamin ve opioidlerin beyin ödüllendirme sisteminde birincil rol oynadığı sıklıkla vurgulanmaktadır. Diğer tüm nörotransmitterlerin ve ödül niteliğinde olan ilaçların beyin ödüllendirme sistemi üzerindeki etkilerinin saptanması için daha çok araştırmaya gerek duyulmaktadır.

Kompleks, dinamik ve çok faktörlü bir sistem olan beyin ödül sistemi muhtemelen dolaylı ve doğrudan birçok oluşumu içermektedir. En yaygın bilinen haliyle dopamin üzerinden bu sistem açıklanmaya çalışılsa da diğer birçok bağlantının ve etkileşen faktörlerinde araştırılması gerekmektedir.

Dopamin karşıtı görüşler

Ödül sistemi ve dopamin nörobilim yazınında en çok bilinen ve birbirini çağrıştıran kavramlardır. Dopamin etkisi denilince akla ilk gelenlerden biri ödül sistemi ve VTA olmaktadır. Berridge ve ekibinden dopaminin etkisi ile ilgili ciddi karşıt görüşler öne sürülmüştür.[23] Farklı deneysel modaliteler kullanıldığında dopamin ve ödül sistemi ilişkisinin sanılandan farklı olduğu, beklenilenin aksi sonuçlar çıktığını gözleminden yola çıkarak Berridge ve Kringelbach dopaminin ve VTA kaynaklı mezolimbik yolun ödül sisteminde sanıldığı kadar önemli olmadığını öne sürmektedirler.

Dopaminin daha çok istek ile ilişkili olduğunu, eylemin sürdürülmesini sağladığı ancak hazzın doğrudan içinde olmadığını bildirmişlerdir.[47] Olds'un da yaklaşık yirmi yıllık çalışmaları sonucunda ödül ve haz ile ilgili henüz çok az şey denebileceğini söylemesi, dopamin ile ilgili son dönem İKSS çalışmalarının farklı sonuçları bu görüşü kısmen desteklemektedir. Wise uzun yıllar süren çalışmalarından yola çıkarak dopamin miktarı ve haz ilişkisi hipotezinin geçerli olmadığını iddia etmiştir.[48] Diğer taraftan kokain ve dopamin sistemi üzerinden çalışan amfetamin benzeri ilaçların sağladığı yoğun haz bu önermeyi zora sokmaktadır. Berridge ve Kringelbach bu durumu kokainin arzuyu artırırken hazzı opioidler üzerinden sağladığını iddia ederek gidermeye çalışmışlardır.[47,49] Dopamin ile ilgili kanıtlar günümüzde hala aksi kanıtlardan daha fazladır. Yine de ödül sistemi nörotransmitterleri açısından gelecekte farklı bilgilerin olma olasılığını hafife almamak gerekir.

Ödül sistemi işleyişi

Ödül sistemi diğer nöral sistemlerdekine benzer bir devreler sistemidir. KSPTK devre olarak tekrarlanan durumun bir sonrakinde daha uyumlu ve verimli olmasını sağlayacak deneyim ile öğrenme becerisi sağlar. Prosedüral öğrenme bu devrelerin işlevidir. Ödül devresi yaşanılan bir eylem ile ilgili son derece kritik bir geri bildirimi kullanır. "Zarara ilişkin bir emosyon yok, haz var".[3] Bu geri bildirim yapılan eylemin tekrarlanabilir olduğunu gösterir.

Bu hali ile ödül sistemi tek bir haz duyumundan ya da ödülden ibaret değildir. Sistemin fizyolojisi çeşitli unsurlara ilişkin veriler ve bunların işlenmesinden oluşur. Bunlardan ilki anlam ifade eden bir nesne-durum-olay algısı, bu nesneyi-durumu-olayı elde etmek ya da gerçekleştirmek için bir hareket planı ve sonucunda yaşanılan haz. Sistem için asıl önemli olan ise sonrasında da tekrarlayan davranışlarla beraber ortaya çıkan öğrenmedir. Psikolojik olarak bakıldığında ilk parçayı (nesne) ikiye ayırmak uygun olacaktır. Bunlardan ilki birincil pekiştireçlerdir. İkincil pekiştireçler ise sonradan öğrenilen haz verici nesneler olarak tanımlanabilir. Bir nesne veya duruma ödül sistemi tarafından değer atfedilirken beynin bellek, emosyonel koşullanma ve planlama, değerlendirme gibi pek çok işlevi aynı anda kullanılmaktadır. Daha da ileri gidecek olursak ödül sistemi, sonucunda hazza ulaşmak için beyinde hareketi yönlendiren bir sistem gibi çalışmaktadır.[50] Beynin ödül sistemine ait bilgilerin çoğu deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiş olsa da insanlar üzerinde amfetamin gibi uyarıcı ilaçlar ile yapılan çalışmalar da bu konuda ki bilgi birikimine katkı sağlamıştır.

Daha önce açıklandığı gibi sistem hazzı kullanarak hareket etmekle birlikte fizyolojik koşullarda hiyerarşik olarak haz temelli işlemez. Hedonik, biyolojik bir haz (kan şekeri düşmüş olan biri için iştah açıcı bir gıda) faydacı yaklaşıma göre hiyerarşik olarak üstündür. Bununla birlikte hedonik olmayan sosyal bir ihtiyaç kişiyi hazza rağmen hazdan uzak tutarak da keyif hissi yaşayabilir. İnsanın sosyal grup içindeki kurallarının çoğu bu sosyal hazlar ile ilgilidir.[8] İhtiyacı olduğu halde çalmamak, tanımadığı biri için hayatını riske atmak, aç olmasına rağmen dinsel ya da politik açlık kararı ile (oruç) yiyecekten uzak durmak gibi.

Ödül sistemi sadece yiyeceğin ağıza alındığı yani tadıldığı an değil aslında yiyecek için gerekli motivasyonun oluşmasında da devreye girer. Ödül belleği ile aç insan yemeğin ne kadar haz verici olacağını anımsar ki bu gelecekte yiyeceği tadarak yaşanacak hazzın numunesini biyolojik olarak hissetmedir. İstek ve arzunun oluşmasını sağlar. Bir tür film fragmanı gibi anımsatılan haz kişiyi daha güçlü motive eder ve aşerme (craving) denilen arama davranışı daha da şiddetlenir. Bu yiyeceği arama ve ona ulaşma isteği canlının sağkalımı için yeme sırasındaki hazdan çok daha önemlidir. Ödüle yaklaşma sırasında ödül sistemi kısmi aktive olur. Bu durum madde bağımlısı bir kişinin maddeye yaklaştığı anda motivasyon ve heyecanının giderek artmasına neden olur. Henüz ortada dopaminerjik sistemi etkileyen bir ajan alınmasa da VTA ve NAcc arasında dopamin salgısı gerçekleştirecek bir sistem daha ödüle ulaşmadan devreye girmektedir. Bu durum sistemin karmaşıklığı kadar işlevsel çalışması ile ilgilidir.

Sonuç olarak ödül sistemi ilk karşılaşma ve sonrasında davranışın haz üzerinden motivasyonunu ve öğrenilmesini sağlar. Hemen birçok davranış setini niteler, düzenler zaman zaman alternatif sunarak engeller. Ödül sisteminin karşılaşma sürdürme işlevi ağırlıklı ventral limbik ve dorsal limbik yapılar ile olur. Ventral sistem daha çok ilk başlatmayı, dorsal sistem ise ödül içeren davranışı sürdürmeyi sağlar. Bu yönü ile ventral kısım ödül ile hazzı tadar ve bunun alışkanlık haline gelmesi dorsal sistem ile gerçekleşir.[18]

İnsan kendisine ödül potansiyeli taşıyormuş gibi gelen bir durum algıladığında da belirli yerlerde dopamin salınımı artar. Herhangi bir olası düş kırıklığı veya tehlike sinyali algılanmazsa ilgi duyma belirtileri hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve yüksek olasılıkla kişi, umulan hazzı aramaya yönelik eylemlere başlar. Ödül sisteminin temelli olduğu bazı karmaşık süreçlerle bağımlılık ortaya çıkabilir. Geçmişte kokain bağımlısı olan bireylerin, uyuşturucuyu kullanmaya ara verseler dahi, eskiden uyuşturucu temin etmiş veya kullanmış oldukları bir yere girmeleriyle ölçülebilir düzeyde dopamin salınımı gösterdikleri belirlenmiştir. Kişi, kendine haz veren nesneyi hatırladığında veya fark ettiğinde, bilinçli düşünme olmaksızın hızlı bir şekilde dopamin salınımı ortaya çıkmaktadır.

Dopamin, sadece olası bir ödül durumunu işaret etmenin yanında aynı zamanda yaşanmakta olan bir ödül deneyiminin kayda geçmesini de sağlamakta önemli rol oynamaktadır. Beyin zamanla aynı hazzı elde etmek için daha fazla dopamin salgılar. Kişinin istediği şeyi elde etmesinde ve bu hissi sürdürmesinde iki dopamin devresi önem taşır. Bu devreler, motivasyonun kimyasında çok önemli yer tutar. Yukarda bahsedilen önemli alanlarda dopamin salınamaz ise, kişiye haz veren bir istek olsa bile, beyin motivasyonu durdurur. Roy Wise ve arkadaşlarının 1989 yılında fareler, maymunlar ve insanlar üzerinde yaptıkları araştırmalarda, beynin belirli alanlarındaki dopamin etkilerinin bloke edilmesi durumunda motivasyon ve arzunun da bloke olduğunu ortaya koymuşlardır.[51] Farelerin beyinlerinde dopamin salınımının bloke olması, yiyecek için çabalama isteğini ve cinsel isteği de durdurmuştur. İnsan beyninin ilgili alanlarındaki dopamin üreten hücrelerde oluşan hasar, kokain bağımlısı birinin arzusunu ortadan kaldırabilir. Dopamin kişiye haz vermez, fakat duyguların zevkli olarak tanımlanmasına yol açan koşulları yaratır.

Beynin ödül olasılığına ve ceza gibi olumsuz sonuçlara karşı verdiği tepki anlaşılması zor ve karmaşıktır. John O'Dohetry ve arkadaşları ödül ve ceza sadece sembolik olsa dahi beynin ceza ve ödül için farklı yoğunluklar kaydettiğini göstermek üzere görüntüleme çalışmaları yapmışlardır. Önceki çalışmalarda prefrontal kortekste oluşan beyin hasarlarının ister potansiyel, isterse aktüel olsun, insanlarda ceza ve ödüle karşı normal hassasiyetin yitmesine neden olduğu gösterildiğinden, bu araştırmacılar da bu bölgeye odaklanmışlardır. Prefrontal korteksinde hasar görülen kişiler, kendilerini olumsuz sonuçlara sürükleyecek olsa bile, gelen tehlike bilgilerini göz ardı edip, daha ödüllendirici eylemlere sapmalarına olanak sağlayacak uyaranlara önem vermişlerdir. O'Doherty'nin çalışmasında, yetişkinlerin beyinsel faaliyetleri çok sayıda kumar seansı esnasında görüntülenmiştir.[52] Bu çalışma düzeneğinde denekler her denemede iki uyarandan hangisinin "doğru" olduğuna dair bahse giriyorlardı. "Doğru" olanı seçtiklerinde simgesel bir para ödülü alıyor, yanlış seçimde ise birikmiş ödüllerinin bir kısmını (simgesel olarak) kaybediyorlardı. Görüntüler, ödül alındığında beynin belirli bir kısmındaki hareket-

lilik artışını gösteriyordu. Bu koşullar altında sadece değişik bölgelerde hareketlenmeler görülmekle kalmıyor, aynı zamanda ödül ve cezanın büyüklüğüyle orantılı olarak hareketlenmenin yoğunluğu değişiyordu. Şayet beyin, katılımcılarının herhangi bir para kaybetmeyeceklerini bildikleri bir kumar oyununda bile, ödül ve ceza ihtimallerine bu denli farklı düzeylerde, bu kadar hassas tepkiler verebiliyorsa, günlük hayatta karşılaşılan çoklu ödül ve cezalara nasıl tepki vermektedir? Beynin bu mekanizması insan yaşamında birçok yönden hayati önem taşır. Bu devreler, insanı harekete geçiren, gayret etmesini sağlayan ve kişisel takip ve düzenlemeleri düzenleyen ve yönetsel işlevlere yol gösteren *motivasyon denklemi*ni oluşturur.

Ödül sistemi ve psikopatoloji

Ödül sistemi fenomenolojik açıdan bakıldığında bağımlılıktan depresyona, psikotik bozukluklardan impulsivitenin olduğu birçok klinik tabloya, anksiyete bozukluklarından sosyal geri çekilmenin olduğu hastalıklara kadar hemen birçok hastalık ve sendromun patofizyolojisini açıklamada referans nöral devredir. Bununla birlikte nöropsikiyatri literatüründe bağımlılık ile son zamanlarda giderek önem kazanan Parkinson hastalığı tedavisinde ortaya çıkan ilaç yan etkileri dışında çok fazla gündem olmamıştır. Bu iki durum da toplum açısından sorun oluşturması ve tedavilerinin güç olması gibi sosyal yükleri nedeniyle zorunlu ilgi çekmektedirler. Bunun bir diğer nedeni ruhsal fenomenlerin ve psikopatolojinin fizyoloji temelli bir açıklaması yerine daha çok psikofarmakoloji bilgisi ihtiyacının psikiyatriyi esir almasıdır. Ödül sistemi ve aslında motor devre dışındaki tüm bazal ganglion devreleri ruhsal fenomenleri açıklama açısından genel işleyiş prensipleri merkeze alınarak baştan ele alınmalıdır. Günümüzde başta Stahl ve ekibi olmak üzere bu yaklaşımı benimsemiş fizyolojik açıklamaların giderek artması sevindiricidir. Aşağıda ödül sistemi patolojileri dopamin disregülasyon sendromu ve bağımlılık temelli anlatılacak ancak dopamin disregülasyon sendromu patofizyolojisi içinde ödül sisteminin psikotik süreç ve psikomotor aktivite üzerine etkileri açıklanacak, diğer bozukluklara ise kısaca değinilecektir.

Dopamin disregülasyon sendromu

Parkinson hastalarında dopamin replasman tedavisi (DRT) sırasında motor ve non motor dalgalanmalar görülebilmekte, hastalar gün içerisinde "açık" ve "kapalı" dönemler tariflemektedirler. Hastalar "kapalı" durumlarında veya dopaminerjik yoksunluğa bağlı olarak disforik semptomlar yaşarlar ve bunu giderebilmek için tedavi dozlarını giderek artırırlar.[53] Bazı hastalar "açık" dönemlerinde hipomani, öfori, agresyon ve hiperaktivite gibi duygu durumda yükselme semptomları yaşamaktadırlar.[54] Bu nedenle hastalar yalnızca yoksunluğu gidermek amacıyla değil bu gibi pozitif affektif etkileri sürdürebilmek amacıyla da ilaç dozu ve sıklığını artırabilirler. Zamanla ortaya çıkan diskineziler, dürtü kontrol bozukluğu ve punding gibi sosyal güçlük yaratacak sendromlar ve hekimlerin uyarılarına rağmen kompulsif bir ilaç kullanımı mevcuttur. Hastalar ilaç dozlarının artırılması için akinetik durumu ya da tremoru simüle edebilir, distoniyi taklit edebilirler. DRT arzusu yoksunluk belirtileri ve kapalı durumdan bağımsız olarak da ortaya çıkabilir.[55]

Psikoz, paranoid ve persekütif hezeyanlar, halüsinasyonlar, hipomani, öfori, omnipotans hissi, uygunsuz neşe görülebilir. İlaca ulaşabilmek arzusuyla saldırganlık, rüşvet teklifi ya da intihar tehdidi görülebilir. Yoksunluk belirtileri olarak keder, abartılı psikomotor yavaşlama, disfori, bitkinlik, anhedoni ve apati, aşırı terleme şeklinde otonom bozukluklar, anksiyete, panik atak, irritabilite görülebilir. Bunlar kapalı dönem özelliği olabilecekleri gibi, bu sendromda kapalı dönemden bağımsız olarak da görülebilir.[56,57,58]

Bu kompulsif, ödül arayıcı davranış paterni mezolimbik dopaminerjik yolak ile ilişkilidir ve ilaç bağımlılığı patofizyolojisi göstermektedir.

Parkinson hastalığında temel patofizyolojik mekanizma nigrostriatal dopaminerjik yolak dejenerasyonudur ve VTA kökenli dopaminerjik yolak görece korunmuştur. DRT dejenere olan dorsal striatum ve bağlantılı dorsolateral PFC (dlPFC) işlevini normal düzeye getirirken, görece korunan ventral striatum ve ventral PFC işlevini normalin üstüne çıkarır. DRT dorsal striatal-dorsolateral prefrontal

yolak üzerinde olumlu etkiyle kognitif fleksibilite, görev değiştirme ödevleri ve prosedüral bellek gibi kognitif işlevleri düzeltirken, hastalık ilerledikçe ventral striatal ve ventral prefrontal döngüler üzerine olumsuz etkiyle artan impulsiviteye neden olmaktadır.[59,60]

Prosedüral bellek pekiştirme, çevresel uyaranların birbiriyle ilişkisinin öğrenilmesi, negatif geri bildirimlerden kaçınılması, pozitif geri bildirimlerin desteklenmesiyle gerçekleşen pekiştirmeye dayalı bir sıralı öğrenmedir. DRT akut olarak negatif geri bildirimden yararlanmayı bozarken, pozitif geri bildirimlerden yararlanmayı artırmaktadır. Bu nedenle hastalar pozitif sonuçlara daha hassas olur ve negatif sonuçlardan kaçınma yetisi azalır. Hastalık ilerledikçe uzun dönemli beklentilere rehberlik eden amaca yönelik davranışın giderek anlık ödüllere yönelmeye başlar.[55,61,62]

Hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan dlPFC ve amigdala işlevlerindeki bozulma da risk alma ve karar verme davranışlarının bozulmasına neden olmaktadır.[63,64]

Sinaptik düzeyde ise beyinde DRT'ye bağlı olarak ortaya çıkan tonik dopamin seviyesi yüksekliği ödül mekanizmasıyla ilişkili olan fazik dopamin salınımında azalmaya neden olur. Bu da ilaç bağımlılığındaki duruma benzer şekilde hastada ödül döngüsü hassasiyetini azaltarak ödül eksikliği sendromu yaratır. Ventral striatumda artan dopamin salınımı ise hastada kompulsif ilaç arama ve punding ile ilişkilidir.[54]

Genetik çalışmalarla dopamin transporter geni ve D2 reseptör polimorfizmleri ödül eksikliği sendromuyla ilişkilendirilmiştir.[65,66]

Bağımlılık

Ödül sistemi ve ruhsal fenomenler ilişkisi ele alınırken daha çok bağımlılık geliştiren ajanlar ve bağımlılık sırasındaki davranış biçimleri akla gelmektedir. Bağımlılık fizyopatolojisine ilişkin çalışmalar sadece bağımlılığın değil aynı zamanda ödül sisteminin de anlaşılmasını sağlamıştır.[8] Bu yönü ile bağımlılık hem sistemin tarihçesinde belirleyicidir hem de etkilenmesi halinde bilinen anahtar psikopatoloji madde kullanım bozukluklarıdır.

Ödül sistemi son ortak yolağı VTA-NAcc arasındaki dopaminerjik bağlantıdır. Bununla birlikte yukarıda da bahsedildiği üzere birçok nörotransmitter, nöromodülatör bu devreyi farklı bağlantılar üzerinden uyarabilir. Endojen dopamin, kokain ve amfetamin gibi ajanlarca doğrudan yıkımı ve geri alımı engellenerek artırılır. Bazı maddeler ise doğrudan endojen maddeleri taklit ederler. Örneğin endojen opiyatların bağlanma bölgesini uyaran morfin, kolinerjik sistemi uyaran nikotin ya da endokanabinoid reseptörlerine bağlanan kanabis-esrar gibi.[18] Neden bu endojen maddeler üzerinden ya da onları taklit ederek etki gösteren ajanlara bağımlılık gelişmektedir?

Günümüzde madde/alkol kullanım bozuklukları adı ile tanımlanan bağımlılığın güncel tanı ölçütlerinde çeşitli sosyal belirleyicileri olsa da en bilinen biyolojik sonuçları tolerans ve yoksunluktur. Klinik pratikte hem değerlendirme hem de tedavide yoksunluk ve tolerans klinisyenler için kritik önemdedir. Yoksunluk alınan bir maddenin bırakılması sırasında ortaya çıkan biyolojik ve ruhsal belirtilerdir. Tolerans ise daha önceki etkiyi elde etmek için gereken miktarın giderek artmasıdır. Her iki durum da ödül sistemi devrelerindeki reseptör dağılımının değişmesi, alınan maddenin ve/veya maddenin etkilediği nörotransmitter sistemlerinin reseptörlerinin up/down regülasyonu sonucudur.[8,18] Bu regülasyon aslında beklenilenden farklı olarak kontrolsüz ve dengesiz reseptör düzenlenmesi nedeniyledir. Şöyle ki:

Olağan koşullarda sistemin salgıladığı ya da serbest hale getirdiği endojen nöromodülatörlerin çoğu çok kısa süre içinde yıkılır. Bu da sistemin gereğinden fazla uyarılmasını engeller. Dopamin, asetilkolin, 5-HT gibi transmitterler endojen işlem sırasında enzimleri ve taşıyıcı proteinlerince ortamdan hızla uzaklaştırılırlar. Bu yönü ile olağan bir ödül uyarılması son derece kısa sürelidir. Biyolojik olarak uyarılmalar kısa süreli olsa da keyif algısı sistemin bütünüyle çalışması sağlandığında diğer emosyonların artması azalması, arama ve hedefe ulaşma sürecindeki ek uyarılmalar ile uzun süreli keyif ve bu keyif yaşantısının stresi azaltması ile ek bir rahatlık olarak yaşanır. Bu durum canlının stres-anksiyete

sistemi ile sürdürdüğü evrimsel sağkalım stratejilerini başka bir sistem oluşturarak dengelemiş olur. Bağımlılık fizyolojisi çalışmaları ödül sisteminin bağımlılık oluşturan maddelere yönelik önleyici bir gücü olmadığını göstermiştir. Örneğin kokainin VTA-NAcc yolağında sebep olduğu dopamin artışı hem miktar hem de süre bakımından olağan uyarılmanın kat be kat üstündedir. Uzun ve güçlü bir uyarılma ile karşı karşıya kalan sistemin güncel deyim ile ciddi bir güvenlik açığı vardır. Bu açık iki nedenin birinden ya da her ikisinden kaynaklanıyor olabilir. İKSS çalışmalarının sonuçlarını esas alarak nöroevrimsel yaklaşım ile problemi değerlendirecek olursak ya günümüze kadar gelen besin zincirinde bağımlılık yapan maddeler yer almadığından bunlara yönelik koruyucu stratejiler gen havuzunda gelişmemiştir, ya da uyum çabasındaki genler merkez sinir sistemindeki bu son derece yaşamsal olan ödül sistemi uyarılmasına giderek hassas hale getirmişlerdir. Bu yönü ile ağrı sistemine benzetebiliriz. Ödül ile karşılaşıldığında uyarılma, öğrenme ve sürdürme için gerekli olduğundan ağrı sistemine benzer şekilde (ağrının azaltılması, bastırılması sağ kalım için riskli olduğundan) geri bildirim sistemince dengeleyici/fazla uyarılmayı azaltıcı inhibitör sistemlerin gelişimi sınırlı kalmıştır. İkinci önermemiz birincinin, yani besin zincirinde bağımlılık yapıcı maddelerin olmaması, varlığında geçerli olacağından birinciyi de kapsamaktadır. İKSS çalışmaları da evrimsel önermelerimizi desteklemektedir. Yukarıda da bahsedildiği üzere sıçan vanilyalı bir içeceği düşük şeker düzeyine rağmen zengin besin içerikli gıdaya tercih edebilmektedir. Eğer bu bir alkol, morfin, kokain olursa beslenme, su içme gibi yaşamsal birçok davranışı erteleyebilmektedir. Mevcut nörokimyasal işleyiş çok hızlı olduğundan ödül sisteminin uzun süreli uyarımına bağlı ne olacağına dair evrimsel bir sigorta sistemi gelişmemiştir. Kokain iki yönlü etki ile sinaptik aralıkta dopaminin artışına neden olmaktadır. Etkisini ödül devresinde VTA ve NA arasında dopamin salgılanmasını etkileyerek gösterir. Sonuç olarak kokaine karşı çaresiz kalan sistem vardır. Ödül sisteminin inhibitör bölgeleri bu uyaranı azaltmada, ödül belleği ile gerçekleşen öğrenme, arama, aşerme davranışına karşı yeterince güçlü değillerdir.

Bağımlılığın ilerleyen döneminde aşerme davranışı haz amaçlı değil aslında negatif bir durumu giderme amaçlı ve alışkanlık temelli olmaya başlar. Sistem kendiliğinden uyarılır ve artık madde arama davranışı planlı bir hazzın elde edilmesi için değil kompulsif bir huzursuzluğu ve bellek uyarımını giderme amaçlı kompulsif davranış halini alır.

Depresyon

Haz ve motivasyon kavramları aynı zamanda depresyonun belirti kümelerinin en önemli kısmını oluşturur. Mutsuzluk ya da tıbbi ifade ile çökkün duygudurum majör depresyon ölçütlerinde A1 ölçütünü karşılar. Anhedoni ise A2 ölçütü olarak bilinir. Bir kişiye majör depresyon tanısı konulması için A ölçütünün A1 ya da A2 alt ölçütü karşılanmak zorundadır. Diğer bir deyim ile ödül sistemi ile ilişkili bir belirti zorunludur. Depresyonun diğer belirtileri arasında olan psikomotor aktivitede azalma, ödül sisteminin motor aktivitenin sürdürülmesine ilişkin bir diğer işlevinin bozulması ile ilgilidir. Görüntüleme çalışmaları depresyonda ödül devrelerinde işlevsel değişiklik gözlendiğini bildirmektedir.[6]

Anksiyete bozuklukları:

Ödül sistemi ile anksiyete bozuklukları genellikle birlikte değerlendirilmez. Haz ve istek odağı ile bakıldığında ilişkisiz gibi durmaktadır. Örneğin bir anksiyete düzeneğinde cezalandırıcı öğrenme testine tabi tutulan sıçanın cezanın belirsizliği sırasında anksiyetesi ortaya çıkar. Anksiyeteyi daha doğrusu belirsizliği giderici davranış güçlü şekilde öğrenilir. Bu öğrenme ceza temelli olduğu kadar cezasızlığın sağladığı keyif ile de ilgilidir. Ödül zarardan kaçınma sırasında ortaya çıkabilir ki kaygı bozukluklarında edimsel koşullanma sonucunda kaçınmaların pekişmesi kaygılı ortamdan uzaklaşma sırasında elde edilen görece ödül ile ilişkilidir. Bu yönü ile anksiyete bozukluklarında çok zor değişen edimsel koşullanma ile öğrenilmiş kaçınma davranışları, zararsızlığın getirdiği hazzı ve aynı zamanda eylemi değiştirmede devrede olan ödül sisteminin motivasyon işlevinin sonucudur diyebiliriz.

Anksiyete bozukluklarındaki felaketleştirici düşüncelere yönelik kaçınmalar ve aslında felaketleştirici düşüncelerin kendisi de giderek alışkanlık halini alır. Bu bir öğrenme sürecidir. Bu yönü ile ödül sisteminin ikili öğrenme gücü anksiyete bozuklukları kliniğinin açıklanmasında ve tedavi stratejilerinde önemli olabilir.

İmpulsivite-Kompulsivite

Birçok ruhsal fenomeni açıklamada yukarıda da bahsedildiği üzere ventral striatum impulsivitenin, dorsal striatum ise kompulsivitenin döngüsü olarak tanımlanmaktadır. İmpulsif davranış antisosyal kişilik bozukluğu, sınır kişilik bozukluğu, kleptomani, piromani, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, aralıklı patlayıcı bozukluk ve madde kullanım bozukluklarında klinik tablonun omurgasını oluşturur.[67] Aynı zamanda belirli bağlamda normal insan davranışlarında da impulsivite gözlenebilir. Kompulsivite ise tekrarlayıcı ve bu tekrarı engellenemeyen motor, bilişsel, imajinatuar bileşenleri olan stereotipik davranışlardır. Obsesif kompulsif spektrum bozuklukları (obsesif kompulsif bozukluk, beden dismorfik bozukluğu, kompulsif cinsel davranışlar, bağımlılıklar, trikotillomani, yeme bozuklukları vs.) bu gruba girmektedir. Yanıt inhibisyon sistemindeki bozulma ya da nöral devrelerin kortikal kontrolünde işlev sorunu impulsif ve kompulsif davranışların durdurulmasını ya da modülasyonunu bozar. İmpulsif davranış yukarıda tanımlanan ventral devre ile gerçekleşmekte, haz içeriği ile ödül devresi aktifleşmekte, kompulsivite ise bu ventral devrenin bir alışkanlığa dönüşmesi ile dorsal devre tarafından sürekli tekrarlanır hale gelmesiyle ortaya çıkmaktadır.[18]

Bu açıdan bakıldığında birçok psikiyatrik bozukluk ödül sisteminin işlevsel ya da yapısal açıdan etkilenmesi ile ilişkili durmaktadır.

SONUÇ

Ödül sistemi 1950'lerden itibaren nörofizyolojik ve psikolojik çalışmaların odağındadır. Birçok deneysel çalışmaya rağmen hala aydınlatılmayı bekleyen bir sistemdir. Motor davranış sistemlerinin tıbbi bilimler gündeminde hiyerarşik önemini kaybetmesiyle belki de en çok odaklanılması gereken yerdir. Nörobilimler açısından aslında ödül sisteminin dönemi yeni başlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Joseph R. Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Clinical Neuroscience: Emotion, Evolution, Cognition, Language, Memory, Brain Damage, and Abnormal Behavior. 1 st ed. Philedephia: William and Wilkins; 1996. p.6-47.
2. Schneirla TC. An Evolutionary and Developmental Theory of Biphasic Processes Underlying Approach and Withdrawal. In Jones MR, ed. Nebraska Symposium on Motivation. Nebraska: Oxford University Press; 1959. p.1-42.
3. Ikemoto S. Brain Reward Circuitry Beyond The Mesolimbic Dopamine System: a Neurobiological Theory. Neurosci Biobehav Rev 2010;35(2):129-50.
4. Hançerlioğlu O. Ruhbilim Sözlüğü. 3. Baskı. İstanbul: Remzi Kitabevi; 1997. p.268.
5. Ledman RS, Meyer JS, Quenzer FL. Principles of Neuropsychopharmacology. 1 st ed. Sunderland: Sinauer Association; 1997. p.303-23.
6. Gönül AS. Depresyon ve Ödül Sistemi. 1. Baskı, İstanbul: Sigma Publishing; 2011. p.3-16.
7. White NM. Reward or Reinforcement:What's The Difference. Neurosci Biobehav Rev 1989;13:181-6.
8. Kupfermann I, Kandel ER, Iversen S. Motivational and Addictive States. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principles of Neural Science. 4 th ed. McGraw-Hill. New York; 2000. p.998-1013.
9. Olds ME, Miller PM. Positive Reinforcement Produced by Electrical Stimulation of The Septal Area and Other Region of The Rat Brain. J Comp Physiol Psychol 1954;47:419-27.
10. Yadin E, Guarini V, Gallistel CR. Unilaterally Activated Systems in Rats Self-Stimulating At Sites in The Medial Forebrain Bundle, Medial Prefrontal Cortex, or Locus Coeruleus. Brain Res 1983 Apr 25;266(1):39-50.
11. Shizgal PB, Hyman SE. Homeostasis, Motivation, and Addictive States. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AH, eds. Principles of Neural Science. 5 th ed. McGraw-Hill. New York. Health Professions Division; 2013. p.1095-113.
12. Franken IH, Booij J, van den Brink W. The Role of Dopamine in Human Addiction: From Reward to Motivated Attention. Eur J Pharmacol 2005;Dec 5;526(1-3):199-206.
13. Kirsch P, Schienle A, Stark R, Sammer G, Blecker C, Walter B et al. Anticipation of Reward in a Nonaversive Differential Conditioning Paradigm and The Brain Reward System: An Event-Related fMRI Study. Neuroimage 2003;Oct;20(2):1086-95.
14. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine Neuron Systems in The Brain: An Update. Trends Neurosci 2007;May;30(5):194-202.
15. Koob GF, Nestler EJ. The Neurobiology of Drug Addiction. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997;9(3):482-97.
16. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From Motivation to Action: Functional Interface Between The Limbic System and The Motor System. Prog Neurobiol 1980;14(2-3):69-97.

17. Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia Reward Network: Microcircuitry. Neuropsychopharmacology 2010 Jan;35(1):27-47.
18. Stahl MS. Impulsivity, Compulsivity and Addiction. In: Stahl's Essential Psychopharmacology 4 th ed. Cambridge University Press; 2013. p. 537-75.
19. Zahm DS, Williams EA, Latimer MP, Winn P. Ventral Mesopontine Projections of The Caudomedial Shell of The Nucleus Accumbens and Extended Amygdala in The Rat: Double Dissociation by Organization and Development. J Comp Neurol 2001;436(1):111-25.
20. Reichard RA, Subramanian S, Desta MT, Sura T, Becker ML, Ghobadi CW et al. Abundant Collateralization of Temporal Lobe Projections to The Accumbens, Bed Nucleus of Stria Terminalis, Central Amygdala and Lateral Septum. Brain Struct Funct 2017;222(4):1971-88.
21. Rodd-Hendricks ZA, Melendez RI, Zaffaroni A, Goldstein A, McBride WJ, Li TK. The Reinforcing Effects of Acetaldehyde in The Posterior Ventral Tegmental Area of Alcohol-Preferring Rats. Pharmacol Biochem Behav 2002;72:55-64.
22. Ikemoto S, Yang C, Tan A. Basal Ganglia Circuit Loops, Dopamine and Motivation: A Review and Enquiry. Behav Brain Res 2015 Sep 1;290:17-31.
23. Berridge KC. Comparing The Emotional Brains of Humans and Other Animals.In Davidson RJ, Scherer KR, Goldsmith HH eds. Handbook of Affective Sciences 1st ed. New York: Oxford Universty Press; 2003: p.25-51.
24. Zahm DS, Heimer L. Two Transpallidal Pathways Originating in The Rat Nucleus Accumbens. J Comp Neurol 1990 Dec 15;302(3):437-46.
25. Wise RA. "The Brain and Reward." The Neuropharmological Basis of Reward. Oxford, Eng: Clarendon 1989:377-424.
26. Laurence T, Sharon S, Carlos PS, Richard S, Virginia SS. Neuronal Sciences. In: Benjamin S, Virginia S, eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8 th ed. Wolters Kluwer Health and Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2007. p:49-72.
27. Kelley AE. Ventral Striatal Control of Appetitive Motivation: Role in İngestive Behavior and Reward-Related Learning. Neurosci Biobehav Rev 2004;27:765–76.
28. Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral Habenula as a Source of Negative Reward Signals in Dopamine Neurons. Nature 2007;Jun 28;447(7148):1111-5.
29. Hong S, Hikosaka O. Pedunculopontine Tegmental Nucleus Neurons Provide Reward, Sensorimotor, and Alerting Signals to Midbrain Dopamine Neurons. Neuroscience 2014;Dec 12;282:139-55.
30. Avery MC, Krichmar JL. Neuromodulatory Systems and Their Interactions: A Review of Models, Theories, and Experiments. Front Neural Circuits 2017;Dec 22;11:108.
31. Noudoost B, Moore T. Control of Visual Cortical Signals by Prefrontal Dopamine. Nature 2011;May 15;474(7351):372-5.
32. Puig MV, Antzoulatos EG, Miller EK. Prefrontal Dopamine in Associative Learning and Memory. Neuroscience 2014;Dec 12;282:217–29.
33. Iversen SD, Iversen LL. Dopamine: 50 Years in Perspective. Trends Neurosci 2007;30:188-93.
34. Wade TR, de Wit H, Richards JB. Effects of Dopaminergic Drugs on Delayed Reward as a Measure of Impulsive Behavior in Rats. Psychopharmacology 2000;150:90–101.
35. Berridge KC, Robinson TE. What is The Role of Dopamine in Reward? Hedonic Impact, Reward Learning or Incentive Saleince? Brain Res Rev 1998;28:309-69.
36. Berridge KC, Kringelbach ML. Affective Neuroscience of Pleasure: Reward in Humans and Animals. Psychopharmacology 2008;199:457-80.
37. Berridge KC. The Debate Over Dopamine's Role in Reward: The Case for Incentive Salience. Psychopharmacology 2007;191:391-431.
38. Ikemoto S, Panksepp J. Dissociations Between Appetitive and Consummatory Responses by Pharmacological Manipulations of Reward-Relevant Brain Regions. Behavioral Neuroscience 1996;110:331–45.
39. Volkow ND, Chang L, Wang GJ et al. Low Level of Brain Dopamine D2 Receptors in Methamphtamine Abusers: Association with Metobolizm in The Orbitofrontal Cortex. An J Psychiatry 2001;158:2015-21.
40. Tabakoff B, Hoffman PL. The Neurobiology of Alcohol Consumption and Alcoholism: An Integrative History. Pharmacol Biochem Behav 2013;113:20-37.
41. Yan QS. Activation of 5-HT2A/2C Receptors within The Nucleus Accumbens Increases Local Dopaminergic Transmission. Brain Res Bull 2000;51:75–81.
42. Kaufman WE, Andreason KI, Isakson PC. Cyclooxygenases and Central Nervous System. Prostaglandins 1997;54:601-24.
43. Delgado Pl, Moreno FA. Role of Norepinefrine in Depression. J Clin Psychiatry 2000;61:6-125
44. Burns LH, Everitt BJ, Keller AE, Robbins TW. Glutamate Dopamine Interactions in The Ventral Striatum: Role in Locomotor Activity and Responding with Conditioned Reinforcement. Psychopharmacology 1994;115:516-28.
45. Gray A, Allison C, Pratt JA . A Role for AMPA/Kainate Receptors in Conditioned Place Perefence Induced by Diazepam in The Rat. Neuroscience Letters 1999;268:127-30.
46. Panos JJ, Rademacher DJ, Renner SL, Steinpreis RE. The Rewarding Properties of NMDA and MK-801 (Dizocilpine) as Indexed by The Conditioned Place Preference Paradigm. Pharmacol Biochem Behav 1999;64:591-95.
47. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure Systems in The Brain. Neuron 2015;86(3):646-64.
48. Wise RA. Dopamine and Reward: The Anhedonia Hypothesis 30 Years on. Neurotox Res 2008;14:169–83.
49. Berridge KC, Kringelbach ML. Neuroscience of Affect: Brain Mechanisms of Pleasure and Displeasure. Curr Opin Neurobiol 2013;23(3):294-303.
50. Schults W. Behavioral Theories and The Neurophysiology of Reward. Annu Rev Psychol 2006;57:87-115.
51. Wise RA, Rompre PP. Brain Dopamine and Reward. Annual Review of Psychology 1989;40:191-225.
52. O'Doherty J, Kringlebach ML, Rolls ET, Hornak J. Abstract Rewards and Punishment Representations in the Human Orbitofronral Cortex. Nature 2001;4(1):95-102.
53. Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Lees A. Recognition of a Dopamine Replacement Therapy Dependence Syndrome in Parkinson's Disease: A Pilot Study. Drug Alcohol Depend 2004;76:305-10.
54. Ertan S, Benbir G. Dopamine Dysregulation Syndrome and Other Psychiatric Problems in Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment. Turk Norol Derg 2011;17:65-75.
55. Gurvit H, Emre M. Parkinson Hastalığının Kognitif Ve Davranışsal Belirtileri. Emre M, ed. Parkinson Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. p.157-82.
56. Evans AH, Lees AJ. Dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson's Disease. Curr Opin Neurol 2004;Aug;17(4):393-8.
57. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J et al. Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease: Frequent and Disabling. Neurology 2002;Aug 13;59(3):408-13.
58. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic Homeostatic Dysregulation in Patients with Parkinson's Disease on Dopamine Replacement Therapies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;Apr;68(4):423-8.

59. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss WD. Activation of Basal Ganglia Loops in Idiopathic Parkinson's Disease: a PET Study. J Neural Transm 2003;Nov;110(11):1289-301.

60. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa Medication Remediates Cognitive Inflexibility, but Increases Impulsivity in Patients With Parkinson's Disease. Neuropsychologia 2003;41(11):1431-41.

61. Rowe JB, Hughes L, Ghosh BCP, Eckstein D, Williams-Gray CH, Fallon S et al. Parkinson's Disease and Dopaminergic Therapy—Differential Effects on Movement, Reward and Cognition. Brain 2008;Aug;131(8):2094–105.

62. Cools R. Role of Dopamine in The Motivational and Cognitive Control of Behavior. Neuroscientist 2008;Aug;14(4):381-95.

63. Frank MJ, Seeberger LC, O'reilly RC. By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. Science 2004;Dec 10; 306(5703):1940-3.

64. Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. Decision Making in Parkinson's Disease: Analysis of Behavioral and Physiological Patterns in The Iowa Gambling Task. Mov Disord 2008;March 23(4);547-52.

65. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M et al. Compulsive Drug Use Linked to Sensitized Ventral Striatal Dopamine Transmission. Ann Neurol 2006;May;59(5):852-8.

66. Lott DC, Kim SJ, Cook EH, de Wit H. Dopamine Transport Gene Associated with Diminished Subjective Response to Amphetamine. Neuropsychopharmacology 2005;30:602-9.

67. Barratt ES, Stanford MS, Kent TA, Felthous A. Neuropsychological and Cognitive Psychophysiological Substrates of Impulsive Aggression. Biol Psychiatry 1997;41(10):1045-61.

113

Elektroensefalografi ve Beyin Osilasyonları: Farklı Fonksiyonel ve Kognitif Durumların Analizi

Bahar Güntekin, Derya Durusu Emek Savaş

Elektroensefalografinin (EEG) beyin araştırmalarında kullanılmaya başlanması oldukça eski tarihlere dayanır. Hans Berger, henüz EEG'yi ilk kaydettiğinde dahi EEG'nin beynin fonksiyonel yapısını anlamada önemli bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmüştü. EEG ile gerçekleştirilen ilk araştırmalar, istirahat aktivitesi de diyebileceğimiz spontane EEG çalışmalarıdır. Sonrasında Davis[1] ve Davis ve ark.[2] tarafından işitsel bir uyaran verildiğinde EEG'de büyük bir potansiyel açığa çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar, Uyarılmış Potansiyeller *(Evoked potentials)* ve Olaya İlişkin Potansiyellerin *(Event-Related Potentials,* OİP*)* öncü çalışmalarıdır. Günümüzde OİP çalışmaları hala EEG araştırmalarının büyük bölümünü oluşturur. N100, N200, P300 gibi OİP bileşenleri birçok araştırmacı tarafından farklı paradigmalarla beynin fonksiyonel yapısını anlamak için incelenmektedir. EEG-Olaya İlişkin Beyin Osilasyonları çalışmaları ise ilk kez 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde Erol Başar ve ekibi tarafından, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise Walter Freeman adlı araştırmacı tarafından başlatılmıştır. Erol Başar daha sonra 1980 yılında "EEG-Brain Dynamics" adlı bir kitap yazarak, EEG-Olaya İlişkin Beyin Osilasyonları konusunda ilk düşünceleri ortaya atmıştır.[3] Günümüzde, EEG-Olaya İlişkin Beyin Osilasyonları yeni gelişen yöntemleri ile birlikte beynin dinamik yapısını araştırmada önemli yöntemlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bölümde ana hedef, EEG-Olaya İlişkin Beyin Osilasyonları yöntemlerine değinmek ve son yıllarda bu konu ile ilgili önemli sonuçları okuyucu ile paylaşmaktır. Ancak, EEG-Olaya İlişkin Beyin Osilasyonlarını anlayabilmek için spontane EEG ve OİP analiz yöntemlerini de anlamak gerekir. Bu nedenle, bu bölümde ilk olarak Spontane EEG analiz yöntemlerine değinilecek, daha sonra OİP analizleri anlatılacak, son olarak detaylı bir şekilde EEG-Olaya İlişkin Beyin Osilasyonları yöntem, analiz ve sonuçları irdelenecektir.

Spontane EEG analiz yöntemleri

Spontane EEG ile yapılan çalışmalar, ilk çalışmalardır ve EEG analiz ve araştırmalarında en büyük yer tutar. Hans Berger, kişi gözlerini kapattığında oksipital bölgede spontane EEG'de alfa (8-13 Hz) aktivitesinin arttığını söyleyen ilk kişidir. Beta aktivitesi yine ilk kez Hans Berger tarafından tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda delta, teta ve gama aktivitelerinin varlığı gösterilmiş ve EEG sinyallerin bu farklı frekansların üst üste gelmesi ile oluşan non-linear bir sinyal olduğu anlaşılmıştır.

Spontane EEG, konusunda uzman hekimler tarafından özellikle epilepsi tanısı konulmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Burada değineceğimiz analizler, rutin klinik kullanımın dışında bilgisayar ortamında analizlerin nasıl gerçekleştirileceği ile ilgilidir. Spontane EEG analizini dijital olarak en kolay güç spektrum analizi ile gerçekleştirebiliriz. Bu analiz dışında farklı beyin bölgeleri arasındaki konnektiviteyi değerlendiren koherans analizi ve Graf teori gibi daha karmaşık analiz yöntemleri de kullanılmaktadır. Bunların arasında güç spektrum analizi en kolay gerçekleştirilebilecek analiz olduğu için konumuza bu analiz ile devam ediyoruz.

Spontane EEG'de güç spektrum analizi

Dijital ortamda EEG sinyal analizi gerçekleştirmenin farklı yolları vardır. MATLAB gibi programlarda kod yazabilen araştırmacılar, sinyal analizlerini genel olarak bu kodlar üzerinden gerçekleştirir. Ancak, günümüzde bu konuda program yazılmasına gerek kalmadan kullanılabilecek hazır programlar da vardır. Bu programlar arasında, kullanımı en kolay olanlardan biri "Brain Vision Analyzer" programıdır. Ancak, bu programın da dezavantajı pahalı olması ve her satın almada aynı anda sadece bir kişi tarafından kullanılabilecek tek bir analyzer kilidi (USB dongle) göndermesidir. Bunun dışında, EEGLAB gibi ücretsiz erişime açık programlar da vardır. Ancak EEGLAB'i kullanmak için de lisanslı MATLAB yazılımı gerekir. Yine arama motorlarında tarama yapılırsa son zamanlarda geliştirilmiş ücretsiz kullanıma açık farklı programlar da bulunabilir.

EEG sinyallerinin temiz kaydı, EEG'de anlamlı sonuçlar elde etmenin birinci basamağıdır. Eğer EEG kaydı birçok gürültüye sahip ise analizleri gerçekleştirmek olası değildir. Bu sebeple, hastanelerde rutin olarak gerçekleştirilen EEG kayıtlarından farklı olarak, araştırmalarda kayıtlar için izole bir oda kullanılmalıdır. Araştırma kayıtlarını Faraday kafesi ile elektriksel izolasyonu yapılmış, ses izolasyonu da bulunan bir odada gerçekleştirmek hedeflenmelidir. Her araştırmada olduğu gibi, henüz çalışmanın başında hedef belirlenmeli, hipotez kurulmalı ve araştırma bu doğrultuda başlamalıdır. Literatür çok detaylı bir şekilde taranmalı ve daha önce defalarca gösterilmiş veriler dışında yeni ve orijinal verilere odaklanılmalıdır. Genel olarak, spontane EEG gözler açık ve gözler kapalı olacak şekilde kaydedilir. Gözler açık ve gözler kapalı EEG'nin dinamikleri farklıdır. Bu sebeple, denemelerde her iki kaydın da yapılmasına özen gösterilmelidir. Spontane EEG kayıtları birkaç dakikadan birkaç saate kadar alınabilir. Ancak, denemelere katılan kişileri yormamak esas olduğundan 4-5 dakika gözler açık ve 4-5 dakika gözler kapalı kayıt analizler için yeterli olmaktadır.

EEG kayıtları sırasında odanın ışığı da önemlidir. EEG'nin aydınlıkta, karanlıkta ya da loş ışıkta kaydedilmesi sonuçları etkiler. EEG kaydının gerçekleştirildiği ortamın karanlık ya da aydınlık olması özellikle alfa (8-13 Hz) aktivitesini etkiler. EEG aydınlıkta çekildiğinde alfa aktivitesinin daha düşük, karanlıkta çekildiğinde ise daha yüksek olma olasılığı vardır. Bu nedenle, genel olarak araştırmalarda EEG kaydı loş bir ışıkta *(dimlight)* gerçekleştirilir.

EEG kaydı alınacak kişi standart EEG çekim yöntemlerine göre kayıt için hazırlanır. EEG kaydı standartlarına bu bölümde değinilmeyecektir. Ancak kısaca bahsetmek gerekirse, EEG elektrotları uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilir. Referans elektrotlar farklı bölgelere takılabilir, referans elektrotları için en sıklıkla kullanılan bölge kulak memeleridir. Sağ ve sol kulağa takılan elektrotlar referans elektrot olarak kullanılır. Bunun dışında göz hareketlerine bağlı EEG'de oluşabilecek gürültüleri belirlemek için EOG elektrotları horizontal ve vertikal olarak göz çevresine yerleştirilir. Bunlar dışında elektrot empedanslarının 5-10 kOhm'un altında olması temiz kayıt alabilmek için önemlidir.

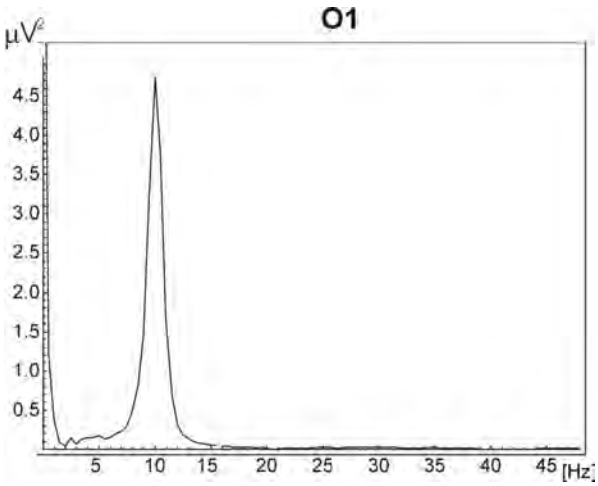
Kişi izole odaya alındıktan sonra kendisine deneme deseni anlatılır. Spontane EEG kaydı için kişiden gözlerini kırpmadan ekrana bakması ve mümkün olduğunca hareketsiz durması istenir. Genel araştırma laboratuvarında kayıt odasını gören bir kameranın olması ve yine izole odaya gerektiğinde araştırmacının sesini duyuran bir düzeneğin olması faydalıdır. Kişiye bir süre sonra kendisine bir komut verileceği ve komutu duyduğunda gözlerini kapatması gerektiği belirtilir. EEG kaydını alan araştırmacı eğer 4 dakika gözler açık, 4 dakika gözler kapalı çekim alacaksa, 4. dakikada kişiye "gözlerinizi kapatınız." komutunu verir ve EEG kaydına dijital olarak bu anı tam olarak işaretler.

EEG kaydı gerçekleştirildikten sonra analizler başlayabilir. Doğru olan her çekim sonrasında analizlerin gerçekleştirilmesidir. Bir araştırma projesinde toplamda alınacak 20-30 kişinin kayıtlarının alınıp sonra analizlerinin yapılması doğru bir yaklaşım olmaz. Araştırmacı düzenli ve günlük olarak analizleri yapmayı ve denemenin sonuçlarını günlük olarak gözlemlemeyi alışkanlık haline getirmelidir.

EEG analizlerinde ilk yapılacak işlem verinin gürültüden temizlenmesidir. Bunun için otomatik programlar kullanılabileceği gibi, araştırmacının kendisi de tüm gürültüleri tek tek veriden temizleyebilir. Göz elektrotları yoluyla kaydedilen ve göz kırpma sırasında açığa çıkan gürültüler genelde büyük potansiyeller olup daha çok frontal bölgeleri etkiler ve veriden çıkarılması gerekir. Denemeye katılan kişilerde kas gürültüsüne bağlı kayıtlar EEG'de hızlı frekanslar olarak kendini gösterir, bu kas gürültüleri de temizlenmelidir. Bunun dışında, başta şebekeden kaynaklanan 50 Hz gürültüsü olmak üzere EEG kaydı elektriksel gürültüden de temizlenmelidir. 50 Hz şebeke gürültüsü için programlarda bulunan ve 50 Hz'i filtreleyen "Notch filtre" adlı filtreleme de kullanılabilir.

Veriler gürültüden temizlendikten sonra, sürekli olan veri küçük parçalara ayrılır. Bazı araştırmacılar tam bir 4 dakika üzerinden de güç spektrum analizi yapabilirler. Ancak literatürde de sıklıkla kullanılan yöntem, EEG verisini 1 veya 2 saniyelik epoklara ayırmak ve sonrasında güç spektrum analizi yapmaktır. Epok, EEG sürekli verisi içerisinde segmentlere ayırdığımız belirli zaman aralıklarına sahip veriyi tanımlar. Örneğin, Spontane EEG analizinde gürültüden temizlenmiş veriyi daha sonra birer saniyelik epoklara ayırabiliriz. Bu birer saniyelik epoklarda analiz yapmak bize eğer var ise tekrarlayan ritmik aktiviteyi frekanslar cinsinden verecektir. Birer saniyelik epoklara ayrılmış veride güç spektrum analizi Hızlı Fourier Dönüşümü *(Fast Fourier Transform, FFT)* ile gerçekleştirilir. Güç spektrumu analizi için farklı matematiksel yöntemler de kullanılmakla birlikte en sık kullanılan yöntem FFT'dir. Tek tek her bir epokun FFT'si alındıktan sonra, bu elde edilen güç spektrumlarının ortalaması alınır. Ortalama almak, EEG'de tekrar eden frekanslar varsa bulunmasını sağlar. Gözler kapalı olarak kaydedilmiş 4 dakikalık (240 saniye) bir veriyi 240 adet birer saniyelik epoklara ayırdığımızı düşünelim. Bu epoklardan bazıları gürültü nedeniyle çıkarıldığında elimizde örneğin 180 epok kalabilir. Bu epokların her birine FFT uygulandığında veriler artık frekans yoğunluğuna dönüştürülmüş olur. Örneğin, hemen her epokta 10 Hz'de bir yükselme var ise, yani EEG verisinde 10 Hz'lik bir aktivite görülüyorsa, ortalama aldığımızda bu sonucu rahatlıkla görebiliriz. Ancak, her epokta farklı frekanslarda aktivite görülüyorsa ortalama aldığımızda genel olarak belirgin bir frekansta tepe noktası gözlemlemeyiz. Gözler kapatıldığında oksipital bölgede alfa aktivitesi artar. Sağlıklı bir kişide spontane EEG'de en belirgin tespit edebileceğimiz bulgulardan biri budur. **Şekil 1**'de sağlıklı bir bireyin O1 elektrotundan gözler kapalı olarak kaydedilmiş Spontane EEG'sinin FFT uygulaması sonrası güç spektrum analizi görülmektedir. Bu kişide olması gerektiği gibi, alfa (8-13 Hz) frekans bandında tepe noktası 10 Hz olacak şekilde oksipital aktivite artışı gözlenmiştir.

Bu analizi yaptığımızda, artık her elektrottan kaydedilen her bir frekanstaki güç spektrum değerine tüm katılımcılar için sahip oluruz. Örneğin, delta frekans bandını değerlendiriyorsak, 0.3-3.5 Hz içerisinde açığa çıkan maksimum delta aktivitesini her bir kişi ve elektrot için belirleyebiliriz. Sonrasında bu değerleri istatistiksel veride kullanmak için kaydedebiliriz. Genelde delta frekans bandı için 0.3-3.5 Hz, teta frekans bandı için 4-7 Hz, alfa frekans bandı için 8-13 Hz, beta frekans bandı için 15-28 Hz, gama frekans bandı için ise 28-48 Hz alınabilir. Ancak, özellikle beta ve gama frekans bantlarında birden fazla tepe noktası bulunduğundan bu frekanslar alt bantlara ayrılabilir. Farklı iki grup arasında spontane EEG'de hangi frekansın hangi elektrotta, dolayısıyla hangi beyin bölgesinde daha yüksek oranda açığa çıktığı bu yöntem ile tespit edilebilir. Sağlıklı kişiler ve çeşitli patolojiler arasındaki farklılıklar tespit edilebilir. Uzun yıllar içerisinde çocukluk çağından gençliğe, yetişkinliğe ve yaşlılığa yönelik bulgular araştırmalarla ortaya konmuştur. Farklı patolojilerde sağlıklılara kıyasla frekanslarda değişiklikler ya da frekans yoğunluklarında azalmalar görülebilir.



Şekil 1: Gözler kapalı olarak çekilmiş Spontane EEG'de O1 elektrotuna ait güç spektrum analizi. Gözler kapatıldığında alfa (8-13 Hz) aktivitesi artar. Güç spektrum analizi ile bu artış, şekilde görüldüğü gibi tespit edilebilir. "X" ekseni frekansı "Y" ekseni güç yoğunluğunu göstermektedir.

Olaya ilişkin potansiyeller

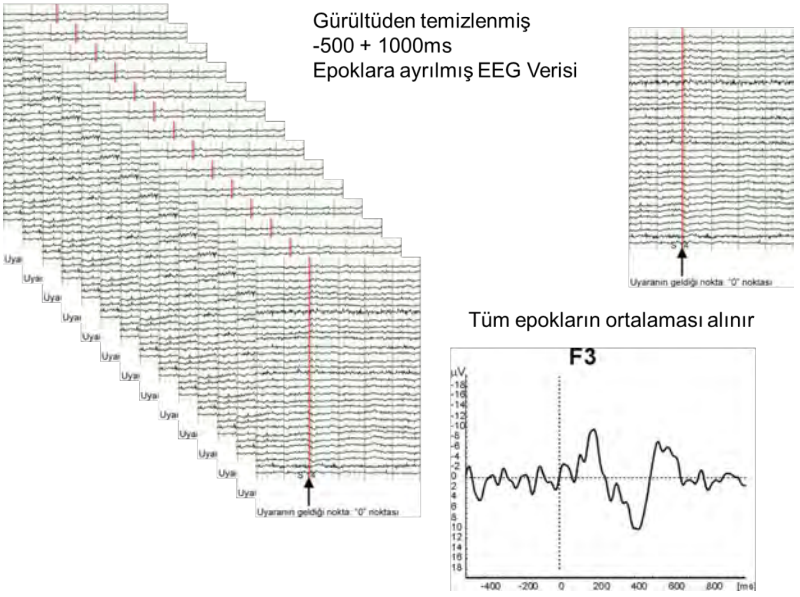
EEG'nin beyin araştırmalarında kullanımında bir başka önemli yöntem, Uyarılmış Potansiyeller ya da Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP) olarak adlandırılan yöntemdir. Genel olarak, uyarılmış potansiyeller basit duyusal sinyaller verildiğinde EEG'de açığa çıkan potansiyelleri tanımlar. OİP ise EEG kaydı sırasında duyusal, bilişsel veya motor bir görev verildiğinde, uyaran sonrası açığa çıkan potansiyellerdir. Genel olarak, her iki terim de EEG'de bir uyaran verildikten sonra açığa potansiyelleri tanımlar.

OİP'nin elde edilmesinde, EEG kaydı için hazırlıklar bir önceki bölümde anlatıldığı gibi standart prosedürlerde gerçekleştirilir. Elektrot yerleşimleri, empedans düşürme, verileri gürültüden arındırma gibi prosedürler spontane EEG, OİP ve Olaya İlişkin Osilasyonlar için aynı şekilde gerçekleştirilir. OİP'nin spontane EEG'den farkı, kayıt sırasında denemeye katılan kişilere bir uyaran verilmesidir. Bu uyaran işitsel ya da görsel olabilir. Ancak, uyaranın geldiği nokta çok keskin bir netlikte olmalı ve EEG kaydında dijital olarak hiçbir zamansal kayba uğramadan işaretlenmelidir. EEG kaydı sırasında verdiğimiz uyaranlar zamanda bir "0" noktası yaratır. Verdiğimiz uyaran sonrasında beynin elektriksel aktivitesine bağlı olarak EEG'de milisaniyeler içerisinde büyük bir potansiyel açığa çıkar. Genel olarak 50, 100, 200, 300 milisaniyede EEG'de açığa çıkan potansiyeller OİP adı ile tanımlanırlar. OİP'de ilk 500 milisaniyede açığa çıkan yanıtlar oldukça önemli olmakla beraber, son yıllarda geç pozitif potansiyel *(late positive potential)* adı ile de tanımlanan ve uyarandan bir saniye sonra açığa çıkan potansiyeller de araştırılmaktadır.

OİP'nin elde edilmesinde, denemelere katılan kişilere verilecek uyaranlar çeşitlilik gösterebilir. Bu uyaranlar sadece duyusal sistemleri değerlendiren basit ışık, basit ses, basit somoto-duyusal uyaranlar olabileceği gibi kognitif işlevleri değerlendiren daha karmaşık uyaranlar da olabilir. Deneme esnasında tam bir sıfır noktası yaratmayan uyaranlardan da mümkün olduğunca kaçınılır. Koku gibi zamansal olarak tam "0" noktasının bulunmasının güç olduğu durumlarda analizler spontane EEG kaydında uygulandığı şekli ile uygulanabilir. Yine EEG çekimi sırasında video gösterilerek yapılan araştırmalarda tam bir sıfır noktası bulmak güçtür ve analizler bu sebeple spontane EEG'de olduğu gibi uzun zamansal aralıklarda gerçekleştirilebilir.

OİP'nin analizi genel olarak uyaran sonrasında açığa çıkan potansiyellerin değerlendirilmesini kapsadığından EEG'nin epoklara ayrılması da bu esas göz önünde bulundurularak gerçekleştirilir. Bir önceki bölümde anlatıldığı gibi, bütün EEG verisi gürültüden temizlendikten sonra EEG dijital olarak filtrelenir ve epoklara ayrılır. Dijital filtreleme genel olarak literatürde 0.5-30 Hz veya 0.5-25 Hz aralığında gerçekleştirilmektedir. Dijital filtrelemenin amacı, OİP bileşenlerinin daha düzgün olması ve daha kolay ayırt edilmesidir. EEG aynı zaman aralıkları için epoklara ayrılır. Epoklara ayırmak

için kullanılacak zaman aralığı tamamen araştırıcıya bağlıdır. Epoklar uyarandan 1000 ms öncesi ve 1000 ms sonrası olacak şekilde ayrılabilir; bunun dışında, -500 +1000 ms arası ya da daha farklı zaman aralıkları da kullanılabilir. Veri epoklara ayrıldıktan sonra, tüm epokların ortalaması alınır. Ortalama alma işlemenin sebebi özellikle uyaran sonrasında açığa çıkan OİP bileşenlerinin güçlendirilmesidir. Örneğin, her bir uyaran sonrasında 300'üncü milisaniyede pozitif bir bileşen açığa çıkıyorsa, ortalama almak bu bileşeni güçlendirecek ve büyük bir P300 yanıtı görülecektir. Fakat, her uyaran sonrasında farklı zamanlarda farklı negatif ve pozitif bileşenler açığa çıkıyorsa, ortalama alınmasıyla bu bileşenler gücünü yitirecektir. **Şekil 2'**nin sol tarafında sürekli bir EEG verisinin uyarandan 500 milisaniye öncesi ve 1000 milisaniye sonrası olacak şekilde dilimlenmiş hali görülmektedir. Şeklin sağ alt tarafında ise, tüm bu epokların ortalaması alındıktan sonra açığa çıkan OİP yanıtları görülmektedir. OİP'de bileşenler negatif ve pozitif olmasına ve zaman aralıklarına göre sınıflandırılıp değerlendirilirler. N100, N200 gibi bileşenler 100'üncü ve 200'üncü milisaniyede açığa çıkan negatif potansiyeli tanımlarken; P300, 300'üncü milisaniyede açığa çıkan pozitif potansiyeli tanımlar. P300 potansiyeli özellikle kognitif uyaranlar sonrasında yükselir; yaşa, hastalığa ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir. P300 potansiyeli, OİP içerisinde en çok çalışılmış ve çalışılmakta olan potansiyeldir (detaylı bilgi için bkz. Polich[4]). Günümüzde birçok OİP araştırması yürütülmekle birlikte, OİP'nin beyin osilasyonları yöntemleri ile incelenmesi araştırmacılara bambaşka bir kazanım getirmektedir. Bundan sonraki bölümlerde anlatılacağı üzere, olaya ilişkin osilasyon analizleri OİP'nin gerçek dinamiğini çok daha iyi bir şekilde ortaya koymaktadır.



Şekil 2: Gürültüden temizlenmiş ve uyaran öncesi 500 ms ve uyaran sonrası 1000 ms olacak şekilde epoklara ayrılmış EEG verisi. Bu epokların ortalaması alınarak Olaya İlişkin Potansiyeller elde edilir.

Olaya ilişkin EEG-beyin osilasyonları

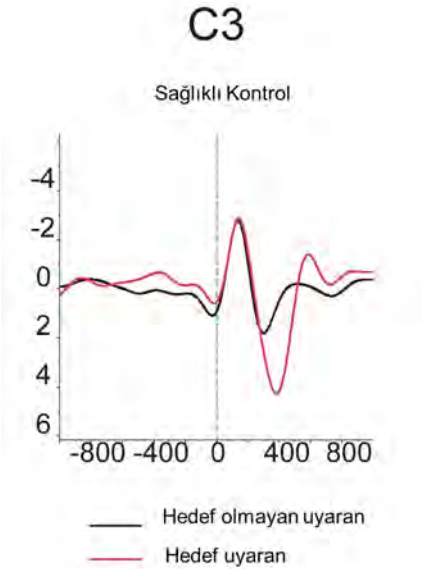
Olaya İlişkin Beyin Osilasyonları analizleri esas olarak OİP'yi oluşturan ve beynin spontane EEG'de de bulunan doğal frekans bantlarının incelenmesini kapsar. Spontane EEG'nin farklı frekans bantlarının üst üste binmesinden oluşması gibi, OİP de farklı frekans bantlarının üst üste binmesinden oluşmaktadır. Bu sebeple, uyarandan hemen sonra açığa çıkan EEG yanıtları frekans ve zaman eksenleri içerisinde farklı yöntemler kullanılarak araştırılır. Bu yöntemler başlıca; olaya ilişkin güç spektrum analizi, olaya ilişkin dijital filtreleme, olaya ilişkin faz kilitlenmesi analizi, zaman-frekans ekseninde olaya ilişkin güç spektrum analizi ve olaya ilişkin koherans analizi olarak adlandırılırlar. Bu yöntemlerin bütünü beynin bir fonksiyonu sırasında milisaniyeler içerisinde açığa çıkan beynin dinamik yapısını detaylı analiz etmemize olanak sağlar. Her bir yöntem tek tek uygulanabileceği gibi, bir fonksiyon sırasında beynin açığa çıkardığı yanıtlar tüm yöntemler bir arada kullanılarak da incelenebilir. Kulla-

nılan her yöntemin bir tercih sebebi de vardır. Örneğin, bir uyaran verdikten sonra asıl olarak hangi frekans bantlarının açığa çıktığını ve bunların ne kadar yoğunlukta olduğunu anlamak istediğimizde olaya ilişkin güç spektrum analizini kullanabiliriz. Teta frekans bandı, 4-7 Hz olarak genellense de paradigmadan paradigmaya, yani kişiye verdiğimiz uyarandan uyarana değişiklik gösterebilir. Bazı paradigmalar sırasında 4-6 ve 6-8 Hz aralığında iki farklı teta yanıtı açığa çıkabilir, olaya ilişkin güç spektrum analizi ile verdiğimiz uyarana ilişkin frekans limitlerini tam olarak görme şansına sahip oluruz. Yine olaya ilişkin güç spektrum analizi ile belirlediğimiz frekans limitleri, uygulayacağımız dijital filtrelerin limitlerini belirlemek için de kullanılır. Zaman-frekans ekseninde olaya ilişkin güç spektrum analizi ile olaya ilişkin güç spektrum analizi arasındaki fark uygulanan matematiksel yöntemlerin farklılığından kaynaklanmaktadır. Olaya ilişkin güç spektrum analizleri genellikle FFT ile gerçekleştirilirken, zaman-frekans ekseninde olaya ilişkin güç spektrum analizi daha çok Wavelet analizi ile gerçekleştirilir. Her ikisinin ortak özelliği uyaran sonrasında hangi frekansın ne kadar yoğun olarak çıktığını göstermesidir. İki yöntem arasındaki fark ise, zaman-frekans ekseninde olaya ilişkin güç spektrum analizinde frekans ve zamanı aynı anda görebilmemizdir; olaya ilişkin güç spektrum analizinde ise zaman yoktur, sadece frekans bilgisi vardır. Zaman ve frekansı aynı anda görebilmenin en büyük artısı yüksek frekanslar için karşımıza çıkmaktadır. Beta ve gama yanıtları genel olarak alt frekans bantlarında ve farklı zaman aralıklarında açığa çıkar.[5] Yüksek frekanslardaki bu dinamik özellik, en iyi zaman-frekans ekseninde olaya ilişkin güç spektrum analizi ile elde edilir. EEGLAB programı ile Event-Related Spectral Pertubration (ERSP) adı altında bu analiz gerçekleştirilebilir. Bunların dışında, OİP'nin delta (0.5-3.5 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (15-28 Hz) ve gama (28-48 Hz) frekans bantlarında dijital olarak filtrelenmesi ile açığa çıkan delta yanıtları, teta yanıtları, alfa yanıtları, beta yanıtları ve gama yanıtları fonksiyonel açıdan araştırmacılara önemli bilgiler verir. Sağlıklı genç kontroller ile farklı uyaran paradigmaları ile tanımlanan olaya ilişkin osilasyon yanıtlarının, yaşlı sağlıklı kontrollerde nasıl değiştiğini, demans başta olmak üzere farklı hastalıklarda ne tür anomaliler gösterdiğini araştırmak mümkündür.

Farklı fonksiyonel ve kognitif durumların olaya ilişkin EEG-beyin osilasyonları ile analizi

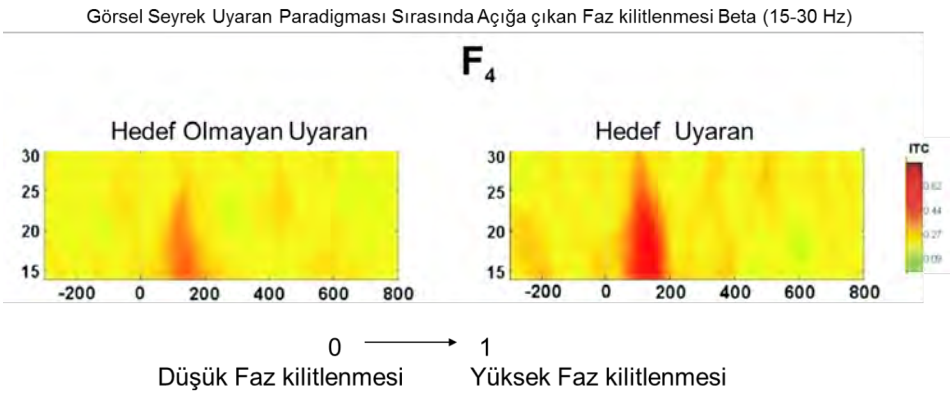
OİP çalışmalarında da Olaya İlişkin Osilasyon çalışmalarında da uyaran olarak farklı paradigmalar kullanılmaktadır. Bu paradigmalar, sadece duyusal fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan görsel ve işitsel basit sinyaller olabileceği gibi, seyrek uyaran paradigması (oddball paradigması) gibi kognitif fonksiyonları değerlendiren bir paradigma da olabilir. Bu paradigmaların detaylarına bu kitap bölümünde değinilmeyecektir. En sık kullanılan paradigmalardan biri seyrek uyaran paradigmasıdır; uyaran işitsel ya da görsel olabilir. Bu paradigmada denemeye katılan kişiden iki farklı uyaran içerisinden daha az sıklıkla gelene dikkat etmesi ve içinden sayması istenir. Bazı araştırmacılar, denemeye katılan kişilerden hedef uyaran sırasında bir düğmeye basmasını da isteyebilir. Bu paradigmada hedef uyaran sırasında dikkat, algılama, hatırlama ve karar verme kognitif fonksiyonları artış göstermektedir. Beyinde açığa çıkan bu aktivite artışı, EEG beyin osilasyonlarında tespit edilebilmektedir. Sağlıklı bireylerde kognitif uyarım sonrasında kognitif fonksiyonların arttığı "hedef" uyaran ile "hedef olmayan" uyaran arasında beyin osilasyonlarında farklılıklar tespit edilmektedir. Bu farklılıklar daha önce çeşitli gruplar tarafından yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Hedef uyaran ile hedef olmayan uyaran arasında açığa çıkan en bariz farklardan biri delta (0.5-3.5 Hz) yanıtlarında görülür. Kognitif bir uyaran verildiğinde olaya ilişkin delta yanıtı artar.[6-14] Kognitif bir bozukluğu olan hastalarda bozulan en temel bileşenlerden biri kognitif delta (0.5-3.5 Hz) yanıtlarıdır. Şekil 3'te kendi verilerimizden elde ettiğimiz görsel seyrek uyaran paradigması sırasında açığa çıkan delta yanıtları görülmektedir. Bu şekil, kognitif olarak sağlıklı olduğu nöropsikolojik testler ile gösterilmiş 15 sağlıklı kontrolün genel ortalamasıdır. Kırmızı çizgi "hedef" uyaran sırasında açığa çıkan delta yanıtlarını, siyah çizgi ise "hedef olmayan" uyaran sırasında açığa çıkan delta yanıtlarını göstermektedir. Kognitif olarak sağlıklı bireylerde hedef uyaran sırasında açığa çıkan delta yanıtlarının hedef olmayan uyaran sırasında açığa çıkan delta yanıtlarından yüksek olması beklenir. Fakat delta yanıtının çeşitli kognitif bozukluklara sahip bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu görülmüştür.[15-19] Son yazdığımız bir derleme makalesinde

değindiğimiz gibi, delta yanıtlarındaki kognitif bozulmaya eşlik eden düşüş, kognitif bozukluklar için genel bir elektrofizyolojiik belirteç olarak karşımıza çıkar.[20]



Şekil 3: İşitsel seyrek uyaran paradigması sonrasında açığa çıkan delta yanıtları. Kırmızı çizgi hedef uyaran sonrası açığa çıkan delta yanıtlarını, siyah çizgi hedef olmayan uyaran sonrası açığa çıkan delta yanıtlarını göstermektedir. Şekil, 15 kişiye ait verilerin ortalaması alınarak oluşturulmuştur.

Seyrek uyaran paradigmasında hedef uyaran sırasında delta yanıtları genel olarak frontal, santral ve parietal bölgelerde artış gösterir. Kişilere yüz, yüz ifadesi ya da farklı karmaşık görsel uyaranlar gösterildiğinde ise delta yanıtları frontal-santral bölgeler yerine temporal, parietal ve oksipital bölgelerde artış gösterir.[21] Farklı fonksiyonlarda Olaya İlişkin EEG-Beyin Osilasonları farklı topoloji ve frekanslarda seçici dağılım gösterir.[22] Başar'ın teorisine göre, bir fonksiyonu gerçekleştirme görevi tek bir frekansa indirgenemez. Bir fonksiyon sırasında beynin farklı bölgelerinde açığa çıkan sinyaller farklı frekansların farklı dinamik özellikleri ile temsil edilirler. Üzerinde en çok araştırma yapılan seyrek uyaran paradigması sırasında hedef uyaran ve hedef olmayan uyaranlar arasında açığa çıkan farklılıklar şöyle sıralanabilir: (1) **Şekil 3**'te görüldüğü üzere, hedef uyaran sırasında açığa çıkan delta yanıtı hedef olmayan sırasında açığa çıkan delta yanıtından yüksektir; (2) Teta ve alfa yanıtları hedef uyaran sırasında hedef olmayan uyarana göre daha uzamış olarak tespit edilmiştir.[23] Yani cevap ilk 300 ms'de sönümlenmez, daha uzun bir sürede (500-600 ms aralığında) sönümlenir; (3) **Şekil 4**'te görüldüğü gibi hedef uyaran sırasında açığa çıkan beta yanıtları hedef olmayan uyarana göre daha fazla faz kilitlidir[24]; (4) Hedef uyaran sırasında açığa çıkan olaya ilişkin delta, teta, alfa koherans değerleri hedef olmayan uyarandan daha yüksektir.[25] Bu sıralanan örnekler dışında, dinamik yapıya özel farklı bileşenler de sıralanabilir. Bu EEG-Olaya İlişkin Osilasyon bileşenleri, artmış kognitif aktiviteyi temsil eden hedef uyaran sırasında sağlıklı bireylerde açığa çıkan önemli biyobelirteçlerdir. Farklı kognitif bozukluklarda, olması gereken bu bileşenlerin bozulduğu tespit edilmiştir. Hem Erol Başar grubu araştırmacıları olarak bizlerin hem de dünya literatüründeki diğer araştırmacıların temel hedefleri farklı patolojilere ait Olaya İlişkin EEG-Beyin Osilasyonları biyobelirteçlerini o hastalığa spesifik olarak belirlemektir. Bu amaç doğrultusunda, ekibimizin en çok üzerinde çalıştığı hastalık grubu Alzheimer Hastalığı (AH) olmuştur. Aşağıdaki paragrafta AH ile ilişkili Olaya İlişkin EEG-Beyin Osilasyonları biyobelirteçleri tanımlanmıştır.



Şekil 4: Bu şekil, Güntekin ve ark.'dan[24] modifiye edilmiştir. Şeklin sağ tarafında hedef uyaran sırasında açığa çıkan beta faz kilitlenmesi, sol tarafında ise hedef olmayan uyaran sırasında açığa çıkan faz kilitlenmesi grafiği görülmektedir. Faz kilitlenmesi 0-1 arasında değer alır. Kırmızı renk faz kilitlenmesinin artmış olduğu frekans-zaman aralığını gösterirken, sarı renk faz kilitlenmesinin olmadığı ya da az olduğu kısımları gösterir. Şekilde görüldüğü üzere, ilk 200 ms'de kongitif uyaranın artışı ile beta (15-30 Hz) frekansında faz kilitlenmesi artışı meydana gelmiştir. Genel olarak, faz kilitlenmesi dikkat, algılama gibi yüksek kognitif fonksiyonlarda farklı frekans bantlarında artış ile kendini gösterir.

Alzheimer hastalığı'nda tespit edilmiş EEG-olaya ilişkin beyin osilasyonları biyobelirteçleri

Alzheimer Hastalığı'nda (AH) görsel ve/veya işitsel seyrek uyaran paradigması kullanarak araştırmalar gerçekleştirilmiş ve belirli EEG-Olaya İlişkin Beyin Osilasyonları biyobelirteçleri tanımlanmıştır. Bu çalışmaların ilki, 2007 yılında Yener ve ark.[26] tarafından gerçekleştirilmiş olup görsel seyrek uyaran paradigması sırasında teta (4-7 Hz) faz kilitlenmesini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, sağlıklı kontrollerde kognitif yükü artırıcı bir fonksiyon olan hedef uyaranı hedef olmayan uyarandan ayırt etme sırasında frontal bölgelerde artmış teta faz kilitlenmesi tespit edilmiştir. İlk 400 milisaniye içeresinde sağlıklı kontrollerde elde edilen bu frontal teta faz kilitlenmesinin, ilaç tedavisi almayan AH olgularında düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bozulmanın ilaç tedavisi alan hasta grubunda olmadığı; asetilkolinesteraz inhibitörü kullanan olgularda teta faz kilitlenmesinin bozulmadığı saptanmıştır. AH'de kognitif uyaran sonrası delta yanıtlarında düşme, hem görsel seyrek uyaran paradigması[17], hem de işitsel seyrek uyaran[18] paradigması ile gösterilmiştir. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) olgularında da delta yanıtlarının düştüğü, ancak bu yanıtların AH hastalarında çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yener ve Başar'ın[27] çalışmalarına göre, sağlıklı yaşlanmadan HKB'ye ve AH'ye doğru gidişte delta yanıtları kademeli olarak düşmektedir. AH'de kognitif uyaranlar sonrasında görülen delta yanıtlarındaki bu düşüş, spontane EEG delta aktivitesi ile karıştırılmamalıdır. Birçok araştırma spontane EEG'de AH'de delta ve teta aktivitesinin arttığını, alfa aktivitesinin ise azalmış olduğunu göstermektedir.[28-35] Spontane EEG'de artmış delta aktivitesine rağmen kognitif uyaranlar sonrasında AH'de delta yanıtları neden düşer? Bu sorunun yanıtına 2016 yılında yayımlanan bir derlemede detaylı olarak değinmiştik.[20] Genel olarak, bir frekanstaki EEG aktivitesi eğer uyaran öncesinde yüksek ise uyaran verildikten hemen sonra o frekansta yanıtlar düşük olarak ölçülmektedir. Başar, bu durumu açıklarken EEG spontane aktivitesi ile uyarılmış yanıtlar arasında zıt bir ilişki olduğuna değinir. Bu durum, aslında en çok alfa aktivitesinde görülür. Başar tarafından "alfa bloklanması" olarak adlandırılan bu durum, Klimesch ve ark.[36] grubu tarafından "alfa desenkronizasyonu" olarak adlandırılmaktadır. AH hastalarında delta aktivitesi spontane EEG'de yüksektir. Ancak, fonksiyonel olarak bu delta ağları senkron olarak birlikte çalışmazlar ve uyaranın hemen sonrasında sağlıklı bireylerde delta frekans ağları senkronize olurken, AH'de durum böyle değildir; bu sebeple, delta yanıtları sağlıklı bireylerden daha düşük olarak açığa çıkar.

AH hastalarında açığa çıkan bir diğer elektrofizyolojik biyobelirteç, farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantının düşük olmasıdır. Güntekin ve ark.[37] yaptıkları çalışmada, kognitif fonksiyonlar artışı

ile frontal-parietal, fronto-temporal ve fronto-oksipital bölgelerde sağlıklı bireylerde özellikle delta ve teta koherans değerlerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. AH'de ise farklı beyin bölgelerinin bağlantısının bir ölçümü olan koherans değerlerinin delta ve teta frekans bantlarında sağlıklı bireylerden düşük olduğu saptanmıştır. Başar ve ark.[38] daha sonra hasta sayılarını artırdıkları ve deneme desenine basit görsel uyaranı da ekledikleri çalışmalarında sağlıklı bireyler ve AH hastaları arasında açığa çıkan bu farkın basit görsel uyaranlarda açığa çıkmadığını göstermişlerdir.

Gama frekans bandında açığa çıkan farklılıklar araştırıldığında, AH'de gama yanıtlarının sağlıklı bireylere göre zamanda daha geç olarak açığa çıktığı[39] ve AH'de farklı beyin bölgeleri arasında gama frekans bandında açığa çıkan koherans değerlerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu[40] sonucuna ulaşılmıştır. AH hastalarında açığa çıkan bu biyobelirteçler aşağıda yer alan **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Alzheimer hastalığı'nda açığa çıkan EEG-Olaya ilişkin beyin osilasyonları biyobelirteçleri

Çalışma	Paradigma	Frekans Bandı	Bulgular
Yener ve ark.[26]	Görsel seyrek uyaran paradigması	Teta (4-7 Hz)	AH'de teta faz kilitlenmesinde bozulma.
Yener ve ark.[17]	Görsel seyrek uyaran paradigması	Delta (0.5-3.5 Hz)	AH'de delta yanıtlarında düşme.
Yener ve ark.[18]	İşitsel seyrek uyaran paradigması	Delta (0.5-3.5 Hz)	AH'de delta yanıtlarında düşme.
Güntekin ve ark.[37]	Görsel seyrek uyaran paradigması	Delta (0.5-3.5 Hz), Teta (4-7 Hz), Alfa (8-13 Hz)	AH'de delta, teta ve alfa koherans yanıtlarında düşme.
Başar ve ark.[38]	Görsel seyrek uyaran paradigması	Delta (0.5-3.5 Hz),Teta (4-7 Hz), Alfa (8-13 Hz), Beta (15-25 Hz), Gama (28-48 Hz)	AH'de delta, teta ve alfa koherans yanıtlarında kognitif uyaranlar ile düşme. Basit uyaranlarda gruplar arası fark yok.
Başar ve ark.[39]	Görsel seyrek uyaran paradigması	Gama 25-30 Hz, 30-35 Hz, 40-48 Hz	AH'de ilk 200 ms'de gama yanıtlarında düşme, AH'de geç gama yanıtları.
Başar ve ark.[40]	Görsel seyrek uyaran paradigması	Gama 25-30 Hz, 30-35 Hz, 40-48 Hz	AH'de artmış gama koherans yantıları.

EEG analiz yöntemleri detaylı açıklamaları

Dilimleme (Segmentasyon)

Süregiden EEG verisinin dilimlenmesi, orijinal verinin bir alt dizisinin çıkarılmasını içerir. EEG kaydı sırasında kullanılacak görevdeki uyaranlar için, görev hazırlanırken, belirli tetikleyiciler veya tetikleyici gruplarına koşul etiketleri atanır. Koşul etiketlerinin atanmış olması, verinin sadece o dilimlerinin seçilerek analize dahil edilebilmesini sağlar. Kaydedilen veri, sadece tetikleyicilere ait kodlar seçilerek, ilgilenilen zaman pencerelerine göre dilimlenebilir. İlgilenilen sinyal parametrelerine ve planlanan analizlere bağlı olarak, EEG verisi genellikle uyaran öncesi -1000 ms, -500 ms veya -200 ms ve uyaran sonrası 800 ms, 1000 ms veya 2000 ms olarak dilimlenmektedir.

Averajlama

Kaydedilen EEG'nin dijital olarak averajlanması, normalde gürültülü olan EEG arkaplan aktivitesinden uyarılmış potansiyellerin ayrılmasını sağlar. Sinyal averajlamanın keşfinden önce[41], süregiden EEG kayıtlarında uyarana yanıt olarak sadece gürültüden ayırt edilebilecek kadar büyük potansiyeller ölçülebiliyordu ve bu yanıtlar, uyarılmış potansiyeller olarak adlandırılmaktaydı. Sinyal averajlama sayesinde ham EEG kaydında kolaylıkla ayırt edilemeyecek kadar küçük potansiyeller de ölçülebilir hale gelmiştir. Bir uyarana yönelik açığa çıkan EEG voltajlarının ölçülmesi ve aynı uyaranın bir dizi tekrarının ortalamasının alınmasıyla OİP elde edilir.

OİP'nin ölçümünde, uyarılmış potansiyellerin (diğer bir deyişle, sinyalin) denemeler boyunca değişmediği, arkaplan EEG'sinin (diğer bir deyişle, gürültü) ise her denemede rastgele olduğu kabul edilir. Bu yaklaşıma göre, herhangi bir zaman noktasındaki EEG arkaplan gürültüsü denemeler boyunca rastgele olduğu için, gürültünün genliği, ortalamaya dahil edilen deneme sayısı artıkça azalır. Gürültünün sinyal averajlamaya bağlı olarak azalması, denemelerin sayısı yüksek olduğunda OİP'nin arkaplan gürültüsünden ayrılmasını önemli ölçüde iyileştirmektedir.

Sinyali gürültüden ayırma kapasitesi, sinyal-gürültü oranı (signal-to-noise ratio, SNR) ile ölçülür ve genellikle S/N olarak hesaplanır. S, sinyalin genlik ölçümünü ve N, gürültünün genlik ölçümünü ifade eder. SNR deneme sayısıyla artmakla beraber, sinyal ve gürültü arasındaki ilişki doğrusal değildir. Bir ve beş deneme arasında SNR'de gözlenen iyileşmenin büyüklüğü, beş ve on deneme arasındaki iyileşmeden daha büyüktür.

OİP, denemelerin ortalamasının alınmasıyla üretildiği için, ancak tekrarlı ve uzun bir süre boyunca ölçülebilen nöral yanıtların değerlendirilmesi bağlamında kullanılması uygundur. Ayrıca, OİP, tanım gereği bir olayın başlangıcına ilişkin ölçüldüğü için, kullanımı dışsal bir uyarana zaman kilitli olabilecek algısal ve bilişsel süreçlerin incelenmesiyle sınırlıdır. Örneğin, OİP tekil kelimelerin sunumuna ilişkin bilişsel süreçlerin incelenmesi için uygun bir yöntemken, bir paragrafı okurken zaman içerisinde gelişen çeşitli bilişsel olayların ölçümü için uygun bir araç değildir. Bu nedenle, bir OİP deneyi tasarlarken hangi bileşenlerin ve hangi bilişsel süreçlerin inceleneceği önceden belirlenmelidir.

OİP araştırmalarının temel amacı, OİP bileşenlerinin belirli algısal, motor ve bilişsel süreçlerle ilişkilendirilmesidir. Genel olarak, bileşen terimi OİP dalga formunun belirli bir özelliğini belirtmek için kullanılır. İlgilenilen özellikler, dalga formunda tepe veya çukur olarak görülen, geçici genlik modülasyonlarıdır. OİP bileşenleri genellikle polariteleri (tepe veya çukur) ve latansları veya süreleri bakımından tanımlanır. Örneğin, N100 bileşeni, OİP genliğinin negatif yönlü bir modülasyonu olup uyarandan yaklaşık 100 ms sonra en düşük voltaja sahiptir. Benzer şekilde, P300 bileşeni, OİP genliğinin pozitif yönlü bir modülasyonu olup uyarandan yaklaşık 300 ms sonra en yüksek voltaja sahiptir. Alternatif olarak, OİP bileşenleri dalga formundaki sıralarına göre de adlandırılabilir. Örneğin, N100 bileşenine bazen N1 denir, çünkü dalga formundaki ilk anlamlı negatif sapmadır. P300 bileşeni de P3 olarak karşımıza çıkabilir, çünkü dalga formundaki üçüncü pozitif sapmadır.

OİP bileşenleri, uyaran-kilitli veya yanıt-kilitli olabilir. Uyaran-kilitli OİP bileşenlerini incelemek için, kaydedilen veri duyusal bir olayın başlangıcına ilişkin olarak dilimlenir. Diğer bir deyişle, OİP dalga formundaki 0 noktası uyaranın verildiği anı temsil etmektedir. Yanıt-kilitli OİP'nin incelenmesinde ise veri davranışsal bir yanıta ilişkin olarak dilimlenir. Diğer bir deyişle, OİP dalga formundaki 0 noktası yanıtın verildiği anı temsil etmektedir. Yanıt-kilitli OİP için, davranıştan hemen önceki veya sonraki zaman dilimi analiz edilebilir. Bir yanıtla ilişkili kognitif süreçleri yansıttıkları için, görev performansıyla ilgili soruları ele almak için tek başlarına veya uyaran-kilitli OİP ile birlikte kullanılabilir.

Ayrı bilişsel süreçler, beyindeki lokal nöron popülasyonlarının aktivite değişikliklerinin ürünü olarak görüldüğü için, geçici elektriksel potansiyellerin saçlı deriye yayılımıyla ilişkili oldukları düşünülür. Ancak, OİP dalga formundaki voltaj tepe ve çukurlarının belirli beyin bölgelerindeki aktivite tarafından açığa çıkan geçici elektriksel potansiyellere karşılık geldiğini düşünmek hatalıdır. Çünkü, herhangi bir zamandaki OİP voltajı, hacim iletimi nedeniyle, aslında her biri kendi elektriksel potansiyelini üreten birçok nöron popülasyonunun aktivitesinin toplamını yansıtmaktadır.

Beyinde herhangi bir zamanda elektriksel potansiyel kaynaklarının yerini veya sayısını bilmek mümkün olmadığı için, OİP voltajlarını lokalize potansiyellerle ilişkilendirmek imkansızdır. OİP dalga formundaki pozitif veya negatif yönlü sapmalar, bazı durumlarda saçlı deride toplanan voltajın artifaktları bile olabilir. OİP voltajlarını yorumlamadaki bu zorluk, bazen ters problem *(inverse problem)* olarak da adlandırılmaktadır. Bu sınırlılıklara rağmen, birçok OİP bileşeni iyi tanımlanmış ve dikkatli deneysel tasarımlar yoluyla bir dizi bilişsel süreçle ilişkilendirilmiştir.

Dijital filtreleme

OİP dalga formları zaman alanında çizilir ve X ekseninde zaman, Y ekseninde genlik gösterilir. Filtreler ise bundan farklı olarak, genellikle frekans alanında tanımlanır ve X ekseninde frekans, Y ekseninde genlik veya güç olarak gösterilir.

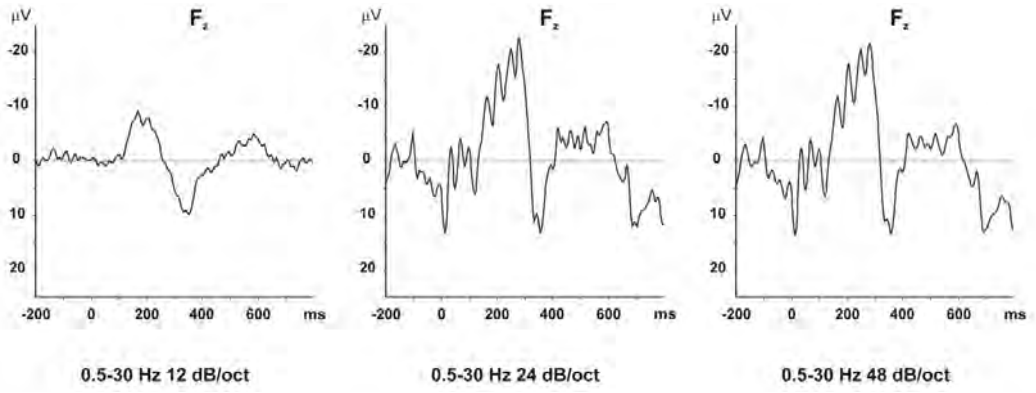
Dijital filtreler, kesikli bir zaman sinyalinin belirli yönlerini güçlendirmek veya zayıflatmak için uygulanan matematiksel işlemlerdir. EEG'nin filtrelenmesinin en yaygın nedenlerinden biri, ilgilenilen sinyallerin belirli bir frekans aralığında olmasıdır. Filtreleme yoluyla yüksek frekanslı EMG veya düşük frekanslı deri potansiyelleri vb. ilgisiz frekanslar zayıflatılıp, sinyal gürültü oranında önemli ölçüde iyileştirme sağlanır.[42]

Dijital filtreler, yükseltici aracılığıyla kayıt sırasında kullanılan analog filtrelere tercih edilir; çünkü ham EEG verisinin bir kopyası saklanabilir ve çeşitli filtreler ve filtre parametreleri kıyaslanarak, ilgilenilen sinyalde en az bozulmaya yol açan filtreler seçilebilir.[43] Ancak, veri işlemleme sırasında kullanılan tüm filtrelerin veride bir miktar bozulmaya yol açacağı göz ardı edilmemelidir.

Filtreler genellikle geçirme bantları *(pass-band)* bakımından tanımlanır ve frekans spektrumunun filtreden geçen bölümü belirtilir.[44] Spektrumun geçirme bandı dışında kalan bölümü ise durdurma bandı olarak adlandırılır. EEG verisiyle en yaygın kullanılan filtreler, sırasıyla seçici olarak yüksek ve düşük frekansları geçiren *high-pass* ve *low-pass* filtrelerdir. Düşük geçiren *(low-pass)* filtreler, yüksek frekansları zayıflatıp düşük frekansları geçirirken; yüksek geçiren *(high-pass)* filtreler, düşük frekansları zayıflatıp yüksek frekansları geçirir. Örneğin, kesim frekansı 40 Hz olan *low-pass* bir filtre, 40 Hz'den düşük frekansları geçirmek ve 40 Hz'den yüksek frekansları zayıflatmak için kullanılır. Diğer filtreler, ilgilenilen frekans aralığının hem altını hem de üstünü zayıflatıp sadece ortadaki frekans aralığını geçiren bant geçiren *(band-pass)* filtreler ve dar bir frekans aralığındaki (örneğin, 50 Hz şebeke gürültüsü) frekansları zayıflatıp diğer tüm frekansları geçiren Notch (veya *band-stop*) filtrelerdir. Bant geçiren filtreler, alçak geçiren ve yüksek geçiren iki filtrenin bir araya getirilmesi ile de oluşturulabilir.

Belirli bir filtrenin bir girdi sinyalinin frekans bileşenleri üzerindeki etkileri, filtrenin frekans cevabı ile tanımlanmaktadır.[44] Frekans cevabı, filtrenin kazanç fonksiyonu veya transfer fonksiyonu olarak da adlandırılır. Örneğin, bir filtrenin kazanç fonksiyonu, frekansın bir fonksiyonu olarak, çıktı sinyalinin girdi sinyaline oranıyla verilir. İdeal olarak, kazanç fonksiyonu filtrenin geçirdiği bandın üzerinde bire eşittir (hiç zayıflatma olmadığını belirtir) ve geçirme bandı dışındaki diğer frekanslar için sıfırdır (tümüyle bastırmayı belirtir). Pratikte ideal filtreleri elde etmek imkansız olup, genellikle geçirme bandı ve durdurma bandı arasında, geçiş bandı *(transition-band)* olarak adlandırılan ve kazanç fonksiyonunun ara değerler aldığı bir dizi frekans vardır. Kesim frekansı, bu geçiş bandında kazancın (girdi/çıktı oranı) 0.5'e eşit olduğu noktada bulunur. Bu nedenle, bir filtre için kesim frekansı, genliğin yarıya düştüğü noktalar *(half-amplitude cutoff)* olarak tanımlanır. Pratikte, bir filtrenin kazancı, oran belirtmek için kullanılan logaritmik bir ölçek olan desibeller (dB) ile ifade edilir.

Bir filtrenin frekans cevabının geçiş bandı üzerindeki eğimi *(slope)* filtrenin *roll-off*'u olarak adlandırılır ve logaritmik bir ölçek olan dB/octave birimiyle belirtilir.[44] Eğim, filtrenin frekans alanındaki kesinliğinin bir ölçümüdür. 24 dB/octave gibi daha dik bir eğimi olan filtreler, 12 dB/octave eğimi olan filtrelere kıyasla daha dar bir geçiş bandına sahiptir. Bu da, kesim frekansının hemen etrafındaki frekansların daha kesin bir biçimde geçtiği veya zayıflatıldığı anlamına gelir. Frekans alanında en yüksek kesinliği sağlayan filtrenin seçilmesi, zaman alanında kesinliğin kaybolması anlamına gelir. Şekil 5'te görüleceği üzere, yüksek eğimli filtreler, bir sinyalin zaman alanındaki temsilini önemli ölçüde bozabilir. Bu nedenle, eğer filtre kullanımındaki amaç belirli frekans bileşenlerinin ayrıştırılması ise yüksek eğimli filtrelerin seçilmesi; amaç, zaman alanında sinyal gürültü oranının iyileştirilmesi ise zamansal kaymaları en aza indirgeyecek, düşük eğimli filtrelerin tercih edilmesi önerilmektedir.[45]



Şekil 5: Farklı filtre eğimlerinin OİP dalga formu üzerinde yaptığı etki. Şekilde, sağlıklı bir katılımcının seyrek uyaran paradigmasında hedef uyarana yönelik açığa çıkan OİP dalga formu görülmektedir. Katılımcının EEG verisi, 0.5-30 Hz aralığında 12 dB/oct, 24 dB/oct ve 48 dB/oct filtre eğimleri kullanılarak filtrelenmiştir. Filtrelenen veri, hedef uyaranların sunumundan -200 ms öncesi ve +800 ms sonrasını içerecek şekilde segmente edilmiştir. Üç koşulda da aynı epoklar bırakılacak şekilde, gürültülü epoklar çıkarılmış ve kalan epoklar averajlanmıştır.

Dijital filtreleme sırasında öncelikle ham EEG verisinin bir bölümü veya bir OİP dalga formu, zaman alanından frekans alanındaki temsiline dönüştürülür. Bunu yapmanın en kolay yolu ayrık Fourier dönüşümüdür. Fourier dönüşümünden *Olaya İlişkin Güç Spektrum Analizi* başlığında daha detaylı bahsedilmektedir. Sonrasında, seçilen filtre için frekans cevabının kazanç fonksiyonu hesaplanır. Daha sonra, filtrelenmemiş frekans alanındaki temsil ile kazanç fonksiyonu çarpılarak filtrelenmiş bir spektrum elde edilir. Son olarak, filtrelenmiş spektrum ters ayrık Fourier dönüşümü ile zaman alanındaki temsiline geri dönüştürülür.

Dijital filtreleme, EEG ve OİP'leri frekans bileşenlerine ayırmak için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Beynin ritmik aktivitesi aynı anda birçok frekansı içerir ve bu frekanslar sinyal işlemleme yöntemleriyle ayrıştırılabilir. Literatürde zaman alanındaki OİP analizleri yaygın olsa da, aslında insan EEG'sinin Berger[46] tarafından yapılan ilk analizi frekans alanındadır. Berger, kişinin zihinsel durumuyla ilişkili olarak yaklaşık 10 Hz'de gerçekleşen dinamik osilatuar bir aktivite gözlemlemişti. Yıllar içerisinde, Berger'in alfa ritmi ve bilişsel işlemlemeyle ilişkili olduğu gözlemlenen diğer frekans bantlarının adlandırılması, delta (0.5-3.5 Hz), teta (4-7 Hz), beta (15-30 Hz) ve gama (28-48 Hz) osilasyonlarını içerecek şekilde genişlemiştir. Bir uyarana yanıt olarak gözlemlendiğinde, olaya ilişkin osilasyonların geniş nöron topluluklarındaki ağların koordine aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir.[6] Farklı kognitif süreçler ve nöral işlevlerin farklı frekans aralıklarını kullandığı düşünülmektedir. Literatürde, kognitif süreçlerle ilişkili olduğu düşünülen frekans bantları 2-150 Hz aralığındadır. Ritmik aktivitedeki değişikliklerin algısal, kognitif, motor, linguistik, emosyonel ve diğer işlevsel süreçleri içeren görev talepleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Olaya ilişkin osilasyonları anlamak için, öncelikle zaman alanındaki EEG sinyallerinin frekans alanındaki temsillerini gözden geçirmek gerekir. EEG/OİP dalga formları bir dizi osilatuar alt bileşenden meydana gelmektedir. Bu osilasyonların ayrıştırılmasıyla birlikte, deneysel bir görevin gerçekleştirilmesine hizmet eden lokal nöral toplulukların aktivitesinin soyutlanabileceği düşünülmektedir. Dijital filtreleme, ilgilenilen tekil frekansların seçici olarak incelenebilmesine olanak verir. Bant geçiren filtreler sadece belirli frekansların geçmesine izin verdiği için, bir OİP dalga formuna uygulanan delta (0.5-3.5 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (15-30 Hz) veya gama (28-48 Hz) frekans aralıklarında bir bant geçiren filtre sonrasında olaya ilişkin sinyalde sadece bu osilasyonlar görülmektedir. Olaya ilişkin osilasyonların her biri frekans, güç (veya genlik) ve faz bakımından tanımlanmaktadır. Frekans, osilasyonun hızıdır, Hertz (Hz) birimiyle gösterilir ve saniyedeki döngü sayısını ifade eder. 3 Hz, saniyede üç döngü, 40 Hz saniyede 40 döngü anlamına gelir. Güç, bir frekans bandındaki enerji miktarıdır ve genlik (μV) veya güç (μV^2) olarak ölçülebilir. Bir osilasyonun fazı ise, bir sinüzoidal dalganın herhangi bir zaman noktasındaki pozisyonu ifade eder ve radyanlar veya dereceler (örneğin, faz açısı) olarak

ölçülebilir. Faz terimi, ilk fazı veya anlık fazı -bir osilasyonun zamanla değişen fazı- tanımlamak için kullanılmaktadır. Güç ve faz birbirinden bağımsızdır; diğer bir deyişle, güç aracılığıyla ölçülen nöral dinamikler, faz yoluyla ölçülenlerden farklıdır. Adaptif filtreler aracılığıyla elde edilen olaya ilişkin osilasyonlar, genellikle belirli bir zaman penceresindeki genlikleri bakımından değerlendirilir. Tepeden tepeye maksimum genlik ölçümü yaygın kullanılan bir yöntemdir.

Galambos[47] tarafından EEG'de üç tür osilatuar aktivite tanımlanmıştır. Bu aktiviteler, dış bir uyarana ne ölçüde zaman ve/veya faz kilitli oldukları bakımından farklılaşmaktadır. Spontan osilasyonlar, herhangi bir deneysel uyarandan tamamen bağımsız olarak gerçekleşir. Uyku evrelerinin tanımlanması, spontan osilasyonların kullanımına bir örnektir. İndüklenmiş osilasyonlar, bir uyaran verilmesiyle açığa çıkar ve bu bakımdan deneysel koşullarla ilişkilidir; ancak, osilatuar aktivite uyaranın başlangıcına faz kilitli olmak zorunda değildir. Bir osilasyonun denemeler boyunca fazında gözlenen değişkenlik nedeniyle, denemelerin zaman alanında ortalaması alındığında indüklenmiş osilasyonlar tamamen gizlenebilir. Son olarak, uyarılmış osilasyonlar, bir uyaranın verilmesiyle açığa çıkar ve uyaran başlangıcına faz kilitlidir; diğer bir deyişle, osilasyonun belirli bir zaman noktasındaki fazı her denemede aynıdır. Bu faz tutarlılığı nedeniyle, uyarılmış osilasyonlar, denemelerin ortalaması alındığında gizlenmeyecektir. Özetle, uyarılmış ve indüklenmiş osilasyonların ikisi de uyaran başlangıcıyla ilişkilidir, yani uyarandan sonra ortaya çıkarlar. Ancak, denemeler boyunca osilasyonun fazındaki küçük bir değişkenlik bile, zaman alanında alınan bir ortalamada sinyalin geçersiz kılınmasına yol açabilir.

Olaya ilişkin güç spektrum analizi

OİP verisi, her bir zaman noktasındaki voltaj değeri olarak temsil edilmektedir. Ancak, Fourier dönüşümü aracılığıyla EEG ve OİP'nin, çeşitli frekanslarda salınan bir dizi voltajın toplamı olarak da temsil edilmesi mümkündür.

Frekans alanında temsil, adını Fransız matematikçi Joseph Fourier'den (1768-1830) alan Fourier teorisine dayanmaktadır. Joseph Fourier, herhangi bir dalga formunun çeşitli frekans, genlik ve fazlardaki bir dizi sinüs dalgasının toplamıyla yeniden oluşturulabileceğini kanıtlamıştır. Sinüs dalgalarının gücünü temsil etmek için genellikle genlik yerine güç kullanılır. Fourier dönüşümü, belirli bir dalga formunu yeniden oluşturmak için bir araya gelmesi gereken sinüs dalgalarının frekanslarını, genliklerini ve fazlarını belirlemek için kullanılan matematiksel bir yöntemdir. Bu yöntemle, veri zaman alanından frekans alanına dönüştürülür. EEG verisi ayrık zaman aralıklarında örneklendiği için, Ayrık Fourier Dönüşümü kullanılır ve çıktıda frekans bileşenleri ayrık değerlere dönüştürülür.

OİP'ler tüm frekanslardaki uyarılmış osilasyonların toplamından oluşmaktadır. Fourier dönüşümü, OİP'lerin spektral analizinin yapılabilmesine olanak vermiştir.[48] OİP dalga formuna Fourier dönüşümü uygulanarak OİP'nin uyarılmış osilasyonlara ayrıştırılması, uyarılmış bant gücü olarak da adlandırılan spektral dekompozisyon için kullanılabilir. Ancak, OİP dalga formunun spektral dekompozisyonu, sadece ilgilenilen sinyal uyarana faz kilitli olduğunda kullanışlıdır.

EEG/OİP sinyalinin Fourier dönüşümü ile frekans bileşenlerine ayrıştırılması, osilatuar aktivitenin sadece genlik ve fazı hakkında bilgi verir; ancak, bu osilasyonların ne zaman gerçekleştiği hakkında bilgi içermez. Diğer bir deyişle, zamana ilişkin tüm bilgiler kaybolmaktadır. Bu durum, Fourier dönüşümü temelde zaman alanındaki dalga formlarını bir dizi sinüzoidal bileşen olarak yeniden temsil ettiği için gerçekleşmektedir. Sinüzoidlerin önemli bir özelliği, mükemmel bir biçimde tekrarlı olmalarıdır, yani genlikleri zaman içinde sabittir. Dolayısıyla, frekans bileşenlerinin genliklerinde zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler Fourier dönüşümü ile incelenemez. Bu durum, zaman-frekans ödünleşimi olarak ifade edilir; çünkü frekans alanındaki çözünürlük, zaman alanındaki çözünürlük pahasına elde edilmektedir. Zaman-frekans ödünleşimi, ritmik sinyal analizinin genel bir özelliği olup, EEG'ye özgü değildir.

Bu nedenle, Fourier analizini OİP dalga formlarına uygularken dikkat edilmesi gereken bir nokta; sinüs dalgalarının OİP dalga formlarının aksine zamanda sürekliliğinin sonsuz olduğudur. Örneğin uyaran öncesi -200 ms ve uyaran sonrası +800 ms aralığında dilimlenmiş 1000 ms'lik EEG dilimleri-

nin averajından oluşan bir OİP dalga formu bir dizi sonsuz süreli sinüs dalgası bir araya getirilerek yeniden oluşturulduğunda, OİP dalga formu zamanda hem ileriye hem de geriye doğru sürekli tekrar edecektir. Bu sebeple, Fourier dönüşümünü uyaranın başlangıç noktasından, ilgilenilen zaman diliminin sonuna kadar (örneğin, 0-800 ms zaman aralığında) dilimlenmiş epokların averajına uygulamak ve uyaran öncesi zamanı analize dahil etmemek daha doğru olacaktır. FFT örneği için lütfen **Şekil 1**'e bakınız.

Özetle, Fourier dönüşümü sinyallerin genlik, frekans ve faz özelliklerinin zamanla değişmediğini varsaymaktadır. Bu nedenle, spontan EEG gibi frekans değerinin tüm zamanlarda aynı olduğu varsayılan sinyaller için kullanılması tavsiye edilmektedir.

Spektral dekompozisyona bir diğer yaklaşım, her tekil denemenin frekans alanındaki temsilini veya güç spektral yoğunluğunu *(power spectral density, PSD)* hesaplamak ve sonra denemeler boyunca PSD'lerin bir ortalamasını hesaplamaktır.[45] PSD'nin ortalaması, uyarılmış ve indüklenmiş osilasyonların bir birleşimini içerdiği için, elde edilen sonuç olaya ilişkin bant gücü olarak adlandırılmaktadır. Olaya ilişkin bant gücü, uyaran öncesi taban seviyeye yönelik ölçülebilir; ancak OİP'den farklı olarak, genellikle bir oran (% değişiklik) olarak ifade edilmektedir. Sinyal gücünde taban seviyeye kıyasla artış olması, olaya ilişkin senkronizasyon *(event-related synchronization, ERS)* olarak adlandırılır ve genellikle senkronize bir biçimde ateşleme yapan bir nöron topluluğunun büyüklüğündeki artışı veya bir nöron topluluğunun ateşlemelerinde senkronizasyon artışını yansıttığı yönünde yorumlanır. Benzer şekilde, olaya ilişkin desenkronizasyon *(event-related desynchronization, ERD)*, bir nöron topluluğunun bir taban seviye periyoduna kıyasla büyüklüğündeki veya senkronizasyonundaki azalmayı belirtmektedir.[45]

Zaman-Frekans düzleminde analiz

Daha önce, FFT aracılığıyla, zaman alanındaki EEG sinyallerinin frekans alanına dönüştürülmesinden bahsetmiştik. Ortaya çıkan spektrum, EEG'nin hangi frekansları içerdiğini gösterir; ancak frekans bileşenlerinin zaman içerisindeki değişimleri hakkında bilgi vermez ve frekans dönüşümünün toplam süresine kıyasla kısa sürede belirip sönümlenen bazı frekans bileşenleri spektrumda görülemez.[49] Zaman-frekans düzlemindeki analizlerle osilasyonların genlik ve frekansıyla birlikte zaman içerisindeki değişimlerini de değerlendirmek mümkündür.

Günümüzde zaman ve frekans alanlarındaki çözünürlük arasında uzlaşma sağlayan yöntemler mevcuttur. Zaman-frekans analizi için sıklıkla ayrık Fourier dönüşümünün bir uzantısı olan kısa zamanlı Fourier dönüşümü (KZFD) ve dalgacık dönüşümü *(wavelet transform,* DD*)* yöntemleri kullanılmaktadır.

KZFD yönteminde, Fourier dönüşümü ilgilenilen geniş bir zaman periyodundaki bir dizi ardışık zaman penceresine uygulanır. Sinyalin pencerelendirilmesi sonucunda, frekans bileşenlerinin genlik ve faz tahminleri, pencerenin genişliği tarafından tanımlanan zamansal bir kesinlikle belirlenebilir. KZFD için uygun bir pencere boyutunun seçilmesi, Fourier dönüşümünün frekans çözünürlüğünün girdi sinyalinin uzunluğuyla ters orantılı olması nedeniyle karmaşıktır. Kısa pencereler, zayıf frekans çözünürlüğüne karşılık yüksek zamansal çözünürlük sağlarken; uzun pencereler, zayıf zamansal çözünürlüğe karşılık yüksek frekans çözünürlüğü sağlamaktadır.[45] KZFD'nin bir diğer sınırlılığı, seçilen pencere büyüklüğünün tüm frekanslar için kullanılmasıdır. Diğer bir deyişle, hem zaman hem de frekans çözünürlüğü zaman-frekans spektrumu boyunca sabittir ve bu nedenle, ani frekans değişimlerini yakalayamaz. EEG sinyalleri hem uzun pencerelere uzanan düşük frekanslı osilasyonları hem de kısa pencerelerdeki yüksek frekanslı osilasyonları içerdiği için, zaman frekans analizleri için sıklıkla KZFD'nin bu sınırlılıklarını ele alan DD yöntemi tercih edilmektedir.[50]

DD, durağan sinyallerin analizinden çok, ayrık zamanlı sinyalleri incelemede kullanılmaktadır. Fourier dönüşümü, orijinal sinyali, frekansta lokalize fakat girdi sinyalinin süresi boyunca sabit bir dizi sinüzoidal dalga bakımından tanımlarken, DD orijinal sinyali hem frekans hem de zamanda lokalize bir dizi ölçeklendirilmiş *(scaled)* ve çevrilmiş *(shifted)* dalgacığa benzerliği bakımından tanımlamaktadır. Dalgacıklar zamanda uzatılarak veya kısaltılarak ölçeklendirilebilir ve temel şekillerini değiştir-

meden herhangi bir ölçekte farklı zaman konumlarına hareket ettirilebilirler. Ölçeklendirme ve çevirme dalgacık gösteriminin iki temel parametresidir. Herhangi bir DD ile kullanılan ölçeklendirilmiş ve çevrilmiş dalgacıkların tümü, tekil bir 'anne' dalgacıktan elde edilir. Seçilebilecek sonsuz sayıda anne dalgacık vardır. EEG bağlamında en sık kullanılan anne dalgacık Morlet dalgacıktır.

Dalgacığın ölçeği, dalgacığın ne ölçüde genişletildiğini veya sıkıştırıldığını ifade eder. Düşük bir ölçekte, dalgacıklar oldukça sıkıştırılmıştır ve bu nedenle kısa zaman süresine ve yüksek frekanslara sahiptir. Zaman-frekans ödünleşimi nedeniyle, DD'nin düşük ölçeklerde (yüksek frekanslar) zamansal çözünürlüğü daha iyi fakat frekans çözünürlüğü daha zayıf; yüksek ölçeklerde ise frekans çözünürlüğü daha iyi fakat zamansal çözünürlüğü daha zayıftır.[45]

DD analizinden elde edilen değerlere dalgacık katsayıları denir. Dalgacık katsayıları, ölçeklendirilmiş/çevrilmiş dalgacıklar ve orijinal veri arasındaki benzerliği temsil etmektedir. Dalgacık karmaşık değerli olduğunda, yani hem genlik hem de faz bilgisi içerdiğinde, dalgacık katsayıları da karmaşık değerlidir; yani hem zamanla değişen genlik, hem de her frekanstaki osilatuar aktivitenin fazı hakkında bilgi verir. Dalgacık katsayıları, zaman ve frekans eksenleri için bir Kartezyen koordinat sistemiyle iki boyutlu bir spektrogram kullanılarak gösterilir ve her zaman-frekans noktasına karşılık gelen büyüklük yoğunluk veya renkle temsil edilir. Dalgacık analizi, Sürekli DD ve Ayrık DD olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Sürekli DD'de mümkün olan her ölçek için dalgacık katsayıları hesaplanır. Ayrık DD'de ise istenmeyen veriler analizden ayıklanabilir. Bu nedenle, ayrık DD, sürekli DD'ye oranla daha hızlıdır.

DD analizinde bir dalgacık, bir Gaussian'ın karmaşık değerli bir osilasyonla çarpımıyla hesaplanır. Kullanılan Gaussian'a bağlı olarak, dalgacığın zaman ve frekans çözünürlüğü farklı olacaktır. Dalgacıkların zamansal çözünürlüğü zamandaki standart sapma tarafından belirlenir. Bu nedenle, az döngülü kısa bir dalgacığın zamansal çözünürlüğü daha fazla döngülü daha geniş bir dalgacığa göre daha yüksek olacaktır.[49] DD ile uzun süreli düşük frekanslı bileşenler geniş zaman pencerelerinde, kısa süreli yüksek frekanslı bileşenler ise dar zaman pencerelerinde analiz edilerek optimizasyon sağlanır.[51]

Literatüre zaman frekans analizleri hakim olsa da, olaya ilişkin osilasyonların zaman içerisindeki faz değişiklikleri, intrakortikal bağlantıların *(coupling)* ölçülmesiyle beyindeki lokal ve uzak mesafe iletişimin doğası hakkında bilgi verebilir.[52] Faz, aynı zamanda olaya ilişkin osilasyonların bir uyaran tarafından ne ölçüde uyarıldığı ya da indüklendiği hakkında çıkarım yapmak için de kullanılabilir.

Zaman-frekans dönüşümleri, uyarılmış ve indüklenmiş osilasyonların ayrımında kullanılabilir. OİP sadece faz kilitli aktiviteyi içerdiğinden, OİP'nin dalgacık dönüşümüyle analizi de sadece faz kilitli, uyarılmış aktiviteyi gösterecektir. Uyarana faz kilitli olmayan ve bu nedenle denemelerin ortalaması alındığında silinen indüklenmiş aktiviteyi hesaplamak için, öncelikle toplam aktivite (uyarılmış + indüklenmiş osilasyonlar) hesaplanmaktadır. Toplam aktivite için, her tekil denemenin dalgacık dönüşümlerinin mutlak değerlerinin hesaplanıp, sonrasında ortalamaları alınmaktadır. İndüklenmiş osilasyonlar, toplam aktiviteden uyarılmış aktivitenin çıkarılmasıyla elde edilir. EEG/OİP verilerinin analizinde dalgacık dönüşümünün nasıl kullanıldığını anlatan daha detaylı derlemeler için lütfen Herrmann ve ark.[49]; Herrmann[51]; Samar ve ark.[53] bakınız.

Zaman-Frekans düzleminde güç spektrumu ve faz kilitlenmesi analizi

Osilatuar aktiviteyi zamanda ve frekansta eşzamanlı ve eksiksiz bir biçimde lokalize etmek zor olabilir. Genellikle, analiz parametreleri yalnızca bir alanda (zaman veya frekans) daha iyi kesinlik uğruna diğer alanda daha zayıf kesinliği seçilmesine izin vermektedir. Örneğin, geçici aktivitelerin tanımlanmasına izin veren analiz parametreleri seçildiğinde, bu aktivitenin 25 Hz'de mi yoksa 25.5 Hz'de mi gerçekleştiğini belirlemek zor olacaktır. Aksine, aktivitenin kesin frekansının tanımlanmasına olanak veren analiz parametreleri seçildiğinde, 5.364 Hz'deki aktivitenin 180 ms veya 210 ms'de başlayan koşullar arasında farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemek zor olacaktır. Bu durum, EEG veri analizine has bir sorun değil, zamanla değişen salınımlı sinyalleri belirlemedeki genel bir problemdir.

Daha önce de bahsedildiği gibi, EEG'de arkaplan aktivitesi ile göreve ilişkin aktivite arasında bir ayrım vardır. Arkaplan aktivitesi, veride mevcut olan, ancak görev olaylarıyla düzenlenmemiş aktiviteyi ifade etmektedir. Faz kilitli olan ve olmayan aktiviteler, zaman ve/veya frekans özellikleri görev olaylarının bir işlevi olarak değiştiği için göreve ilişkin aktivite olarak anılmaktadır. Arkaplan aktivitesi ise görevin bir işlevi olarak değişmez.[54] Arkaplan aktivitesi istirahat EEG'si çalışmalarında kullanılır, ancak kognitif elektrofizyoloji araştırmaları için pek kullanışlı bilgiler sağlamaz. Hatta eğer arkaplan aktivitesi, yüksek genlikliyse veya göreve ilişkin aktiviteyle aynı frekans bandındaysa dikkat dağıtıcı olabilmektedir.[55] Bu aktiviteyi kognitif süreçler bakımından yorumlamak zor olduğu için genellikle taban seviye düzeltmesi önerilmektedir. Taban seviye düzeltmesi, veriden görevle ilişkili olmayan aktivite örüntülerini çıkartmak veya zayıflatmak için kullanılır.

Göreve ilişkin aktivite ise faz kilitli olup olmaması bakımından ikiye ayrılmaktadır. Osilatuar aktivitede deneysel olaya bağlı herhangi bir değişiklik, olaya zaman kilitlidir, ancak faz kilitli olmak zorunda değildir. Bunun nedeni, osilasyonların herhangi bir deneysel görev olmadan da var olan ve süregiden bir fenomen olmasıdır. Dolayısıyla, olay sırasında osilasyonun fazı değişkendir. Aktivite, faz her denemede aynı veya oldukça benzer olduğunda faz kilitlidir. OİP'ler aracılığıyla temsil edilen geçici, zaman ve faz kilitli aktivite, uyarılmış aktivite olarak anılır; çünkü bu aktivite başlangıçta yoktur ve sadece deneysel olay tarafından uyarılmıştır. Faz kilitli (uyarılmış) aktivite, 0 zamanındaki olayla faz hizalıdır ve bu nedenle, hem zaman alanında alınan ortalamalarda (OİP) hem de zaman-frekans alanındaki ortalamalarda gözlenebilir.[55] Faz kilitli olmayan (indüklenmiş) aktivite zaman kilitlidir; ancak, 0 zamanındaki olaya faz kilitli değildir. Faz kilitli olmayan aktivite, zaman-frekans alanındaki ortalamada gözlenebilir, ancak zaman alanındaki ortalamada görülmez ve bu nedenle OİP dalga formunda temsili yoktur. Faz kilitli olan ve olmayan aktiviteler arasındaki fizyolojik dinamikler tam olarak net olmamakla birlikte[56], genellikle faz kilitli olmayan aktivite osilasyonların varlığına yönelik daha güçlü bir kanıt olarak değerlendirilmektedir.[55,57-59]

Faz kilitli olan ve olmayan yanıtlar arasındaki ayrım, sinyal analizi açısından önem taşımaktadır. Faz kilitli EEG yanıtları için denemelerin ortalamasının alınması yeterliyken, faz kilitli olmayan yanıtlar için farklı analiz araçlarının kullanılması gerekmektedir.

Zaman-frekans analizleri, EEGLab[60] gibi MATLAB üzerinden çalışan ücretsiz yazılımlar veya BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH) vb. ticari yazılımlar aracılığıyla yapılabilir. Zaman-frekans seçenekleri, *event-related spectral perturbation (ERSP)*'ı ve denemeler arası koheransı (*inter-trial coherence, ITC)* içermektedir. ERSP zamanın bir fonksiyonu olarak, EEG frekans spektrumunun genliğindeki olaya ilişkin değişikliklerin bir ölçümüdür.

ERSP, (1) uyaran öncesi aralıktaki ortalama taban seviye zaman-frekans spektrumunun hesaplanması, (2) uyaran sonrası aralıktaki ortalama zaman-frekans spektrumunun hesaplanması, (3) ortalama zaman-frekans spektrumunun ortalama taban seviye spektrumuna bölünerek normalize edilmesi basamaklarıyla hesaplandığında frekans spektrumundaki uyarılmış genlik dinamikleri ölçülebilir. Frekans spektrumundaki hem indüklenmiş hem de uyarılmış genlik dinamiklerinin ölçümü için, ERSP, (1) uyaran öncesi aralıktaki taban seviye zaman-frekans spektrumunun hesaplanması, (2) uyaran sonrası aralıktaki deneme zaman-frekans spektrumunun hesaplanması, (3) deneme zaman-frekans spektrumunun ortalama taban seviye spektrumuna bölünerek normalize edilmesi, (4) normalize deneme spektrumunun çoklu denemeler için ortalamasının hesaplanması, basamaklarıyla hesaplanır. Diğer bir deyişle, tekil denemeler için frekans spektrumu ortalamadan önce hesaplanır.

ERSP, olaya ilişkin osilasyonların genlik dinamiklerini fazlarından bağımsız ölçerken; ITC, faz dinamiklerinin genlikten bağımsız bir ölçümüdür. ITC, denemeler boyunca her frekans ve zaman noktasındaki anlık fazın tutarlılığının bir ölçümüdür. ITC, sıfır ve bir arasında değişkenlik gösterir; sıfır değeri fazın denemeler boyunca rastgele olduğunu, bir değeri ise fazın denemeler boyunca tutarlı olduğunu belirtir.

Bir sinüzoidin anlık fazı, osilasyonun güncel pozisyonunu tanımlamaktadır. Aynı genliğe sahip fakat değişken fazlı sinüzoidal dalga formlarının zaman alanında ortalaması alındığında, bu dalga formları birbirlerini geçersiz kılma eğilimindedir. Bu nedenle, uyarılmış osilatuar dinamikler, ERSP'de lokalize genlik değişiklikleri ve buna karşılık gelen zaman ve frekanslarda yüksek ITC (faz kilitlenmesi) olarak temsil edilecektir. Aksine, indüklenmiş osilasyonlar, ERSP ölçümlerinde benzer genlik dinamiklerine sahip olabilir, ancak karşılık gelen zaman ve frekanslarda daha düşük ITC değerleriyle ilişkili olacaktır. Bu nedenle, ERSP ve ITC analizlerinin bir arada incelenmesi, ERSP'lerin hangi ölçüde uyarılmış veya indüklenmiş osilatuar aktiviteye dayalı olduğunu hakkında bilgi verebilir.

Olaya ilişkin koherans analizi

Uzak nöral topluluklardaki aktivite farklı elektrotlar tarafından kayıtlanmaktadır. Bu nedenle, uzamsal toplanma ve lokal senkronizasyon güç artışı ile değerlendirilememektedir. Farklı alanlardan kaydedilmiş alan potansiyelleri arasındaki faz ilişkisi, senkronizasyon hakkında önemli bilgiler vermektedir. Senkronizasyondaki bir artış, iki osilatuar alan potansiyelinin faz farkının tutarlılığında artışa yol açar, buna da koherans denir. Koherans, olaya ilişkin koherans analizi[61,62] veya faz kilidi istatistikleri[52] gibi yöntemlerle analiz edilebilmektedir. Belirli bir frekans bandının gücü, yerel nöral topluluklardaki senkronizasyon değişikliklerini değerlendirmek için kullanılabilirken, belirli bir frekans bandında elektrot yerleşimleri arasındaki koherans, iki veya daha fazla yerel topluluk arasındaki senkronizasyon değişiklikleri hakkında bilgi verir.

Ayrı elektrik döngüleri arasında veya farklı saçlı deri yerleşimleri arasında ölçülen koherans değerleri, ortak etkiler veya uzun mesafe senkronizasyonun ölçümünü vermektedir, ancak; bu etkilerin karmaşık ve doğrusal olmayan dinamik sistemlerdeki büyüklükleri farklı frekanslarda veya farklı uzamsal ölçeklerde farklılık gösterebilmektedir.[62] Hem deneysel veri hem de teorik EEG çalışmaları, neokorteksin bazı frekans aralıklarında (yaklaşık 10 Hz) global dinamikler gösterebildiğini, eş zamanlı olarak diğer frekanslarda (yaklaşık 40 Hz) ise daha lokal davranışlar sergilediğini belirtmektedir.[61-67]

Genlik ve koherans genellikle dalga formlarının bağımsız ölçümleridir, ancak neokortikal dinamikler ve hacim iletimi nedeniyle aralarında bazı ilişkiler mevcuttur. Örneğin, artmış EEG genliği genellikle artmış lokal senkronizasyonla ilişkilidir; fakat bu durum, genlik üzerinde pek etkisi olmayan, uzak mesafe koherans değişikliklerinden bağımsız gerçekleşir.[62]

Koherans analizi, farklı saçlı deri bölgeleri ve bu bölgelerin altındaki kortikal yapılar arasındaki istatistiksel ilişkilerin incelenmesi amacıyla, EEG verisine uzun yıllardır uygulanan bir yöntemdir.[61] Matematiksel olarak koherans, çapraz-korelasyon katsayısının frekans alanındaki karşılığıdır ve belirli bir frekansta, iki sinyal arasındaki faz tutarlılığı veya senkronizasyonun kantitatif bir ölçümünü sağlar. Büyüklüğü 0 ve 1 arasındadır. Koherans analizi için genellikle birkaç dakikalık EEG kaydı kullanılır. EEG verisi bir dizi üst üste binen veya binmeyen dilime ayrıldıktan sonra, koherans değeri bu dilimler üzerinden bir ortalama olarak hesaplanır. Saçlı deri alanları arasındaki yüksek koherans, altta yatan kortikal yapılar arasındaki anatomik bağlantılara, işlevsel birlikteliğe *(coupling)*, bilgi alışverişine ve işlevsel ve/veya zamansal koordinasyona kanıt olarak yorumlanmaktadır.[61]

Bu araştırmaların amacı, motor, duyusal veya bilişsel aktiviteler sırasında farklı beyin alanları arasındaki işlevsel birlikteliğin incelenmesidir. Ancak, bazı çalışmalar, farklı beyin alanları arasındaki birlikteliğin oldukça dinamik olabileceğini ve birkaç dakikalık kayıtların ortalamasının alınmasına dayanan yöntemlerin, koheransta belirli motor, duyusal veya bilişsel aktiviteye ilişkin kısa süreli değişimleri ölçemeyeceğini belirtmektedir.[61] Böyle bir ölçüm için, bir dizi motor, duyusal veya bilişsel aktivitenin (olay veya görev) kontrollü koşullar altında tekrarlandığı, olaya ilişkin (veya göreve ilişkin) bir paradigma kullanılmalıdır.[61] Koherans değerleri, olayın her tekrarı için kaydedilen denemeler topluluğundan hesaplanabilir ve yapılan hesaplamalar, koheransta belirli bilişsel süreçlere bağlı olarak ortaya çıkan kısa süreli değişiklikler hakkında bilgi verebilir.

İki elektrot yerleşimi arasındaki koherans, averaja dahil edilen epok sayısıyla birlikte azalır. Bu nedenle, güvenilir bir koherans ölçümü için, analize mümkün olduğunca çok denemenin (>20) dahil edil-

mesi gerekir. Koherans, elektrot yerleşimleri arasındaki mesafe artıkça da azalır. Dolayısıyla, frontal ve santral yerleşimli elektrotlar arasındaki olaya ilişkin koherans değerleri, frontal ve parietal yerleşimli elektrotlar arasındaki koheranstan daha büyük olacaktır.

EEG çalışmalarının temel amacı, nöral dinamiklerin çeşitli ölçümlerini davranış, biliş veya nöropatoloji tarafından belirlenen işlevsel beyin durumlarıyla ilişkilendirmektir. Bu dinamiklerin en önemli yöntemlerinden biri, her frekans bandında, herhangi bir sinyal çifti arasındaki görece genlik ve fazın tutarlılığını tahmin eden bir korelasyon katsayısı (karesi alınmış) olan koheranstır.[68] Herhangi bir çift EEG sinyali, bazı frekans bantlarında uyumlu (koherent) olup, diğerlerinde uyumlu olmayabilir; detaylı ekstrakranial koherans örüntülerinin frekansa ve beyin durumuna olan bağımlılığı iyi bilinmektedir.[62,69-76] EEG koheransı, her frekans bandında faaliyette bulunan nöral sistemler arasındaki işlevsel etkileşimlerin önemli bir tahminini sağlamaktadır. EEG koheransı, ağ formasyonu ve beyin bölgeleri arasındaki işlevsel entegrasyon hakkında bilgi verebilir.

Genlik ölçümlerinin aksine, koherans, temelde faz tutarlılığına dayanarak, iki sinyal arasındaki senkronizasyonun ölçümüdür. İki sinyal, farklı fazlara sahip olabilir, fakat bu faz farkı sabit kalma eğilimindeyse koherans yüksek olacaktır. Koherans, her frekans bandında, iki sinyalin doğrusal bir zamanla değişmeyen transformasyonla (diğer bir deyişle, sabit bir genlik oranı ve faz kayması (gecikme) ilişkili olup olmadığını ölçer. Pratikte, EEG koheransı kanallar arasındaki faz farklarının tutarlılığına bağlıdır.[64,75]

İki beyin alanı arasındaki yüksek koherans, bu alanlarda üretilen sinyaller arasındaki ilişkinin doğrusal bir transformasyon tarafından iyi tahminlenebileceğinin göstergesidir, ancak, bu durum, altta yatan neokortikal dinamiklerin doğrusal olduğu anlamına gelmek zorunda değildir.

Ekstrakranial EEG koherans ölçümlerinin önemli bir sınırlılığı, kaynaklar ve elektrotları ayıran dokular kanalıyla hacim iletimi tarafından kontaminasyondur. Tüm kortikal kaynaklar ilişkisiz olduğunda bile, aralarında yaklaşık 10-12 cm'den az mesafe olan elektrotlar arasında yüksek koherans ölçülebilmektedir.[62,69,77] Elektrotlar arasındaki mesafe 10-12 cm'den azsa, muhtemelen hacim iletimine bağlı olarak üst üstüne binen kaynak dağılımlarından kayıt yapılmaktadır ve hacime iletimine bağlı olarak koherans artmaktadır.[64,73,75-78] Birbirine yakın iki EEG elektrotu, bazı ortak kaynaklar tarafından üretilen potansiyelleri kaydettikleri için tüm frekans bantlarında birbiriyle uyumlu (koherent) görünecektir.[76]

Koherans analizi için, öncelikle artifaktsız epoklar 0-800 ms aralığında yeniden dilimlenir. Sonra tüm katılımcılar ve tüm elektrot yerleşimi için FFT uygulanır. FFT sonrasında ilgilenilen kanal çiftleri seçilerek *magnitude-squared coherence* yöntemiyle farklı frekans aralıklarındaki duyusal uyarılmış veya olaya ilişkin koherans değerleri elde edilebilir. Her katılımcı için, belirli elektrot çiftleri arasında ilgilenilen frekans aralığındaki en yüksek koherans değerine sahip tepe istatistiksel analize dahil edilir. Ortalama koherans değerlerinin dağılımını normalize etmek için Fisher's Z dönüşümü kullanılır.

Koherans (cross spectrum/autospectrum coherence veya magnitude-squared coherence) fonksiyonunun matematiksel formülü aşağıdaki gibidir.

$$COH^2_{xy}(f) = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(y)}$$

S_{xx} ve S_{yy} x ve y'nin (farklı lokasyonlardaki sinyaller) güç spektral yoğunlukları ve S_{xy} çapraz güç spektral yoğunluk fonksiyonudur. Güç spektral yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki formülle hesaplanır,

$$S_{xx}(f) = 2\int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(\tau)\exp(-i2\pi f\tau)d\tau$$

R_{xx} otokorelasyon fonksiyonudur ve aşağıdaki gibi hesaplanır,

$$R_{xx}(\tau) = \lim_{T\to\infty} \frac{1}{T} \int_0^{\tau} x(\tau)x(t+\tau)dt,$$

(τ = latency time).

Çapraz güç spektral yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki formülle hesaplanır;

$$S_{xy}(f) = C_{xy}(f) - iQ_{xy}(f),$$

$C_{xy}(f)$ kospektral yoğunluk fonksiyonu ve $Q_{xy}(f)$ quadspectral yoğunluk fonksiyonudur.

KAYNAKLAR

1. Davis PA. Effects of Acoustic Stimuli on the Waking Human Brain. Journal of Neurophysiology 1939;2:494-499.
2. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Electrical Reactions of the Human Brain to Auditory Stimulation During Sleep. Journal of Neurophysiology 1939;2:500-514.
3. Başar E. EEG-Brain Dynamics. Relation between EEG and Brain Evoked Potentials. Amsterdam: Elsevier, 1980.
4. Polich J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. Clin Neurophysiol 2007;118(10):2128-2148.
5. Başar E, Tülay E, Güntekin B. Multiple Gamma Oscillations in the Brain: A New Strategy to Differentiate Functional Correlates and P300 Dynamics. Int J Psychophysiol 2015;95:406-420.
6. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, Alpha, Delta, and Theta Oscillations Govern Cognitive Processes. Int J Psychophysiol 2001;39(2-3):241-8.
7. Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M. P300-Response: Possible Psychophysiological Correlates in Delta and Theta Frequency Channels. A Review. Int J Psychophysiol 1992;13(2):161-79.
8. Bernat EM, Malone SM, Williams WJ, Patrick CJ, Iacono WG. Decomposing Delta, Theta, and Alpha Time-Frequency ERP Activity from a Visual Oddball Task Using PCA. Int J Psychophysiol 2007;64(1):62-7.
9. Demiralp T, Ademoglu A, Schürmann M, Başar-Eroglu C, Başar E. Detection of P300 Waves in Single Trials by the Wavelet Transform (WT). Brain Lang 1999;66(1):108-28.
10. Demiralp T, Ademoglu A, Istefanopulos Y, Başar-Eroglu C, Başar E. Wavelet Analysis of Oddball P300. Int J Psychophysiol 2001;39(2-3):221-7.
11. Mathes B, Schmiedt J, Schmiedt-Fehr C, Pantelis C, Basar-Eroglu C. New Rather Than Old? For Working Memory Tasks with Abstract Patterns the P3 and the Single-Trial Delta Response are Larger for Modified than Identical Probe Stimuli. Psychophysiology 2012;49(7):920-32.
12. Prada L, Barceló F, Herrmann CS, Escera C. EEG Delta Oscillations Index Inhibitory Control of Contextual Novelty to Both Irrelevant Distracters and Relevant Task-Switch Cues. Psychophysiology 2014;51(7):658-72.
13. Schürmann M, Başar-Eroglu C, Kolev V, Başar E. A New Metric for Analyzing Single-Trial Event-Related Potentials (ERPS): Application to Human Visual P300 Delta Response. Neurosci Lett 1995;197(3):167-70.
14. Schürmann M, Başar-Eroglu C, Kolev V, Başar E. Delta Responses and Cognitive Processing: Single-Trial Evaluations of Human Visual P300. Int J Psychophysiol 2001;39(2-3):229-39.
15. Ergen M, Marbach S, Brand A, Başar-Eroğlu C, Demiralp T. P3 and Delta Band Responses in Visual Oddball Paradigm in Schizophrenia. Neurosci Lett 2008;440(3):304-8.
16. Ford JM, Roach BJ, Hoffman RS, Mathalon DH. The Dependence of P300 Amplitude on Gamma Synchrony Breaks Down in Schizophrenia. Brain Res 2008;1235:133-42.
17. Yener G, Güntekin B, Başar E. Event-Related Delta Oscillatory Responses of Alzheimer Patients. Eur J Neurol 2008;15(6):540-7.
18. Yener GG, Güntekin B, Örken DN, Tülay E, Forta H, Başar E. Auditory Delta Event-Related Oscillatory Responses are Decreased in Alzheimer's Disease. Behav Neurol 2012;25(1):3-11.
19. Yener GG, Kurt P, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Başar E. Reduced Visual Event-Related δ Oscillatory Responses in Amnestic Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis 2013;37(4):759-67.
20. Güntekin B, Başar E. Review of Evoked and Event-Related Delta Responses in the Human Brain. Int J Psychophysiol 2016;103:43-52.
21. Güntekin B, Başar E. A Review of Brain Oscillations in Perception of Faces and Emotional Pictures. Neuropsychologia 2014;58:33-51.
22. Başar E. The Theory of the Whole-Brain-Work. Int J Psychophysiol 2006;60(2):133-8.
23. Öniz A, Başar E. Prolongation of Alpha Oscillations in Auditory Oddball Paradigm. Int J Psychophysiol 2009;71(3):235-41.
24. Güntekin B, Emek-Savaş DD, Kurt P, Yener GG, Başar E. Beta Oscillatory Responses in Healthy Subjects and Subjects with Mild Cognitive Impairment. Neuroimage Clin 2013;3:39-46.
25. Başar E, Güntekin B. Review of Delta, Theta, Alpha, Beta, and Gamma Response Oscillations in Neuropsychiatric Disorders. Suppl Clin Neurophysiol 2013;62:303-41.
26. Yener GG, Güntekin B, Oniz A, Başar E. Increased Frontal Phase-Locking of Event-Related Theta Oscillations in Alzheimer Patients Treated with Cholinesterase Inhibitors. Int J Psychophysiol 2007;64(1):46-52.
27. Yener GG, Başar E. Biomarkers in Alzheimer's Disease with a Special Emphasis on Event-Related Oscillatory Responses. Suppl Clin Neurophysiol 2013;62:237-273.

28. Babiloni C, Binetti G, Cassarino A, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, et al. Sources of Cortical Rhythms in Adults During Physiological Aging: A Multi-Centric EEG Study. Hum. Brain Mapp 2006;27(2):162-172.
29. Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Vecchio F, Frisoni GB, Lanuzza B, et al. Directionality of EEG Synchronization in Alzheimer's Disease Subjects. Neurobiol. Aging 2009a;30:93-102.
30. Babiloni C, Frisoni GB, Del Percio C, Zanetti O, Bonomini C, Cassetta E, et al. Ibuprofen Treatment Modifies Cortical Sources of EEG Rhythms in Mild Alzheimer's Disease. Clin. Neurophysiol 2009b;120(4):709-718.
31. Babiloni C, Triggiani AI, Lizio R, Cordone S, Tattoli G, Bevilacqua V, et al. Classification of Single Normal and Alzheimer's Disease Individuals from Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms. Front Neurosci 2016;10:47.
32. Dierks T, Ihl R, Frolich L, Maurer K. Dementia of the Alzheimer Type: Effects on the Spontaneous EEG Described by Dipole Sources. Psychiatry Res 1993;50(3):51-162.
33. Huang C, Wahlund LO, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. Discrimination of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment by Equivalent EEG Sources: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. Clin. Neurophysiol 2000;11:1961-1967.
34. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, et al. Quantitative Electroencephalography in Mild Cognitive Impairment: Longitudinal Changes and Possible Prediction of Alzheimer's Disease. Neurobiol. Aging 2000;21:533-540.
35. Jeong J. EEG Dynamics in Patients with Alzheimer's Disease. Clin. Neurophysiol 2004;115(7):1490-1505.
36. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG Alpha Oscillations: The Inhibition-Timing Hypothesis. Brain Res Rev 2007;53(1):63-88.
37. Güntekin B, Saatçi E, Yener G. Decrease of Evoked Delta, Theta and Alpha Coherences in Alzheimer Patients During a Visual Oddball Paradigm. Brain Res 2008;1235:109-16.
38. Başar E, Güntekin B, Tülay E, Yener GG. Evoked and Event Related Coherence of Alzheimer Patients Manifest Differentiation of Sensory-Cognitive Networks. Brain Res 2010;1357:79-90.
39. Başar E, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG. Delay of Cognitive Gamma Responses in Alzheimer's Disease. Neuroimage Clin 2016;11:106-15.
40. Başar E, Femir B, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG. Increased Long Distance Event-Related Gamma Band Connectivity in Alzheimer's Disease. Neuroimage Clin 2017;14:580-590.
41. Galambos R, Sheatz GC. An Electroencephalograph Study of Classical Conditioning. Am J Physiol 1962;203:173-84.
42. Cook EW, Miller, GA. Digital filtering: Background and Tutorial for Psychophysiologists. Psychophysiology 1992;29(3):350-362.
43. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R, et al. Guidelines for Using Human Event-Related Potentials to Study Cognition: Recording Standards and Publication Criteria. Psychophysiology 2000;37(2):127-52.
44. Luck SJ. An Introduction to the Event-Related Potential Technique. Cambridge, MA: The MIT Press; 2014.
45. Dickter CL, Kieffaber PD. EEG Methods for the Psychological Sciences. London, UK: Sage Publications Ltd., 2014.
46. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1929;87(1):527-570.
47. Galambos R. A comparison of certain gamma band (40-Hz) brain rhythms in cat and man. In E. Başar & T. Bullock (Eds), Induced Rhythms in the Brain. Boston, MA: Birkhauser, 1992.
48. Dietsch G. Fourier-Analyse von Elektrencephalogrammen des Menschen. Pflügers Arch 1932;230:106-112.
49. Herrmann CS, Rach S, Vosskuhl J, Strüber D. Time-Frequency Analysis of Event-Related Potentials: A Brief Tutorial. Brain Topogr 2014;27(4):438-50.
50. Handy TC. Event-Related Potentials: A Methods Handbook. Cambridge, MA: MIT Press; 2005.
51. Herrmann CS, Busch NA, Grigutsch M. EEG oscillations and wavelet analysis. In: Handy TC, ed. Event-Related Potentials: A Methods Handbook. Cambridge: MIT Press; 2005. p.229-259.
52. Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring Phase Synchrony in Brain Signals. Hum Brain Mapp 1999;8(4):194-208.
53. Samar VJ, Bopardikar A, Rao R, Swartz K. Wavelet Analysis of Neuroelectric Waveforms: A Conceptual Tutorial. Brain Lang 1999;66(1):7-60.
54. Freeman WJ. Origin, Structure, and Role of Background EEG Activity. Part 1. Analytic Amplitude. Clin Neurophysiol. 2004;115(9):2077-88.
55. Cohen MX. Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice. Cambridge: MIT Press, 2014.
56. David O, Kilner JM, Friston KJ. Mechanisms of Evoked and Induced Responses in MEG/EEG. NeuroImage 2006;31(4):1580-1591.
57. Donner TH, Siegel M. A framework for Local Cortical Oscillation Patterns. Trends Cogn Sci 2011;15(5):191-9.
58. Gray CM, Singer W. Stimulus-Specific Neuronal Oscillations in Orientation Columns of Cat Visual Cortex. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86(5): 1698-702.
59. Tallon-Baudry C, Bertrand O. Oscillatory Gamma Activity in Humans and Its Role in Object Representation. Trends Cogn Sci 1999;3(4):151-162.
60. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: An Open Source Toolbox for Analysis of Single-Trial EEG Dynamics Including Independent Component Analysis. J Neurosci Methods 2004;134(1):9-21.
61. Andrew C, Pfurtscheller G. Event-Related Coherence as a Tool for Studying Dynamic Interaction of Brain Regions. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996;98(2):144-8.
62. Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB et al. EEG Coherency. I: Statistics, Reference Electrode, Volume Conduction, Laplacians, Cortical Imaging, and Interpretation at Multiple Scales. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997;103(5):499-515.
63. Nunez PL. Generation of Human EEG by a Combination of Long and Short Range Neocortical Interactions. Brain Topogr 1989;1(3):199-215.
64. Nunez PL. Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms. New York: Oxford University Press, 1995.
65. Pfurtscheller G, Neuper C. Simultaneous EEG 10 Hz Desynchronization and 40 Hz Synchronization During Finger Movements. Neuroreport 1992;3(12):1057-60.
66. de Munck JC, Vijn PCM, Lopes da Silva FH. A Random Dipole Model for Spontaneous Activity. IEEE Trans Biomed Eng 1992;39:791-804.
67. Pfurtscheller G, Flotzinger D, Neuper C. Differentiation Between Finger, Toe and Tongue Movement in Man Based on 40 Hz EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994;90(6):456-60.
68. Bendat JS, Piersol AG. Random Data. Analysis and Measurement Procedures. 3rd ed. New York: Wiley; 2000.
69. Nunez PL, Silberstein RB, Shi Z, Carpenter MR, Srinivasan R, Tucker DM, et al. EEG Coherency II: Experimental Comparisons of Multiple Measures. Clin Neurophysiol 1999;110(3):469-86.
70. Nunez PL, Wingeier BM, Silberstein RB. Spatial-Temporal Structures of Human Alpha Rhythms: Theory, Microcurrent Sources, Multiscale Measurements, and Global Binding of Local Networks. Hum Brain Mapp 2001;13(3):125-64.
71. Silberstein RB, Danieli F, Nunez PL. Fronto-Parietal Evoked Potential Synchronization is Increased During Mental Rotation. Neuroreport 2003; 14(1):67-71.

72. Silberstein RB, Song J, Nunez PL, Park W. Dynamic Sculpting of Brain Functional Connectivity is Correlated with Performance. Brain Topogr 2004;16(4):249-54.

73. Srinivasan R. Spatial Structure of the Human Alpha Rhythm: Global Correlation in Adults and Local Correlation in Children. Clin Neurophysiol 1999;110(8):1351-62.

74. Srinivasan R, Russell DP, Edelman GM, Tononi G. Increased Synchronization of Neuromagnetic Responses During Conscious Perception. J Neurosci 1999;19(13):5435-48.

75. Nunez PL, Srinivasan R. Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG. Oxford University Press, 2006.

76. Srinivasan R, Winter WR, Jian Ding J, Nunez PL. EEG and MEG Coherence: Measures of Functional Connectivity at Distinct Spatial Scales of Neocortical Dynamics. J Neurosci Methods 2007;166(1):41-52.

77. Srinivasan R, Nunez PL, Silberstein RB. Spatial Filtering and Neocortical Dynamics: Estimates of EEG Coherence. IEEE Trans Biomed Eng 1998; 45(7):814-26.

78. Nunez PL. A Study of Origins of the Time Dependencies of Scalp EEG: ii--Experimental Support of Theory. IEEE Trans Biomed Eng 1981;28(3): 281-8.

114

Sinir İleti Çalışmaları, Elektromiyografi ve Uyarılmış Potansiyeller

M. Turgut Adatepe, Nurten Uzun

Nörolojik bilimler beyin, beyinsapı, omurilik, periferik sinirler, nöromusküler bileşke ve kas hastalıklarını inceleyen, teşhis ve tedavi uygulamalarını içeren tıp bilimi dallarıdır. Nöroloji zamanla epilepsi, hareket bozuklukları, beyin damar hastalıkları bunamalar, uyku bozuklukları gibi ayrıca özelleşmiş alt disiplinlere bölünmüştür. 19. yüzyılda ruh hastalıklarıyla birlikte ele alınırken, 20. yüzyıldan itibaren psikiyatri ayrı bir dal olarak ayrılmıştır. Nörolojik bilimler pratiğinde ciddi bir laboratuvar arka planının yanı sıra pek çok başka tıp alanı ile de multidisipliner bir ilişki sürdürülmektedir. Günümüz tıbbının birçok bölümü elektronik biliminin gelişmelerinden faydalanarak bazı hastalıkların teşhisinde elektrofizyolojik testleri kullanırlar. Kalp, kas, beyin ve göz gibi organların değişik bölümlerinden ortaya çıkan mikrovolt (μV) düzeyindeki elektriksel sinyaller, elektronik ve bilgisayar teknolojileri yardımıyla kaydedilebilmekte ve diğer yapılardan gelen biyoelektriksel sinyallerden ayıklanarak tek bir yapıya özel elektrik akımları olarak gösterilebilmekte ve ölçülebilmektedir. "Elektrofizyoloji", doku ve organdaki canlılık ve işlevin ortaya çıkardığı biyoelektriğin ölçülmesi, "elektrodiagnostik", ölçülen bu biyoelektrikte görülen normalden sapmaların değerlendirilmesi yoluyla hastalıkların teşhisi, "elektronörofizyoloji" ise nöronların elektriksel fizyolojisinin incelenmesidir. Sinir sistemi içinde bu biyoelektriksel faaliyetler farklı anatomik yapılarda farklı elektrofizyolojik incelemeler kullanılarak gösterilebilir, ölçülebilir ve tanıya katkı sağlarlar. Örneğin kas, nöromusküler bileşke, periferik sinir ve sinir kökleri için iğne elektromiyografisi (EMG) ve sinir ileti çalışmaları (SİÇ), kalın miyelinli lifler ve arka kordon incelemeleri için somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP), spinotalamik yol incelemeleri için lazer uyarılmış potansiyeller (LEP), kortikospinal yol incelemeleri için motor uyarılmış potansiyeller (MEP), retinadan oksipital kortekse kadar uzanan görme yolları için görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), sekizinci kranial sinirden işitme korteksine kadar uzanan işitsel yollar için beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) ve otonom sistem incelemeleri için sempatik cilt yanıtları ve R-R interval değişkenliği incelemeleri yapılır.

Omurilik, kol ve bacaklar ile bedenin merkezi sinir sistemi (MSS) ile bağlantısını sağlayan yapıdır, kol bacak ve beden kaslarına hareket emrinin iletilmesi, bu bölgelerden kaynaklanan duysal bilgilerin

(dokunma, ağrı, ısı) beyne iletilmesi ile idrar ve gaita kontrolünü sağlar. Periferik sinir sisteminde (PSS), omurilik üzerinden hareket bilgisinin hedef organlara ulaştırılması, ya da duysal bilginin beyne iletilmesi için omurilik ve beden bölümlerinin bağlantısını sağlayacak ilave kablolara ihtiyaç vardır. Bu sistem, hareket-motor sistemin son ortak yoludur, duysal bilginin çevreden alınıp MSS ne ulaştırılması ve iç organların kontrol edilmesini sağlar. Sinir hücresi gövdesi, sinir hücresini hayatta tutan işlevlerin görüldüğü bölümdür. Hücre için gerekli enerjinin sağlanması, protein sentezi, bazı kimyasal maddelerin sentezi ve yıkımını sağlar, bu yapı, elektrik üretebilen, elektrik ile uyarılabilen ve elektriği iletebilen hücredir. Sinapslar ile, bilginin eksiksiz biçimde iletilmesi sağlanır. Sinir hücreleri işlevlerini elektrik üretip ileterek yani biyoelektriksel faaliyet ile gösterirler. Bu özellik, hücre içi ve dışı arasında farklı iyon yüklerinden kaynaklanır. İstirahat halinde bir sinir hücresi içinde pozitif yüklü K^+ iyonu ve negatif yüklü proteinler fazla, hücre dışında pozitif yüklü Na^+ ve negatif yüklü CI^- iyonları fazladır. Bu durum istirahatte membranın iki yüzü arasında -70 mV luk potansiyel farkını oluşturur. Aksiyon potansiyeli (AP), sinir hücresinin kendisini ifade ettiği sinyaldir. Sinir hücresinin aksonu üzerinde iletilen AP bir sonraki sinir hücresine veya kasa iletilerek ihtiyaç duyulan işlevin görülmesini sağlar. Bu olay PSS ve MSS'de sinir iletimi için, kas lifi üzerinde de kas kasılması ve kuvvet oluşumu için kullanılır.

Aksiyon potansiyeli oluşurken istirahatteki iyon paylaşımı değişir, hücre içine bol miktarda Na^+ girer, membran potansiyeli -40 mV olur (depolarizasyon). Depolarizasyonun ilerleyen dönemlerinde K^+ hücre dışına çıkar, sinir hücresinin tekrar istirahat haline dönmesi için (repolarizasyon) Na-K pompası yolu ile Na^+ dışarı atılıp, K^+ hücre içine alınması gerekir. Bu durumda sinir hücresi uyarılmayı bekliyordur, kendisine yetecek şiddette bir uyarı ile değişen iyon oranları sinir üzerinde yayılabilen AP nin tetiklenmesine yol açar. Elektrofizyoloji pratiğinde kaydedilen biyoelektriksel faaliyetin temelinde bu AP yatmaktadır. Kullanılan cihazlar, AP oluşumunu zamana göre kaydeden ve algılanabilir kılan düzeneklerdir ve bu cihazlar biyoelektriksel faaliyeti hücre dışından kaydederler.

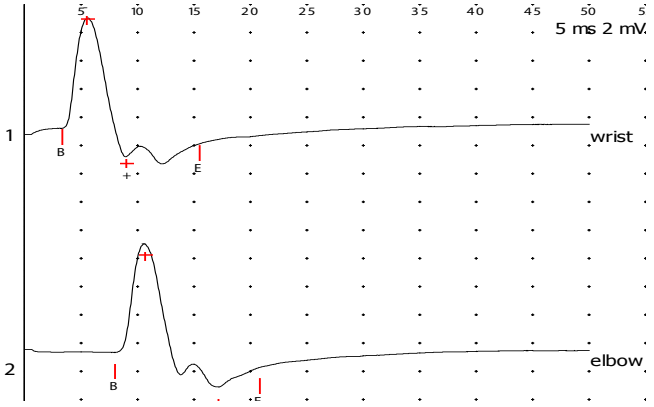
Hastanın değerlendirilmesi öykü, fizik muayene, nörolojik muayene ve yardımcı tanı yöntemlerinin (biyokimyasal incelemeler, görüntüleme, elektrofizyolojik incelemeler, genetik incelemeler, patolojik incelemeler gibi) gerekli durumlarda yapılması ile sağlanır. Sinir hücresinin olduğu her anatomik yapı ve yolun elektrofizyolojik incelemesi ya spontan olarak veya uygun bir uyarı verilerek verdiği yanıtın kaydı ile yapılır. Elektroensefalografi, polisomnografi, EMG, SİÇ, uyarılmış potansiyeller (UP) ve otonom testler bu incelemelerin birkaçıdır. EMG ve SİÇ, periferik sinirler ve çizgili kasların elektrik potansiyelinin incelenmesine dayanan nörolojik tetkik yöntemleridir. SİÇ'da sinirlerin ne kadar hızla iletim yaptığını hesaplar. Kasların üzerine yerleştirilen elektrotlarla ilgili sinire çok hafif bir elektriksel uyarım verilir. EMG'de ise, çok ince özel olarak yapılmış iğneler kullanılır. Bu iğneler ile gerekli kaslara girilerek bu kasların aktivitesi incelenir. Elektrofizyolojik incelemeler nörolojik muayenenin devamıdır. Elde edilen bilgiler ile lezyonun olup olmadığı saptanır, lezyon lokalize edilir, hastalığın yaygınlığı, patofizyolojisi, kronisitesi, ağırlığı ve evresi belirlenir, prognoz hakkında bilgi edinilir ve tedaviye cevap, iyileşme durumu takip edilir. SİÇ ve iğne EMG, elektrodiagnostik incelemelerin en önemli kısımlarıdır ve PSS hastalıklarının tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar ağırlıklı olarak, primer motor nöronları, duysal nöronları, spinal sinir köklerini, pleksusları, periferik sinirleri, nöromusküler bileşkeyi ve kasları etkileyen hastalıklardır. Ayrıca bu incelemeler, MSS kaynaklı hastalıklar hakkında direkt veya dolaylı olarak faydalı tanısal bilgiler verirler.

Sinir ileti çalışmaları

Sinir ileti çalışmaları, periferik bir sinirde oluşturulmuş AP'nin kaydedilmesi işlemleri olarak tanımlanır. Sinir, seyri boyunca bir veya daha fazla noktasından uyarılabilir ve elektriksel yanıtları kaydedilir. Sonuçta bir sinirin hasarlanıp hasarlanmadığı, sinirin elektriksel impulsu iletme yeteneği test edilebilir. Ayrıca, PSS'nin inceleme yapılabilen bölümlerindeki lezyonlar lokalize edilebilir veya yaygın hastalık durumları tespit edilebilir. Sinirler, impulsları depolarizasyon dalgaları aracılığıyla aksonları boyunca iletirler. Sinir hücresinin gövdesi motor sinirler için spinal kordun ön boynuz hücresinde, duysal sinirler için dorsal kök ganglionunda yer alır. Akson bir impulsu iletirken voltaj bağımlı kanallar açılır ve sodyum iyonlarının akışına izin verir. Bu pozitif iyonların akışı aksonu depolarize

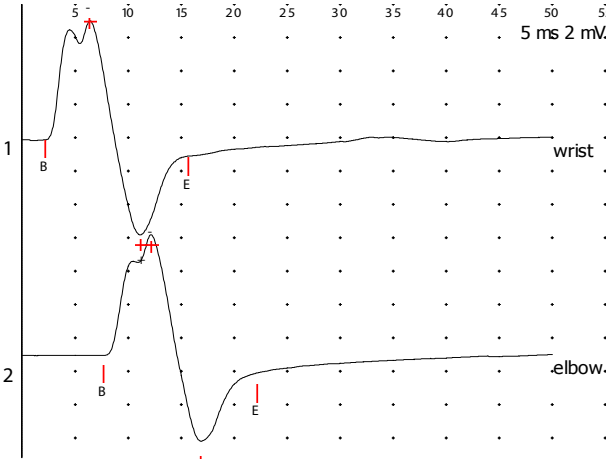
eder, akson boyunca istirahat potansiyelini değiştirir, bu durum kanalların açılmasına yol açarak depolarizasyon dalgasına neden olur.

Sinir ileti çalışmaları sadece miyelinli sinir lifleri üzerinden yapılır. Miyelinli bir sinir lifi akson ve onu çevreleyen miyelin kılıfından oluşur. Miyelin, schwann hücreleri tarafından yapılır ve işlevi sinir iletim hızını arttırmaktır. Miyelinli sinirlerde depolarizasyon sadece miyelinsiz alanlarda, ranvier nodlarında gelişir ve bu durum, sıçrayıcı iletimle sonuçlanır. Miyelinsiz aksonlarda ise iletim hızı, büyük ölçüde voltaj bağımlı kanalların tek tek açılması için geçen süreye bağlıdır. Miyelinli sinirlerde ileti hızı 40-70 m/sn arasında değişirken miyelinsiz aksonlar 1-5 m/sn arasında hızla iletirler **(Şekil 1, 2)**.



	Uyarı noktaları	Latans ms	Süre ms	Amplitüd mV	Alan mV*ms	Uyarı şiddeti	Mesafe	Interval ms	İleti Hızı m/s
1	bilek	3,3	12,2	9,82	32,4	30	250	4,7	53,2
2	dirsek	8	12,9	10,1	31,8	57			

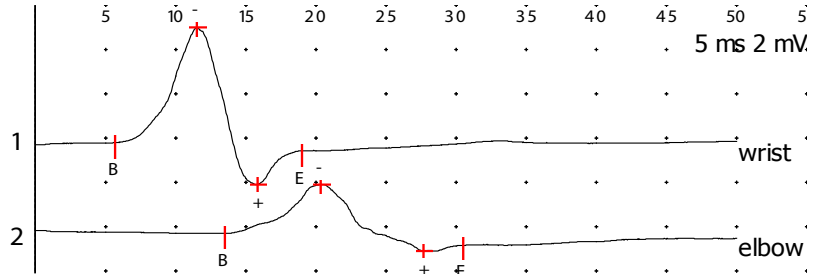
Şekil 1: Sağ median sinir örneğinde normal motor sinir ileti incelemesi örneği. Bilek ve dirsekten median sinir uyarımı ile elde edilen motor yanıtlar.



	Uyarı noktaları	Latans ms	Süre ms	Amplitüd mV	Alan mV*ms	Uyarı şiddeti mA	Mesafe mm	Interval ms	İleti hızı m/s
1	Bilek	2,15	13,6	12,8	50,2	21	305	5,6	54,5
2	Dirsek	7,75	14,4	12,4	49	21			

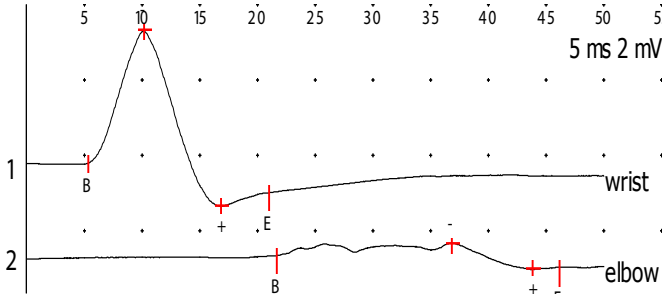
Şekil 2: Sağ ulnar sinir örneğinde normal motor sinir ileti incelemesi örneği. Bilek ve dirsekten ulnar sinir uyarımı ile elde edilen motor yanıtlar.

Demiyelinize akson, miyelin kılıfını kaybetmiş miyelinli aksondur. Miyelinsiz akson, bir impulsu tüm uzunluğu boyunca iletebilirken, demiyelinize akson demiyelinize alanda iletim yapamayabilir, lezyon nedenli bu iletim kayıpları, ileti bloğu olarak tanımlanır. Nöropraksi terimi, elektrofizyolojik incelemelerde, ileti bloğuna sahip olan olan bir lezyonu tanımlamak için kullanılır. Bu nedenle iletimde yavaşlama ve iletim bloğu demiyelinizan lezyonların göstergesidir **(Şekil 3, 4)**.



	Uyarı noktaları	Latans ms	Süre ms	Amplilüd mV	Alan mV*ms	Uyarı şiddeti mA	Mesafe mm	Interval ms	İleti hızı m/s
1	Bilek	5,7	13,4	7,07	23,5	70	220	7,85	28
2	Dirsek	13,6	17	3,02	13,1	100			

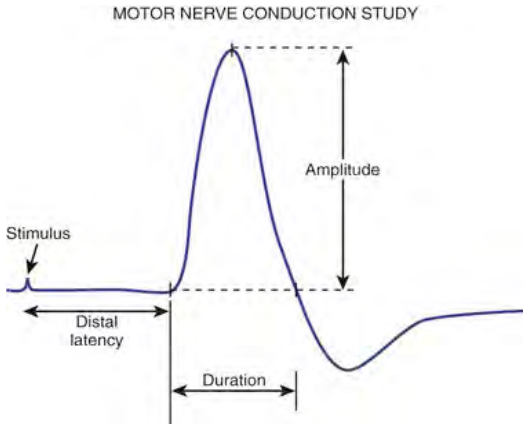
Şekil 3: Sağ median sinir örneğinde proksimal uyarım ile motor ileti bloğu ve motor sinir ileti hızı yavaşlaması. Bilek ve dirsekten median sinir uyarımı ile elde edilen motor yanıtlar.



	Uyarı noktaları	Latans ms	Süre ms	Amplitüd mV	Alan mV*ms	Uyarı şiddeti mA	Mesafe mm	Interval ms	İleti hızı m/s
1	Bilek	5,35	15,7	4,65	21,7	62	250	16,4	**15,3**
2	Dirsek	21,7	24,5	0,7	5,37	62			

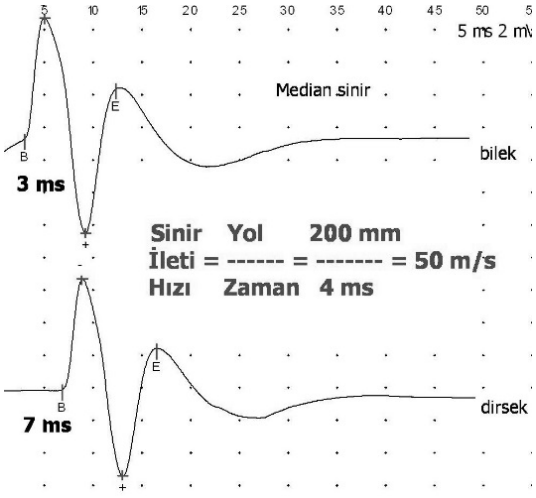
Şekil 4: Sağ ulnar sinir örneğinde proksimal uyarım ile motor ileti bloğu ve motor sinir ileti hızı yavaşlaması. Bilek ve dirsekten ulnar sinir uyarımı ile elde edilen motor yanıtlar.

Aksiyon potansiyeli, birçok potansiyelin toplamıdır. Bu potansiyel, birleşik kas aksiyon potansiyelinde ateşlenen motor ünitelerin, duysal aksiyon potansiyelinde ise her biri kendine ait amplitüd ve iletim hızına sahip olan sinir liflerinin toplamını yansıtır. Bu potansiyel, bir çan eğrisi oluşturur Bu eğride liflerin sayısını "amplitüd", hızlarını da "latans" temsil eder **(Şekil 5)**.



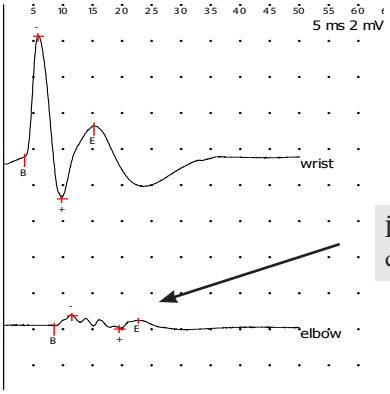
Şekil 5: Bileşik kas aksiyon potansiyel bileşenleri

Eğrinin ilk yükselmeye başlayan bölümünü en hızlı ileten lifler, eğrinin dip bölümünü de en yavaş iletimi olan lifler temsil eder. İletim hızı, sinirin aksiyon potansiyelini ne kadar hızlı ilettiğini gösterir. Hız için, iki uyarı bölgesi arasındaki mesafe, elde edilen iki aksiyon potansiyeli arasındaki latans farkına bölünür. Normal iletim hızı üst ekstremitelerde 50 m/sn, alt ekstremitelerde ise ortalama 40 m/sn'nin üzerindedir **(Şekil 6)**.



Şekil 6: Motor sinir ileti hızı hesaplaması

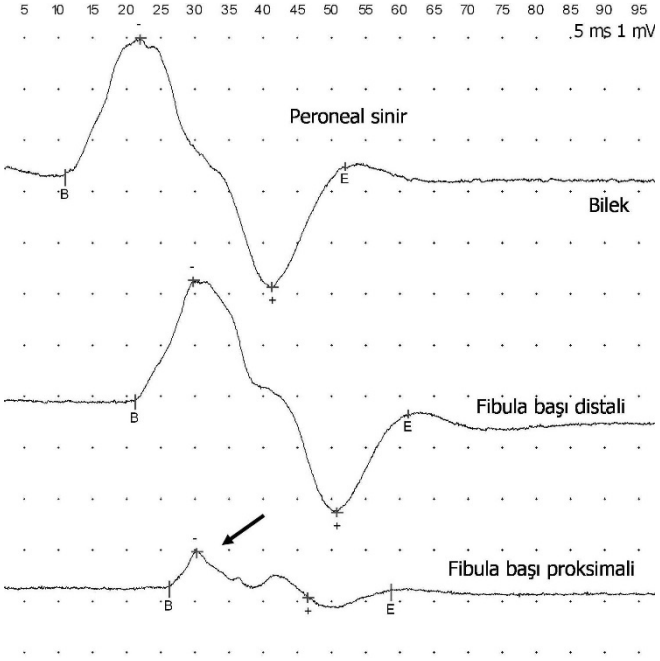
Bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, aksonlar ve depolarize ettikleri kas liflerinin bütünlüğüne ve sinir liflerinin iletim hızı değişkenliğine bağlıdır. Eğer bazı lifler yavaş ve diğerleri hızlı ise o zaman aksiyon potansiyelinin süresi uzun, şekli saçaklı (temporal dispersiyon) ve amplitüdü küçük elde edilecektir **(Şekil 7)**.



	Uyarı noktaları	Latans ms	Süre ms	Amplitüd mV	Alan mV*ms	Uyarı şiddeti mA	Mesafe mm	Interval ms	İleti hızı m/s
1	bilek	3,55	11,7	8,99	25,9	29	220	4,9	44,9
2	dirsek	8,45	14,3	0,75	2,96	68			

Şekil 7: Median sinir örneğinde proksimal uyarıya yanıtta ileti bloğu ve temporal dispersiyon

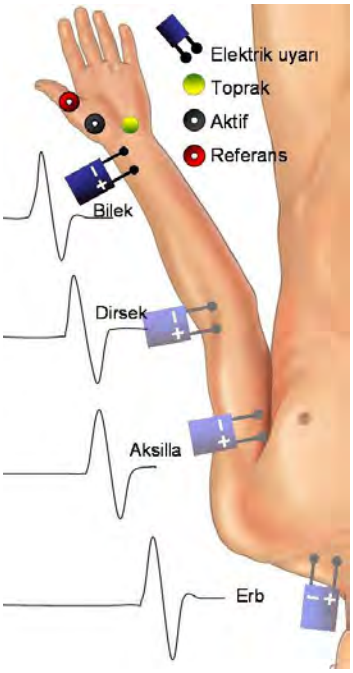
Uyarı elektrodları normalde 1,5-3 cm aralıklı yerleştirilmiş iki metal veya keçe elektroddan oluşur. Uyarı verilirken, katot (siyah veya negatif kutup) sinirin uyarılacağı yönde yerleştirilir. Rutin pratikte sinirler genellikle yüzeyel seyrettikleri bölgelerden uyarılırlar. Uyarı şiddetindeki artışın, kaydedilen potansiyelin amplitüdünü değiştirmediği durumda supramaksimal uyarıdan söz edilir. Bunun üzerindeki artışlar latansı değiştirebilir veya komşu sinirleri uyarabilir. Bazı sinirler seyirleri boyunca pek çok yerden uyarılabilirken, bazıları sadece sınırlı mesafelerde uyarıma uygundur. Rutin motor iletim çalışmalarında genellikle iki uyarı bölgesi kullanılır. Tuzak nöropatiden şüphelenilen olgularda, ilgili bölgenin proksimal ve distalinden uyarmak önemlidir **(Şekil 8)**.



Şekil 8: Fibula başı tuzak nöropatisinde, fibula başı seviyesinde motor ileti bloğu

SİÇ ve EMG incelemelerinde bir potansiyeli kaydetmek için üç elektrot kullanılır. Bunlar aktif, referans ve toprak elektrotlardır. Aktif elektrod, motor ileti çalışmalarında kasın göbeği üzerine, duysal çalışmalarda ise sinir innervasyon alanı üzerine, mümkün olduğunca sinirin en yüzeyel olduğu yere

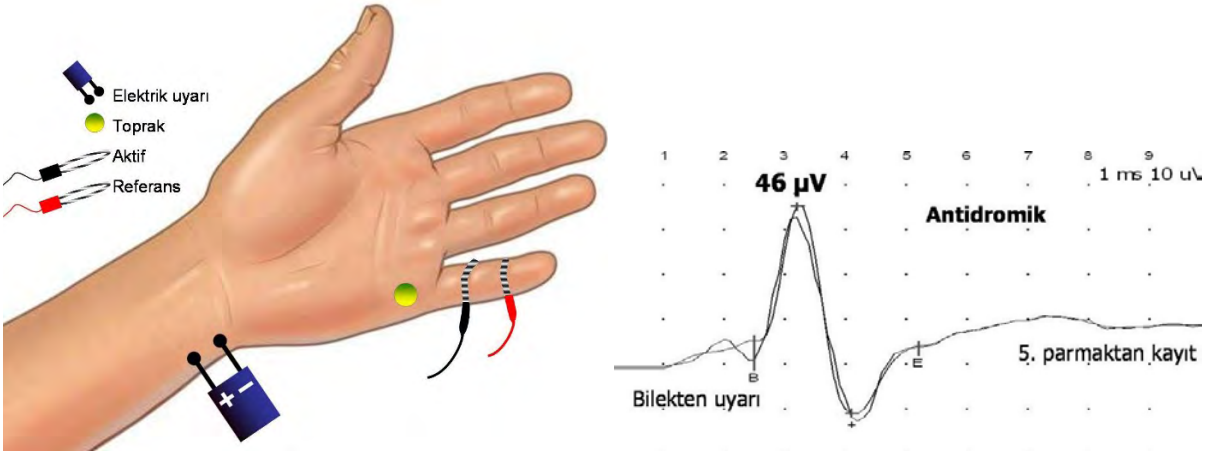
yerleştirilmelidir. Referans elektrod, motor ileti çalışmalarında birleşik kas aksiyon potansiyeli kaydetmeye çalışırken, kastan uzağa, tendon veya kemik yakınına yerleştirilmelidir. Duysal aksiyon potansiyeli çalışırken elektrotlar arası en uygun aralık 3-4 cm olmalıdır. Üçüncü tip elektrod, toprak elektrottur. Aşırı artefakt etkisini azaltmak için topraklama çok önemlidir. Toprak elektrod stimülasyon elektrodu ile kayıt elektrodu arasına yerleştirilmelidir **(Şekil 9)**. SİÇ, duysal ve motor ileti incelemeleri olarak iki ana başlıkta yapılır.



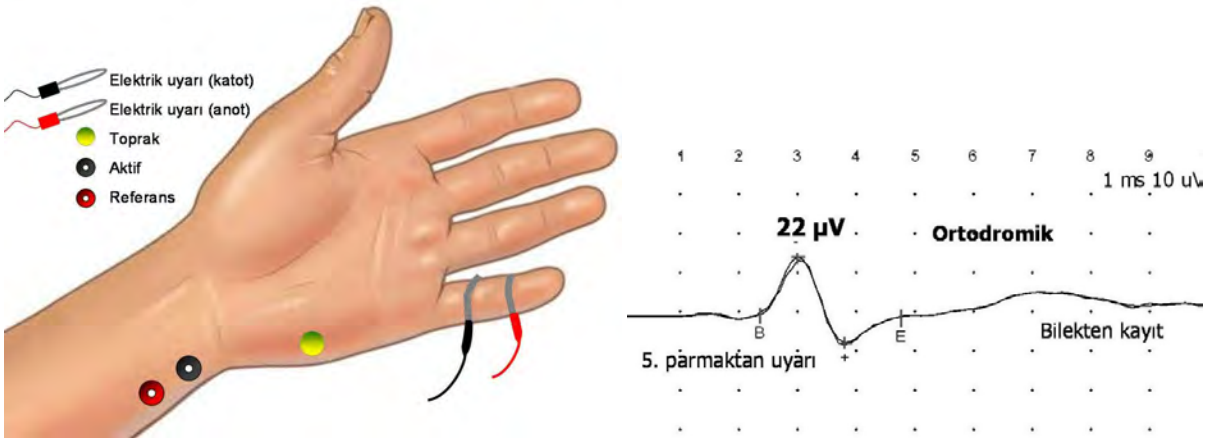
Şekil 9: Median sinir örneğinde motor ileti çalışması

Duysal ileti çalışmaları

Fokal ve yaygın perferik nöropatilerin tanısında duysal SİÇ temel tekniklerden birini oluşturur. İlk kez 1938'de Eicher tarafından deriden yüzeyel elektrodlar ile yazdırılmıştır. Bu iletimin yararını ilk kez gösterenler ise 1958'de Gilliat ve Sears'tır. Duysal ileti çalışmalarında, hedef sinir doğru akım ile uyarılır ve oluşturulan aksiyon potansiyelleri bu sinir üzerinden kaydedilir. Uyarı ve kayıt için yüzeyel elektrodlar kullanılır. Duysal sinirlerde periferden uyarım ve proksimalden kayıt ile olan fizyolojik ileti yönündeki ortodromik iletim, ayrıca proksimalden uyarım ve distalden kayıt ile olan fizyolojik ileti yönünün aksine antidromik iletim olarak iki farklı türde inceleme yapılabilir **(Şekil 10, 11)**.

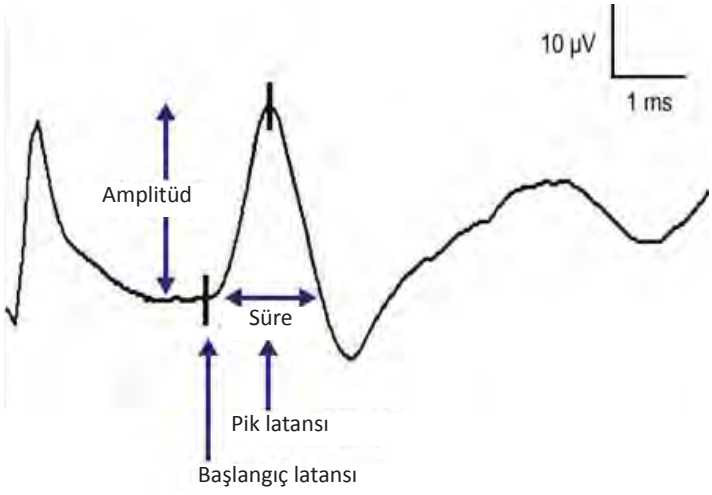


Şekil 10: Antidromik yöntem ile yapılan duysal sinir iletim çalışması



Şekil 11: Ortodromik yöntem ile yapılan duysal sinir iletim çalışması

Siniri uyarmakla oluşturulan aksiyon potansiyellerinden kayıt elektroduna ulaşanların toplamı duysal sinir aksiyon potansiyeli olarak bilinir. Bu potansiyelin ölçülebilir parametreleri vardır **(Şekil 12)**. Başlangıç latansı, uyarı artefaktından potansiyelin ilk pozitif pikine kadar geçen sürenin milisaniye cinsinden ifadesidir. Tepe latansı, uyarı artefaktından potansiyelin elektronegatif pikine kadar geçen sürenin milisaniye cinsinden ifadesidir, amplitüd, ilk elektronegatif pik ile ikinci elektropozitif pik arasında ölçülen yükseklikdir ve mikrovolt olarak ifade edilir, duysal ileti hızı, uyarı ve kayıt elektrodları arasındaki mesafenin, başlangıç latansına bölünmesi ile hesaplanır ve metre/saniye olarak ifade edilir. İncelenen sinir aksonal dejenerasyona uğramış ise, kaydedilen duysal aksiyon potansiyelinin amplitüdü düşecek, duysal ileti hızı değişmeyecektir. Sinir demiyelinizasyon sürecinden geçiyor ise, duysal ileti hızı yavaşlayacak, duysal aksiyon potansiyelinin amplitüdü değişmeyecektir.

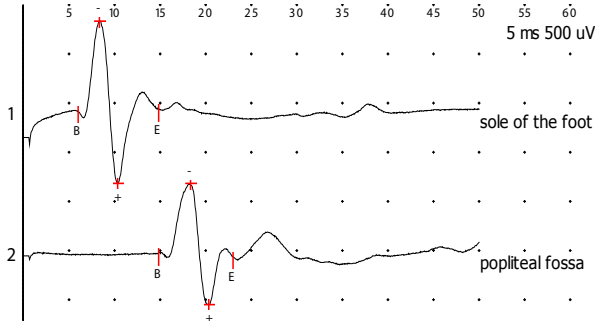


Şekil 12: Duysal sinir aksiyon potansiyellerinin parametreleri

Motor ileti çalışmaları

Bugünkü yöntemlere benzer şekilde motor sinir iletimi ölçümü ilk kez 1850'de Helmholtz tarafından hayvan çalışmaları ile yapılmıştır. İncelenecek sinir yüzeyel elektrodlar ile uyarılır ve yanıt kas üzerinden kaydedilir. Burada, kas lifleri üzerinde ortaya çıkartılan AP toplamı kaydedilir. Kaydedilen cevap, "bileşik kas aksiyon potansiyeli" adını alır. Bileşik kas aksiyon potansiyeli, motor aksonlar, sinir kas kavşağı ve kas lifleri hakkında bilgi taşır. Bileşik kas aksiyon potansiyeli parametreleri, başlangıç latansı, uyarı artefaktı ile potansiyelin temel çizgiyi elektronegatif yöne terk ettiği nokta arasında geçen sürenin milisaniye cinsinden, amplitüd, temel çizgi ile elektronegatif pik arasındaki yüksekliğin milivolt cinsinden, motor ileti hızı, iki uyarı noktası arasındaki mesafenin bu noktalardaki latans

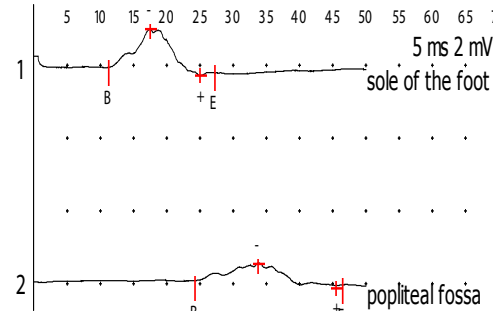
farkına bölünmesi ile elde edilen değerin metre/saniye olarak ifadesidir **(Şekil 5, 6)**. Ölçümü yapılan sinir aksonal dejenerasyona uğramış ise bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü düşecek, motor ileti hızı yavaşlamayacaktır **(**Bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, kas lifi harabiyeti ile seyreden durumlarda ve sinir kas kavşağında iletim bloğu olduğu durumlarda da düşük bulunabilir) **(Şekil 13)**.



	Uyarı noktaları	Latans ms	Süre ms	Amplitüd mV	Alan mV*ms	Uyarı şiddeti mA	Mesafe mm	Interval ms	İleti hızı m/s
1	İç malleol	5,95	8,9	1,66	2,76	28	380	8,9	42,7
2	popliteal fossa	14,9	8,2	1,23	2,19	28			

Şekil 13: Posterior tibial sinir örneğinde aksonal hasara uğramış motor sinir ileti çalışması

Patoloji, demiyelinizasyona neden oldu ise motor ileti hızları belirgin derecede yavaşlayacak, distal latanslar uzayacak ve bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü azalacaktır. Demiyelinasyon ayrıca, sinir lifleri üzerinde aksiyon potansiyeli iletimini engelleyerek iletim bloklarına da yol açacaktır **(Şekil 14)**.



	Uyarı noktaları	Latans ms	Süre ms	Amplitüd mV	Alan mV*ms	Uyarı şiddeti mA	Mesafe mm	Interval ms	İleti hızı m/s
1	İç malleol	11,3	16,1	1,28	6,51	100	410	13	**25**
2	popliteal fossa	24,3	22,3	0,62	4,37	100			

Şekil 14: Posterior tibial sinir örneğinde ön planda demiyelinizan hasara uğramış motor sinir ileti çalışması

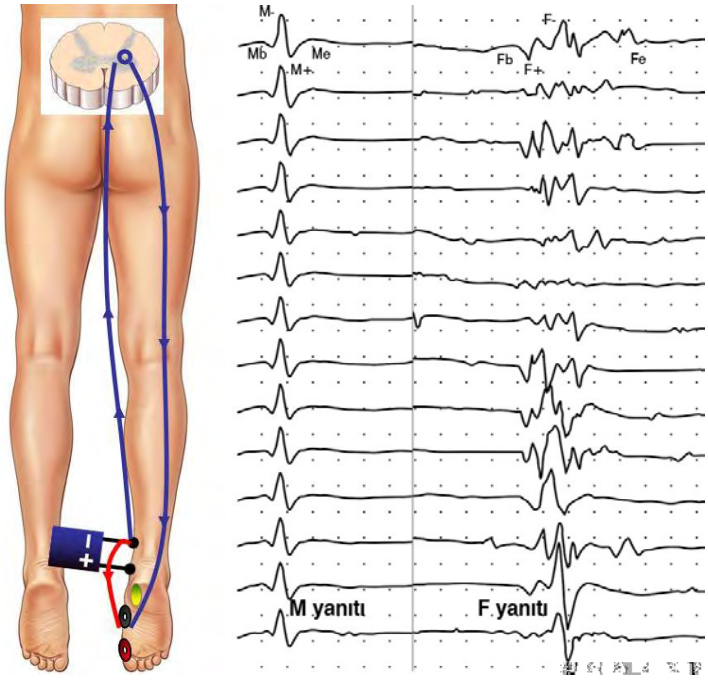
Geç yanıtlar

Motor sinir uyarımları sırasında daha geç elde edilen F yanıtları ve H refleksi, günlük pratikte en sık başvurulan geç yanıtlardandır.

F yanıtları

El ya da ayak kaslarından kayıtlama ile bir periferik sinirin supramaksimal şiddette uyarılması sonucu bileşik kas aksiyon potansiyelinden daha geç sürede ortaya çıkan, şekil ve latansı uyarıdan uyarıya değişen yanıtlardır. Sinir uyarımı ile tetiklenen AP den, proksimale gidip ön boynuz hücresini uyardıktan sonra tekrar aynı yolu kat ederek hedef kasa ulaşan AP den oluşurlar. F yanıtları anormallikleri motor nörona lokalize hasarın duyarlı bir göstergesidir. F yanıtları her uyarıda farklı latensli olarak görülebileceği gibi, bazı uyarılarda ortaya çıkmayabilir, motor yanıtlara göre düşük amplitüdlüdür

(Şekil 15). Bir periferik sinirin hasarından şüphe edildiğinde, erken dönemde lezyon yerinin distalinden uyarı ile yanıtlar normal olacağından, proksimalden uyarının mümkün olmadığı durumlarda, F yanıtlarına bakarak sinirin anatomik bütünlüğü hakkında karar verilebilir. Örneğin kalçadan travma sonrası siyatik sinir hasarlandığında, ilk 5 gün içinde peroneal ve tibial sinirlerin bilek ve popliteadan uyarımları ile normal motor ve duysal yanıtlar alınacaktır. Halbuki daha ilk dakikalardan itibaren F yanıtları elde edilemez. Eğer F yanıtları alınıyorsa, bu durum sinirin anatomik bütünlüğünün korunduğunu gösterir**.** Sinir köklerinde yaygın demiyelinizasyon ile seyreden akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati tanısında, özellikle hastalığın erken döneminde oldukça bilgi vericidir. Bu durumda radiküler bölgedeki demiyelinizasyon nedeni ile F yanıtları alınmaz, demiyelinize sinir lifleri arasındaki efaptik geçiş de A dalgaları şeklinde ortaya çıkar **(Şekil 16)**.



Şekil 15: F yanıtları. Periferik motor liflerin elektrik uyarımı ile yukarı doğru antidromik olarak giden impulsların kendi motor hücresini yeniden aktive etmesiyle oluşur. Örneğin, Resimde görüldüğü gibi, posterior tibial sinirin iç malloelden uyarılmasıyla elektrik impulsu distale doğru hareket eder ve abductor hallucis kasından motor yanıt elde edilir (kırmızı). Buna karşılık aynı anda elektriksel impuls proksimale doğru da hareket eder (mavi) ve şekildeki gibi daha uzun bir yol kat eder, bu nedenle aynı kastan daha geç latensli ve düşük amplitüdlü yanıtlar alınır.

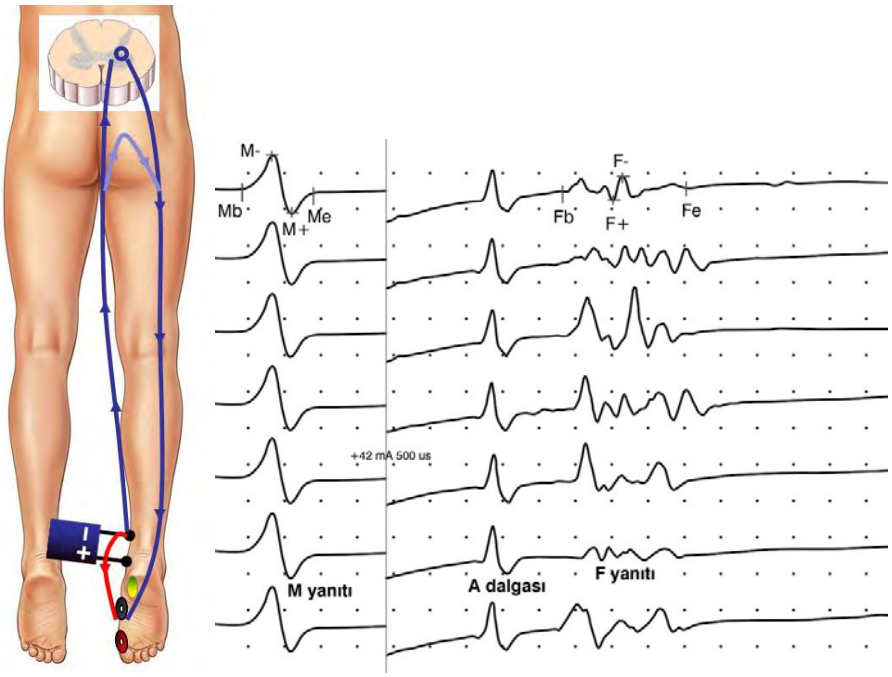
F yanıtlarının düşük amplitüdü, değişken konfigürasyonu ve değişken latansı vardır. Genel olarak F yanıt amplitüdü motor yanıtın %5'i kadardır. En sık kullanılan parametre, en kısa yanıt latansıdır. F yanıtları üst ve alt ekstremitelerde birçok kastan elde edilebilir. Ancak duyarlı bir test değildir, bunun nedenleri,

- Yolağı sadece motor lifleri içerir,

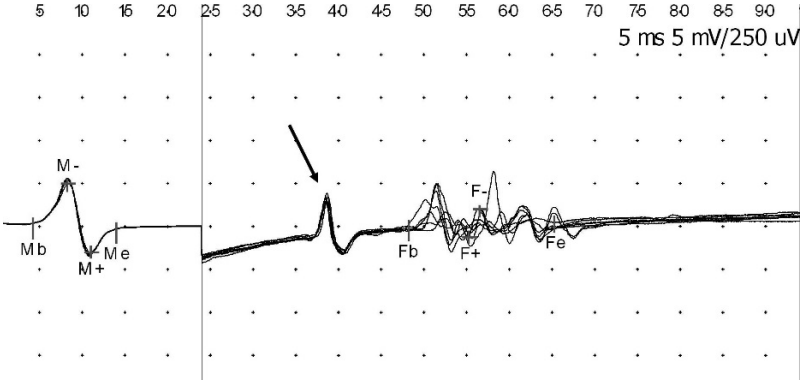
- Uzun bir nöral yolağı vardır, bu nedenle fokal bir lezyon gözden kaçabilir çünkü ön boynuz hücresinden hedef kasa kadar herhangi bir yerdeki lezyon F yanıtını etkileyebilir,

- Kaslar çok sayıda kök innervasyonuna sahip olduğundan en kısa latans etkilenmeyen kökteki sağlıklı lifleri yansıtıyor olabilir,

- F yanıtının latans ve amplitüdü değişkendir, bu nedenle en kısa latansı elde etmek için çok sayıda uyarı yapılmalıdır, yeterli sayıda uyarı yapılmazsa (genellikle 10'dan fazla) en kısa latans görülmeyebilir. Bu nedenlerle F yanıtının radikülopati değerlendirmesindeki kullanımı oldukça sınırlıdır ve tanı için tek başına esas alınmamalıdır.



Şekil 16: A dalgası. Posterior tibial sinirden normalde alınabilir. İmpulsun yakın bir aksona atlamasıyla ortaya çıkar. Diğer sinirlerde görülmesi genellikle patolojik durumları akla getirir.



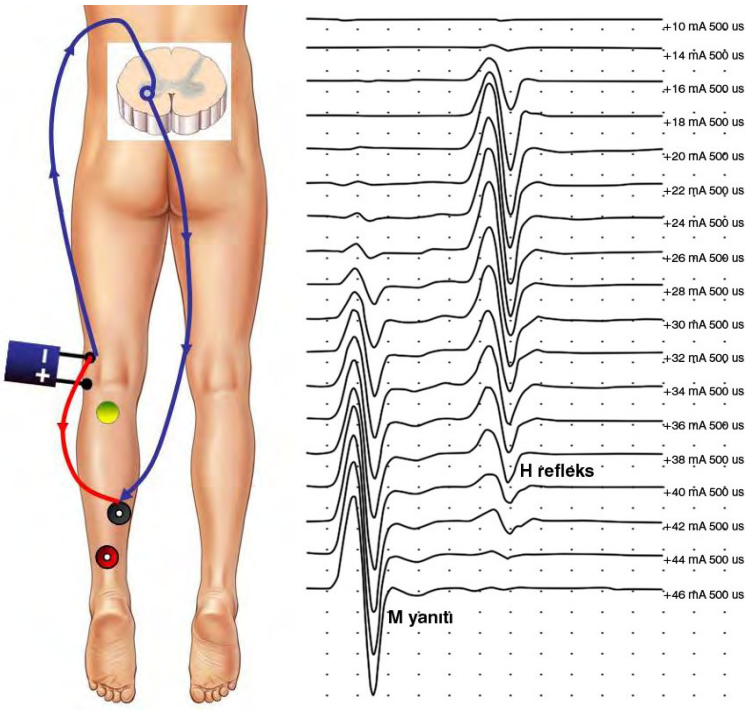
Şekil 17: A dalgası. F yanıtlarının her seferinde farklı form, latens ve amplitüdlüne karşılık, A dalgası sürekli aynı form, latens ve amplitüdlü olarak ortaya çıkar.

H refleksi

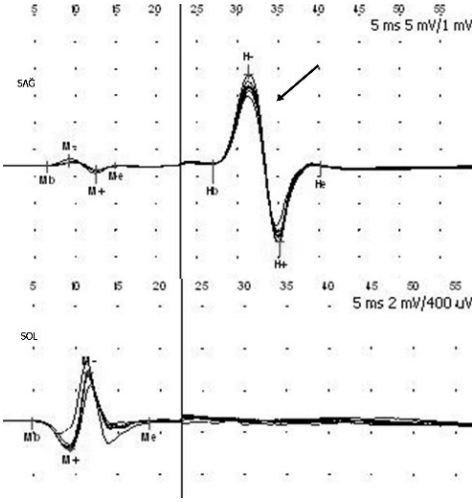
Ön koldaki fleksör karpi radialis kasından median sinir uyarımına ve baldırdaki soleus kasından tibial sinir uyarımına cevap olarak kaydedilen bir reflekstir. Refleksin afferent bacağı, bu sinirler içindeki, intrafuzal kas liflerinden kalkan derin duyu lifleri, efferent bacağı ise, arka kökten arka boynuza giren duysal AP nin sinaps yaptığı alt motor nöronların aksonları ve efektör organları da kayıtlamaların yapıldığı kaslardır. Median sinir uyarımı ile fleksör karpi radialis kasından kaydedilen H refleksi C7 kökünün; tibial sinir uyarımı ile soleus kasından kaydedilen H refleksi de S1 kökünü test eden yöntemlerdir.

H refleksi hem motor hem de duysal lifleri içeren mono-oligosinaptik bir spinal reflekstir. Aşil refleksinde test edilen aynı liflerin bazılarını elektriksel olarak test eder. Teorik olarak radikülopatiyi değerlendirmede duyarlı bir ölçümdür, proksimal lezyonları değerlendirmeye yardım eder, radikülopati gelişiminde erken dönemde anormalleşir ve dorsal kök ganglionu proksimalindeki duysal liflerin fonksiyonlarını da içerir. H refleksinin en büyük yararı S1 radikülopatinin L5 radikülopatiden ayırt edilmesindedir. Genel olarak, gastroknemius-soleus H refleks latansında iki taraf arası farkın 1,5

msn'nin üzerinde olması S1 radikülopatiyi düşündürür. H refleks latansı hastanın yaşına ve bacak uzunluğuna bağlı olup iki taraf arası amplitüd farkının % 50 veya üzerinde olması da patoloji göstergesi olabilir. H refleksi, katot anodun proksimaline yerleştirilerek submaksimal uyarı ile elde edilir. H refleks yanıt amplitüdü tepe yaptıktan sonra uyarı şiddeti arttırıldığında, M dalga amplitüdünde artışla birlikte eş zamanlı H refleks amplitüdünde azalma görülür. Supramaksimal stimülasyon ile H refleksi genellikle kaybolur **(Şekil 18)**. Refleks arkı oluşturan yolların herhangi birindeki hasarda H refleks yanıtları bozulur veya alınamaz. Örneğin S_1 kök basılarında soleus kası H refleks yanıtı kaybolur veya düşük amplitüdlü ve geç latensli olarak elde edilir **(Resim 19)**.



Şekil 18: Soleus kası H Refleksi. Aşil refleksinin elektrofizyolojik karşılığıdır. Örneğin resimdeki gibi, elektriksel uyarı popliteadan verildiğinde, soleus kasından direkt motor yanıtlar elde edilir (kırmızı). Bir yandan da, grup Ia liflerinin uyarılmasıyla, impuls önce dorsal kök gangliyonunu geçer ve arka kökten medulla spinalise girerek motor lifleri uyarır. Motor lifler de ön kökten geçerek ilgili kasa ulaşır ve refleks ark tamamlanır.



Şekil 19: Sol S1 kök basısında sol (alt trase) soleus kası H refleksinin elde edilemediği görülmektedir.

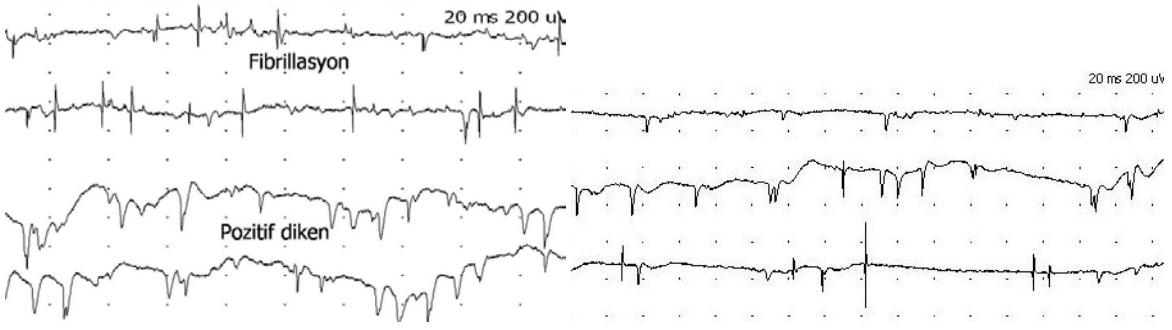
H refleksinin bazı limitasyonları vardır. S1 radikülopatisi olan hastalarda H refleksi normal olabilir, anormal H refleksi radikülopatiyi düşündürür ancak kesin tanı koydurmaz, çünkü bozukluk, değerlendirilen uzun yolağın diğer bileşenlerinden yani periferik sinirler, pleksus veya spinal korddan da kaynaklanabilir, H refleksi bir kez bozulduğunda, genellikle normale dönmez ve H refleksi 60 yaş üzeri normal bireylerde sıklıkla alınamaz.

İğne elektromiyografisi

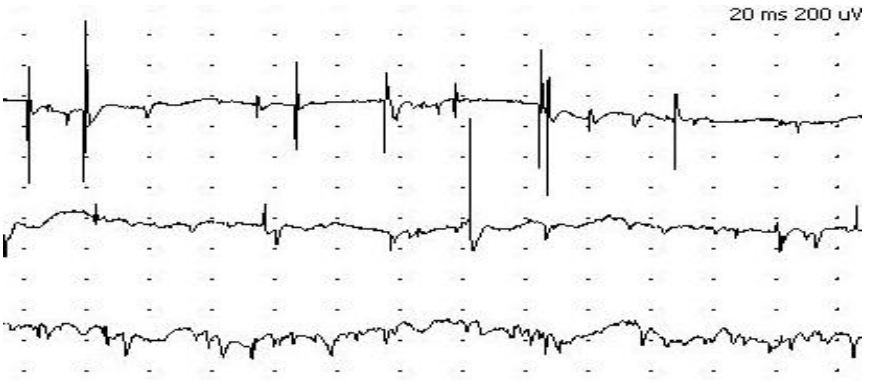
İskelet kaslarının istirahat ve kasılma sırasındaki biyoelektriksel faaliyetinin iğne elektrodlar ile kaydedilmesi işlemidir. Bir kas kasılmasının kuvvetini ekstrafüzal kas lifleri sağlar. İstirahatte bu lifler gevşektir, hücre içi istirahat potansiyeli de ortalama -80 uV civarındadır. Kas lifini saran plazma membranına sarkolemma denir. Motor sinirden gelen AP nöromüsküler bileşkede sinaps yaptıktan sonra sarkolemma boyunca yayılır. Sarkolemmanın kas lifleri içine doğru t-tübülleri denilen uzantıları vardır. T-tübüllerinin depolarizasyonu sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasına neden olur. Kalsiyum salınması ile aktin-miyozin ünitesi kısalır, sonuçta kas kasılması meydana gelir.

Motor ünite, bir ön boynuz hücresi, aksonu ve o motor nöron tarafından innerve edilen tüm kas lifleri olarak tanımlanır. Bir motor ünite EMG'de incelenen temel yapıdır. Kişi kasını kasmaya başlayınca ilk ateşlenen motor üniteler en küçüklerdir. Kasılma arttırıldıkça düzenli bir şekilde eşikleri daha yüksek olan daha büyük motor üniteler katılırlar. EMG çalışmaları genellikle dört bölümde incelenir; Giriş aktivitesi, kasın istirahat durumunda incelenmesi, motor ünite analizi ve katılımın değerlendirilmesi.

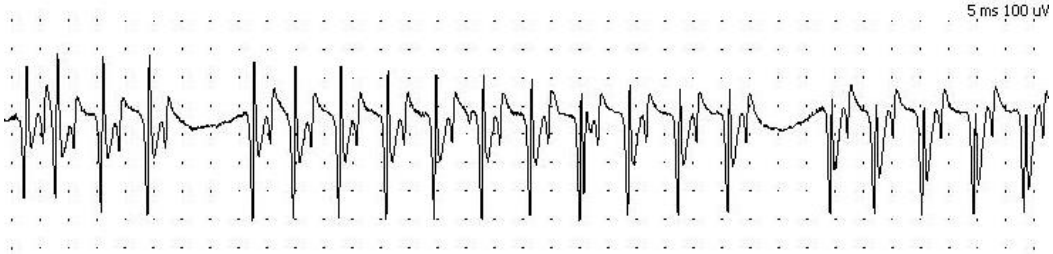
İstirahat halindeki sağlıklı kaslarda iki çeşit fizyolojik aktivite kaydedilir. Bunlardan ilki giriş aktivitesidir. Bu aktivite, iğne elektrodun uyarılabilir bir doku içerisinde olduğunu gösterir. İğnenin kas içinde hareketi ile başlar, hareket sonlandıktan sonra kısa bir süre devam edip sonlanır. Normal giriş aktivitesi birkaç yüz milisaniye devam eder, iğne hareketi süresini pek az aşar. Kas liflerini delerken iğne ucunun yol açtığı fiziksel depolarizasyon sonucunda oluştuğu sanılmaktadır. Artmış giriş aktivitesi denervasyondan önce var olabilir. İğne girişinde 300 milisaniyeyi aşan bir elektriksel aktivite artmış kabul edilir. Giriş aktivitesinin alınmaması incelenen kasın yağ ya da bağ dokusuna dönüşümünü işaret eder. İstirahat halindeki diğer bir fizyolojik aktivite motor son plak aktiviteleridir. Bunlar, iğnenin ucunun motor son plak bölgesine geldiğinde izlenen, düşük amplitüdlü elektronegatif salınımlar şeklinde olan son plak gürültüsü ve son plak dikenleridir. Sağlıklı kasta eğer iğne son plak bölgesinde değilse hiçbir spontan aktivite olmamalıdır. İğne son plak bölgesindeyse, pozisyonu değiştirilmelidir çünkü buradan kas hakkında bilgi edinilemez, ayrıca bu pozisyon hasta için çok ağrılı olabilir. Denervasyon potansiyellerinden ayrılabilmeleri açısından son plak dikenleri tipik olarak bifaziktirler ve negatif sapmayla başlarlar. İstirahat halinde kaydedilen patolojik spontan aktiviteler, kas lifi veya sinir kökenli olabilir. Kas lifi kökenli olanlar pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri, miyotonik boşalımlar ve kompleks repetitif boşalımlar, sinir kökenli olanlar ise fasikülasyon, miyokimi ve nöromiyotonik boşalımlardır **(Şekil 20, 21, 22, 23)**.



Şekil 20: Fibrilasyon ve pozitif dikenler.

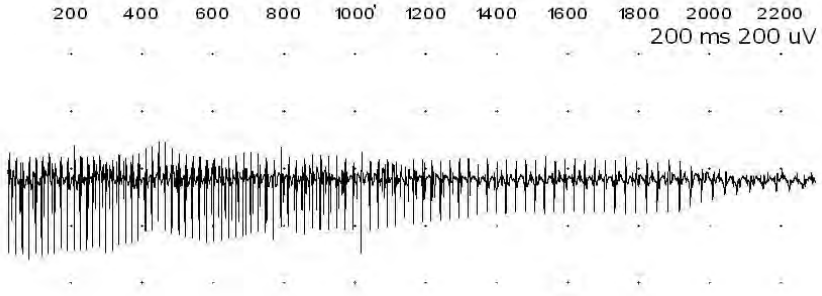


Şekil 21: Fibrilasyon, pozitif diken ve fasikülasyon potansiyelleri.



Şekil 22: Kompleks repetitif deşarjlar

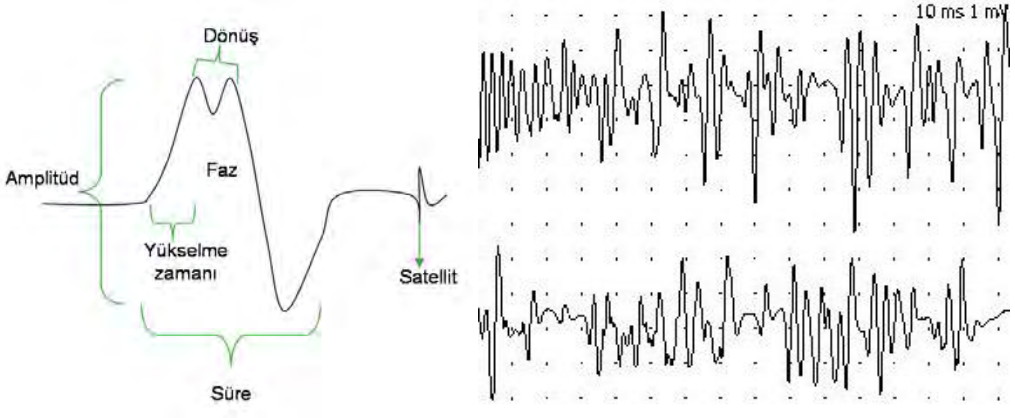
Şekil 23: Miyokimik deşarjlar



Şekil 24: Miyotonik deşarj

Kasa giriş aktivitesi ve kasın istirahat aktivitesi inceledikten sonra, motor ünitenin kendisi analiz edilir. İğne incelemesinin bu bölümünde hastadan hafif şekilde kasını kasması istenir. İstemli kası sırasında kaslardan motor ünite potansiyelleri kaydedilir. İstemli kası sırasında ateşlenen motor üniteye ait kas liflerinden, iğne elektrodun görüş alanı içinde kalanların oluşturduğu AP nin toplamı motor

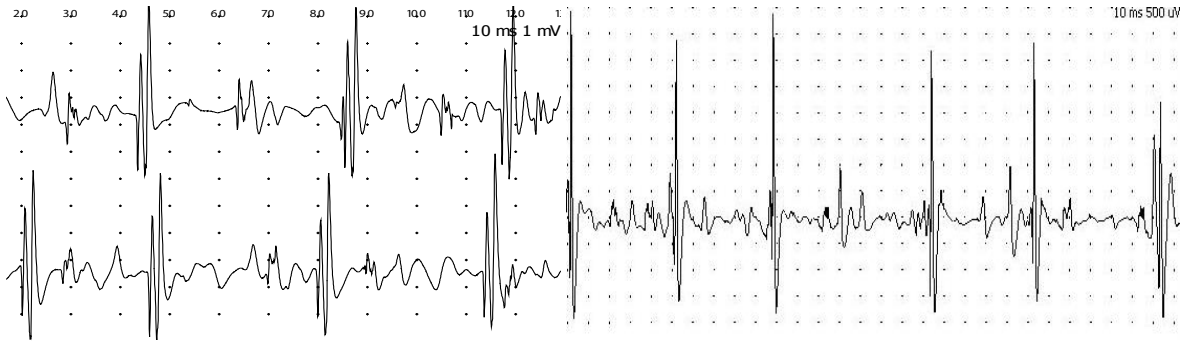
ünite potansiyeli olarak adlandırılır. Motor ünite potansiyellerinin ölçülebilir parametreleri vardır **(Şekil 25)**. Potansiyelin temel çizgiyi terk ettiği nokta ile tekrar temel çizgiye döndüğü nokta arasında geçen zaman motor ünite potansiyelinin süresi, en yüksek elektronegatif tepe ile en derin elektropozitif çukur arasındaki potansiyelin genliği motor ünite potansiyelinin amplitüdü, temel çizginin iki tarafında kalan kısımlarının sayısı faz sayısı olarak adlandırılır



Şekil 25: Motor ünite potansiyellerinin parametreleri ve normal motor ünit potansiyeller.

Motor ünit potansiyel amplitüdü lif yoğunluğunu temsil eder. Motor ünitelerin amplitüdü normal, artmış veya azalmış olabilir. Konsantrik iğne ile amplitüd birkaç yüz mikrovolt ile birkaç milivolt arasında değişir. Reinnervasyonda, örneğin nöropatik yaralanmalardan aylar sonra, motor ünitelerin amplitüdünde artma görülebilir. Amplitüd azalması ise miyopatilerde gözlenebilir. Motor üniteler, gerekli kuvveti üretmek için sıra ile kasıya katılırlar. Hafif kası şiddetinden yükseklere çıkıldıkça ateşlenen motor ünitelerin sayısı ve ateşlenme frekansları artar, cihazın ekranı dolmaya başlar; tam kasıda ise ekran motor ünite potansiyelleri ile dolar ve izoelektrik çizgi seçilemez. Alt motor nöron ve aksonuna ait hastalıklar yani nörojen tutulumlar ile kas lifi harabiyeti ile seyreden hastalıklar yani miyojen tutulumlar, motor ünite potansiyellerinin bu parametrelerini değiştirirler.

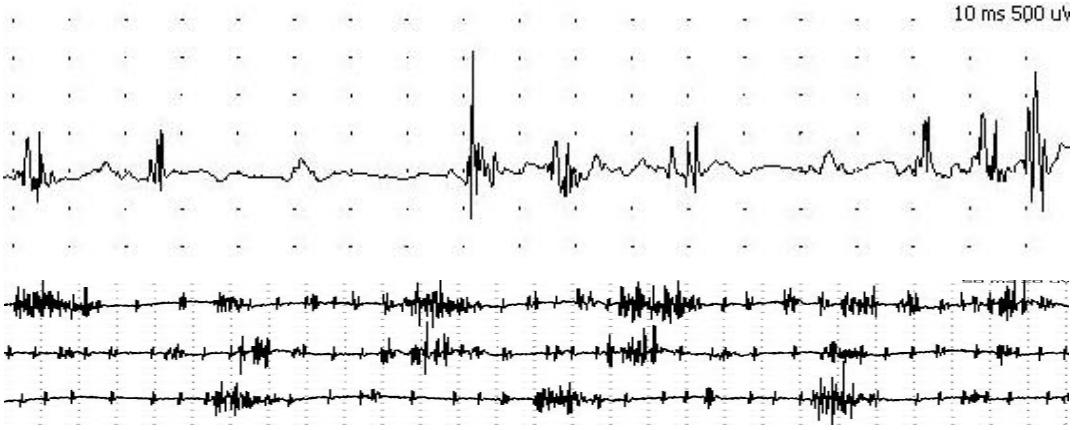
Nörojen tutulumda, istirahatte denervasyon potansiyelleri kaydedilir. Alt motor nöron ve/veya aksonu dejenere olduğu için innerve ettikleri kas lifleri denerve kalmışlardır. Bu durum, işlevsel motor ünite sayısını azaltarak motor ünitelerin kasıya katılımında boşluklar yaratacak, interferens paternini seyreltecektir. Sağ kalan motor ünitelere ait kas içi terminal aksonlar filizlenerek, denerve kalmış kas liflerini yeniden innerve edecek yani kollateral filizlenme ile reinnervasyon sağlanacaktır. Reinnervasyon yapan bu motor ünite alanında kas lifleri yoğunlaştığı için bu motor ünitenin potansiyeli daha yüksek amplitütlü, uzun süreli ve polifazik olacaktır **(Şekil 26)**.



Şekil 26: Nörojenik motor ünit potansiyel örnekleri

Miyojen tutulumda, kas içi terminal aksonların haraplanması veya motor son plak bölgesinde fokal kas lifi harabiyeti yüzünden denervasyon potansiyelleri kaydedilebilir. Kas lifi membranında eksitabilite artışı ile seyreden kas hastalıklarında miyotonik boşalımlar kaydedilir. Kas hastalıklarında motor

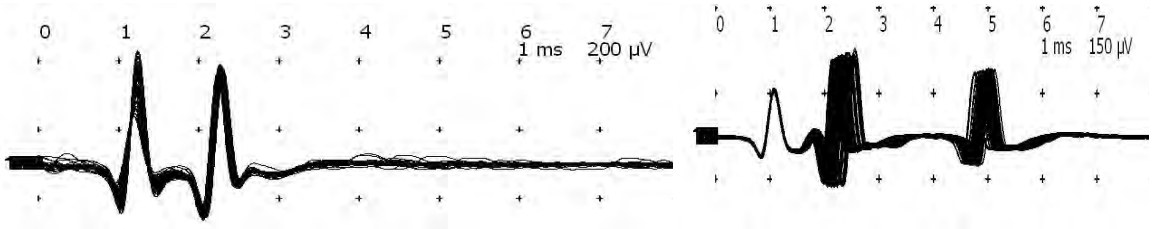
üniteler rasgele kas lifi kaybetmekte; bu nedenle tek bir motor ünitenin hareket emri götürdüğü kas lifi sayısı azalmaktadır ve bu motor üniteden kaydedilen motor ünite potansiyeli de kısa süreli ve düşük amplitüdlü olacaktır **(Şekil 27)**. Bu durumda motor ünite başına düşen kas lifi sayısı azalmakta ve bu nedenle motor ünitelerin tek tek ürettiği kuvvet azalmaktadır. Bu özellik kendisini, motor ünitelerin kasıya hep beraber, hızlı katılması şeklinde yani erken ve tam interferens olarak gösterir.



Şekil 27: Miyojenik motor ünit potansiyel örnekleri

Tek lif elektromyografi

Genellikle motor son plak etkilenmesi düşünüldüğü zaman yapılan bir incelemedir. Motor son plak işlev bozukluğunu gösteren en hassas yöntemdir. Bu yöntem en çok Miyastenia Gravis tanısı için yapılan bir inceleme olmakla birlikte, konjenital miyasteniler, Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu ve botulizm gibi motor son plağın özellikle bozulduğu diğer durumlarda da uygulanır. Diğer yandan, aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon/reinnervasyon sürecinde, yeni oluşan sinir-kas bağlantısında motor son plaklar tek lif EMG incelemesinde işlev bozukluğu gösterirler (immatür motor son plak). Bu nedenle, amiyotrofik lateral skleroz ve diğer spinal ön boynuz hastalıkları, motor polinöropatiler, mononöropatilerde de anormal sonuç çıkabilir. Bundan dolayı tek lif EMG, miyasteni için, tensilon testi, ardışık sinir uyarımı veya asetil kolin reseptör antikor tayini kadar spesifik değildir ama tek lif EMG'nin duyarlılığı antikor testlerinden ve ardışık sinir uyarım testlerinden çok daha duyarlıdır. Oküler miyastenide ise belirgin olarak diğer yöntemlere göre üstündür. Tek lif EMG incelemesinde üç temel parametre vardır. Bunlar "jitter", "blok" ve "lif yoğunluğu" olup, ilk ikisi nöromüsküler ileti anormalliğini saptamada kullanılırken, lif yoğunluğu ise reinnervasyon süreçlerinde kullanılır. Jitter, nöromüsküler iletinin düzensizliğini gösterirken blok ise nöromüsküler iletinin gerçekleşmediğini gösterir **(Şekil 28)**.



Şekil 28: Normal kişide ve Miyastenia Gravis hastasında normal ve artmış jitter örnekleri

Uyarılmış potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller, bir dış uyarana karşı sinir sisteminin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan ve bu uyaranla zamansal ilişki içinde olan yanıtlardır. MSS'nin inen, çıkan ve ayrıca bazı özel duyularla ilgili yollarındaki iletim hakkında bilgi verirler. Genellikle görsel, işitsel, somatosensorial ve kortikospinal yolların ve özellikle bu yolların santral kısımlarının incelenmesinde kullanılırlar. Elde edilen

bioelektrik potansiyeller çok düşük voltajlı olduklarından dolayı sürekli beyin aktivitesi (EEG) veya çevresel-biyolojik (elektromanyetik) parazitler arasında kaybolurlar. Bu nedenle kaydedilen uyarılar amplifikatörler ile büyütülüp, kuvvetlendirilir (amplifikasyon), ayrıca çok sayıda kayıtlamanın ortalamaları alınarak (averajlama) görülebilir hale getirilirler. Averajlama ile dışarıdan verilen uyarana göre rastgele ortaya çıkan dalga ve parazitler silinirken, zamansal özellikler gösteren potansiyeller belirgin hale gelir. Ayrıca birbiri ardı sıra en az iki kez averajlama yapılarak potansiyellerin tekrar edilebilirliği kontrol edilir.

Uyarılmış potansiyeller, hastanın hikaye ve veya muayenesinde tespit edilen duysal-motor sistem fonksiyon bozukluklarında, klinik olarak saptanamayan sessiz duysal-motor sistem patolojilerinde, hastalığın anatomik dağılımının saptanmasında, zaman içinde objektif değişikliklerin varlığının saptanmasında ve intraoperatif monitorizasyonda kullanılırlar. Klinikte kullanım alanlarının EMG ye göre sınırlı olması, belli bir hastalık için özgün olmaması, duyarlılıklarının düşük olmasına karşılık sinir sistemi içinde özellikle santral iletimin fizyolojik özellikleri ve görüntülenemeyen sessiz lezyonların yol açtığı merkezi sinir sistemi hasarları hakkında bilgi vermeleri açısından tercih edilirler. Uyarı modalitesi, kaynaklandığı yer, kayıt yeri ve kayıt metodlarına göre isimlendirilirler. Teorik olarak her duyu modalitesinin oluşturduğu UP ler kaydedilebilirse de klinik pratikte en sık, VEP, SEP, BAEP ve MEP ler kullanılır.

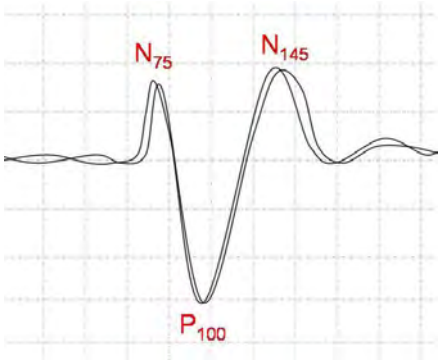
Uyarılmış potansiyeller sıklıkla saçlı deri, omurilik, periferik sinir veya kas derisi üzerine yerleştirilen yüzeyel elektrodlardan kaydedilirler. Uyarım şekilleri ise, duysal yolların araştırılmasında; elektrik, dokunma, vibrasyon, eklem hareketi, kas germe, ağrı, ısı, lazer ve kimyasal, görsel yolların araştırılmasında; patern (kare, bar) ve patern olmayan (stroboskopik, flash), işitsel yolların araştırılmasında; klik, tone ve pipe, motor yolların araştırılmasında ise elektrik ve manyetik uyarılardır. Uyarım şiddetleri de uygulanan yöntemlere göre değişir. SEP incelemesinde mikst sinirler uyarılıyor ise küçük bir kas kasılması, duysal sinirler uyarılıyor ise duyu eşiğinin 2-3 katı, lazer SEP incelemelerinde ağrı algılama eşiğinin 2 katı, VEP incelemelerinde patern eleman ölçüsü: 14-16, 28-32, 56-64, BAEP incelemelerinde işitme seviyesinin 60 dB üstü, MEP incelemelerinde ise minimal kas kontraksiyonu sonrası 50-100uV yanıt oluşturan uyarı şiddeti kullanılır.

Uyarılmış potansiyellerde kaydedilen potansiyellerden sorumlu olan yapılar SEP incelemelerinde periferik sinir sisteminde kalın miyelinli lifler, merkezi sinir sisteminde arka kordon-medial lemniskal sistem, lazer SEP incelemelerinde A delta lifleri ve spinotalamik yol, VEP incelemelerinde retinal nöronlar, lateral genikülat cisim, 17., 18., 19. alanlar, orta temporal alanlar, posterior parietal, oksipital vizüel korteks, BAEP incelemelerinde akustik sinir, kohlear nukleus, oliva superior, lateral lemniskus, inferior kollikulus, medial genikulat cisim, odituar radyasyon, MEP incelemelerinde ise merkezi sinir sisteminden çevreye giden efferent motor yollardır. Uyarılmış potansiyelleri etkileyen faktörler matürasyon, yaş, boy uzunluğu, cinsiyet, deri ve beden ısısı, dikkat, uyku, uyanıklık ve ilaçlardır. İletim hızı 5-6 yaşlarından sonra normal değerlere ulaşır, 55 yaşından sonra periferik ileti yavaşlar, boya ve cinse göre absolü latens ve santral ileti etkilenir. Elde edilen potansiyellerin her biri latens, amplitüd veya diğer karakteristikleri olan bir dizi defleksiyon ve/veya dalgalar ile görüntülenir ayrıca polarite, latens ve sıra numarasına göre isimlendirilirler (N9, N20, P100, I, III, V, N1, P1….) Bu potansiyellerin absolü ve interpik latensleri, santral iletim zamanları, amplitüdleri ölçülür. Teorik olarak incelenen yol üzerindeki lezyonlar, lezyon seviyesi ve proksimalindeki dalgalarda patolojilere yol açar. Patolojik olarak kabul edilen bulgular; dalga yokluğu, latens uzaması, yavaşlamış periferik ileti, uzamış santral ileti, amplitüd azalması, morfolojik değişkenlik ve taraflar arası farklardır. Ortalama değerin 2,5-3 katını aşan değerler patolojik olarak kabul edilir. Latens patolojileri daha duyarlı, amplitüd değişiklikleri ise daha az güvenilirdir. Latens artışı, aksonal iletimin yavaşladığını gösterir. Periferik lezyonlar dışlandığında yavaşlamış ileti santral patolojiyi düşünülür, ayrıca interpik latenslerin uzaması da santral lezyonun ayırt edilmesinde faydalıdır. Yavaşlamış iletinin sebebi genellikle sinir liflerinin demiyelinasyonudur, ayrıca travmatik, iskemik, dejeneratif ve diğer demiyelinizan lezyonlarda da yanıt latensleri gecikebilir. Tüm potansiyelin elde edilememesi, ön planda teknik sorunları düşündürür.

Görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potentials-VEP)

VEP incelemelerinde flash veya patern şeklindeki değişken görsel uyarıya retinal nöronlar, lateral genikülat cisim, 17., 18., 19. alanlar, orta temporal alanlar, posterior parietal, oksipital vizüel korteksin yanıtları incelenir. Uyarı şekli olarak patern (kare, bar) ve patern olmayan (stroboskopik, flash) uyarılar kullanılır. Uyarı hızı 1-2 Hz'dir. 200 uyarı en az 2 kez tekrarlanır. Uyarı parametreleri veya kişisel özelliklerdeki (yaş, cins, pupilla ölçüsü, kırma kusuru) değişiklikler yanıtı etkileyebilir, erişkin değerlere 5 yaşta ulaşılır. Patern uyarıların değişkenliği azdır, lezyona daha duyarlıdır, yarım alan incelemeye uygundur. İnceleme sırasında kırma kusurları düzeltilmelidir. Bu incelemede hastanın hedef noktaya fokuslaması ve kooperasyonu çok önemlidir. Flash VEP ise değişkendir, yararlılığı sınırlıdır, çocuk, demans, koma, aşırı kırma kusuru olan fokuslayamayan hastalarda tercih edilir.

Uyaran olarak sıklıkla siyah ve beyaz karelerin sürekli yer değiştirmesi ile karakterize bir görüntü yaklaşık 1 metre mesafeden oynatılır. Bu tekniğe "patern reversal" denilir. Her iki göz, bir tanesi kapatılmak suretiyle, ayrı ayrı değerlendirilir. Genellikle 200 yanıtın ortalaması alınır, sonuçta başında ve sonunda iki küçük negatif dalganın bulunduğu; ancak esas komponentini ortadaki derin pozitif dalganın oluşturduğu bir yanıt alınır. Bu pozitif dalga P100 adını alırken ön ve arkasındaki negatif kısımlar sırası ile N75 ve N145 adını alırlar. Değerlendirmelerde sıklıkla P100 yanıtı kullanılır **(Şekil 29)**. Retinadan görme korteksine dek tüm görme yollarını gösteren bu incelemede, P100 yanıt latansının uzaması multipl skleroz gibi demiyelinizan bir hastalığı; amplitüdünün küçülmesi ise ön görme yollarının kompresif lezyonlarını düşündürür. Kırma kusurları, katarakt, retinopati vb. durumlarda da amplitüd düşer. VEP incelemesi, MS, optik nörit, histerik körlük gibi durumların incelemesinde faydalıdır.



Şekil 29: Normal VEP yanıtı

Monoküler yarım alan incelemelerinde ise, uyarılan yarım alandan orta hat kayıtlaması ile N75, P100, N145, karşı taraf lateral oksipital-posterior temporal kayıtlamalar ile P75, N105, P135 yanıtları elde edilir. Prekiazmal lezyonlarda (retina-optik sinir) monoküler tam alan incelemeleri değerlidir. Bu kayıtlamalarda optik sinirde tam lezyon varsa monoküler VEP yanıtı alınamaz. Parsiyel lezyonlarında ise latens artışı ve veya amplitüd düşmesi saptanır. Oküler lezyonlarda amplitüd düşmesi gözlenir. Kiazmal lezyonlarda, her bir gözün temporal yarı alanının uyarımı ile VEP yanıtları patolojiktir. Retrokiazmal lezyonlarda ise her bir gözün lezyona kontrlateral yarı görme alanının uyarımında VEP yanıtları patolojiktir. Retrobulber nörit, multipl sklero, optik sinir lezyonları, herediter ataksiler, polinöropatiler, lökodistrofiler, endokrin orbitopatiler, endokrin patolojiler, sarkoidoz, hipofiz tümörleri, kraniofarinjiomlar, kiazma basıları, oksipital- parietal lob lezyonları ve dejeneratif hastalıkların incelenmesinde kullanılırlar.

Somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP)

Periferden somatosensorial kortekse kadar çıkan duyu yollarını SEP ile incelenebilir. Bu incelemede, polisegmental olarak mikst tip periferik sinirler ve segmental olarak kutanöz sinirler veya dermatomlar elektriksel olarak uyarılır. Elde edilen potansiyeller duyu yolları boyunca çeşitli özel noktalardan kayıt edilir. SEP incelemesinde verilen elektriksel uyarı ile kalın çaplı, hızlı ileten miyelinli grup

Ia ve grup II afferent lifleri uyarılır. Bu lifler medulla spinalis arka kordonundan yukarı doğru çıkarak servikomedüller kavşaktaki arka kordon nukleusları (n. Gracilis-n. Cuneatus) ile sinaps yapar. Buradan çaprazlaşarak karşıya geçen lifler, medial lemniskus ve lemniskal yollar aracılığı ile talamus ventral postero lateral nukleusuna varır. Buradan çıkan lifler ise parietal somatik sensorial kortekse ulaşır. Esas olarak arka kordon iletisini incelenir.

Somatosensorial uyarılmış potansiyelleri elde etme yöntemleri çok çeşitlidir. Elektrik uyarım ile mikst sinir uyarımı (median, tibial sinirler, vb.), duysal sinir uyarımı (lateral femoral kutanöz, sural, safen, dijital sinirler, vb.), dermatomal uyarım (C5, C7, L4, S1, vb.), motor son plak bölgesi uyarımı, paraspinal, epidural kök veya spinal uyarım, trigeminal SEP, pudental SEP, viseral organ uyarımı (mesane vb.) ayrıca reseptör uyarımı, tendon vuruşu, lazer ışını, kimyasal uyaran kullanılabilir. Minimum 200 uyarı averajlanır ve yanıtların tekrar edilebilirliğinin görülmesi için en az 2 kez tekrarlanır, uyarı frekansı genellikle 2 Hz'dir. Üst ekstremitelerde genellikle median ve ulnar sinirler kullanılır. Bilekten bu sinirler uyarılır iken antekubital fossa, Erb noktası, C2-C7 servikal spinoz çıkıntılar ve skalpte kontrlateral el bölgesine (C_3-C_4) kayıt elektrotlar yerleştirilerek periferik, brakial pleksus, servikal ve skalp potansiyelleri kaydedilir **(Şekil 30) (Tablo 1)**.

- N9 (brakial pleksus)
- N11 (presinaptik dorsal kök lifleri)
- N13 (postsinaptik dorsal boynuz ara nöron aktivitesi)
- N14 (postsinaptik lemniskus medialis)
- N20/P30 (postsentral girus ve somatosensoriel korteks)'in aktivitesini gösterir. Üst ekstremite incelemelerinde, periferik sinir ve pleksus lezyonlarında tüm SEP dalgaları patolojik, omurilik ve kök lezyonlarında N9 normal, N20, N13-N20, N9-N20 patolojik, beyinsapı ve kortikal lezyonlarda N9, N13 normal, N20, N13-N20, N9-N20 patolojik bulunur.

Tablo 1: Üst eksemite sinirleri uyarımıyla elde edilen anormal somatosensorial uyarılmış potansiyellerin klinik yorumları

Anormal SEP bulgusu	**Yorum**
A. Teknik problemler	
1. Kol uyarımı ile tüm kayıt seviyelerinde SEP olmaması	Uyarının yokluğu; uyarıcı ile cihaz arasında senkronizasyon ol
2. Tüm kayıt seviyelerinde artmış SEP latansı	Hipotermi; uyarı ve kayıt elektrotları arasındaki mesafenin yanlış ölçülmesi
B. Sinir sistemi lezyonları	
1. Normal N13 ve N20 ile N9'un olmaması	Normal
2. Gecikmiş veya olmayan N13 ve N20 ile N9'un olmaması	Periferik sinir veya pleksus lezyonu; teknik nedeni dışlayın
3. N13 ve N20'nin latans uzamasına denk ölçüde uzamış N9 latansı: (Normal santral iletim zamanları ile birlikte azalmış periferik iletim hızı)	Periferik sinir veya pleksus lezyonu; teknik nedeni dışlayın
4. Normal N13 amplitüd ve şekli ile birlikte artmış N9-N13 iletim zamanı, normal periferik ileti hızı, normal N13-N20 iletim zamanı	Lezyon brakial pleksusun üstünde ve alt medullanın altında
5. N13'ün olmaması ile N20'nin gecikmiş olması veya olmaması	Lezyon brakial pleksusun üstünde ve alt medullanın altında veya kendisinde
6. Normal N9-N13 iletim zamanı ve normal periferik iletim hızı ile birlikte artmış N13-N20 iletim zamanı	Lezyon alt medullanın üstünde ve somatosensorial korteksin altında veya kendisinde
7. Normal N9-N13 iletim zamanı ve normal periferik iletim hızı ile birlikte N20'nin olmaması	Lezyon alt medullanın üstünde ve somatosensorial korteksin altında veya kendisinde
8. Azalmış periferik iletim hızı ve artmış santral iletim zamanları	Periferik sinir veya pleksus lezyonu ile santral sorunun birlikteliği

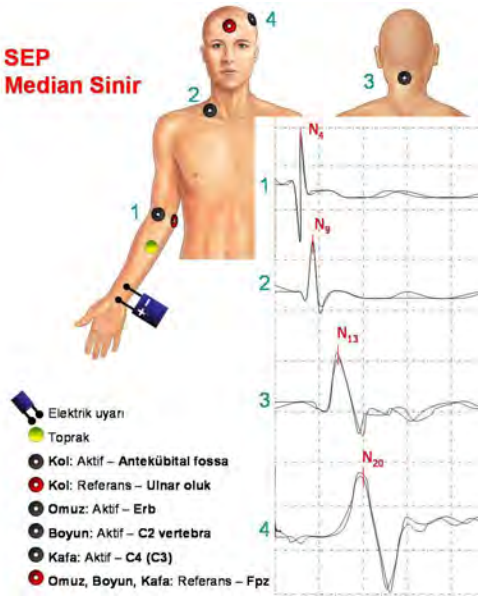
Alt ekstremitelerde ise çoğunlukla tibial ve peroneal sinirler kullanılır. Bilekten tibial sinir uyarılır iken popliteal fossa, L2-T12 spinoz çıkıntılar ve skalpte bacak bölgesine (C_Z) kayıt elektrotlar yerleştirilerek periferik, lomber ve skalp potansiyelleri kaydedilir **(Şekil 30) (Tablo 2)**.

- N8 (tibial sinir aksiyon potansiyeli)
- P17 (sakral pleksus ve kökler)
- N22 (lumbosakral omurilik)
- P30 (postsinaptik lemniskus medialis)
- P39 (P37-N45) postsentral girus ve somatosensorial korteks)'in aktivitesini gösterir. Alt ekstremite incelemelerinde, periferik sinir lezyonlarında tüm SEP potansiyelleri bozulur, proksimal periferik sinir ve kauda ekina lezyonlarında popliteal fossa potansiyeli normal, diğerleri patolojik, omurilik, beyinsapı ve kortikal lezyonlarda lomber ve torasik potansiyeller normal, skalp potansiyelleri patolojik bulunur. SEP incelemeleri, periferik sinir, pleksus, radiks, omurilik, trigeminal sinir/beyinsapı, MSS lezyonları (MS, talamik lezyonlar, parietal lob lezyonları), koma, beyin ölümü, intraoperatif monitorizasyon ve nöroürolojide kullanılır.

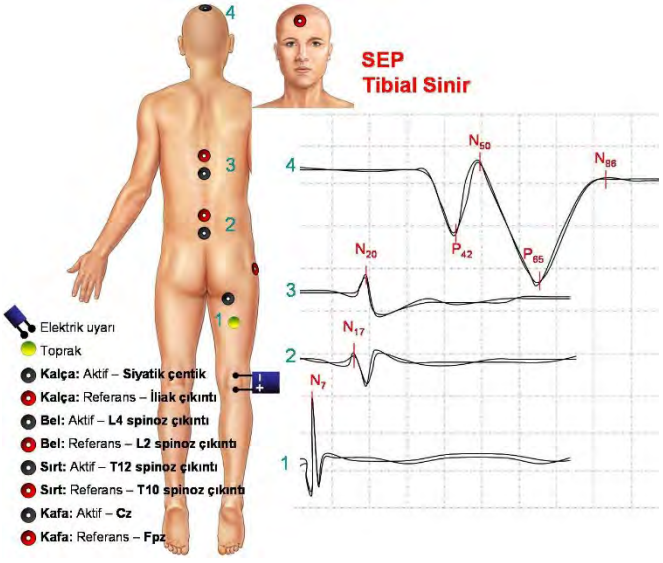
Tablo 2: Posterior tibial sinir veya peroneal sinir uyarımıyla elde edilen anormal somatosensorial uyarılmış potansiyellerin klinik yorumu

Anormal SEP bulgusu	**Yorum**
A. Teknik problemler	
1. Bacak uyarımı ile tüm kayıt seviyelerinde SEP olmaması	Uyarının yokluğu; uyarıcı ile cihaz arasında senkronizasyon olmaması; arızalı kayıt elektrotları veya ekipman
2. Tüm kayıt seviyelerinde artmış SEP latansı	Hipotermi; uyarı ve kayıt elektrotları arasındaki mesafenin yanlış ölçülmesi
B. Sinir sistemi lezyonları	
1. Posterior tibial sinir uyarımı	
a. Popliteal fossa potansiyelinin olmaması ile L3 potansialinin normal ya da hiç olmaması ve normal skalp SEP	Normal
b. Popliteal fossa potansiyelinin olmaması ile ya spinal potansiyellerin ve skalp SEP'inin olmaması ya da normal iletim hızlarının olması	Lezyon ayak bileği ve popliteal fossa arasında Lezyon kauda ekuinanın altında Lezyon hem distal hem de proksimal periferik sinirde
c. Popliteal fossada periferik iletim hızının azalması ve	Lezyon ayak bileği ve popliteal fossa arasında Lezyon Popliteal fossa ve kauda ekina arasında
(1) L3'de periferik iletim hızının eşit ölçüde azalması (2) Popliteal fossa ve L3 arasında periferik iletim hızında düşme olmaması	Muhtemelen lezyon popliteal fossa ve kauda ekuina arasında
d. L3'de azalmış periferik iletim hızı ile popliteal fossada normal periferik iletim hızı	
e. L3 ve T12 potansiyellerinin olmaması, olmayan veya gecikmiş skalp SEP ile popliteal fossada normal periferik iletim hızı	Normal Lezyon kauda ekinada veya yukarısında veya her ikisinde
2. Peroneal sinir uyarımı	Lezyon popliteal fossa ve kauda ekuina arasında
a. L3 potansiyelinin olmaması ile T12 ve T6 potansiyellerinin olması veya olmaması ve normal skalp SEP	Lezyon kauda ekinanın üzerinde ve somatosensorial korteksin altında veya kendisinde
b. L3, T12 ve T6 potansiyellerinin olmaması, gecikmiş veya olmayan skalp SEP	Şüpheli lezyon kauda ekinanın üzerinde ve somatosensorial korteksin altında veya kendisinde
c. L3'de azalmış periferik iletim hızı	
3. Posterior tibial sinir ya da peroneal sinir uyarımı	Lezyon kauda ekinanın altında ve üstünde veya kauda ekuinada ya da alt spinal kordda tek lezyon
a. Azalmış santral iletim zamanı	
b. Skalp SEP'inin olmaması	
c. Azalmış periferik iletim hızı ve azalmış santral iletim hızı	

Özetle, üst ekstremite stimülasyonu ile, brakial pleksus aktivitesini gösteren N9, servikal seviyede kök girişi ve arka kordonlara yakın bölgedeki aktiviteyi gösteren N11, arka kordon ve n. Cuneatus'tan kaynaklanan N13, medial lemniskus ve lemniskal yolların aktivitesini gösteren N14, talamik aktiviteyi gösteren N18 ve primer somatosensorial korteks aktivitesini gösteren N20 yanıtları elde edilir. Alt ekstremite stimülasyonu ile, kauda ekina ve medulla spinalis aktivitesini yansıtan N22, primer somatosensorial korteks aktivitesini yansıtan P27-N35 (peroneal) ve P37-N45 (posterior tibial) SEP yanıtları elde edilir. Bu dalgaların yokluğu, periferik ve santral ileti hızlarının yavaşlaması, ileti zamanlarının uzaması, amplitüd ve şekil değişiklikleri klinik karşılığı olan patolojik bulgulardır.



Şekil 30: Median sinir uyarımı ile elde edilen somatosensorial uyarılmış potansiyeller



Şekil 31: Posterior tibial sinir uyarımı ile elde edilen somatosensorial uyarılmış potansiyeller

SEP değerleri yaş, boy, deri ısısı, dikkat, uyku hali ve çeşitli ilaçlardan (yüksek doz santral sinir sistemi depresanı) etkilenebilir. Periferik sinir lezyonları, pleksopatiler, radikülopatiler, spinal kord tutulumları ve travması gibi durumlarda SEP'ler faydalı olabilir.

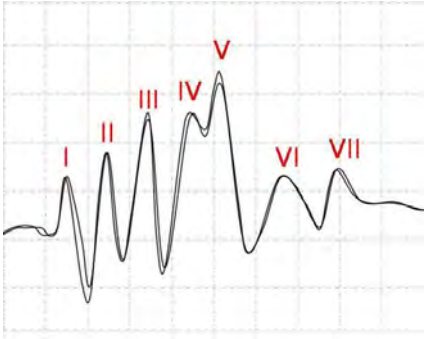
Lazer uyarılmış potansiyeller (LEP)

Dokunma, sıcak-soğuk hissi ve ağrı duyusunu taşıyan lifler omuriliğe girdikleri seviyede çapraz yaparak anterior ve lateral spinotalamik traktus yolu ile yukarı çıkarlar. Beyinsapında spinal lemniskusa trigeminal lifler de katılır. Aynı taraf talamus ventral posterior çekirdeğine buradan da parietal somatosensorial kortekse ulaşırlar. Ağrıyı ileten lifleri LEP ile inceleyebiliriz. Lazer ile derideki çıplak sinir uçlarının, ağrı ve ısı taşıyan liflerin uyarıldığı kabul edilmektedir. İlk defa 1975'de CO2 lazeri kullanmış, daha sonra Argon, Nd-YAG, Talium lazerleri denenmiş, teknolojik ilerleme ile kızılötesi spektrumda 980 nm ışın çıkaran Diyot lazerler, Gülsoy ve Durak tarafından kullanılarak dünyada ilk defa Diyot lazer ile LEP çalışması yapılmıştır.

Lazer ışını ile A-delta ve C lifleri aktive olur. Ancak A-delta liflerinin uyarımı C liflerinde supresyona neden olur. El uyarımı ile N yanıtı 200-240 ms, P yanıtı 300-360 ms'dir. Ayak uyarımı ile N yanıtı 250-300 ms, P yanıtı ise 350-420 ms'dir. Klinik uygulamada nöropatik ağrı ve nevraljiler, sirengomiyeli, Wallenberg Sendromu gibi hastalıklarda objektif daha yoğun toplandığı ve bu nedenle uyarım eşiğinin A-delta liflerinden daha düşük oluşu gerçeğinden hareketle, lazer tekniğinde bazı değişikliklerle, sadece miyelinsiz C liflerini uyararak ultra geç LEP yanıtları da kaydedilebilir. Uyarım yerine göre değişmekle beraber 500-1400 ms latensli yanıtlar elde edilir.

Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP)

Nörolojik ve odiolojik incelemelerde kısa latensli BAEP incelemeleri tercih edilir. Monoaural olarak işitme seviyesinin 60 dB üstünde klik uyarılar kullanılır, aynı anda karşı kulağa -40dB maskeleme uygulanır. 10 Hz'lik uyarılar 2000 kez averajlanır ve en az 2 kez tekrar edilir. Latens ve amplitüdler kişiye (yaş, cins), ortama (ses, ısı, ışık..) ve uyarı karakteristiklerine göre değişir. BAEP incelemesinde 10 ms içinde ardı sıra 7 dalga elde edilir. Bunlar içinde I, III ve V. dalganın görülmesi yeterlidir. Her bir dalganın jeneratörü belirlenmiştir (I. Akustik sinir, II. Kohlear nukleus, III. Oliva superior, IV. Lateral lemniskus, V. İnferior kollikulus, VI. Talamus, VII. Odituar radyasyon) **(Şeki 32)**.



Şekil 32: Normal kişide beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller

1. dalga, 8. kranial sinirin aksiyon potansiyelini oluşturur. 2 ve 3. dalgalar pons alt kısmından; 4 ve 5. dalgalar orta ve üst ponstaki yapılardan; 6 ve 7. dalgalar korpus genikulatum mediale ve akustik radyasyondan köken alır. Pratikte bu dalgaların birbirlerine göre olan tepe latansları kullanılır. 1-3. dalga aralığı ortalama 2,6 msn, 1-5. dalga aralığı ortalama 4,7 msn, 3-5. dalga arası ise ortalama 2,4 msn'dir. Amplitüdler çok değişken olduğu için genelde kullanılmaz. 1. ve 5. dalgaların amplitüd oranı değerlendirme için yeterlidir. BAEP dalgaları bilinç durumundan ve anestezik ilaçlardan etkilenmez. Periferik işitme kayıplarında ilk dalgadan itibaren hiçbir dalga elde edilemez. Santral kökenli patolojilerde daha çok 1-3 ve 3-5 dalgalarının arasının açılması görülür. Bazen ilk 3 dalga alınıp 4 ve 5. dalgalar alınamaz ve bu daha çok üst pons lezyonunu düşündürür. Akustik nörinomlar, beyinsapının tümoral, demiyelinizan ve vasküler hastalıklarını değerlendirmede ve koma ile beyin ölümünü değerlendirmede BAEP kullanılabilir. Akustik sinir- kohlear nukleus lezyonlarında ya hiçbir dalga elde edilemez veya I. dalga latensi uzar. Alt beyinsapı lezyonlarında II-III ile başlayan dalgaların latensi, I-III, I-V interpik latensleri artar. Üst beyinsapı lezyonlarında, IV-V. dalga latensleri, III-V, I-V interpik latensleri artar **(Tablo 3)**.

Tablo 3: Anormal beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyellerin klinik yorumu

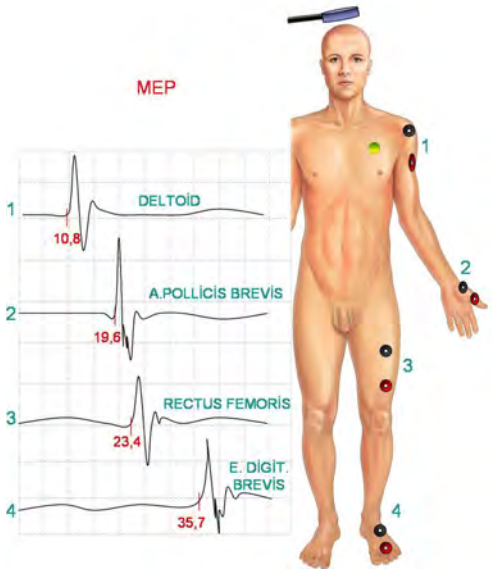
Anormal BAEP bulgusu	**Yorum**
A. Teknik problemler	
1. Bütün BAEP'lerin olmaması	Uyarının olmaması; uyarının kulağa ulaşamaması; uyarıcı ile cihaz arasında senkronizasyon olmaması; arızalı kayıt elektrotları veya ekipman
2. Azalmış amplitüd, bütün BAEP'lerin latansının artması	Stimulatör çıktısının azalması, stimulatörün kulağa bağlanmasında bozukluk
B. Nörolojik strateji	
1. Tüm BAEP dalgalarının tek tarafın uyarımında olmaması	Unilateral distal akustik sinir lezyonu, unilateral periferik işitme kaybını dışlayın
2. Bütün BAEP'lerin her iki taraf uyarımında da olmaması	Bilateral distal akustik sinir lezyonu veya beyin ölümü, bilateral periferik işitme kaybını dışlayın
3. Tek tarafın uyarımında I. dalgadan sonraki tüm dalgaların olmaması	Unilateral proksimal akustik sinir lezyonu veya unilateral pontomeduller lezyon
4. İki tarafın uyarımında da I. dalgadan sonraki tüm dalgaların olmaması	Bilateral proksimal akustik sinir lezyonu, bilateral pontomeduller lezyon veya beyin ölümü
5. I. dalga ve sonrasındaki tüm dalgaların latansında uzama	Periferik işitme kaybı veya akustik sinir lezyonu
6. I. dalgasının olmaması, normal IPL III-V	Şüpheli periferik işitme kaybı; alt pons ve ortabeyin arasında normal iletim
7. V. dalganın olmaması veya V/I amplitüd oranının azalması	İpsilateral alt ya da üst beyinsapı lezyonu
8. IPL I-V veya IPL I-V interaural latans farklılığının artmasının şunlarla birlikteliği;	İpsilateral alt ya da üst beyinsapı lezyonu
a. Artmış IPL I-III ve III-V	İpsilateral akustik sinir ve alt pons arasında alt beyinsapı lezyonu
b. Artmış IPL I-III, normal IPL III-V	İpsilateral alt pons ve midbrain arasında üst beyinsapı lezyonu
c. Artmış IPL III-V, normal IPL I-III	Şüpheli ipsilateral alt ya da üst beyinsapı lezyonu
9. Hızlı tekrarlayan uyarımlarda V. dalganın latansında anormal artma	Şüpheli periferik işitme kaybı, distal akustik sinir lezyonunun dışlayın
C. Odiyolojik strateji	
1. Artmış BAEP eşiği veya en güçlü uyarana rağmen BAEP'in olmaması	İletim tipi işitme kaybı
2. BAEP V. dalganın latans kayması	Sensörinöral işitme kaybı
a. Paralel kayma	
b. Düşük yoğunluklarda belirgin kayma	

BAEP'ler, MS, serebellopontin açı tümörleri, intrameduller beyinsapı lezyonları, koma ve metabolik ensefalopatilerde, kafa tabanı ve beyinsapı operasyonlarında kullanılırlar. Beyin ölümünde I. dalgadan sonraki dalgalar elde edilemez.

Transkranial manyetik uyarım/Motor uyarılmış potansiyeller (TMU/MEP)

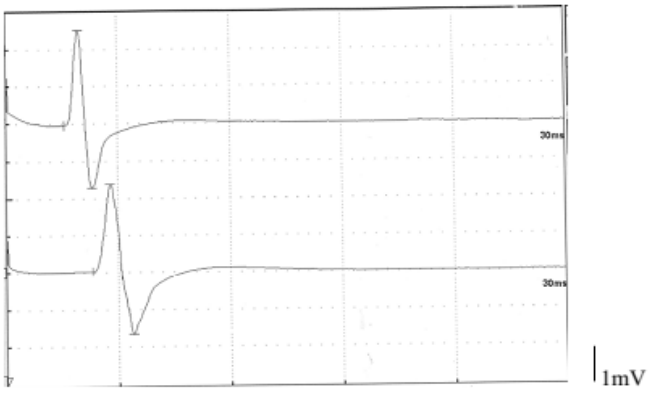
Klinik uygulamalar açısından 1980'de motor korteksin yüksek voltajlı elektrik uyaranla uyarılabileceğini gösterilmiştir. Bu teknik, normal kişiler ve çeşitli nörolojik hastalıklarda santral motor yolların incelenmesini sağlamasına karşın ağrılı olması nedeni ile tercih edilmemektedir. 1985'de ise insan beyni saçlı deriden manyetik uyarım ile uyarılmıştır. TMU, saçlı deri üzerine yerleştirilen 'coil' içindeki elektrik akımın etkisiyle kısa ve yoğun bir manyetik alan oluşturarak nöron veya aksonları depolarize edebilir. Manyetik uyarım ile doku çevresinde manyetik alan oluşturulur ve bu alan dokuda elektrik akım oluşturulmasını sağlayarak dokuyu uyarır. İlk olarak piramidal hücrenin uyarıldığı kabul edilir (direk dalga, D dalgası). D dalgasını çeşitli aralıklarla ortaya çıkan I dalgaları (indirek dalgalar) takip eder. I dalgalarının ise çeşitli intrakortikal nöronlar tarafından uyarılan kortikospinal hücrelerin transsinaptik eksitasyonundan kaynaklandıkları düşünülmektedir. MEP lerin latans ve amplitüdleri

uyarana bağlı olarak değişir. Eğer hedef kas istemli olarak kasılırsa 'fasilitasyon' ortaya çıkar, bu kasa ait MEP latansı daha kısa, genliği daha büyük elde edilir **(Şekil 33)**.



Şekil 33: Bazı kaslardan kaydedilen transkranial MEP yanıtları görülmektedir.

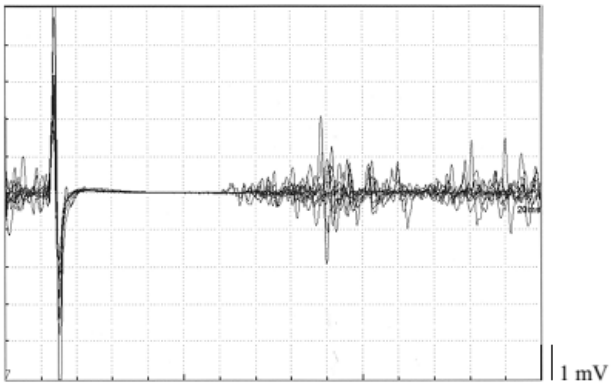
Primer motor korteks yeterli yoğunlukta uyarıldığında, tüm kortikospinal yolağın fonksiyonel bütünlüğünün incelenmesi sağlanır. Tanısal olarak kullanılabileceği hastalıklar kesin olarak listelenmemiş olmasına karşın multipl skleroz, posttravmatik, neoplastik ve kompresif miyelopatiler, amiyotrofik lateral skleroz, inme, epilepsi ve distoni gibi hastalıklarda uygulanabilmektedir. TMU parametreleri kortikal eksitabiliteki değişimleri yansıtır. Bu sayede TMU motor planlama ve bilişsel işlevler konusunda bilgi sağlayabilir. Tek, çift ya da repetitif uyarım teknikleri kullanılabilir. Tekli uyarımla, MEP latans ve genliği, santral ileti zamanı, istirahat motor eşik (İME), aktif motor eşik (AME) ve kortikal sessiz periyod (KSP) ölçülerek kortikospinal yolağa ait iletim ve motor korteks eksitabilitesi değerlendirilebilir **(Şekil 34)**. Çift uyarımla değerlendirilen parametreler ise intrakortikal inhibisyon (İKİ) ve intrakortikal fasilitasyondur (İKF).



Şekil 34: MT, 30 yaş, erkek sağlıklı kontrole ait servikal ve skalp MEP yanıtları

Santral ileti zamanı, korteksten motor ön boynuza kadar olan ileti zamanının ölçümüdür. Korteksten kasa kadar olan iletim ile periferik iletim arasındaki farkı yansıtır. Kasa %5-20 oranında kası yaptırılırken ölçülmesi önerilir, ayrıca kasılmanın derecesinden etkilendiği gibi 'coil' pozisyonu ve akımın yönünden de etkilenmektedir. Erişkinlerde normal değerler hesaplanmıştır. Patolojik düzeyde uzamanın nedenleri arasında MS, iskemik inme, miyelopatiler ve kortikospinal yolağı etkileyen nörodejeneratif hasta-

lıklar yer alır. Uygun şiddette manyetik uyarım sağlandığında kontralateral ekstremiteden de MEP elde edilebilir. Normal MEP genliği kortikospinal yolağın ve motor korteks eksitabilitesinin sağlam olduğunu yansıtır. İME, verilen uyarıların yarısında en az 50 μV amplitüdlü yanıt oluşturabilen uyarandır. Eksitatör internöronlar ve kortikospinal nöronların eksitabilitesi ile küçük ve yavaş yayılım yapan (propagating) piramidal nöronların eksitabilite eşiğini yansıtır. AME ise hafif derecede kasılan kasta uyarıların yarısında 100 μV'luk yanıt oluşturmak için gereken uyarandır. Bu eşiğin hızlı yayılım yapan nöronların fonksiyonel bütünlüğünden de etkilenmesi olasıdır. Motor eşiğin yükselmiş olması motor yolakta hasar olduğunun göstergesidir, azalmış olması ise eksitabilitenin arttığını gösterir. Kişiler arasındaki farklar değişkenlik gösterdiğinden sadece eşik değerlerin çalışılmasının yararlılığı düşüktür. Aktif kas kasısı sırasında verilen uyaranı takiben MEP ortaya çıktıktan sonra neden olduğu supresyona bağlı elektromiyografik açıdan gözlenen sessiz dönem, KSP olarak isimlendirilir **(Şekil 35)**. Olasılıkla Gama Amino Bütirik Asit (GABA) aracılıklı kortikospinal inhibitör mekanizmaların işlevini yansıtmaktadır.



Şekil 35: GL, 23 yaş, erkek RLS olgusunda kortikal sessiz periyod

İKİ ve IKF ise farklı aralıklarla eşik altı ve eşik üstü uyaran uygulanmasıyla ortaya çıkar. Eşik üstü uyarıdan 1-5 msn önce verilen şartlayıcı uyarı MEP genliğinin düşmesine neden olur. Yine GABA aracılığı ile kortikokortikal inhibisyonu yansıtmaktadır. Daha uzun interstimulus intervallerde (7-20 msn) ise şartlayıcı uyarı MEP amplitüdünün artmasına neden olur, bu mekanizma ise glutamaterjik (NMDA) aracılıklıdır. İKİ azalması ya da kaybının kortikal motor alanlarla bağlantılı inhibitör subkortikal yolakların aktivitesindeki azalmayı yansıttığı saptanmıştır. Beyindeki GABAerjik aktiviteyi arttıran ilaçların da İKİ'yi arttırıp İKF'yi deprese ettiği gösterilmiştir. Ayrıca dopaminerjik reseptör agonistlerinin de benzer etkisi olduğu görülmüştür. Bu nedenle dopamin reseptör agonistlerinin intrakortikal eksitabilitenin modülasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Bu etki striyatal dopaminerjik reseptörler üzerinden ya da direk motor kortekse olan etkisi sonucunda olabilir. Sağlıklı kişilerdeki MEP çalışmalarında egzersiz ve istirahat sonrası MEP amplitüdlerinin arttığı izlenmiştir (sırasıyla 'post-exercise facilitatio" ve 'delayed facilitation'. Egzersiz sonrası fasilitasyonun motor eksitabilitenin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Gecikmiş fasilitasyonun ise intrakortikal sinaptik reorganizasyon sonucu olduğu ileri sürülmüştür.

Dış faktörlerin yanı sıra kişiye bağlı dikkat düzeyi, hormonal değişimler veya yorgunluk da MEP amplitüd ve latanslarını etkileyebilir. Manyetik uyarımın şimdiye kadar kullanılan nörofizyolojik yöntemlerden en güvenilir olanlarından olduğu savunulmaktadır. Özellikle tek ve kısa süreli uyarıların beyinde zararlı etkileri olmadığı bilinmektedir. Hemen tüm hekimler manyetik stimulasyonla 'kindling' benzeri etki oluşturmaktan korksa da 20 yıl içindeki tecrübeler ile tekniğin güvenli olduğu bilinmektedir. Sağlıklı ve epileptik bireylerde nöbet oluşturma riski araştırılmış ve EEG incelemelerinde değişim oluşturmadıkları ve epilepsi nöbetine neden olmadığı ya da epileptiklerde nöbetlerin sıklaşmasına yol açmadığı bildirilmiştir. Ancak repetitif TMU'yu takiben az sayıda olguda nöbet görülmüştür. SPECT çalışmalarında beyin kan akımında değişiklik ve psikometrik testler ile kalıcı yüksek kortikal işlev bozukluğu saptanmamıştır. Ancak manyetik uyarım, anevrizma klipsleri, kohlear implant,

kemik plakalar ve kalp pili gibi metal objelerin yerlerinden oynamalarına neden olabileceğinden bu hastalarda kontrendikedir.

Sonuç olarak, kısa bir tablo ile periferik ve MSS'de lezyon yerine göre kullanılabilecek elektrofizyolojik incelemeler ve bulgular özetlenmiştir.

Tablo 4: Lezyonun yerine göre elektrofizyolojik incelemeler ve bulgular

Lezyonun yeri	**Elektrofizyolojik bulgular**
Kas	İğne EMG: Fibrillasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Kısa süreli düşük amplitüdlü polifazik motor ünit potansiyeller. Varsa miyotonik boşalımlar. **Motor ve duysal sinir iletimi:** Normal
Motor son plak	**Tek lif EMG:** Jitter artışı ve blok İğne EMG: Genellikle normal **Motor ve duysal sinir iletimi:** Normal **Ardı sıra uyarım:** Patolojik
Periferik sinir	İğne EMG: Fibrillasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Lezyonun tipine göre değişerek, varsa reinnervasyon potansiyelleri. Geç devrede uzun süreli polifazik nörojen motor ünit potansiyeller. **Motor ve duysal sinir iletimi:** Patolojik
Pleksus	İğne EMG: Fibrillasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Lezyonun tipine göre değişerek, varsa reinnervasyon potansiyelleri. Geç devrede uzun süreli polifazik nörojen motor ünit potansiyeller. **Motor ve duysal sinir iletimi:** Patolojik
Spinal kök	İğne EMG: Tutulan kökün innerve ettiği kaslarda fibrilasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Geç devrede uzun süreli polifazik nörojen motor ünit potansiyeller. **Motor sinir iletimi:** Genellikle normal **Duysal sinir iletimi:** Normal (eğer patolojik ise tanıyı gözden geçirin)
Ön boynuz	İğne EMG: Tutulan segmentin innerve ettiği kaslarda fibrilasyon ve pozitif diken gibi denervasyon potansiyelleri. Varsa fasikülasyon potansiyelleri. Geç devrede uzun süreli çok yüksek amplitüdlü polifazik nörojen motor ünit potansiyeller (Dev motor ünit potansiyeller). **Motor sinir iletimi:** Genellikle normal **Duysal sinir iletimi:** Normal (eğer patolojik ise tanıyı gözden geçirin)
Piramidal yol	**MEP:** Patolojik **Diğer EP:** Normal İğne EMG: Normal **Motor ve duysal sinir iletimi:** Normal
Yan kordon (intermedio-lateral)	İğne EMG: Normal **Motor ve duysal sinir iletimi:** Normal **EP'ler:** Normal **Sempatik cilt yanıtları, R-R interval, otonom testler:** Patolojik
Arka kordon	**SEP:** Patolojik **Diğer EP:** Normal İğne EMG: Normal **Motor ve duysal sinir iletimi:** Normal
Spinotalamik yol	**LEP:** Patolojik **Diğer EP:** Normal İğne EMG: Normal **Motor ve duysal sinir iletimi:** Normal
Görme yolları	**VEP:** Patolojik **Diğer EP:** Normal İğne EMG: Normal **Motor ve duysal sinir iletimi:** Normal
Beyinsapı	**BAEP:** Patolojik **Göz kırpma refleksi**: Patolojik İğne EMG: Tutulan kranial sinir innervasyonlu kaslarda denervasyon **Diğer EP:** Tutulumun yerine göre patolojik

115

Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme: Farklı Fonksiyonel ve Kognitif Durumların Analizi

Barış Metin

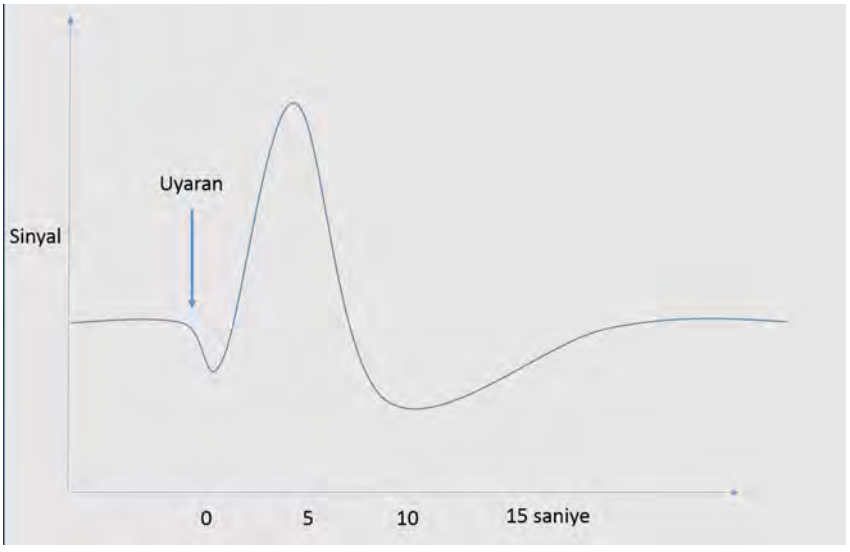
Fonksiyonel manyetik rezonans inceleme ilk kez 90'larda beyin fonksiyonlarını incelemek için kullanılmaya başlanmıştır. Yöntem basitçe bilinen MR tekniğini kullanır. Beynin görüntüleri belirli aralıklarla alınır ve bu görüntüler beynin metabolik aktivitesini görüntülemek için kullanılır. Bu işlem için kullanılan görüntüleme tekniğinde EPI denilen sekans kullanılır. Bu sekans deoksijene hemoglobin duyarlıdır. Beynin hangi bölgesinde deoksijene hemoglobinin arttığını tespit ederek hangi bölgelerin aktif olduğunu tespit ederiz. Yani deoksijene hemoglobinin fazla olduğu bölgeler metabolik olarak aktif olan bölgeler anlamına gelir.

Fonksiyonel MR beyin fonksiyonlarını lokalize etmek için ilk kullanıldığında daha önceki fonksiyonel tetkiklere göre (örneğin EEG) çok büyük avantajları olduğu fark edilmiştir. Bu yöntemin en önemli avantajı uzaysal çözünürlüğünün çok yüksek olmasıdır. Günümüzde EPI sekansları 3mm çözünürlükte alınabilmektedir. Hatta beynin belirli bölgelerine odaklanılırsa bu çözünürlük 1.5 mm ye yaklaşmaktadır. Bu durum da beynin neredeyse anatomi atlası çözünürlüğünde fonksiyonel görüntülerinin alınabilmesi anlamına gelmektedir. Bu yöntem sayesinde elektroensefalografinin loblar düzeyinde lokalize edebildiği fonksiyonlar, sulkuslar, giruslar düzeyinde lokalize edilmeye başlanmıştır.

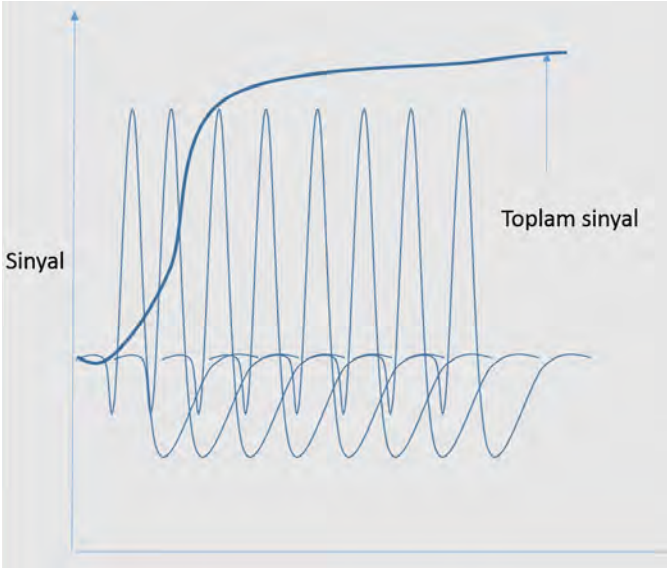
Ancak fMR'ın bazı eksik kaldığı yönleri de yok değildir. Uzaysal çözünürlük çok yüksek olmasına karşın zamansal çözünürlük düşüktür. Örnek vermek gerekirse elektroensefalografide bir saniyede 1000'e kadar veri kaydı alınabilmektedir. fMR'da ise saniyede bir veri bile alınamamaktadır. MR'da zamansal çözünürlüğü belirleyen parametre TR (repetition time) dir. TR kaç saniyede bir resim alındığını gösterir. Şu anki modern MR cihazlarında bu 2 saniyeye kadar düşürülebilmektedir ancak 2 saniyede bir alınan görüntü bile EEG'nin saniyede 1000 verisi ile karşılaştırınca oldukça düşüktür. Zamansal çözünürlükteki düşüklüğün elbette bazı sonuçları olacaktır. Bunlardan en önemlisi hızlı değişen durumları tespit edememektir. Klasik MR paradigmalarında durumların çok hızlı değişmesi mümkün olamamaktadır. Örnek vermek gerekirse dikkatten sorumlu beyin alanlarını tespit etmek için klasik olarak sürekli performans taskı kullanılır. Bu taskta ekranda harfler karışık olarak gelir ve kişilerden belirli harfler çıkınca düğmeye basmaları istenir. Ancak ekrandaki harfler hızlı bir biçimde değişirse

MR görüntüleri bu hıza ayak uyduramadığı için hedef harflerle ihmal edilen harfler arasındaki fark anlaşılamayacaktır.

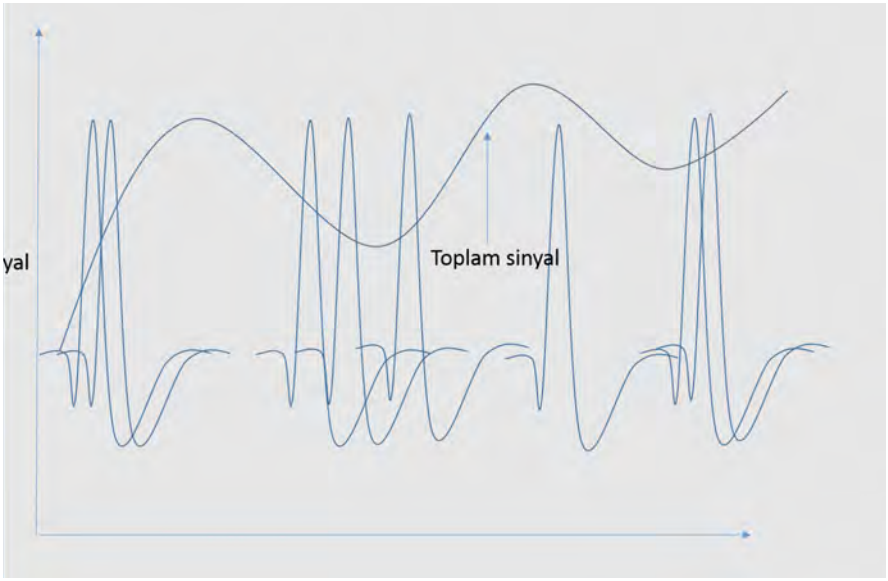
fMR'ın bir diğer problem de BOLD sinyalinin oldukça yavaş bir sinyal olmasıdır. **Şekil 1**'de de görüldüğü gibi BOLD sinyali uyarandan yaklaşık 5 saniye sonar pik yapar. Bu geç yanıtın sonucu da birbirinin peşi sıra gelen uyaranların yanıtlarının birbiri üstüne binerek her bir uyaran için BOLD sinyalinin ayırt edilemez hale gelmesidir **(Şekil 2)**. Bu zamansal çözünürlük problemini iki türlü çözülebilir. Birinci çözüm task sırasında durumların hızlı değişmemesidir. Klasik olarak fMR çalışmalarında blok dizayn kullanmak (aşağıda anlatılmıştır) bu sorunu en basit yoldan çözmektedir. İkinci çözüm ise uyaranları değişken hızda vermektir. **Şekil 3**'de görüldüğü üzere değişken hızda uyaran verilmesi, BOLD sinyalinin ayrışmasını sağlar. Bu değişken hız yöntemiyle uyaranların hızlı verilmesi mümkün olmaktadır (Metin et al., 2015).



Şekil 1: BOLD sinyali yapısı



Şekil 2: Hızlı uyarım sonrası BOLD sinyali



Şekil 3: Düzensiz uyarım sonrası BOLD sinyali

Fiziksel şartlar

fMR çekimlerinde dikkat edilecek en önemli hususlardan biri hastanın uyaranları görmesi, paradigmada istenen işlemleri yapması ve hasta konforunun sağlanmasıdır. Bilindiği gibi fMR çekimlerinde hasta MR'ın içinde yattığı için paradigmanın ona bir şekilde MR'ın içinde sunulması gerekir. Bunun için en sık kullanılan yöntem MR uyumlu ekranlardır. Bu ekranlar genelde hastanın arkasına yerleştirilir ve kişi ekranı bir ters ayna yardımıyla görür. Bir diğer gereklilik de kulaklıklar olabilir. Kulaklıklar yardımıyla da işitsel uyaranlar verilebilir.

TASK dizaynı

fMR yönteminde en can alıcı nokta etkin bir paradigmadır. Paradigma veya task hastalara hangi uyaranların ne sırada ve ne kadar gösterileceğini ifade eder. Yukarıda anlatılan zamansal çözünürlük kısıtlılıklarını aşmak için iki temel paradigma tipi geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi blok dizayndır. Blok dizaynda belli bir sure belli bir tip uyaran ekranda görülür daha sonra bu bloğu başka bir blok takip eder. Örnek vermek gerekirse beyindeki dil merkezini belirlemek için kullandığımız bir paradigmada kişi 15 saniye ekranda gösterilen bir hikâyeyi okumakta ve bunun peşinden 15 saniye de anlamsız karakterler ekranda görülmektedir. Burada anlamsız harf dizileri kontrol durumu olarak kullanılmıştır.

fMR da kullanılan ikinci paradigma tipi de olaya ilişkin dizayndır. Bu tip paradigmalarda iki veya daha fazla duruma ait olaylar birbirini takip eder. Bu tip dizaynda genelde uyaranların ekranda belirme hızı değişkendir.

Şekil 4: Blok dizayn ve olaya ilişkin dizayn farkı

fMR analizi

fMR analizi için bugün birçok kullanılabilecek birçok yazılım bulunmaktadır. Matlab üzerinde çalışan SPM (statistical parametric mapping) belki de en çok kullanılanıdır. Bunun yanında AFNI, FSL ve Brainvoyager gibi paket programlar da kullanılabilir. fMR analizi için ilk basamak preprocessing denen önişlemedir. Önişlemede amaç MR resimlerini esas analize hazır hale getirmektir. MR makinesinde alınan resimler doğrudan analize uygun değildir ve bu uygunluğun sağlanabilmesi için aşağıdaki basamakların uygulanması gerekir.

Co-registration: Bu basamakta MR'dan elde edilen resimler (volümler) referans resmin üzerine oturtulur. Böylece çekimde alınan bütün resimler birbirinin üstüne biner.

Realignment: Bir volüm birçok kesitten oluşur. Bu kesitler harekete bağlı olarak birbirinin tam üstüne gelmeyebilir. Bu basamakta bütün kesitler birbirine eşleştirilir.

Kesit zamanı düzeltmesi: Bir MR volümünde ki bütün kesitler aynı anda alınmaz. Örnek vermek gerekirse birinci kesitle son kesit arasında TR kadar sure bıulunur. Bu durumun doğal olarak hesaplamada bazı hatalara neden olma olasılığı vardır. Kesitler arasındaki gecikmeyi düzeltmek için bu basamak uygulanır

Normalizasyon: Bütün volümler koordinat sistemi olan bir atlasa oturtulur. Kullanılan çeşitli koordinat sistemler vardır. fMR çalışmalarında en çok Montreal Neurological Istitute (MNI) sistemi kullanılır. Bu sistemde (0,0,0) noktası anterior komissüre denk gelir.

Düzleştirme (smoothing): verideki uç değerleri yok etmek için yapılır. Bu basamak yapılmazsa veride birçok uç değer yalancı aktivasyon gibi sonuçlara neden olabilir. Ancak çok küçük alanlardaki aktivasyonlar araştırılıyorsa bu basamak küçük aktivasyonları yok edeceğinden atlanabilir. Bu basamaktaki "full with at half maximum" değeri (FWHM) düzleştirmenin derecesini belirler ve genelde 8mm kullanılır.

Birinci seviye analiz:

Bu basamak tek bir kişinin fMR verisinin istatistiksel analizini içerir. Kullanılan veri önişlemeden çıkmış EPI sekanslarıdır. Bu basamakta temel yapılan şey bir istatistiksel model oluşturulmasıdır. Bir örnek vererek açıklayalım:

Bu örnekteki deney beyinde el bölgesini belirlemeye yöneliktir. Hastalar MR içinde 8 volüm (resim) boyunca parmaklarını hareket ettirirler ve 8 volüm boyunca hareketsiz kalırlar. Toplam 72 resim alınır. Bu da 4 kez parmak hareketi ve 4 kez dinlenme anlamına gelir. SPM kontrast ekranında soldan birinci sütundaki parlak alanlar parmak hareketi yapılan zamanı temsil eder. İkinci sütundaki parlak alanlar ise hareketsiz kalınan zamandır. Diğer altı kontrast ise realignment basamağından elde edilen hareket parametreleridir (x,y,z düzelmelerinde lineer ve dairesel hareketler).Bu şekilde oluşturulan birinci basamak istatistiksel modele beyindeki el hareketinden sorumlu alanları saptamak için kontrast olarak 1 -1 girmek yeterlidir. Bu kontrast el hareketi sırasında dinlenmeye göre daha yüksek aktive olan alanları verecektir.

Şekil 5: Birinci seviye SPM kontrast ekranı

İstatistiksel analizle ilgili detaylar:

fMR verilerinin birinci basamak analizinde bazı önemli tercihlerin belirlenmesi gerekir. Bunlardan biri istatistiksel anlamlılıktır. Bilindiği gibi klasik istatistiksel analizlerde p değeri olarak 0.05 alınır. Ancak fMR'da bunun bazı sakıncaları bulunur. En önemli sakınca çoklu karşılaştırmaya bağlıdır. Beyinde binlerce voksel bulunur. Birinci seviye herhangi bir kontrastın her bir voksel için anlamlılığını teker teker kontrol edecektir. Bunun sonunda bazı voksellerin şans eseri aktive olmuş gibi görünme riski vardır. Bu yalancı aktivasyonları engellemek için Bonferonni düzeltmesi yapılır. Bonferonni düzeltmesinde p değeri voksel sayısına bölünür. Böylece şans eseri aktivasyon görülen voksellerin atılması sağlanabilir. Ancak Bonferonni düzeltmesi çok aşırı konservatiftir. Özellikle birinci seviyede tek kişinin aktivasyonları araştırırken normal aktivasyonları da yok edebilir. Bonferonni düzeltmesinin bu konservatifliğinden kurtulmak için bazı alternatif yöntemler kullanılabilir.

Maske kullanılması bu yöntemlere örnek olarak verilebilir. Bu yöntemde analiz sadece belli bir bölgeye sınırlandırılır. Yani birinci seviye analizi sadece belli bir beyin bölgesi için yapılır. Bu belli bölgede tüm beyinden daha az voksel bulunacağından sonuçtaki p değeri tüm beyin analizine göre daha büyük olacaktır. Ancak önceden kullanılacak maskenin belirlenmesi gerekir. Bu maskeler genelde önceki çalışmalar ve bilgiler ışığında hazırlanır. Örnek vermek gerekirse konuşma ile ilgili aktivasyonlar araştırılırken beynin sadece önceden konuşma ile ilgisi olduğu bilinen bölgelerine bakılabilir.

İkinci seviye analiz:

İkinci seviye tam olarak birden fazla kişinin verisinin analizi demektir. İkinci seviyede normal istatistiksel analizlerde yapılan bütün yöntemler uygulanabilir. Örnek vermek gerekirse aynı bireylerin birden fazla durumdayken elde edilmiş verisi varsa eşleştirilmiş t testi kullanılabilir. Bundan başka iki veya daha fazla grup için gruplar arası karşılaştırma yapılabilir. Hatta sürekli bir değişkenimiz varsa regresyon da yapılabilir.

İkinci seviye analizde de karşımıza çıkan en önemli sorunlardan bir tanesi yineanlamlılık düzeyidir. Bu seviyede de en çok önerilen yöntem Bonferonni düzeltmesi olmasına karşın bu düzeltme yine aşırı konservatif olması sebebiyle aktivasyon elde edilememesine neden olmaktadır. İkinci seviyede de maskeleme yöntemi kullanılarak istatistiksel güç artırılabilir. Örnek vermek gerekirse iki grubu dil aktivasyonları açısından karşılaştırdığımızda bütün beyni analize alıp istatistiksel gücü düşürmek kullanışlı olmayabilir. Bunun yerine analiz konuşma alanlarına sınırlandırılırsa daha yüksek aktivasyon elde edilebilir.

İkinci seviyede istatistiksel gücü arttırmanın bir diğer yolu da ROI analizidir. ROI "region of interest" yani "ilgilenilen alan" anlamına gelir. Bu analizde bütün bir beyin bölgesinin aktivasyonu topluca değerlendirilir. Yani artık vokseller tek tek analiz edilmez bütün voksellerin ortalama aktivasyonu temel alınır. Böylece tek bir istatistiksel karşılaştırma yapıldığı için p değeri 0.05 alınabilir.

Lateralizasyon

fMR'ın klinikte kullanım amaçlarından biri de çeşitli fonksiyonların lateralizasyonunu belirlemektir. Bu fonksiyonlardan en sık kullanılanı dildir. Dil lateralizasyonunun özellikle operasyon öncesinde bilinmesi, operasyon sonrası fonksiyon kaybını tahmin edebilme açısından büyük önem taşır. Geçmişte lateralizasyon belirlemek için en sık WADA testi kullanılmaktaydı. WADA testinde internal karotis arterlere sırayla amobarbital verilerek serebral hemisferler deaktive edilir. Bu yolla hangi hemisferin dil açısından dominant olduğu bulunmaya çalışılır. Ancak WADA testi oldukça invazif ve zor bir test olması nedeniyle uygulanabilirliğini giderek yitirmektedir. Bunun yerine artık fMR kullanılmaktadır. fMR sırasında dil fonksiyolarını aktive edecek çeşitli paradigmalar kullanılabilir. Örneğin biz laboratuvarımızda okuma paradigması kullanıyoruz. Bu paradigmada hastalar 15 saniye boyunca bir kitaptan bölümler okur ve 15 saniye boyunca da anlamsız şekiller bakar. Bu döngü 4 kez tekrar eder. Dizayndan da anlaşılabileceği gibi bu deney blok dizayn olarak tasarlanmıştır.

Lateralizasyon indeksi hesaplamak için bir hastanın aktivasyonları birinci seviyede konuşma maskesi kullanılarak (Wenicke ve Broca alanları) tespit edilir. Daha sonra sol hemisfer ve sağ hemisferde eşik değeri geçen voksel sayısı hesalanır (nsol ve nsağ).

Lateralizsayon endeksi de aşağıdaki formülle hesaplanır

LI=((nsol-nsağ)/(nsol+nsağ))x100

Bu endeks -100 ile +100 arasındadır. Pozitif olması sola, negatif olması da saga laterralizasyonu verir.

KAYNAKLAR

1. Metin, B., Krebs, R. M., Wiersema, J. R., Verguts, T., Gasthuys, R., van der Meere, J. J., Sonuga-Barke, E. (2015). Dysfunctional Modulation of Default Mode Network Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal of Abnormal Psychology, 124(1), 208-214. doi: 10.1037/abn0000013
2. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf

116

Magnetoensefalografi: Farklı Fonksiyonel ve Kognitif Durumların Analizi

Bilgen Taneli, Tolga Taneli

Beyin görüntüleme yöntemlerinin tarihi gelişimi

Jena'lı psikiyatri profesörü Hans Berger'in ilk olarak 1924 yılında 15 yaşındaki oğlu Klaus'u denek olarak kullanıp, Elektroensefalografiyi (EEG) yazdırabilmesi, onun düşlerinin gerçekleşmesi anlamına geliyordu. Berger, EEG sayesinde psikiyatrik hastaların tanı ve tedavisinde kullanılacak yepyeni bir imkânın ortaya çıktığına inanıyordu. Berger, EEG'nin grafo elementlerini isimlendirmiş (alfa, beta, teta, delta dalgaları ve epileptik potansiyelleri), bunların değişik bilinç durumlarında (uyku, uyanıklık, göz açma-kapama) ve hastalıklardaki (örn., epilepside) değişikliklerini saptamıştı. Ne var ki temel psikiyatrik bozukluklarda Berger umduğunu bulamamıştı. Buna rağmen, psikiyatristler bu aletin, ruhsal bozuklukların temelinde yatan serebral olayları saptayabileceğinden çok ümitliydiler. Birkaç büyük nöroloji kliniğinin dışında, 1950'li yıllarda psikiyatri kliniklerinin çoğunda EEG cihazı vardı. Hatta, İngiltere'de, hapishanelere bu cihazın alınması ve personelin bu cihazı kullanabilmesi için kurslar düzenlenmesi öneriliyordu. Böylece, kriminal olayların temelindeki mental bozuklukların ortaya çıkarılabileceği umuluyordu.

Altmışlı yıllardan itibaren nörologlar da bu alete daha fazla ilgi duymaya başladılar. Daha sonraları, spontan EEG'nin yanı sıra, uyarılmış EEG (uyarılmış vizüel, akustik ve somatosensoriyel potansiyeller) ile santral sinir sistemindeki normal ve patolojik nöronal prosesler hakkında yeni bilgiler elde edilebileceği anlaşıldı. Teknoloji ilerledikçe, spontan ve uyarılmış potansiyellerin analizleri de gelişti. Altmışlı yılların sonu ile yetmişli yılların başlarında, her biri kapı kadar, yan yana dolaplardan oluşan dijital bilgisayarlar (örn. digital equipmentin "PDP12" cihazı) laboratuvarlara girdi. Bizim de bilgisayar kullanarak ilk kantitatif EEG ve uyarılmış potansiyel analizlerimizi yaptığımız bu cihazların kapasitesi 32 KB idi.[1-5] Bugün, cep telefonlarının kapasitesi bile bunun çok üzerindedir.

EEG'nin bilgisayarlarla analizi, komputerize EEG analizleri dönemini başlattı. Böylece, dijital sistem ile çalışan ve kağıt gerektirmeyen, "Dijital EEG" cihazlarının kullanıma girmesi ile beynin elektriksel aktivitesinin haritaları ("brain activity mapping"; BEAM) ya da beynin EEG topografileri daha

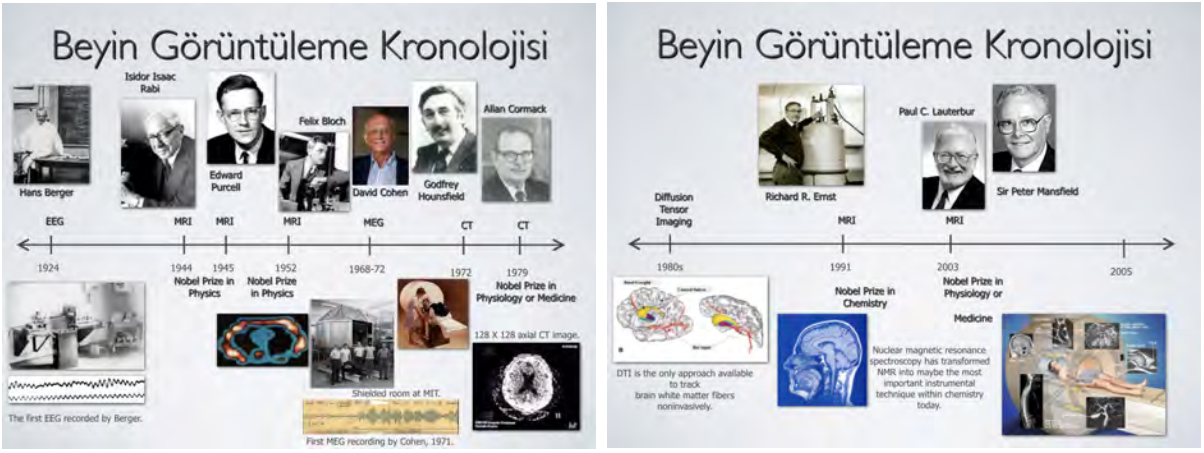
kolay çıkarılmaya başlandı. Berger'den bu yana EEG cihazlarındaki teknolojik gelişme ve EEG'nin çok yönlü analiz imkanı, Berger'in düşleyemeyeceği ölçülerde olmak üzere, klinik uygulamada bir devrim yaratmıştır. Bugün, normal ve anormal ruhsal davranışların, kognitif proseslerin nöral mekanizmalarını, değişik psikofarmakolojik maddelerin beyindeki etki alanlarını ve etki biçimlerini, kortikal ve subkortikal bölgelerden yazdırılarak elde edilen EEG analizlerinin bize verdiği bilgiler sayesinde daha kolay anlayabilmekteyiz. EEG cihazlarındaki ve analiz imkânlarındaki yeni teknolojiler, Berger'in tanımladığı delta, teta, alfa ve beta dalgalarının sınırlarını da aşarak daha hızlı, Gama dalgaları (30-80 Hz.) frekanslarını analiz edebilmemize de (high frequency digital EEG) imkân sağlamaktadır. Bazı araştırmacılar tarafından, bu yüksek frekanslı dalgaların analiz sonuçları ile bazı psikotik hastalıkların (Şizofreni ve depresif) semptomları arasında bir korelasyon kurulmaya çalışılmıştır.[6]

Magnetoensefalografinin bulunuşu

Beyni fonksiyonel olarak inceleyen EEG'deki baş döndürücü gelişmeye paralel olarak beyin patolojilerini kolayca inceleyebilen ve tanı koymada son derece yardımcı olan Magnetoensefalografinin keşfi (MEG) 1960'lı yılların sonları ile 1970 yılların başlarına denk gelmektedir.[7,8] Başlangıçta tek kanal olan MEG sistemi sıvı helyum ile çalışıyordu ve her üç günde bir değiştirmek gerekiyordu. Bu basit sistemli MEG cihazı ile herhangi bir inceleme saatlerce sürüyor ve bu süre içinde hasta, kıpırdamadan, sakin duramıyordu. Buna rağmen, bu tekniğin değeri kısa zamanda fark edilip giderek geliştirilmiştir.

Diğer görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi

Yetmişli yılların sonunda ve seksenli yılların başında "Computed Tomography" (CT) ve "Magnetic Resonance Imaging" (MR) görüntüleme teknikleri geliştirilmiş ve bu sayede beyni strüktürel olarak mükemmel bir şekilde görüntülemek mümkün olmuştur. Yine, aynı yıllarda "Positron Emission Tomography" (PET) ve "Single Photon Emission Computed Tomography" (SPECT) sistemleri geliştirilmiştir. Beyin görüntüleme yöntemlerinin kronolojisi **Şekil 1**'de gösterilmiştir. SPECT, PET'e göre güvenirliği daha az fakat daha pratik ve ucuz bir sistemdir. Bu son iki sistem ile beyin fonksiyonlarını dinamik olarak görüntülemek mümkün olmuştur.

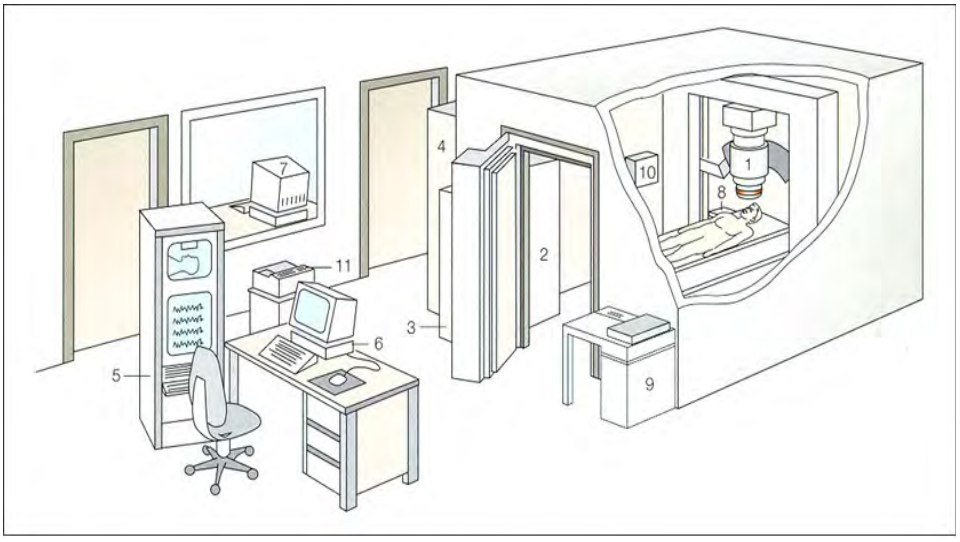


Şekil 1- Beyin görüntüleme yöntemlerinin kronolojisi

CT ve MRI sistemleri ile PET ve SPECT sistemleri birbirlerini bütünlüyorlardı; birinciler beynin anatomik yapısal yönünü görüntülerken, ikinciler beynin fizyolojik, işlevsel yönünü görüntülüyorlar. Ne var ki, PET ve SPECT yöntemlerinde, görüntülemenin zamansal çözümleme (time resolution) sınırları birkaç dakikayı buluyor. Oysa beynin fonksiyonel informasyonlarını milisaniyeler içinde verebilecek bir görüntüleme sistemine ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılabilecek, şu anda elimizde var olan yöntemler, beynin elektriksel aktivitesini analiz eden EEG ve MEG'dir. Bu sistemler, kortikal ve subkortikal strüktürleri görüntüleyebildiği ölçüde bilimsel araştırmalarda ve rutin uygulamalarda en önemli yöntemlerden biri olarak yer alacaklardır.

Seksenli yılların ortalarında ilk multikanal MEG sistemi yapıldı. 5-7 kanallı, manyetik çevreden izole edilmiş bir odada çalışan bu sistem çok daha komplike bir teknolojiye sahip olmakla beraber yine de sınırlı ölçüde sinyalleri ve derin odaklardan çok yüzeysel odakları ölçebiliyordu. Kısa zamanda, daha hassas dedektörleri olan ve daha hızlı çalışabilen SQUID (Super Conducting Quantum Interference Device) sistemli magnetometreler geliştirildi (Okada 1983). Siemens, 1990 yılında 37 kanallı bir MEG sistemini Erlangen Üniversitesi Eksperimentel Nöropsikiyatri bölümüne yerleştirerek bu alandaki araştırmalara sundu. Siemens Krenikon MEG sistemi **Şekil 2**'de, Erlangen Üniversitesi MEK laboratuarı **Şekil 3**'te görülmektedir.

Şekil 2- Solda, Erlangen Üniversitesi Siemens Krenikon MEG Sistemi (37 kanallı) (Fotoğraf: Siemens AG). Sağda CTF MEG Sistemi (275 kanallı) (Fotoğraf: CTF MEG International Services LP).



Şekil 3- Erlangen Üniversitesi Eksperimental Nöropsikiyatri bölümü, MEG laboratuarı.

Almanya-Erlangen Üniveritesinde 1994 yılında yaptığımız çalışmada Siemens Krenikon cihazı kullanılmıştır. Daha sonraları 300 kanala kadar varan, tüm başı içine alan SQUID magnetometreler geliştirilmiştir. Örneğin 151-275 kanallı, klinik ve araştırma amaçlı kullanılabilecek, "CTF MEG System" bunlardan biridir **(Şekil 2-3)**.

MEG'in kanal sayısının artması ve şeklinin modifiye edilmesiyle beynin değişik derinliklerindeki çok daha fazla sayıda sinyal odağını saptayabilmek mümkün olmuştur. Böylece bu sistem, çok daha geniş kapsamlı olarak nörolojik, psikiyatrik bozukluklarda ve nöroşirurjide kullanılabilir duruma gelmiştir.

Bugün artık MEG, temel araştırmalardan klinik uygulamalara doğru hızlı gelişen bir tempoda kullanılmaktadır. Spontan ve uyarılmış beyin potansiyellerinin araştırılması, fonksiyonel ve kognitif proseslerin değerlendirilmelerinde, değişik nöropsikiyatrik bozukluklarda, Örn.: Beyin içi yer kaplayıcı olaylarda, beynin dolaşım yetmezliklerinde, Multiple Sclerosis (MS), Amiyorofik Lateral Skleroz (ALS) ve Alzheimer Hastalığı gibi dejeneratif bozukluklarda, Şizofrenik Bozukluklar, Afektif Bozukluklar (Mani ve Depresyon), Obsesif Kompulsif Bozukluklar, Çocukluk ve ileri yaşlardaki Otizm Spektrum Bozuklukları ve diğer birçok bozuklukta kullanılmaktadır. Özellikle epileptik aktivitelerin kaynağının araştırılması ile kalp ritminin değerlendirilmesi başlıca uygulama alanlarıdır. Epilepsi ve beyin içi yer kaplayıcı olaylarda nörojirurjikal girişimler için önemli yardımcıı uygulama yöntemidir. Teknolojinin hızla gelişmesine karşın hala, MEG'e sahip olabilen çok az sayıda merkez vardır. Bunun da sebepleri cihazın çok pahalı olması (5-6 milyon US dolar), işletim masraflarının çok yüksek olması, bakım ve işletim için bir ekibin her an kolayca ulaşılabilir olması, detaylı analizlerin uzun sürmesi ve bir ekip çalışmasına gerek duyulmasıdır. Bütün bu nedenler, rutin klinik kullanıma girmesini güçleştirmektedir. Bununla beraber bu konudaki Uluslararası bilimsel toplantılar gittikçe güçlenmektedir.

Magnetoensefalografinin klinik kullanımını yaygınlaştırmak ve geliştirmek amacı ile uluslararası bir dernek kurulmuştur. (International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM). Bu dernek düzenlediği uluslararası bilimsel toplantılar ile bu alandaki gelişmelere büyük katkı sağlamaktadır. Bu uluslararası dernek 2006 yılında kurulmuş ve 6. toplantısını, bu alandaki Japon dernekleri ile ortak toplantı olarak "Biomagnetic Sendai 2017" adı ile 22-24 Mayıs 2017 tarihlerinde Japonya'nın Sendai şehrinde yapmıştır.

MEG ile EEG'nin karşılaştırılması

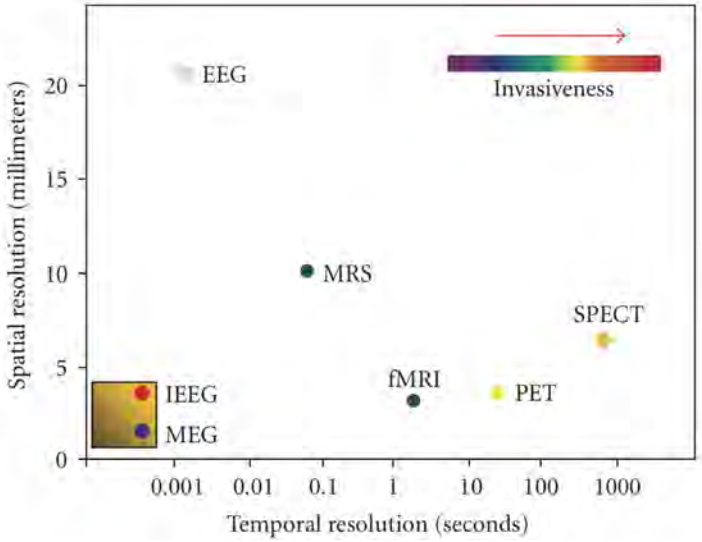
MEG ile EEG sinyallerinin görünüşleri arasında ilk bakışta belirgin bir fark yoktur. Bununla beraber uygulamada, bu iki değişik sistemin getirdiği bazı önemli farklar dikkat çekmektedir **(Tablo 1)**.

Tablo 1- Görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırması

Yöntemler	Pozitifleri	Negatifleri
EEG	– Ucuz – İnvaziv değildir – MEG ile kaydedilemeyen elektriksel kaynak komponentlerini (radiyal yerleşimli kaynakları) kaydederek MEG'i tamamlar	– Üç boyutlu çözünürlüğü sınırlıdır.
MEG	– İnvaziv değil – Zamansal çözünürlüğü yüksek – Milisaniye içinde oluşan aktiviteleri ölçebilir (epileptik diken aktivitelerini saptayabilir) – Bir çok fonksiyonun (sensoriyel, motor, lisan, bellek) beyin haritasının çıkarılması için çok uygundur.	– Çok pahalı – Derin yapılar için çözünürlüğü yüzeyel yapılara oranla rölatif sınırlıdır.
MRI	– İnvaziv değildir Her açıdan görüntü elde edilebilir Farklı kontrast özelliklerine dayanan görüntüler oluşturabilir. 1.5 Teslalık cihazlarda çözünürlük 1 mm'dir	– Beyin fonksiyonları ölçülemez Klostrofobi olabilir. Bedenlerinde manyetik metal plaklar ya da cisimler bulunan hastalar için uygun değildir
fMRI	– Özellikle kognitif uyaranlar için uygun bir yöntemdir	– Kan dolaşımına bağlı olarak çalışır: tümörler, vasküler malformasyonlar ve benzeri olaylar fMRI lokalizasyonlarında kaymaya neden olur Sadece saniyeler içerisindeki anlık aktiviteyi ölçer
MEG + MRI/fMRI	– MEG bulguları ile MRI/fMRI görüntüleri üst üste getirilebilir	– Her iki tekniğin de yukarıda beliritilen kısıtlamaları vardır

Gerek MEG gerekse EEG beynin elektriksel aktivitesini ölçmekte ve lokalize etmektedir. Sinir hücrelerinden kaynaklanan ve belli bir yöne doğru iletilen akım sadece elektriksel değil, aynı zamanda manyetik bir alan da yaratır. Bilinen fiziksel kurallara göre, bu iki akımın yönleri, birbirine 90 derece dik açı ile seyreder. Sağ elin başparmağı açılmış olarak yumruk yapıldığında başparmağın yönünün elektriksel akımın yönü olduğunu var sayarsak, diğer dört parmağın yönü de bu elektriksel akımının etrafında oluşan manyetik akımın yönünü gösterir. EEG'nin kaynağı, hemen hemen sadece, piramidal

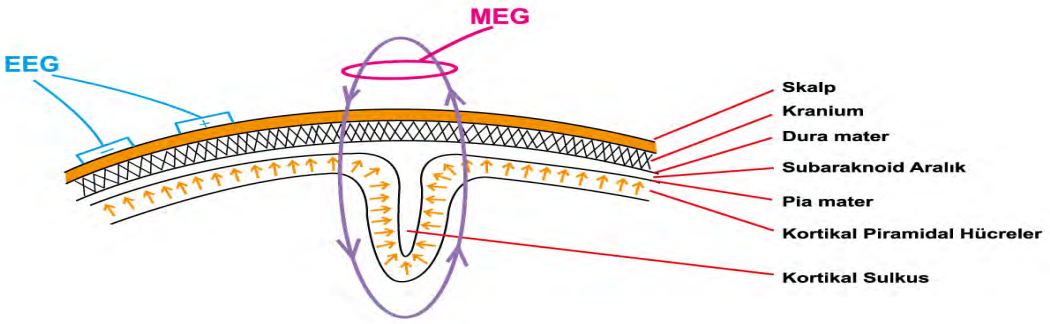
hücrelerin postsinaptik aktiviteleridir. EEG tarafından yazdırılan memranpotansiyel değişiklikleri, intrasellüler ve ekstrasellüler alanda ve keza transmembranöz olarak oluşan elektriksel akımdır. Sinaptik oluşuma ve onun dendritler üzerindeki lokalizasyonuna bağlı olarak, hücre somasına doğru ya da ters yönde olmak üzere akar. Ekstrasellüler alanda oluşan elektriksel akım, intrasellüler akımdan çok daha yüksektir. EEG'nin kaynağı genel olarak, bu yüksek ekstrasellüler akımdır. MEG tarafından yazdırılan manyetik alanın kaynağı ise sadece, çok düşük olan intrasellüler elektriksel akımdır.[9-12]



Şekil 4- Şekilde görüntüleme yöntemlerinin 3-boyutluluk ve zamansal çözünürlük yönünden karşılaştırılmaları görülmektedir (EEG: Elektroensefalografi; IEG: Intrakranial Elektroensefalografi; MEG: Magnetoensefalografi; MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi; fMRI: fonksiyonel MRI; SPECT: Single Photon Emission Cranial Tomography; PET: Positron Emission Tomography). MEG, 3-boyutluluk ve zamansal çözünürlük açısından, siğerlerine göre yüksek duyarlılıktadır. MEG ile IEEG her ne kadar birbirine çok yakın verimlilikte görünüyorlarsa da, uygulama kolaylığı ve rahatsızlık verme yönünden karşılaştırıldıklarında, MEG son derece kolay uygulanan ve rahatsızlık vermeyen bir yöntem iken, IEEG güç ve rahatsızlık verici bir yöntemdir. (Zamrini et al. 2011'in müsadeleri ile kullanılmıştır).[13]

Kafa derisinden (skalptan) yazdırılan manyetik aktivitenin büyük bölümü, skalp yüzeyine tanjansiyel (Paralel) olarak duran piramidal hücreler tarafından oluşturulur. Bu hücreler genel olarak, beynin kortikal sulkuslarındaki skalp yüzeyine paralel olarak duran piramidal hücrelerdir **(Şekil 5)**.[9,14,15]

Skalp yüzeyine vertikal (dik) olarak duran piramidal hücreler ise skalp üzerinde manyetik alan oluşturmak için uygun değillerdir. Skalp yüzeyine tanjansiyel olarak duran hücrelerin ürettikleri intrasellüler elektrik akımı da yüzeye paralel olup bu akım, skalpı vertikal olarak çaprazlayan manyetik alanı oluşturur. Skalp üzerinden yazdırılan manyetik aktivitenin büyük bölümü bu alanın aktivitesidir **(Şekil 5)**. Bunun tersine, skalp yüzeyine vertikal ya da dik olarak duran hücreler, teorik olarak kranial küreyi çaprazlayacak manyetik alan üretemezler. Skalpten yazdırılan manyetik alan yaklaşık 100 fentotesla (fT) kadardır. Bir piramidal hücrenin yaklaşık 0.002 fT manyetik alan ürettiği varsayıldığında, skalpten yazdırılan manyetik alanın 50.000'den fazla piramidal hücrenin aynı anda senkrıon olarak aktive olması sonucu ortaya çıktığı görülür. Nöronların intrasellüler akımları etrafında oluşan manyetik alan, 10^{-13} tesla (T) ya da 10^{2} fT kadar zayıf bir manyetik alandır. Dünyanın manyetik alanı ise 10^{-5} T dir.[16] İleri derecede zayıf olan nöronal manyetik alan ancak SQUID sistemi ile kaydedilebilir. Bu nedenle, gerek dünyanın çok güçlü manyetik alanından ve gerekse onun dışındaki manyetik alanlardan etkilenmemek için özel olarak izole edilmiş odalar kullanılır.



Şekil 5- EEG ve MEG aktivitelerinin kaynakları

Okla gösterilen, skalp yüzeyine vertikal (dik) duran kortikal piramidal hücrelerin ekstraselüler akım kaynaklarından, (+) ve (-) kutup olarak iki elektrot aracılığı ile kafa derisinden (Skalptan) yazdırılan EEG aktivitesi ve bu aktiviteye 90 derece dik olark, beyin sulkuslarındaki skalp yüzeyine tanjansiyel (paralel) duran piramidal hücrelerin intrasellüler elektrik akımının meydana getirdiği manyetik alandan elde edilen MEG aktivitesi şematik olarak gösterilmiştir (B. Taneli ve T. Taneli).

MEG'in EEG'ye göre nöronal kaynağı daha iyi ayırabilmesinin ve de lokalize edebilmesinin üç nedeni vardır.[10,14,15]

1. MEG, skalp yüzeyine tanjansiyel olarak duran, dipolü (beyin sulkuslarındaki piramidal hücrelerin, skalp yüzeyini çaprazlayan manyetik alanın dipolünü) EEG'ye nazaran daha iyi saptar. Çünkü MEG için birinci derecede öncelikli manyetik yön, piramidal hücrelerin dipolüne çapraz olarak geçen yöndür **(Şekil 5)**.
2. MEG'in alanı, EEG'nin alanına göre 90 derece dönük durumdadır. Aynı zamanda MEG, EEG'ye nazaran üçte bir oranında daha dar ve daha sınırlı bir alan olarak görülür.
3. MEG, bir dipolün sadece kendine teğet geçen (tanjansiyel) komponentini saptar. EEG ise dipolün çevreye yayılan (radiyal) komponentleri ile tanjansiyel komponenlerini birlikte saptadığından asimetrik ve fazlaca bozulmuş olur. Bu nedenle MEG, tanjansiyel dipol odağını gösterebilirken; EEG'de bu durum, radial komponent ile karıştığından maskelenmiş olur.

Tablo 2- MEG'in ve EEG'ye göre üstünlükleri.[14,15]

1. MEG'de EEG de olduğu gibi elektrotlar yoktur; dolayısıyla elektrot artefakları ya da göz artefakları gibi artefaklar yoktur. Ayrıca, referans elektrot problemi yoktur. Böylece, manyetik alanın sürekli ve kaliteli olarak yazdırılması mümkündür.
2. MEG de EEG'ye göre nöronal kaynağın lokalizasyonu çok daha kesin ve sınırları belirgindir.
3. MEG'de değişik sebeplere bağlı olarak EEG'nin bütün komponentleri bulunmaz; bunun tersi de doğrudur. Bu durum, MEG ile EEG arasında birbirini tamamlayan anlamlı bir sonucu doğurur.
4. MEG, daha derinlerdeki subkortikal bölgelerdeki biomanyetik odakları da daha kesin olarak lokalize edebilir. MEG ile üç boyutlu olarak, gerçek zaman (real-time) ölçümü yapmak mümkün olur.

MEG'in, EEG'ye göre diğer bazı üstünlükleri de bulunmaktadır **(Tablo 1,2)**. EEG'de, elektriksel kaynağın yönünün duyarlığı, her yöne doğru yayılır; MEG'de ise radial dipol için "kördür", duyarsızdır. Beyindeki elektriksel aktivitenin lokalizasyonu bakımından MEG, EEG'ye nazaran üçte bir oranında daha iyidir; bir başka deyiş ile üçte bir oranında daha dar ve daha iyi sınırlanmış bir alanı gösterebilir.[17] Elektriksel aktivite alanını (odağını) saptamadaki hata payı, MEG için 3-8 mm. EEG için 10-20 mm olarak tahmin edilmektedir. MEG'te, aletin dedektörünün baş üzerinde istenen pozisyonda yerleştirilmesi ile (baş kıpırdamadan, sakin kaldığı müddetçe), bütün kanallardan aynı derecede kaliteli bir informasyon elde edilir. Elektrot artefaktı, göz artefaktı gibi benzer artefaktlar MEG'i etkilemez. Oysa EEG'de elektrotların teker teker yerleştirilmesi gerekir. Bu hem zaman olarak daha uzun bir işlemdir hem de değişik artefaktlara neden olabilir. EEG için gerekli olan referans elektrot, MEG için gerekli değildir. İletim bakımından farklı özellikler gösteren kafa derisi, kafa kemikleri ve hatta beynin kendisi EEG için önemli sayılabilecek faktörlerken bu özellikler MEG'i etkilemez. EEG ile daha çok, kortikal aktiviteler-

den kaynaklanan yüzeyel odaklar saptanabilirken, MEG ile saptanan odaklar (örn. epileptik odaklar) EEG ile saptanandan çok daha doğrudur. Daha önce de belirtildiği gibi, MEG ile saptanan odaklardaki hata payı (3-8 mm), EEG ile saptanandan (10-20 mm) çok daha küçüktür.[15,18]

MEG ile elde edilen biyomanyetik odakların, anatomik düzeyde koordinatlarına oturtulup, MRI kesitlerinde üç boyutlu olarak (aksial, sagittal ve koronal) gösterilebilmesi mümkündür. Bunun için kafa yüzeyinde bazı anatomik referans noktalarına gereksinim vardır (örn. çene, burun, nasion, inion). Bu amaçla MEG yazdırılmadan önce, kafa yüzeyindeki referans noktalarını dijital olarak algılayıp bilgisayara aktaranbir cihaz (Isotrack) geliştirilmiştir. Bunun yardımıyla, MEG ile saptanan biyomanyetik odaklar, üç boyutlu olarak MRI kesitlerindeki koordinatlarına aktarılabilir.[18-22]

MEG'in epileptik aktivite odağını saptamasında kullanılması

MEG'in gerek klinik gerekse nöroşirurjide bugün en çok kullanıldığı alan, epileptik potansiyellerin lokalizasyonlarının saptanmasıdır. MEG bu alanlardaki tanı, tedavi ve araştırmalarda son derece önemli rol oynamaktadır.

MEG ile yazdırılan epileptik interiktal fokal spike aktivitelerinin analizinde önceleri, avarajlama yöntemi kullanılmıştır.[23,24] Bu yöntemle avarajlama prosesi, doğrudan doğruya spike'ın kendisi kullanılarak tetiklenir. Barth ve arkadaşları tarafından kullanılan bu yöntem diğer birçok araştırıcı tarafından kullanılmıştır. Elde edilen interiktal spike foküsleri kortikal ve subkortikal EEG ile karşılaştırıldığında, MEG'in lokalizasyon gücünün çok daha fazla olduğu vurgulanmıştır.[25-29]

Eğer, epileptik hastaların EEG'lerinde interiktal dönemde yüksek amplitütlü spike aktiviteleri bulunursa Barth ve arkadaşlarının[23] tanımladığı avarajlama yöntemi kolayca kullanılabilir. Fakat biliyoruz ki birçok epileptik olgunun interiktal EEG'sinde, spike olmayan (düşük voltajlı ve/veya düşük frekanslı) fokal aktiviteler bulunmaktadır. Bu tür fokal aktiviteleri saptamak için "rölatif kovariyans yöntemi" (relative covariance method) kullanılmıştır.[25,26,30] İnteriktal Spike aktivitesi bulunan bir olguda Barth ve arkadaşlarının[23] avarajlama yöntemi ile "rölatif kovariyans yöntemi karşılaştırıldığında ileri derecede benzer sonuçlar alınmıştır.

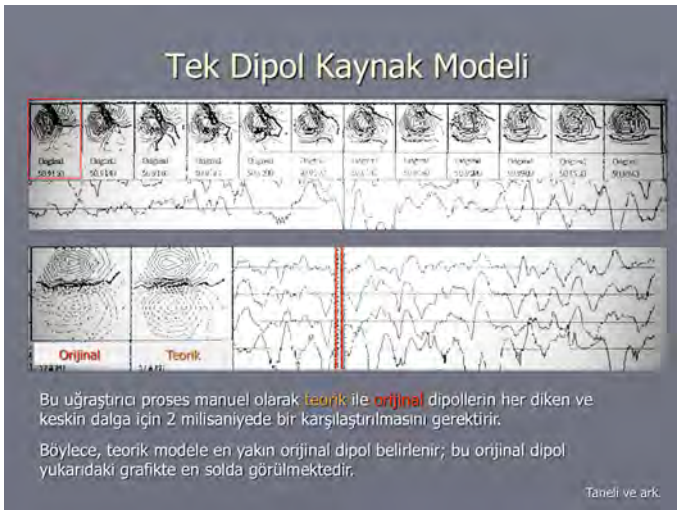
Tek-Dipol modeli

Bu gün için birçok araştırıcı tarafından, epileptik manyetik beyin aktivitesini lokalize edebilmek için çok sık olarak "tek-dipol kaynak modeli" (single-dipole source model) kullanılmaktadır.[21,31-38]

Yukarıda da belirtildiği gibi, MEG sinyallerinin görünümü ile EEG sinyallerinin görünümü, ilk bakışta birbirine çok benzemektedir. Epileptik bir foküsü saptamak için önce, MEG ile elde edilen traselerdeki epileptik potansiyeller (diken, keskin dalga ya da kompleks dalgalar), "off line" ve manuel olarak, teker teker aranıp bulunur ve bu potansiyellerin, kuramsal örneğe en yakın olan, en uygun dipolleri saptanır. Kuramsal olarak elde edilen örnek bir dipole en çok benzeyen "optimal dipoller", artefaktsız ve dijital olarak filtre edilmiş (1-48 Hz) bölgelerden seçilmek üzere en az 10 adet epileptik kompleksin her birinin, 2 msn. aralıklarla, seri olarak analiz edilmiş olan dipolleri (single current dipole) gözden geçirilerek saptanır **(Şekil 6)**. Tek dipol kaynak modeli kullanılarak elde edilen bu dipollerin, MRI kesitlerindeki koordinatlarına aktarılması ile, epileptik aktivitelerin odağı, üç boyutlu olarak gösterilebilecek şekilde lokalize edilebilir.

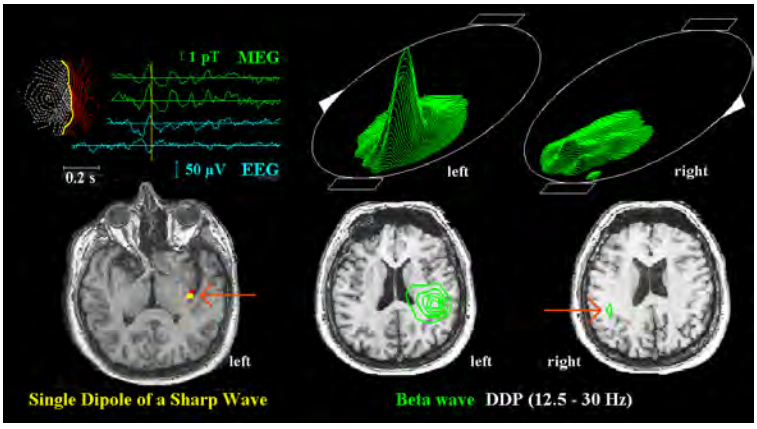
Şeklin üst kısmında, sağdan sola doğru, 2 msn. aralarla ideale yakın dipolün aranması ve en solda da ideal dipole en yakın alanın bulunuşu görülmektedir. (Kırmızı kare içinde görülmektedir).

Şekil 6'nın sağ altında MEG ile yazdırılan beynin biyomanyetik aktivitesi görülmektedir. Ortasında kırmızı çizgi ile işaret edilen yer, tek dipol kaynak yöntemi ile analiz edilen epileptik potansiyeli göstermektedir. Sol alt köşede, teorik olarak ideal dipole en çok benzeyen dipol ve onun sağında da teorik olarak üretilmiş olan örnek dipol görülmektedir.



Şekil 6- Tek dipol kaynak modeli

Şekil 6'nın sol tarafında üstte spontan hızlı (12.5-30 Hz) ve yavaş (2-6 Hz) dalga aktivitelerinden elde edilen dipollerin, alt solda MRI'ın aksial kesitindeki koordinatlarına yerleştirilmiş lokalizasyonu görülmektedir. Aynı durum, **Şekil 7**'de de görülmektedir (kırmızı ok ile gösterilmiştir).



Şekil 7- Dipol yoğunlaştırma yöntemi

Şekil 7'nin orta ve sağ tarafında ise, dipol yoğunlaştırma yöntemi (Dipole Density Plot. (DDP)) kullanılarak, 15 dakikalık bir kayıttan elde edilen (sarı-kırmızı renkli) verilerin MRI kesitinde, sol hemisferde daha belirgin olmak üzere lokalizasyonları ve üç boyutlu şekilleri görülmektedir. Sağ hemisferdeki çok küçük olan aktivitenin lokalisazyonu kırmız ok ile gösterilmiştir.

Dipol yoğunlaştırma yöntemi

Kober ve ark.[20] ile Vieth ve ark.[39], tek-dipol kaynak modelini kullanarak elde ettikleri tek dipol lokalizasyonuna (single dipol localization (SDL) ek ve tamamlayıcı olarak, fokal spontan aktivitelerdeki dipol yoğunluklarını gösterebilmek için "Dipol yoğunluğunun grafik olarak gösterilmesi" (Dipole Density Plot (DDP) olarak isimlendirdikleri bir yöntem geliştirdiler.

DDP yöntemi ile otomatik olarak seçilen dipollerin, hangi bölgede yoğunlaştıklarını gösterebilmek mümkündür. Bu amaçla önce, MEG sinyallari artefaktlardan arındırılır (harekete bağlı ya da EEG'ye bağlı artefaktlardan). Daha sonra analiz edilmek istenen frekans bandlarına (örn. 2-6 Hz., delta teta yavaş dalga ya da 12,5-30 Hz. hızlı beta dalga bantlarına) ayıracak şekilde dijital olarak filtre edilir. Bu filtre edilmiş MEG sinyallerine özel bir faktör analizi (Principal Component Analysis (PCA) = esas komponent analizi) uygulanır. Bu analiz yönteminde, aktivite kaynağını bulabilmek için uygun bir model potansiyel seçilir (tek dipol modeli) ve bu model potansiyel otomatik olarak aranır. Örneğin, değişik uyarılmış potansiyeller[40-42] ya da interiktal epileptik spike aktvitesi.[37,40] PCA yöntemi ile tek dipol modelinin rutin olarak kullanılmasının yanlış sonuçlar verebileceğini dikkate alarak tek dipol

modeli (sigle-dipole-algorithm) için "özel filtrasyon kullanarak aktüel lokalizasyon" saptama (Current Localisation using Special Filtering (CLSF) yöntemini geliştirmiştir.[43] Böylece, PCA ve CLSF kullanılarak, MEG'deki spontan aktivitelerin (örn. 2-6 Hz yavaş dalga ya da 12,5-30 Hz hızlı dalga aktivitelerin) 10-15 dakikalık bir süre boyunca yapılan analizi ile söz konusu dipollerin en yoğun olduğu bölgeler saptanır. MEG analizindeki dipol yoğunluğunun en fazla olduğu bölgeler, MRI kesitlerindeki koordinatlarına aktarılarak 3 boyutlu görüntü elde edilir.[14,18,21,22]

DDP yöntemini kullanarak, beynin yapısal bozukluklarında (beyin içi yer kaplayıcı olaylarda, beynin bölgesel dolaşım bozukluklarında, ve multiple sclerosis gibi dejeneratif bozukluklarda), bozukluğa komşu dokularda fokal olarak spontan yavaş dalga (2-6 Hz delta-teta) ve hızlı dalga (12,5-30 Hz beta) aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir.[18,20,22,44-47]

DDP yöntemi ile eynin yapısal bozuklukları çevresinde 2-6 Hz'lik yavaş potansiyellerden ya da 12,5-30 Hz'lik hızlı potansiyellerden oluşan spontan aktivite odaklarının saptanmasından sonra, aynı yöntemin, epileptik odakların saptanmasında da kullanılabileceği gösterilmiştir.[11,14] Vieth ve arkadaşları[11], beynin yapısal bozuklukları çevresinde saptadıkları yavaş ve hızlı aktivite odakları ile yine o bölgede saptadıkları epileptik odakların birbirleri ile yakın ilişkili olduklarını göstermişlerdir. Epileptik bir potansiyelin yavaş ve hızlı dalgadan oluşan komponentlerinin olduğu düşünülürse bu topografik yakınlığı açıklamak mümkün olur. Buradan çıkarılabilecek pratik sonuç: epileptik potansiyellerin çok belirgin olmadığı durumlarda yavaş ve hızlı dalgaların DDP yöntemi ile analizi, bize epileptik odağın lokalizasyonu hakkında bilgi verebilir.

Epilepsi ve epilepsi cerrahisinde MEG'in kullanılması

MEG, epilepsinin klinik öncesi değerlendirilmesinde artık imkanı olan merkezlerde rutin olarak kullanılmaktadır. Epileptik spikeların, ön hazırlık olarak, manyetik odağın görüntülendirilmesinde (Magnetic Source Imaging (MSI) diğer non-invaziv yöntemler ile ek informasyonlara da ihtiyaç olabilir. Örn.; fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FPG-PET) ve İctal single-photon emission computed tomography (SPECT), özellikle neokortikal epilepside ve MRI-negatif epilepside. Eğer cerrahi müdahale düşünülüyorsa MSI, intrkranial EEG için elektrotlara ve rezeksiyon bölgesine yol gösterici olabilir ki bu iki durum da ameliyat sonrası nöbetlerin daha iyi sonlanabilmesi ile yakın ilişkilidir. Mono-fokal diken-dalga (spike) lokalizasyonları, epileptik bölge ile kesin ilişkilidir. Ameliyat sonrası hastanın nöbetten arınmış olması, MEG odağının tamamen çıkarılmasının sonucudur.[48]

MEG, aşağıdaki durumlarda önerilir:[49]

(1) Epileptik nöbet başlangıcı ile ilgili belirgin bir hipotezin olmaması,

(2) İnsüler bölgeden başladığına dair şüphenin olması,

(3) İnterhemisferik (özellikle frontal) başladığına dair şüphenin olması,

(4) MRI'da, hipokampal skleroz ile ilgili belirgin bir kanıt olmaksızın, mesial temporal başlangıç şüphesi olması,

(5) İntrasilvian başlangıç şüphesi,

(6) MRI'da bir çok ya da geniş bir epileptik lezyon alanının olması,

(7) İntrakranial EEG planlanmış/düşünülmüş olması (özellikle epileptik cerrahi müdahele dahil, daha önce kraniotomi yapılmış olanlar).

Eğer MEG kullanılacak ise, MEG ile EEG'nin farkları ve benzerlikleri iyi bilinmelidir. Genel olarak MEG'in epileptik Spikea duyarlılığı EEG'ninki ile aynıdır. Bu duyarlılık öncelikli olarak, Spike'ın eşdeğerli olan odağının (Equivalent current diples (ECD) yönüne bağlıdır. MEG için uygun olan bölgeler orbito-frontal, opercular, interhemisferik, temporo-lateral ve rolandik bölgelerdir. MEG için az duyarlı olan derin bölgeler, örneğin mesial temporal yapılardır. MEG aynı zamanda, fonksiyonel beyin görüntülemesi için de yararlıdır. Nervus medianusun uyarılması ile somatosensorial uyarılmış alanlar, santral sulkuslarda birkaç mm. ile doğru olarak tespit edilirler. İntra-kortikal amobarbital uygulaması ile cerrahi girişim öncesi, dil-dominant hemisferini saptamak için MEG non-invaziv bir alternatiftir.[48]

Pediatride tıbbi olarak önlenemiyen nöbetlerin en sık nedeni, epileptojenik bölgelerdeki kortikal displazilerin fonksiyonudur. Bir çocukta, bir tek kortikal displazik bölge olabilir ya da bir lobun her tarafında, serebral hemisferde, hatta her iki hemisferde displazik bölgeler bulunabilir.

Bazen nöbet, bir tek fokal displazik bölgeden başlar ve bütün beyne yayılır. Bir başka hastada değişik kortikal displazik bölgelerde birbirinden bağımsız, tek nöbet kaynağından çok daha fazla tüm kortikal nöbet ağı olarak ortaya çıkabilir.[50]

Pediatrik epilepsi cerrahisinde güç olan görev, kortikal displazinin bulunduğu bölgenin modelinin ve fonksiyonel epileptik bölgelerin her pediatrik hasta için önceden çıkarılmasıdır. Beceri, bu görevi gerektiği şekilde, ameliyat öncesi her hasta için intrakranial elektrotları doğru olarak yerleştirmektir. Böylece, nöbetin nereden başladığını ve nasıl yayıldığını, tek bir hastanın değişik klinik nöbet şekillerini izlemek mümkün olur.[50]

Rui Zhang ve arkadaşlarının[51], lezyonu olan[23] ve olmayan[20] tedaviye dirençli neokortikal epilepsi hastalarında yaptıkları cerrahi müdahalede tüm başı içine alan, 275 kanallı bir MEG cihazı kullanmışlardır. Amelyatın sonuçlarını görebilmek için, amelyat sonrası hastaları 1 yıldan daha uzun bir süre, "Engel klafikasyo sistemi"[52] ile değerlendirerek izlemişlerdir. Sonuç olarak MEG ve MRI kombinasyonu ile elde edilen postoperatif sonuçların, bekledikleri gibi, hatta intrakranial videoelektroensefalografi kullanılmadan, çok güzel olduğunu bildirmişlerdir.[51]

MEG'in nöroşirurjide, özellikle epilepsi cerrahisinde kullanılmasının hemen bütün çalışmalarda, başta EEG olmak üzere, diğer görüntüleme yöntemlerinden, özellikleri nedeni ile belirgin derecede üstünlük sağladığı gösterilmiştir.[40,53-58] Tobimatsu, S., 2016, Chen, D. et al. 2017

Psikiyatrik bozukluklarda epileptik aktivite

Araştırıcılar yıllardır, kortikal diken aktivitesi ile psikiyatrik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu diken aktivitelerinin nereden çıktığı ve hangi dokulara yayıldığı iyi bir şekilde tanımlanabilirse psikiyatrik hastalıkları anlamamız da kolaylaşır. Bununla beraber, bir noktayı gözden uzak tutmamak gerekir; epileptojenik kortikal bir lezyonda diken aktivitesinin bulunması şart değildir.[59]

Psikiyatrik bozuklukları olan çocukların EEG'lerinde diken aktivitesi olduğu ve bu aktivitenin, psikiyatrik bozukluk kaybolduktan sonra kaybolduğu bildirilmiştir.[60] Hill ve Parr[61] ile diğer bazı yazarlar, psikiyatrik hastalarda, özellikle katatoniklerde "larval" diken ya da diken ve dalga aktivitelerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Bütün bu çalışmalarda, EEG'de diken aktivitelerinin bulunması ile kortikal eksitabilitenin (uyarılabilmenin) artması ve davranışsal bozukluklar arasında açık bir korelasyon bulunmaktadır. EEG normale dönünce anormal davranışlar da kaybolmaktadır.

Davison ve Bagley[62], daha önceki araştırmalarla ilgili yayınları gözden geçirerek, psikoz ve epilepsi arasında savunulabilir üç değişik şekilde ilişkinin olabileceği sonucuna varmışlardır:

1. Psikoz ile epilepsinin bir arada olmaları rastlantıdır.
2. Psikoz ile epilepsi arasında bir antagonizm vardır.
3. Psikoz ile epilepsi arasında bir yakınlık bir benzerlik vardır.

Bazı psikotik bozukluklar ile (daha geniş anlamda, bazı psikiyatrik bozukluklar ile) epilepsi arasında bir ilişkinin bulunduğu birçok araştırıcının dikkatini çekmiştir.

Small ve arkadaşları[63] yaptıkları çalışmada, affektif bozukluklarla ile ilgili pozitif aile hikayesi olanlarda anlamlı olarak küçük, keskin diken aktivitelerinin bulunduğuna dikkati çekmiştir. Bu bulgu, bipolar affektif bozukluklarda kortikal diken aktivitelerinin bir tür genetik belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Taneli (1979), EEG'lerinde epileptik aktivite olan, değişik psikiyatrik tanı almış 125 hastanın psikomotor epilepsi ile ilişkilerini araştırmıştır. Bu 125 hastanın klinik olarak 29'una şizofreni, 3'üne affektif bozukluk, 29'una sosyopatik, 64'üne nöroz tanısı konmuştur. Nöroz grubundaki hastaların bir-

çoğunda histeri tanısı koyduracak özellikler (54 hastada anksiyete, 29 hastanın boğazında glob hissi, 23 hastada konversiyon) dikkati çekmektedir. Bu 64 nörotik vakanın 27'sinin anamnezinde eskiye ait epileptik nöbetler bulunurken 37'sinin anamnezinde, EEG'lerindeki epileptik aktiviteye karşın hiçbir epileptik nöbet bulunmamaktadır. 29 sosyopatik hastanın 21'inin anamnezinde değişik tipte epileptik nöbet bulunurken 8'inin anamnezinde hiçbir epileptik nöbet bulunmamaktadır. 29 şizofrenik hastanın 13'ünün, affektif bozukluğu olan 3 hastadan 1'inin anamnezinde epileptik nöbetler olmasına karşın 16 şizofrenik hasta ile affektif bozukluğu olan 2 hastanın amamnezinde herhangi bir epileptik nöbet bulunmamaktadır. Diğer önemli bir nokta, bu 125 hastanın antiepileptik ilaçlara çok iyi yanıt vermelerine karşın diğer psikofarmakalara ya hiç yanıt vermemeleri ya da çok yetersiz yanıt vermeleridir.

Skalp yüzeyinden yazdırılan EEG potansiyelleri mümkün ki serebral deşarjların sadece bir kısmıdır. 1950'li yıllarda yapılmış olan çok sayıda hayvan deneyi, beyin yüzeyinden yazdırılan elektriksel deşarjlar ile derin beyin yapılarından yazdırılan deşarjlar arasında çok iyi bir uyumun olmadığını göstermiştir.

1960'lı yıllarda, İngiltere'de kural olarak epileptik bir nöbetin her zaman kortikal bir ritm değişikliği ile birlikte olduğu öğretilirdi. Böyle kortikal bir ritm değişikliği olmadan görülen davranış değişikliklerinin epilepsiye bağlı olmadığı düşünülürdü. Bu görüş, paroksismal davranış bozuklukları ile ilgili düşüncelerin oluşmasında çok etkili olmuştur. Bu görüşü değiştirmek amacı ile, uzun yıllardır kullanılan "epileptoid", "epilepsi ekivalanı" gibi terimler bu tür paroksismal davranış bozukluklarını açıklamada kullanılmıştır. Bu bozuklukların, psikolojik nedenlerden değil de, derin yapılardaki gerçek epileptik nöbetlerden dolayı olduğuna dair yeterli veri olmadığından, yukardaki görüşün inandırıcılığını sağlama girişimi başarılı olmamıştır.

Gibbs[64], epilepsisi olmayan şizofrenik hastalarda ve nonşizofrenik epilepsili hastalarda implante edilmiş elektrotlar kullanarak araştırmalar yapmıştır. Gibbs bu araştırmalarında, gerek şizofrenik vegerekse non şizofrenik temporal epilepsili hastaların temporal kortekslerinden ve derin temporal bölgelerinden yaptığı kayıtlarda, benzer şekilde yayılım gösteren epileptiform aktiviteler saptamıştır.

Heath, 1950'li ve 1960'lı yıllarda, şizofreni tanısı konmuş fakat epilepsisi olmayan hastalarda, implante edilmiş derin elektrotlar (amigdala, hipokampus, septal bölgeler, hipoytalamus, nukleus kavdatus, sentro median talamus, nukleus genikulatum, pallidium, nukleus dentatus, nukleus fastigii) ve aynı anda yüzeyel skalp elektrotları kullanarak bir seri araştırma yapmıştır.[65] O dönemde, şizofreni tanısının konulmasında metodolojk noksanlar vardı. Bu nedenle Heath'in hastalarının kesin tanısal sınıf lamasında bazı şüpheler olabilir. Bununla beraber, amigdala, hipokampus ve septal bölgelerdeki derin elektrotlardan yazdırılan elektriksel deşarjların gösterilmesi ile ortaya çıkan hallisunatuar davranışın ilişkisi doğrudur.

Heath[66], çalışmaları ile ilgili olarak yapmış olduğu bir derlemede bulgularını ve düşüncelerini şöyle belirtmiştir: "Derin elektrolardan, rostral-septal bölgeden yazdırılan diken ve yavaş dalga aktivitesi şeklindeki anormalliklar ile hastaların psikotik davranışları arasında uyumlu bir korelasyon bulunmaktaydı. Hastaların lateral amigdalalarında da bu anormal aktivite ortaya çıkmaktaydı. Fakat, signifikant korelasyon septal bölgeden yazdırılan anormal aktiviteyle olmaktaydı. Derin elektrotlardan yazdırılan dramatik değişikliğe rağmen skalpten yazdırılan aktivitede hiç bir değişiklik gözlenmemiştir. Altında yatan etiyoloji dikkate alınmaksızın, psikotik davranış ile anormal aktivite arasında uyumlu bir korelasyonun bulunduğu psikotik hastalarımızın büyük çoğunluğu şizofrenikti."

"Psikotik davranış göstermeyen birçok epileptik hastada, interiktal dönemde, septal bölgeye yayılmayan, öncelikli olarak hipokampusta olmak üzere diken ve yavaş dalga aktivitesi gözlendi. Sadece birkaç epileptik hastada psikotik davranış dönemleri de bulunmaktaydı. Bu dönemlerde, hipokampustan olduğu gibi septal bölgelerden yapılan kayıtlarda da diken ve yavaş dalga aktivitesi ortaya çıkmaktaydı"[67-69]

Paroksismal davranış bozukluklarının, subkortikal yapılarda paroksismal elektriksel deşarjlar olduğu zamanlarda ortaya çıktığı ve bu sırada korteks yüzeyinden yazdırılan EEG'de herhangi bir de-

ğişiklik olmadığı gözlendi.[65,70] Monroe[71] bu paroksismal davranış bozukluklarının özel bir sendrom olduğunu düşündü.

1970'li yıllarda, birçok merkezde, temporal lobektomi yapılacak hastalarda derin elektrotlar yerleştirerek araştırmalara başlandı. Korteks yönünde dikkate değer bir yayılım olmaksızın, amigdala ve hipokampus gibi limbik yapılarda paroksismal nöbet deşarjlarının görülmesinin hiç de seyrek olmadığı kısa zamanda anlaşıldı.[72,73] Mark ve Ervin 1970.

Paroksismal davranış bozukluklarında MEG'in kullanılması

Skalptan yazdırılan EEG için kullanılan elektrotlar ile limbik sisteme komşu, derin elektriksel deşarjların ölçülmesinin mümkün olmaması, paroksismal davranış bozukluklarına tanı koymadaki önemli güçlüklerden biridir. MEG teknolojisi ile derin yapılardaki elektriksel deşarjların yazdırılabilmesi bu probleme büyük ölçüde yardımcı olmuştur. Fenwick ve ark.[74], temporal lob epilepsisi olan hastalarda, derin limbik elektriksel deşarjları araştırmak amacıyla, MEG ile birlikte foramen ovaleye implante edilmiş elektrotlar ve skalpten yazdırılan EEG'yi birlikte kullanmışlardır. Fenwick ve ark. bu araştırmalarında, medial temporal yapılardan kaynaklanan elektriksel deşarjların, MEG ve implante edilmiş foramen ovale elektrodu ile yazdırılabildiğini buna karşın, aynı anda skalpten yazdırılan EEG'de herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Ioanides ve ark.'da[75] multikanal MEG sistemleri ile gerek yüzeyel aktivitelerin lokalizasyonu ve gerekse derin yapılardaki epileptik odakların saptanması mümkün olduğunu göstermişlerdir.

Bipolar bozukluklarda MEG'nin kullanılması

Şizofreni-benzeri psikotik epilepside MEG'nin kullanılması

Taneli[76] ile Taneli ve ark.[77,78] EEG'lerinde epileptik aktivite olan ve antiepileptiklere genel olarak çok iyi yanıt veren buna karşın, antipsikotik ya da antidepresanlara ya çok yetersiz ya da hiç yanıt alınamayan bazı psikotik bozuklukları, epileptik bir fenomen olarak kabul edip, bunları "psikotik epilepsi" olarak isimlendirmenin uygun olacağını belirtmişlerdir. Örneğin, "şizofreni-benzeri psikotik epilepsi" ya da "affektif bozukluk-benzeri psikotik epilepsi", "Major depresyon-benzeri psikotik epilepsi", "Mani-benzeri psikotik epilepsi" gibi.

Psikoz ile epilepsi arasında zamansal açıdan bakıldığında beş tipte ilişki olduğu görülür:

1. Epileptik nöbetler ile psikotik belirtilerin zamansal olarak birbirine çok yakın olması (Örneğin, uzamış aura, status psikomotorikus, postiktal psikoz).
2. Epileptik nöbetlerin zaman zaman tekrarlaması ve ara dönemlerde psikozun görülmesi (interiktal psikoz).
3. Landolt'un "Forced normalizasyon" olarak tanımladığı, epilepsi ile psikoz arasında antagonizm olması. Psikotik dönemde EEG'nin normal olası; buna karşın, Psikozun düzeldiği dönemde, EEG'de epileptik aktivitelerin ortaya çıkması.[79-81] Itoh Y. 2017
4. Epileptik nöbetlerin çok uzun yıllar önce (genellikle çocuklukta) geçirilmiş olması ve arada hiç tekrarlamaması, buna karşın sadece psikotik atakların ortaya çıkması (psikotik epilepsi).
5. EEG'de epileptik aktivite olmakla beraber, hastanın hiçbir epileptik nöbet tanımlamaması, sadece psikotik atakların görülmesi (psikotik epilepsi).

Örnek olgularımızda MEG uygulamaları

Her dört olguda da MEG ve EEG eşzamanlı olarak kaydedilmiştir. MEG için 37 kanallı Siemens-KRENİKON sistemi, EEG için ise 19 kanallı standart Siemens EEG cihazı kullanılmıştır. EEG, 10-20 sistemi ile yazdırılmış, ayrıca EKG ve bir kanal da elektrookulogram için kullanılmıştır.

MEG sinyalleri analiz edilmeden önce dijital olarak filtre edilmiş (1-48 Hz) ve artefaktan arındırılmıştır. Epileptik aktivite odağının lokalizasyonu için tek dipol kaynak modeli (single-dipole source model) kullanılarak epileptik potansiyeller teker teker manuel olarak aranıp her 2 msan'de bir taranarak, en uygun dipoller saptanmıştır. Dijital olarak filtre edilmiş olan spontan yavaş (2-6 Hz) ve hızlı

(12,5-30 Hz) dalga aktivitelerinin odaklarını saptamak için ise, 10-15 dakikalık kayıt süresi boyunca dipol yoğunlaştırma yöntemi (dipol density plot) kullanılmıştır. Elde edilen odaklar, MRI kesitlerindeki koordinatlarına aktarılıp 3 boyutlu olarak lokalize edilmiştir.

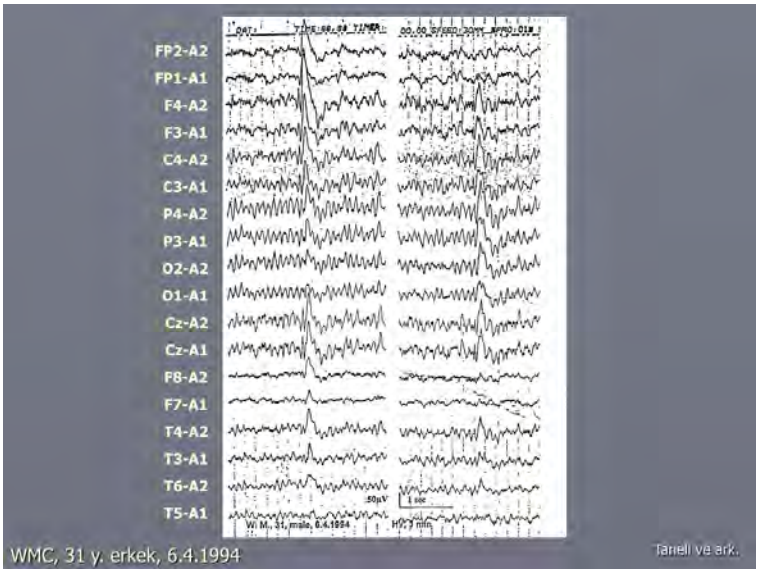
Aşağıda, epilepsi ile zamansal ilişki yönünden üç ayrı tipte psikotik bozukluğa uyan üç değişik "şizofreni-benzeri psikotik epilepsi" olgusu ve bir de klozapin tedavisinin ardından gelişen Landolt'un "Forced Normalzation" olarak tanımladığı duruma uyan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu WMC'nin EEG'sinden alınan iki kesitte, frontal ve santral bölgelerde taraf farkı olmaksızın, bilateral senkron çıkışlı diken ve dalga kompleksi görülmektedir. Sağ ön ve orta temporal bölgelerde ise belirgin bir epileptik odak bulunmadan, sadece çok hafif bir lateralizasyon farkı dikkati çekmektedir **(Şekil 8)**.

Tablo 3- İncelenen üç olgunun klinik semptomlar

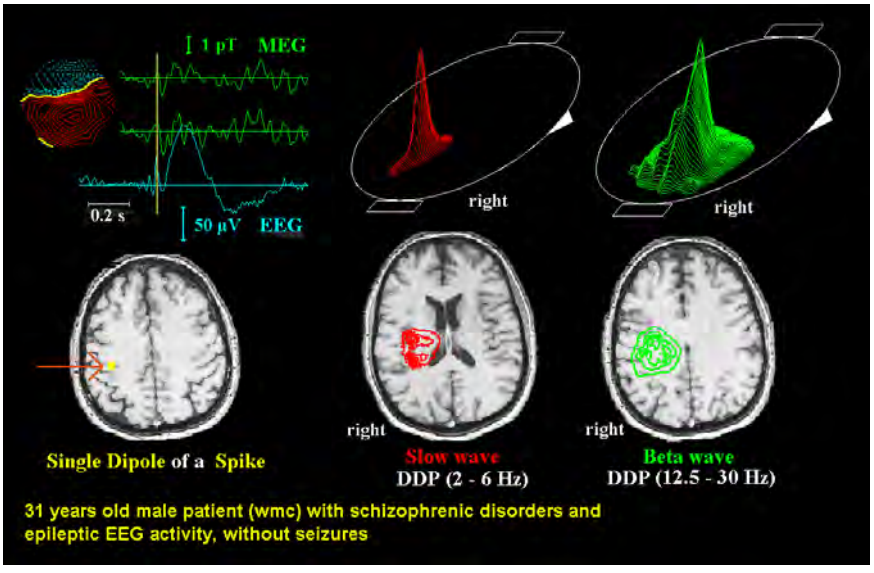
Semptomlar	IGB, 38 y. Kadın	ARD, 32 y. Erkek	WMC, 31 y. Erkek
1. Kontrol edilme delirleri	+	+	
2. Düşüncenin yayılması sokulması ya da alınması gibi delirler	+		
3. Somatik delirler	+		
4. Grandiyoz delirler			
5. Mistik delirler			
6. Nihilistik delirler			
7. Perseküsyon ya da kıskançlık delirleri	+		+
8. İki ya da daha çok sesin konuştuğu oditif halüsinasyonlar	+	+	+
9. Depresyon ya da elasyonlar ile ilişkisi olmayan pozitif halüsinasyonlar			+
10.Enkoherans		+	
11.Çağrışım çözüklüğü		+	
12.Belirgin mantıksız düşünce		+	
13.Katatoni		+	
14.İş, sosyal ilişkiler ve kendine bakımda bozukluk		+	
15.Sosyal izolasyon			+
16.Eksantirik tuhaf acayip davranış (Örneğin Füg)			
17.Künt, yetersiz, yüzeysel duygu	+	+	+
18.Majik düşüncenin eşlik ettiği garip düşünce			
19.Tekrarlayan illüzyonlar			
20.Referans fikirlerin eşlik ettiği garip düşünce			
21.Anksiyete	+		+
22.Depresyon	+	+	
23.Blokaj			
24.Neolojizm			
25.Stereotipi			
26.Obsesif-Kompulsif davranış			
27.Ambivalans			
28.Otizm			
29.Agressivite, ajitasyon ya da eksitasyon			+
30.Suisidal düşünce ya da girişim		+	
31.Vizüel halüsinasyonlar		+	
32.Olfaktif halüsinasyonlar		+	
33.Epileptik nöbet	+	+	

Olgu 1: 31 yaşında erkek hasta (WMC.), Son 8 yıldır, tedaviye dirençli şizofreni tanısı ile tedavi edilmektedir **(Tablo 3)**.



Şekil 8- Olgu WMC'nin epileptik EEG aktivitesi olan şizofrenik bozukluk olgusu

Sekiz senedir şizofreni tanısı ile tedavi edilen ve tedaviye dirençli olan bu olgunun MEG bulgusu, şizofreni benzeri psikotik epilepsi için örnek bir bulgu olarak, **Şekil 9**'da ve **Şekil 10**'da görülmektedir. EEG'de belirgin bir epileptik odak görülmemesine karşın MEG analizi ile sağ temporal bölgede tek dipol analiz yöntemiyle, epileptik bir odak saptanmaktadır **(Şekil 9 ve 10)**. Diğer taraftan, dipol yoğunlaştırma yöntemiyle, spontan hızlı (12.5-30Hz) ve yavaş (2-6Hz) aktivite frekans bandı için de yine sağ temporal bölgede çok belirgin bir odak saptanmaktadır **(Şekil 9 ve 10)**. Dipol yoğunlaştırma yöntemiyle saptanan spontan hızlı ve yavaş dalga odaklarının, MRI kesitlerindeki lokalizasyonu ile epileptik diken aktivitesinin lokalizasyonunun aynı olduğu görülmektedir. Buna karşın, sol temporal bölgede, hızlı 12,5-30 Hz. frekans bandında, sağ temporal bölgenin simetriği olan lokalizasyonda, DDP yöntemiyle MRI kesitinde çok küçük bir foküs saptanmaktadır. Ayna görüntüsü diyebileceğimiz bir aktivite dikkati çekmektedir **(Şekil 10)**.

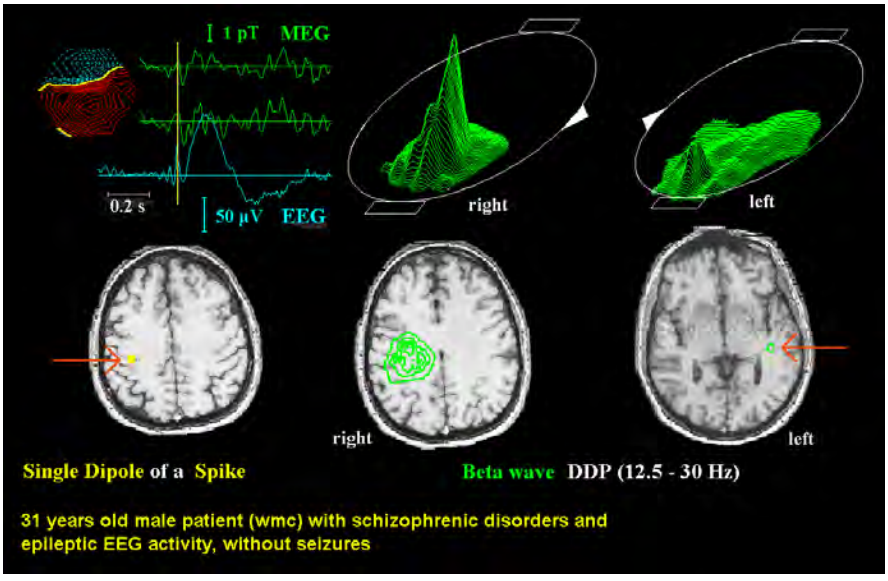


Şekil 9- Olgu WCM'nin MEG'de yavaş ve hızlı dalga odakları

Şekil 9'da sol üstte, epileptik bir diken aktiviteden elde edilen tek dipol ve onun altındaki bu tek dipolün, aksial MRI kesitindeki lokalizasyonu görülmektedir.

Orta üstte, dijital olarak filtre edilmiş olan 2-6 Hz'lik yavaş aktivite (teta-delta) frekans bandının, DDP yöntemi ile elde edilen odağının sağ temporal bölgedeki loklizasyonunun üç boyutlu görüntüsü görülmektedir. Bu görüntünün altında da aynı odağın aksial MRI kesitindeki lokalizasyonunun izokontur eğrileri (İsocounturlines) görülmektedir.

Sağ üstte, diken ya da keskin dalgalara uyan, 12,5-30 Hz'lik hızlı aktivite (beta) frekans bandının DDP yöntemi ile elde edilmiş olan odağın üç boyutlu görüntüsü ve altta da aynı odağın MRI kesitindeki lokalizasyonu görülmektedir.



Şekil 10- Olgu WCM'nin MEG'de hızlı-dalga odağının lokalizasyonu

Şekil 10'daki Olguda WMC'nin buradaki MEG analizinde hemisferler arasındaki fark görülmektedir.

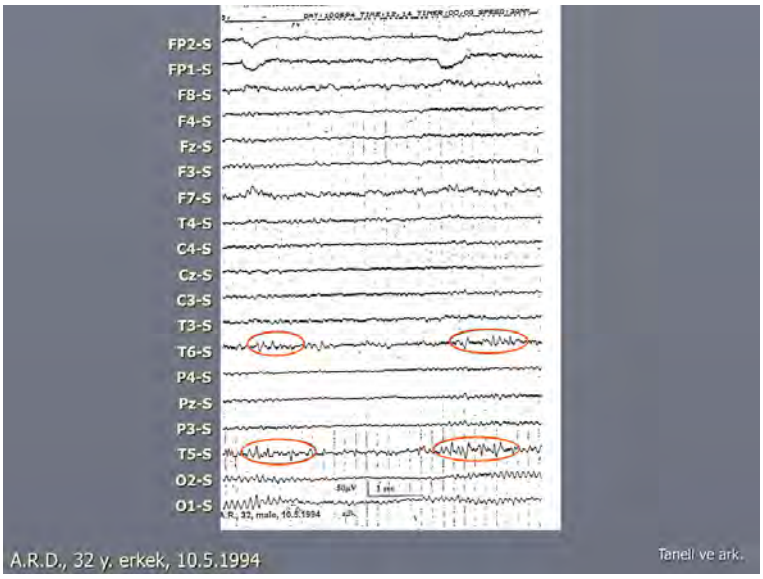
Sol üstte, epileptik diken aktivitesinden elde edilen tek dipol ve onun altında bu tek dipolün aksial MRI kesitindeki lokalizasyonu görülmektedir.

Orta üstte, dijital olarak filtre edilmiş olan 12,5-30 Hz'lik aktivite bandının, DDP yöntemi ile elde edilen odağının sağ temporal bölgedeki lokalizasyonu ve onun altında bu odağın aksial MRI kesitindeki lokalizasyonunun izokontur eğrileri (Isocounturlines) görülmektedir. Diken aktiviteye ait tek dipolün odağı ile, 12,5-30 Hz'lik hızlı aktiviteye ait odağın aynı lokalizasyonu gösterdikleri dikkati çekmektedir.

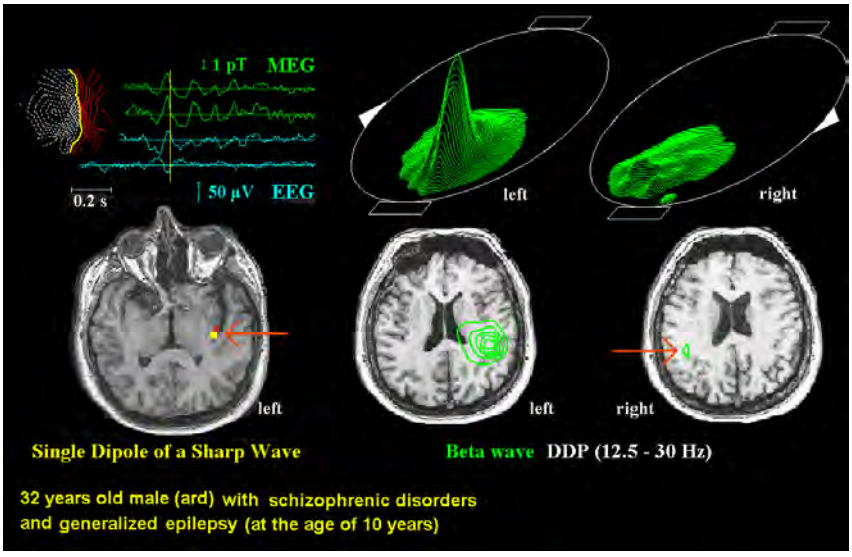
Şeklin sağ tarafında ise, üstte ve altta 12.5-30 Hz'lik hızlı aktiviteye ait, simetrik lokalizasyonlu (ayna görüntüsünde) çok zayıf bir aktivite görülmektedir.

Olgu 2: 32 yaşındaki erkek hastada (ARD), 10 yaşlarında iki kez geçirilmiş Grand mal nöbet tanımlanmaktadır. Sonraki yıllarda herhangi bir nöbet yok. Son 7 yıldır şizofreni tanısı ile tedavi edilmekte olan Şizofreni Benzeri Psikotik Epilepsi olgusudur. Klinik belirtileri **Tablo 3**'te görülmektedir.

Olgu ARD'nin EEG'sinde, solda daha belirgin olmak üzere her iki temporal bölgede zaman zaman, 1 sn süreli, keskin dalgalar dikkati çekmektedir **(Şekil 11)**.



Şekil 11- Olgu ARD'nin EEG'si



Şekil 12- Olgu ARD'nin MEG bulgusu

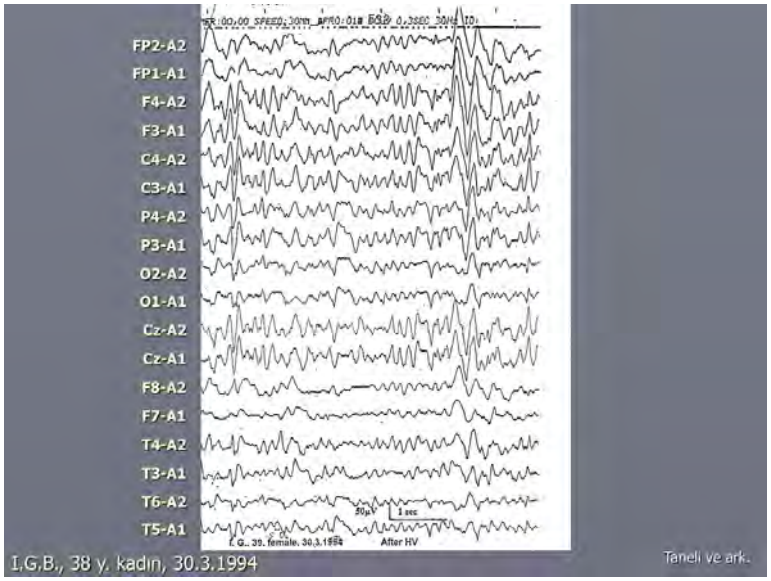
Sol üstte, sol temporal bölgede epileptik bir aktiviteden elde edilen tek dipol ve onun altında bu tek dipolün, aksial beyin kesitindeki MRI lokalizasyonu görülmektedir.

Orta üstte, istirahat halinde iken, dijital olarak filtre edilmiş olan 12,5-30 Hz'lik hızlı aktivite (keskin dalgaya uyan) beta frekans bandının DDP yöntemi ile elde edilmiş olan, sol temporal bölgedeki odağın üç boyutlu görüntüsü görülmektedir. Bunun altında ise, aynı odağın aksial beyin kesitindeki MRI lokalizasyonu izokontür eğrileri görülmektedir. BU görüntü tek dipol görüntüsü ile uyumlu bir lokalizasyon göstermektedir.

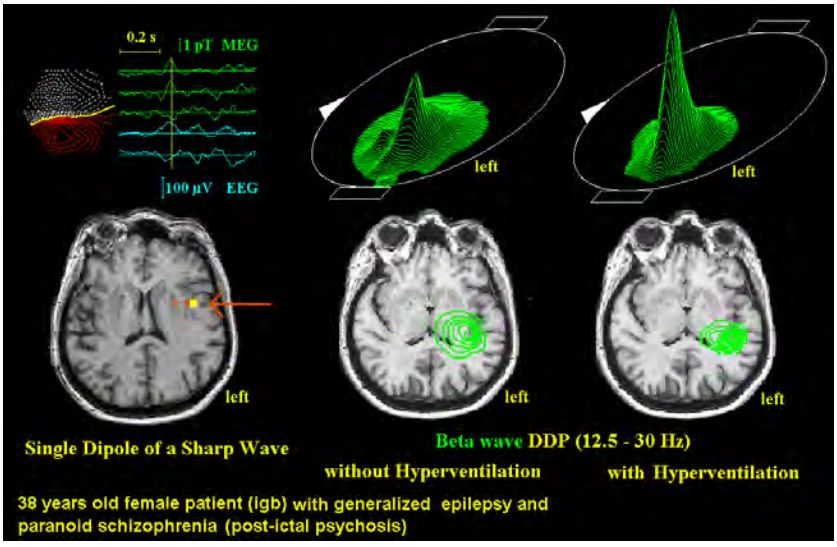
Sağ tarafta üstte, sağ temporal bölgede, 12,5-30 Hz frekans bandının sola göre çok daha düşük düzeyde olmak üzere, DDP yöntemi ile elde edilen üç boyutlu görüntüsü görülmekte. Bunun altında ise aynı odağın aksial beyin kesitindeki MRI lokalizasyonu, sağ temporal bölgede küçük bir nokta olarak görülmekte. Sol temporal bölgeye göre bir ayna görüntüsü vermektedir.

Olgu 3: 38 yaşında kadın hasta (IGB), 14 yaşından bu yana Grand Mal epileptik nöbetleri olup, son nöbetinden sonra şizofrenik semptomatoloji ile karakterize post iktal psikoz geçirmiştir. Bu dönemdeki klinik bulguları **Tablo 3**'de görülmektedir.

Olgu IGB'nin EEG'sinde belirgin bir lateralizasyon olmaksızın, hiperventilasyondan sonra daha belirginleşen, diken ya da diken-yavaş dalga kompleksleri bilateral senkron çıkışlar yapmaktadır **(Şekil 13)**.



Şekil 13- Olgu IGB'nin EEG'si, postiktal psikoz olgusu



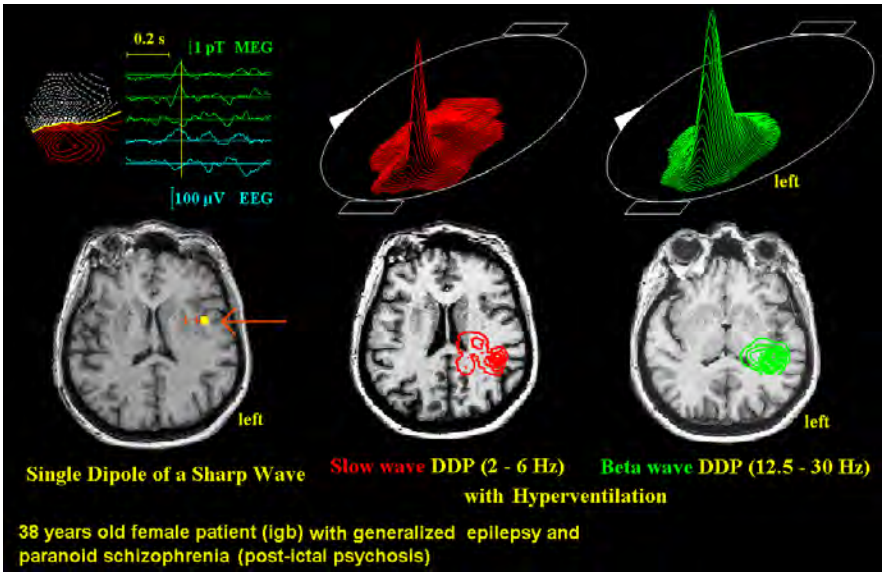
Şekil 14- Olgu IGB'nin MEG'inde hiperventilasyon etkisi

Sol üstte, sol temporal bölgeden, elde edilen tek dipol ve onun altında bu tek dipolün, aksial beyin kesitindeki MRI lokalizasyonu görülmektedir.

Orta üstte istirahat halinde iken, dijital olarak filtre edilmiş olan 12,5-30 Hz'lik hızlı aktivite (diken ya da keskin dalgaya uyan) beta frekans bandının DDP yöntemi ile elde edilmiş olan sol temporal bölgedeki odağın üç boyutlu görüntüsü görülmektedir. Altında da aynı odağın aksial beyin kesitindeki MRI lokalizasyonunun izokontur eğrileri görülmektedir.

Sağ üstte, hiperventilasyondan sonra, 12,5-30 Hz'lik aktivitede senkronizasyonunun belirgin derecede artmasına bağlı olarak, sol temporal bölgedeki odağın üç boyutlu görüntüsü de belirgin derecede artmıştır. Bu görüntünün, MRI kesitindeki lokalizasyonunun hiperventilasyondan önceki ile aynı olduğu görülmektedir.

Şekil 15'de, olgu IGB'nin hiperventilasyondan sonra, bir önceki **Şekil 14**'de sağ tarafta görülen 12,5-30 Hz'lik hızlı aktivitenin MEG analizi ile aynı anda çekilen 2-6 Hz'lik yavaş aktivitenin MRI kesitindeki lokalizasyonlarının örtüştüğü görülmektedir. Bu durum, epileptik aktivitenin hızlı ve yavaş dalga komplekslerinin analizi için MEG yönteminin ideal bir yöntem olduğunu bir kez daha göstermektedir.



Şekil 15- Olgu IGB'nin MEG'inde hızlı veya yavaş dalga bulgusu

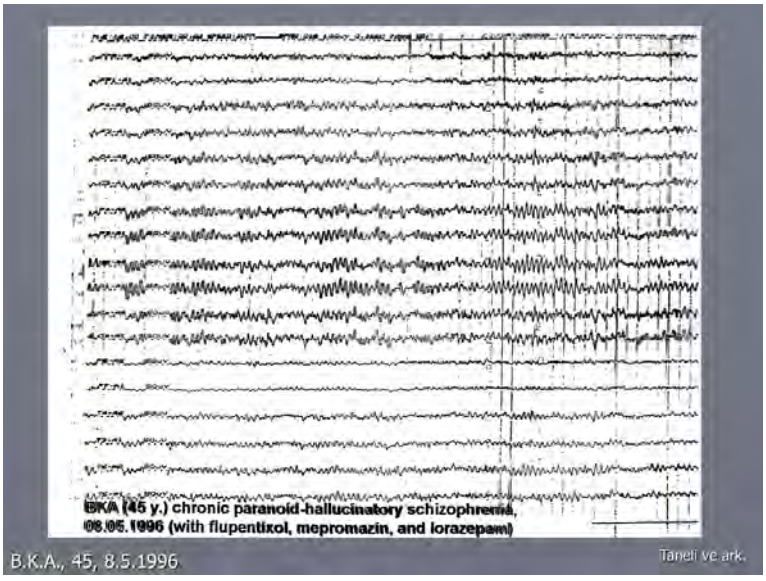
Olgu 4: 45 yaşında erkek hasta (BKA) kronik paranoid hallüsinatuar şizofreni tanısı ile uzun süredir değişik nöroleptikler ile tedavi görmesine rağmen yanıt alınamıyor. Klinik semptomlarda bir düzelme olmayınca Klozapin (Leponex) tedavisine geçilmiştir. Klinik belirtilerde belirgin derecede düzelmiştir **(Tablo 4)**.

Tablo 4- Olgu BKA'nın klozapin tedavisinden önce ve sonra (kronik paranoid hallüsinatuar şizofreni tanılı erkek hastanın) klinik belirtileri

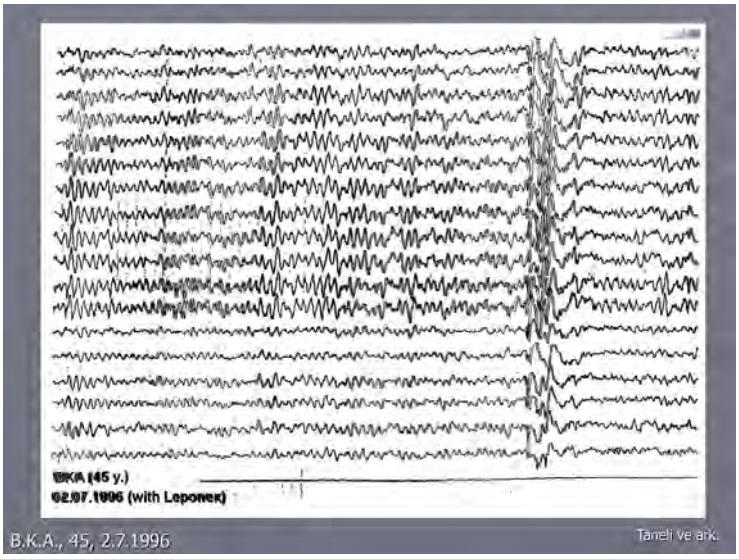
Semptomlar	BKA 8.5.96	BKA 2.7.96
1. Kontrol edilme delirleri		
2. Düşüncenin yayılması sokulması ya da alınması gibi delirler		
3. Somatik delirler		
4. Grandiyoz delirler		
5. Mistik delirler		
6. Nihilistik delirler	+	+
7. Perseküsyon ya da kıskançlık delirleri	+	+
8. İki ya da daha çok sesin konuştuğu oditif halüsinasyonlar		
9. Depresyon ya da elasyonlar ile İlişkisi olmayan pozitif halüsinasyonlar	+	
10. Enkoherans		
11. Çağrışım çözüklüğü		
12. Belirgin mantıksız düşünce		
13. Katatoni		
14. İş, sosyal ilişkiler ve kendine bakımda bozukluk	+	+
15. Sosyal İzolasyon	+	+
16. Eksantirik tuhaf acayip davranış (Örneğin Füg)	+	+
17. Künt, yetersiz, yüzeysel duygu	+	
18. Majik düşüncenin eşlik ettiği garip düşünce	+	+

19. Tekrarlayan illüzyonlar		
20. Referans fikirlerin eşlik ettiği garip düşünce	+	
21. Anksiyete	+	+
22. Depresyon	+	
23. Blokaj	+	+
24. Neolojizm		
25. Stereotipi		
26. Obsesif-Kompulsif davranış		
27. Ambivalans	+	+
28. Otizm		
29. Agressivite, ajitasyon ya da eksitasyon		
30. Suisidal düşünce ya da girişim	+ +	
31. Vizüel halüsinasyonlar		
32. Olfaktif halüsinasyonlar	+	
33. Epileptik nöbet		
Depersonalisazyon	+	
Derealisazyon	+	

Klozapin tedavisinden önce EEG'si normal alfa EEG görünümünde iken **(Şekil 16)** klozapin sonrasında, EEG'de alfa senkronizasyonu ve paroksistik diken-dalga kompleksleri, belirgin bir lateralizasyon olmaksızın, bilateral senkron çıkışlar görülmektedir **(Şekil 17)**. Klinik tabloda ve EEG'deki bu değişiklikler, Landolt'un epilepsi ile psikoz arasında bir antagonizma olduğu düşüncesini destekler özellikte olup, "Forcad Normalization" olarak adlandırılan duruma uymaktadır.



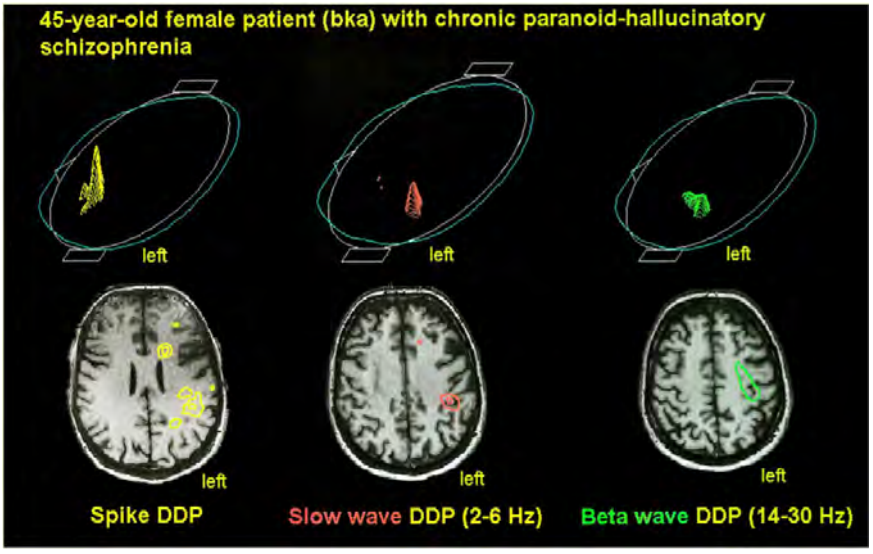
Şekil 16- Olgu BKA'nın klozapin öncesi EEG'si



Şekil 17- Olgu BKA'nın klozapin kullanımı sırasında EEG'si

Olgu BKA'nın MEG değerlendirmesi

Şekil 18'de BKA'nın klozapin tedavisi sırasındaki MEG bulgularının değerlendirilmesinde:



Şekil 18- Olgu BKA'nın MEG'inde, sol hemisferde klozapin etkisi"

Sol tarafta üstte, sol hemisferde diken (spike) aktivitelerinin DDP yöntemi ile elde edilen üç boyutlu görüntüsü ve altında da beynin aksial kesitindeki MRI lokalizasyonu görülmekte.

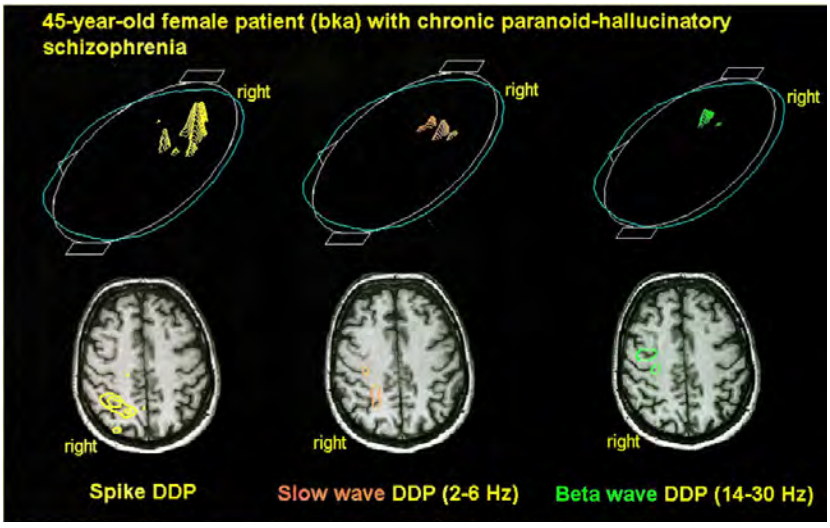
Ortada üstte, sol hemisferde, 2-6 Hz yavaş dalgaların DDP yöntemi ile elde edilen üç boyutlu görüntüsü ve altında da, beynin aksial kesitindeki MRI lokalizasyonu görülmektedir.

Sağ tarafta üstte, sol hemisferde, 12.5-30 Hz hızlı dalgaların DDP yöntemi ile elde edilen üç boyutlu görüntüsü ve altında da, beynin aksial kesitindeki MRI lokalizasyonu görülmektedir.

Şekil 19'da BKA'nın klozapin tedavisi sırasındaki MEG bulgularının değerlendirmesinde:

Sol tarafta üstte, sağ hemisferde diken (Spike) aktivitesinin DDP yöntemi ile elde edilen üç boyutlu görüntüsü ve altında da beynin aksial kesitindeki MRI lokalizasyonu görülmektedir.

Ortada üstte, sağ hemisferde, 2-6 Hz yavaş dalgaların DDP yöntemi ile elde edilen üç boyutlu görüntüsü ve altında da, beynin aksial kesitindeki MRI lokalizasyonu görülmektedir.



Şekil 19- Olgu BKA'nın MEG'inde, sağ hemisferde klozapin etkisi

Sağ tarafta üstte, sağ hemisferde, 12,5-30 Hz hızlı dalgaların DDP yöntemi ile elde edilen üç boyutlu görüntüsü ve altında da, beynin aksial kesitindeki MRI lokalizasyonu görülmektedir.

Şekilde Spike aktiviteleri ile hızlı ve yavaş dalga aktiviteleri foküslerinin örtüştüğü görülmektedir.

İncelemiş olduğumuz 4 olguda, özellikle aktüel olarak klasik tipte herhangi bir epileptik nöbet tanımlanmayan 1. ve 2. olgularda, MEG ile epileptik odakların gösterilebilmesi teknolojik olarak büyük bir gelişmedir. Bu sayede, kortikal aktiviteye çok kere kolayca yansımayan, derin epileptik aktivite odaklarının MEG ile saptanabilmesi, psikiyatrik bozukluklar ile epilepsi arasındaki ilişkiyi araştırmada yepyeni ufuklar açacağa benzemektedir. Diğer taraftan, elde edilen sonuçların tanı ve tedaviye de çok önemli katkıları olacağı açıktır.

Otizm spektrum bozuklukları ve MEG bulguları

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), sosyal iletişim ve olağan dışı kısıtlanmış, tekrarlanan davranış ve ilgilerde erken-başlangıçlı güçlükler ile karakterize heterojen nörogelişimsel durumlar ile karakterize bir seri belirtiler bütünüdür.[82]

OSB'nun, çocukluk ve yetişkin dönemleri boyunca kişileri ve de toplumu olumsuz etkilediği bilinmektedir.[82] Otizm anlayışı, Kanner'in 1943 yılında ilk olarak tanımlamasından bu yana önemli ölçüde değişmiştir.[83]

Otizm prevalansının devamlı olarak arttığı epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Dünya çapında prevalansın %1-2'ye kadar yükseldiğini gösteren geniş kapsamlı çalışmalar var.[84] Ayrıca OSB'nun erkeklerde kızlardan 2-3 kat daha fazla olduğunu gösteren geniş çalışmalar bulunmaktadır.[84] Erkeklerde daha fazla görülmesini henüz çözülememiş bir sır olarak yorumlayan ya da kızlardaki bu durumun olduğundan daha az dikkat çektiğini vurgulayan çalışmalar da var.[85]

DSM-5'te belirtildiği gibi, OSB'nun tanı kriterlerinde atipik sensoriyel/duyusal olaylar bulunmaktadır. Ayrıca, OSB'luklu kişilerde birbirinden farklı atipik kognitif (bilişsel) özellikler bulunmaktadır. Kognisyon (bilinç) ve nörobiyoloji birbirleri ile yakın ilişkidedir. Kognisyon, otizmin davranışsal görünüşünün anlaşılmasında yol gösterici olur, altta yatan nörobiyolojik temelin araştırılmasını da kolaylaştırır.[84]

OSB'nun atipik kognitif özellikleri arasında şunlar bulunur:[84]

(1) Sosyal bilişte ve sosyal algıda bozukluk, (2) yönetsel disfonksiyon, (3) atipik aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya (lokal/global) algısal va bilgi işlemleme.

1. Sosyal biliş ve sosyal algı: Sabit bakma ve göz teması, duygu algısı, yüz işleme, biyolojik hareket algısı, sosyal dikkat ve intibak, sosyal motivasyon, sosyal ödül işlemleme, sözsüz iletişim, taklit, afektif empati ve sempati, ortak algı, sembolik oyun, akıl kuramı ya da zihinsel perspektif kurgulama, kendine referans veren biliş, aleksitimi (kendi duygularını tanımlamada ve ifade etmede güçlük) ve üst bilişsel farkındalık.
2. Yönetici işlevler: Bilişsel esneklik, planlama, inhibisyon kontrolü (ketleme), dikkat kaydırma, izleme, üretkenlik, çalışma belleği.
3. Aşağıdan-yukarıya ve yukarıdan-aşağıya (lokal/global) bilgi işlemleme: Global/lokal algısal işlev (olağanüstü alt düzey duyusal-algısal işlemleme), merkezi tutarlık (global/lokal yeğleme) ve düzenleme (kural-temelli sistemler kurgulama dürtüsü, kural-temelli sistemleri anlama yeteneği, olgusal sistemlere ilişkin bilgi birikimi).

Otistik kişilerin %70'inden fazlasında aynı zamanda tıbbi, gelişimsel ya da psikiyatrik bozuklukların da bulunduğu gösterilmiştir. Komorbiditenin büyük bölümünde, fizyopatolojik durumlara bağlı sekonder olarak otistik mekanizmalar ve tanı kriterleri gelişmiş olabilir.[84]

Genellikle OSB ile birlikte olan durumlar şunlardır:[84]

1. Gelişimsel bozukluklar: zeka geriliği, dikkat bozukluğu /hiperaktivite, motor hareketlerde anormallik ve konuşma bozuklukları.
2. Genetik sendromlar: Fragile X sendromu, Rett sendromu, kompleks Tuberoskleroz, Down sendromu ve Fenil ketonuri.
3. Genel tıbbi bozukluklar: Epilepsi, gastroentestinal problemler ve disregulasyon.
4. Psikiyatrik bozukluklar: Anksiyete, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, psikotik bozukluklar, Karşı koyma, karşı gelme bozuklukları, madde bağımlılığı, yeme bozuklukları ve uyku bozuklukları.
5. Kişilik bozuklukları: Obsesif kompulsif kişilik bozukluğu, şizoid kişilik bozukluğu, kaçıngan kişilik bozukluğu, şizotipal kişilik bozukluğu, paranoid kişilik bozukluğu ve borderline kişilik bozukluğu.
6. Diğer davranışsal bozukluklar: agresif davranışlar, kendini yaralama davranışı, pika (normalde yenilmeyen şeylere duyulan garip iştah) ve intihar düşünceleri.

Otizmde frontal lob anormalliğinin, değişik sosyal, emosyonel ve kognitif fonksiyonlarda önemli derecede rol oynadığı uzun zamandır düşünülmektedir. Bununla beraber otizmde frontal lobdaki erken gelişimsel bozukluklar üzerinde ancak son zamanlarda çalışılmaya başlanmıştır. Erken gelişimsel dönemde frontal lopta gelişen nöropatolojik bir durumun, frontal lob içindeki iletişimin aşırı, dezorganize ve yetersiz derecede seçici olmasına, fakat buna karşın frontal korteks ile diğer kortikal sistemler arasında zayıf bir senkronizasyona, hatalı karşılık verilmesine ve informasyonun fakirleşmesine neden olduğu düşünülmektedir.[86]

Frontal bölgedeki nöropatolojik durum sonucu olarak, otizmde karakteristik olarak, istirahat halinde iken, alışılmışın dışında atipik bir nöronal iletişim olduğu düşüncesi bulunmaktadır. Bu nedenle, OSB'daki nöral iletişim için hakim olan teoriye göre, frontal korteks ile uzak beyin bölgeleri arasındaki iletişimin azaldığı, buna karşın, frontal korteks içinde ise iletişimin arttığı düşünülmektedir.[86]

Otizmde MEG bulguları

MEG, rahatsız edici olmayan (noninvazif) özelliği ile, zamansal ve mekânsal olarak mükemmel çözünürlüğü nedeniyle araştırma amaçlı olarak OSB'da kullanılmıştır. OSB'lu çocuklarda MEG ile yapılan çalışmalar son yıllarda giderek artmış ve çok da aydınlatıcı bilgiler elde edilmeye başlanmıştır. OSB'nun genetik ve heterogenitesinin olmasının yanısıra, MEG sayesinde, OSB'da birbirini destekler özellikte atipik elektrofizyolojik belirtiler saptanmıştır.[87-89]

Uzun mesafeli kortikal alanlar arasında iletişim:

Böylece, OSB olanlara istirahat halinde iken, uzun mesafeler arasındaki iletişimin azalmasının MEG çalışmaları ile en iyi gösterilebileceği yönünde bir düşünce birliği oluşmuştur. Yapılan değişik araştırmalar da bu düşüncenin doğruluğunu kanıtlar özelliktedir.[90]

Küçük yaşlardaki OSB'lu çocuklarda, tüm başı kapsayacak şekilde geliştirilen MEG cihazları ile 3-7 yaş arasındaki çocuklarda da uzun menzilli iletişimin azaldığı, erken gelişim bozukluğu olarak gösterilmiştir.[91]

İşitsel M50 ve M100 dalgaları:

OSB'lu hastalarda uzun menzilli iletişimin azalmasının yanısıra, temelde yatan beyin nöropatolojisine bağlı olarak diğer bazı elektrofizyolojik bozuklukların da bulunduğu gösterilmiştir. Örneğin: işitme ile ilgili olarak atipik işitsel uyarılmış potansiyellerde M50 ve M100 dalgalarında gecikmeli cevapların olduğu gösterilmiştir.[87,92-95] MEG çalışmaları ile elde edilen M50 ve M100 dalgalarındaki gecikmenin OSB için bir biyomarker özelliğinde olabileceği de vurgulanmıştır.[87]

Gama bandı dalgaları

Otizmde ayrıca, 30-80 Hz gama bandındaki dalgaların osilasyonunda bozukluk olduğu, özellikle 40 Hz işitsel steady-state uyarıya cevabın tam olarak gelişmediği MEG çalışmaları ile gösterilmiştir.[85,96-98] MEG çalışmaları ile gösterilen Gama bandındaki gecikmiş oditif cevapların da biyomarker özelliğinde olduğu vurgulanmıştır.[97]

Kognitif süreç

OSB'li kişilerde atipik kognitif özellikler bulunduğundan, önceki MEG çalışmaları OSB'de kognitif işlemlerdeki nöronal aktiviteye odaklanmıştır. Son dönemdeki MEG çalışmaları, OSB'de resting-state nöral aktivitenin ve atipik nöronal iletişimin incelenmesine yönelmiştir. Bazı çalışmalar OSB'de uzun mesafeli iletişimin azaldığı hipotezini desteklemektedir; bununla birlikte OSB'li kişilerde beyin bölgeleri arasındaki iletişimin tipik gelişen kişilerdekinden başka açılardan farklı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.[86]

Örneğin duygu ifade eden yüzlerin algılanması sırasında fusiform yüz alanı ile bazı uzak beyin bölgeleri arasındaki bağdaşıklığın azaldığını gösteren çalışmalar, kompleks işlemlerin gerektirdiği beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel iletişimin (işbirliğinin) OSB'de bozulduğunu düşündürmektedir.[99] Diğer yandan, resimleri isimlendirme görevinde görme ve dil ile ilgili alanlar arasında artmış iletişim de gösterilmiştir.[100] Artmış iletişim (hyperconnecitivity) bazı işlemsel ağlardaki işlemsel bozukluğu dengeleyen bir mekanizmaya bağlı olabilir.[89]

Çalışmaların sonuçlarında sadece spesifik beyin bölgeleri arasında değil, ayrıca frekans bantları arasında gösterilen farklar, değişik yöntemlerle birbirinden farklı konulara odaklanılmasından kaynalanabileceği gibi, OSB'de nörobiyolojik farklara da işaret ediyor olabilir. Bu nedenle, kognitif işlemler sırasında beyin aktivitesindeki değişiklikleri göstermek, OSB semptomlarında kişiler arası farkların nöral temelini anlamaya yardımcı olabilir.[89]

Bütün bu bulguların sonucu olarak, MEG bulgularının çocukluk yaşlarında gelişen OSB'unun fizyopatolojisini anlamada, dolayısı ile tanı ve gelişmesini değerlendirmede ve de farmakoterapinin gelişmesinde önemli rol oynayacak bir biyomarker özelliğinde olabileceği düşünülmektedir. Bu bulguları desteklemek üzere 3 yaş altındaki çocuklarda da kullanılabilecek MEG sistemi geliştirmekte yarar vardır.[89]

KAYNAKLAR

1. Taneli B, editor Alcohol effects on the cortically evoked responses in human beings related to pretreatment with pyrithioxin. Proceedings of the 5th World Congress of Psychiatry; 1971: La Prensa Medica Mexicana.
2. Taneli B. İnsanda alkolün akut etkisinin nörofizyolojik ve psikolojik metodlarla incelenmesi. Göttingen1973.
3. Taneli B, Laube T, Loewener M. Spectral -Analyse der EEG-Typen unter dem Einfluss von Alkohol und Pyritinol_HCL bei gesunden Versuchspersonen. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. 1975;6:103.
4. Taneli B, Leifert G, Lichtenstein L, editors. Somatosensorisch evozierte Cortexantvorten bei gesunden Versuchspersonen: Contra und ipsilaterale Ableitungen. Abstracts of 40th Meeting (Autumn Meeting) of the Deutsche Physiologische Gesellschaft held in Düsseldorf on 7-11 September 1972; 1972; Düsseldorf: Pflügers Archiv.
5. Taneli B, Leifert G, Lichtenstein L, Hope C, Günter H. Somatosensorisch evozierte Potentiale bei Patienten mit unilateralen, cerebralen, sensomotorischen Störunge. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. 1972;3:206.
6. Gaetz M, Ancill RJ. Exploring hemispheric function using high frequency digital EEG. In: R.C. Ancill, S. Holiday, Higenbottam J, editors. Schizophrenia: Exploring the spectrum of Psychosis. Chicherster: John Willey and Sons Ltd; 1994. p. 243-58.
7. Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. Science. 1968;161(3843):784-6.
8. Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. Science. 1972;175(4022): 664-6.
9. Okada Y. Neurogenesis of evoked magnetic fields. Biomagnetism, an interdisciplinary approach. 66. New York, London: Plenum Press; 1983. p. 399-408.
10. Vieth J. Diagnostic Tools, Magnetoencephalography and Epilepsy. In: Wieser HG, C.E.Elger, editors. Presurgical Evaluation of Epileptics Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1987. p. 117-28.
11. Vieth J, Kober H, Grummich P, Ulbricht D, Brigel C, Claus D, et al. Localization of the epileptogenic lesion by focal slow and beta wave MEG activity. Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 1994;39(s1):133-4.
12. Williamson S, Kaufman L. Application of SQUID sensors to the investigation of neural activity in the human brain. IEEE Transactions on Magnetics. 1983;19(3):835-44.
13. Zamrini E, Maestu F, Pekkonen E, Funke M, Makela J, Riley M, et al. Magnetoencephalography as a putative biomarker for Alzheimer's disease. International journal of Alzheimer's disease. 2011;2011:Article ID 280289. doi: http://dx.doi.org/10.4061/2011/280289.
14. Taneli B, Lungershausen E, Vieth J, Demling J, Taneli T, Matschke J, et al., editors. Manyetoensefalografinin Psikiyatride Kullanılması: Şizofreni-Benzeri Psikotik Epilepsi'de epileptik aktivite odağının lokalizasyonu. 30 Ulusal Psikiyatri Kongresi Kitabı; 1994.
15. Vieth J. Die Magnetoencephalographie, eine neue functiondiagnostische Methode. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb. 1984;15(2):111-8.
16. Niwa SI. Advances in Neurophysiology Relevant to Psychiatric Research. In: Silva JACd, Nadelson CC, editors. International review of psychiatry. 1. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1993. p. 483-513.
17. Cuffin BN, Cohen D. Magnetic fields of a dipole in special volume conductor shapes. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1977(4): 372-81.
18. Vieth J. Dreidimentiole Ortung fokaler biomagnetischer Quellen im Gehirn. Möglichkeiten und Grenzen. Röntgenpraxis. 1992;45:415-20.
19. Kober H, Grummich P, Vieth J. Precise fusion of MEG and MRI tomography using a surface fit. Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 1993;38(s1):355-6.
20. Kober H, Vieth J, Grummich P, Daun A, Weise E, Pongratz H. The factor analysis used to improve the dipole-density-plot (DDP) to localize focal concentrations of spontaneous magnetic brain activity. Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 1992;37(s2):164-5.
21. Vieth J. Dreidimensionale Lokalisation biomagnetischer Quellen, Möglichkeiten und Grenzen. Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 1993;38(s1):55-62. doi: https://doi.org/10.1515/bmte.1993.38.s1.55.
22. Vieth J, Kober H, Weise E, Daun A, Moeger A, Friedrich S, et al. Functional 3D localization of cerebrovascular accidents by magnetoencephalography (MEG). Neurological research. 1992;14(2):132-4.
23. Barth DS, Sutherling W, Engel J, Beatty J. Neuromagnetic localization of epileptiform spike activity in the human brain. Science. 1982;218(4575):891-4.
24. Barth DS, Sutherling W, Engle J, Beatty J. Neuromagnetic evidence of spatially distributed sources underlying epileptiform spikes in the human brain. Science. 1984;223(4633):293-6.
25. Chapman R, Romani G, Barbanera S, Leoni R, Modena I, Ricci G, et al. SQUID instrumentation and the relative covariance method for magnetic 3D localization of pathological cerebral sources. Lettere al Nuovo Cimento (1971-1985). 1983;38(16):549-54.
26. Chapman RM, Ilmoniemi R, Barbanera S, Romani G. Selective localization of alpha brain activity with neuromagnetic measurements. Clinical Neurophysiology. 1984;58(6):569-72.
27. Hughes JR, Cohen J, Mayman C, Scholl M, Hendrix D. Relationship of the magnetoencephalogram to abnormal activity in the electroencephalogram. Journal of neurology. 1977;217(2):79-93.
28. Modena I, Ricci G, Barbanera S, Leoni R, Romani G, Carelli P. Biomagnetic measurements of spontaneous brain activity in epileptic patients. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1982;54(6):622-8.
29. Ricci G. Clinical magnetoencephalography. Il Nuovo Cimento D. 1983;2(2):517-37.
30. Romani GL. Biomagnetism: an application of SQUID sensors to medicine and physiology. Physica B+ C. 1984;126(1-3):70-81.
31. Ricci G, Romani G, Salustri C, Pizzella V, Torrioli G, Buonomo S, et al. Study of focal epilepsy by multichannel neuromagnetic measurements. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1987;66(4):358-68.
32. Rose DF, Sato S, Smith PD, Porter RJ, Theodore WH, Friauf W, et al. Localization of magnetic interictal discharges in temporal lobe epilepsy. Annals of neurology. 1987;22(3):348-54.
33. Stefan H, Schneider S, Abraham-Fuchs K, Bauer J, Feistel H, Neubauer U, et al. Application of a multichannel MEG-system in temporal lobe epilepsy. In: Williamson SJ, Hoke M, Stroink G, Kotani M, editors. Advances in Biomagnetism. New York, London: Plenum Press; 1989. p. 279-82.
34. Stefan H, Schneider S, Abraham-Fuchs K, Bauer J, Feistel H, Pawlik G, et al. Magnetic source localization in focal epilepsy: multichannel magnetoencephalography correlated with magnetic resonance brain imaging. Brain. 1990;113(5):1347-59.
35. Stefan H, Schneider S, Abraham-Fuchs K, Pawlik G, Feistel H, Bauer J, et al. The neocortico to mesio-basal limbic propagation of focal epileptic activity during the spike-wave complex. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1991;79(1):1-10.
36. Sutherling WW, Crandall PH, Cahan LD, Barth DS. The magnetic field of epileptic spikes agrees with intracranial localizations in complex partial epilepsy. Neurology. 1988;38(5):778-.

37. Vieth J, Kober H, Weise E, Grummich P, Pongratz H, Fenwick P, et al. Magnetic interictal epileptic brain activity localized by using the single or the two dipole model. Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering. 1992;37(s2):162-3.
38. Vieth J, Stefan H, Meyer C, Grummich P, Hauk D, Schüler P. Herdbefunde in MEG und EEG. In: Speckmann EJ, Palm DG, editors. Epilepsie 87. Reinbek: Einhorn-Presse Verlag; 1988. p. 394-8.
39. Vieth J, Sack G, Kober H, Friedrich S, Moeger A, Weise E, et al. The dipole density plot (DDP), a technique to show concentrations of dipoles. Physiological measurement. 1993;14(Suppl. 4A):A41.
40. Baumgartner C, Barth DS, Sutherling WW. Spatiotemporal modeling of somatosensory evoked magnetic fields. In: M. Hoke, G. Stroink, Kotani M, editors. Advances in biomagnetism. New York, London: Plenum Press; 1989. p. 161-4.
41. Donchin E. A multivariate approach to the analysis of average evoked potentials. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1966(3):131-9.
42. Wood C, McCarthy G, Darcey T, editors. Principal component analysis and dipole localization models applied to surface potentials generated by multiple dipoles. Electroenceph clin Neurophysiol; 1986: Elsevier.
43. Grummich P, Kober H, Vieth J. Localization of the underlying currents of magnetic brain activity using spatial filtering. Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering. 1992;37(s2):158-9.
44. Grummich P, Vieth J, Kober H, Pongratz H, Ulbricht D. Focal spontaneous beta wave activity localized close to structural brain lesions. Biomedical Engineering. Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 1993;38(s1):197-8.
45. Kober H, Bujanowski V, Grummich P, Ulbricht D, Brigel C, Vieth J, et al. The magnetic activity distribution in the brain before and after carotid endarterectomy. Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 1994;39(s1):131-2.
46. Vieth J, Kober H, Grummich P, Pongratz H, Ulbricht D. Localization of focal slow and beta wave activity produced by white matter brain lesions using the dipole density plot (DDP). Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 1993;38(s1):195-6.
47. Vieth J, Sack G, Kober H, Grummich P, Friedrich S, Moeger A, et al. Magnetoencephalography. A method to lokalize clinicly silent transient ischemic attacs (TIA) using an improved dipole-density-plot. Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 1991;36(s1):155-6.
48. Iwasaki M, Nakasato N. MEG in epilepsy and pre-surgical functional mapping. Magnetoencephalography: Springer; 2014. p. 821-42.
49. Jin K, Nakasato N. Adult Epilepsy. Clinical Applications of Magnetoencephalography: Springer; 2016. p. 175-85.
50. Rose DF, Fujiwara H. Presurgical MEG to Forecast Pediatric Cortical Epilepsies. Magnetoencephalography: Springer; 2014. p. 921-31.
51. Zhang R, Wu T, Wang Y, Liu H, Zou Y, Liu W, et al. Interictal magnetoencephalographic findings related with surgical outcomes in lesional and nonlesional neocortical epilepsy. Seizure-European Journal of Epilepsy. 2011;20(9):692-700.
52. Wieser H, Blume W, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. Epilepsia. 2001;42(2):282-6.
53. Almubarak S, Alexopoulos A, Von-Podewils F, Wang ZI, Kakisaka Y, Mosher JC, et al. The correlation of magnetoencephalography to intracranial EEG in localizing the epileptogenic zone: a study of the surgical resection outcome. Epilepsy research. 2014;108(9):1581-90.
54. Assaf BA, Karkar KM, Laxer KD, Garcia PA, Austin EJ, Barbaro NM, et al. Ictal magnetoencephalography in temporal and extratemporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2003;44(10):1320-7.
55. Assaf BA, Karkar KM, Laxer KD, Garcia PA, Austin EJ, Barbaro NM, et al. Magnetoencephalography source localization and surgical outcome in temporal lobe epilepsy. Clinical neurophysiology. 2004;115(9):2066-76.
56. Mäkelä JP, Forss N, Jääskeläinen J, Kirveskari E, Korvenoja A, Paetau R. Magnetoencephalography in neurosurgery. Neurosurgery. 2006;59(3): 493-511. doi: https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000232762.63508.11.
57. Ossenblok P, De Munck JC, Colon A, Drolsbach W, Boon P. Magnetoencephalography is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than electroencephalography. Epilepsia. 2007;48(11):2139-49.
58. Stufflebeam SM. Clinical magnetoencephalography for neurosurgery. Neurosurgery Clinics. 2011;22(2):153-67. doi: 10.1016/j.nec.2010.11.006.
59. Stevens J. All that spikes is not fits. In: Shagass C, Gershon S, Friedhof A (eds) Psychopathology and brain dysfunction. Raven, New York, pp 183-198 (reprinted 1986). In: M T, EH R, editors. What is epilepsy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986. p. 97-109.
60. Lairy G. L'EEG comme moyen d'investigation des modalités individuelles d'adaptation aux situations de stress. Electroenceph clin Neurophysiol. 1967;25:282-98.
61. Hill D. The EEG in Psychiatry. In: Hill D, Parr G, editors. Electroencephalography: A Symposium on Its Various Aspects. London: Macdonald; 1963. p. 360-428.
62. Davison K, Bagley C, Herrington R. Current problems in neuropsychiatry: Schizophrenia, epilepsy, the temporal lobe. 1969.
63. Small JG, Small IF, Milstein V, Moore DF. Familial associations with EEG variants in manic-depressive disease. Archives of general psychiatry. 1975;32(1):43-8.
64. Gibbs FA. Ictal and non-ictal psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy. Journal of Nervous and Mental Disease. 1951(113):522-8.
65. Heath RG. Evaluation of seven years' experience with depth eIectrode studies in human patients. In: Ramey ER, D OD, editors. Electrical studies on the unanesthetized brain. New York: Hober; 1960. p. 214-47.
66. Heath RG. Studies with deep electrodes in patients intractably ill with epilepsy and other disorders. In: E. R, M. T, editors. What is epilepsy? Edinburg: Churchill Livingstone; 1986. p. 126-38.
67. Heath RG. Common characteristics of epilepsy and schizophrenia: Clinical observation and depth electrode studies. American Journal of Psychiatry. 1962;118(11):1013-26.
68. Heath RG, Walker CF. Correlation of deep and surface electroencephalograms with psychosis and hallucinations in schizophrenics: a report of two cases. Biological Psychiatry. 1985;20(6):669-74.
69. Mickle W, Heath R. Electrical activity from subcortical, cortical and scalp electrodes before, and during clinical epileptic seizures. Transactions of the American Neurological Association. 1957;82nd Meeting:63-4.
70. Sem-Jacobsen C. Vegetative changes in response to electrical brain stimulation. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1968;24 (1):88.
71. Monroe RR. Episodic behavioral disorders. Cambridge: Harvard University Press; 1970.
72. Hitchcock E, Cairns V. Amygdalotomy. Postgraduate Medical Journal. 1973;49(578):894-904.
73. Wieser H. Depth recorded limbic seizures and psychopathology. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 1983;7(3):427-40.
74. Fenwick P, Ioannides A, Lumsden J. The Use of Magnetoencephalography in Psychiatry. Imaging of the Brain in Psychiatry and Related Fields: Springer; 1993. p. 185-202.
75. Ioannides A, Helstrand E, Abraham-Fuchs K, editors. Distributed current density analysis of interictal epileptic activity. Proceedings of the 8th international conference on biomagnetism; 1991; Münster.
76. Taneli B, editor Biyolojik psikiyatri yönünden yeni bir yaklaşım: Psikotik epilepsi (Şizofreni Benzeri Epilepsi. Affektif Psikoz Benzeri Epilepsi). XXII Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı; 1986.

77. Taneli B, Taneli S, Özaşkınlı S, Karakılıç İ, Karaaslan F, Pektoylan T. Schizophrenia and Schizophrenia-Like Psychotic Epilepsy: An Electrophysiological-Biochemical Correlation. Research Communications in Psychology, Psychiatry and Behavior 1988;13(182):129-39.
78. Taneli B, Verimli A, Özaşkınlı S, Kireççi Y, Ergun Ş, Erden G. Cerebral Lateralization in Normals, Szhizophrenia and Schizophrenia-Like Psychotic Epilepsy. In: Taneli B, Perris C, Kemali D, editors. Neurophysiological Correlates of Relaxation and Psychopathology. Adv. biol Psychiat. 16. Basel: Karger; 1987. p. 132-45.
79. Kawakami Y, Itoh Y. Forced Normalization: Antagonism Between Epilepsy and Psychosis. Pediatric neurology. 2017;70:16-9.
80. Landolt H. Some clinical electrographical corelations in epileptic psychoses (twilight states). Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1953;5:121.
81. Landolt H. Serial EEG investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks. In: AM LdH, editor. Lectures on Epilepsy. Amsterdam: Elsevier Publishing Co; 1958. p. 91-133.
82. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
83. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Acta paedopsychiatrica. 1968;35(4):100-36.
84. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. The Lancet. 2014;383(9920):896-910. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1.
85. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? PLoS biology. 2011;9(6):e1001081.
86. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. Current Opinion in Neurobiology. 2005;15(2):225-30. doi: https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001.
87. Port RG, Anwar AR, Ku M, Carlson GC, Siegel SJ, Roberts TP. Prospective MEG biomarkers in ASD: pre-clinical evidence and clinical promise of electrophysiological signatures. The Yale Journal of Biology and Medicine. 2015;88(1):25-36.
88. Port RG, Gandal MJ, Roberts TP, Siegel SJ, Carlson GC. Convergence of circuit dysfunction in ASD: a common bridge between diverse genetic and environmental risk factors and common clinical electrophysiology. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2014;8:414. doi: https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00414.
89. Takahashi H, Kamio Y, Tobimatsu S. Autism Spectrum Disorder. In: S. T, R. K, editors. Clinical Applications of Magnetoencephalography. Tokyo: Springer; 2016. p. 247-74.
90. Tsiaras V, Simos PG, Rezaie R, Sheth BR, Garyfallidis E, Castillo EM, et al. Extracting biomarkers of autism from MEG resting-state functional connectivity networks. Computers in Biology and Medicine. 2011;41(12):1166-77. doi: https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.04.004.
91. Ghanbari Y, Bloy L, Edgar JC, Blaskey L, Verma R, Roberts TP. Joint analysis of band-specific functional connectivity and signal complexity in autism. Journal of autism and developmental disorders. 2015;45(2):444-60. doi: https://doi.org/10.1007/s10803-013-1915-7.
92. Edgar JC, Lanza MR, Daina AB, Monroe JF, Khan SY, Blaskey L, et al. Missing and Delayed Auditory Responses in Young and Older Children with Autism Spectrum Disorders. Frontiers in Human Neuroscience. 2014;8(417). doi: 10.3389/fnhum.2014.00417.
93. Gage NM, Siegel B, Roberts TP. Cortical auditory system maturational abnormalities in children with autism disorder: an MEG investigation. Developmental Brain Research. 2003;144(2):201-9. doi: https://doi.org/10.1016/S0165-3806(03)00172-X.
94. Hazen EP, Stornelli JL, O'Rourke JA, Koesterer K, McDougle CJ. Sensory symptoms in autism spectrum disorders. Harvard review of psychiatry. 2014;22(2):112-24. doi: 10.1097/01.HRP.0000445143.08773.58.
95. Marco EJ, Hinkley L, Hill SS, Nagarajan SS. Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. Pediatr Res. 2011;69(5 Pt 2):48R-54R. doi: doi:10.1203/PDR.0b013e3182130c54.
96. Gandal MJ, Edgar JC, Ehrlichman RS, Mehta M, Roberts TP, Siegel SJ. Validating γ oscillations and delayed auditory responses as translational biomarkers of autism. Biological psychiatry. 2010;68(12):1100-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.031.
97. Rojas DC, Maharajh K, Teale P, Rogers SJ. Reduced neural synchronization of gamma-band MEG oscillations in first-degree relatives of children with autism. BMC psychiatry. 2008;8(1):66. doi: https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-66.
98. Wilson TW, Rojas DC, Reite ML, Teale PD, Rogers SJ. Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses. Biological psychiatry. 2007;62(3):192-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.002.
99. Khan S, Gramfort A, Shetty NR, Kitzbichler MG, Ganesan S, Moran JM, et al. Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(8):3107-12. doi: 10.1073/pnas.1214533110.
100. Buard I, Rogers SJ, Hepburn S, Kronberg E, Rojas D. Altered oscillation patterns and connectivity during picture naming in autism. Frontiers in Human Neuroscience. 2013;7:742. doi: 10. 3389/fnhum.2013.00742.

117

PET-CT: Farklı Fonksiyonel ve Kognitif Durumların Analizi

Tansel Çakır, Tamer Atasever

Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) fonksiyonel ve anatomik görüntülemenin birlikte çalışarak dokuların farklı fonksiyonlarının in-vivo gösterilmesine olanak sağlayan bir teknolojidir. PET/BT, pozitron salınımı yapan farklı izotopların (18F, 11C, 15O,13N, 82Rb, 64Cu…) oluşturduğu birbiri ile 180 derece açılı fotonların 300-600ps zamansal çözünürlük ile zıt yöndeki detektörler tarafından algılanması ve toplanan bilgilerin BT görüntüleri ile atenüasyon düzeltmesi yapılmasının ardından üç boyutlu olarak yeniden oluşturulması esasına dayanmaktadır.[1]

2001 yılında dünyada ilk ticari PET/BT satışına başlanması ve Türkiye'de 2004 yılında ilk PET/BT'nin Gazi Üniversitesine kurulması ile klinik kullanımı hızlı bir şekilde yaygınlaşmış ve onkolojik yaklaşımı büyük oranda değiştirmiştir. Bu teknoloji ile sınırsız çeşitlilikte protein, molekül veya hedefin farklı izotoplar kullanılarak işaretlenmesi mümkündür. Günümüzde en yaygın kullanılan PET/BT ajanı glikoz analoğu olan 18F-FDG olup, şeker metabolizmasının gösterilmesine olanak sağlamaktadır. Beyin, ihtiyaç duyduğu ATP'nin %95'ini glikozdan sağlamaktadır. Bu nedenle 18F-FDG'nin fizyolojik dağılımında yoğun beyin tutulumu ilk dikkat çeken unsur olmuştur. Kanser hastalarının %10-20'sinde beyin metastazı gözlenebilmektedir.[2] Beyin metastazlarının boyutlarının genellikle PET/BT'nin uzaysal çözünürlüğünden küçük olması ve yoğun fizyolojik 18F-FDG tutulumu nedeniyle beyin metastazlarının gösterilmesinde MR, PET/BT'den daha başarılı olmaktadır. MR ile saptanan toplam lezyon sayısının PET/BT ile sadece %61-68'i gösterilebilmektedir.[3,4]

18F-FDG PET/BT subsantimetrik bir beyin lezyonunda metabolik aktiviteyi göstermekte yetersiz olmakla birlikte, beyin alanlarının bölgesel enerji kullanımlarını göstermekte çok başarılıdır. Günümüzde hastalıkların önce moleküler düzeyde başladığı, sonra hücreyi, dokuyu ve organı etkilediği bilinmektedir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri çoğunlukla hastalığın ileri evresi olan anatomik bozukluklar ortaya çıktığında tanısal olmaktadır. PET/BT ise moleküler görüntülemenin kapılarını açarak hastalık daha bulgu vermeden tanı konulmasına olanak sağlamaktadır. Beyinin metabolik aktivitesi nöronal aktivitesi ile sıkı ilişki içerisindedir. Bu nedenle nöronal aktiviteyi değiştiren hastalıkla beyinin glikoz kullanımını da değiştirmektedir. 18F-FDG PET/BT, beyin cerrahi, nöroloji ve psikiyatride artan oranlar ile tanısal amaçla kullanılmaktadır.

Hasta hazırlığı, çekim süreci ve çekim sonrası:

Hastanın 4-6 saatlik açlığı ve insülin kullanmadan kan şekerinin <160mg/dL olması istenmektedir. Hiperglisemi nöronal 18F-FDG tutulumunu azaltmakta ve görüntüde gürültüye sebep olmaktadır. Epilepsi hastalarında PET/BT için inter-iktal dönemin yakalanabilmesi ve hastanın çekim süresince nöbet geçirmemesi için anti-epileptiklerini çekim için kesilmemesi önerilmektedir. Ancak diğer hasta gruplarında hastanın kullandığı nörolojik-psikiyatrik ilaçların not edilmesi ve yorumlarken bu ilaçların etkileri göz önüne alınarak yorumlanması önemlidir. Hastanın mental-motor sıkıntıları nedeniyle çekim süresince hareketsiz kalmasına mani bir durum mevcut ise randevu süreci anestezi bölümü ile koordineli olarak planlanmalı ve sadece çekim sırasında anestezi uygulanmalıdır. Hasta, damar yolu açılmasını takiben sessiz, loş ışıklı bir odaya alınır ve refakatçi bulunması gerekiyor ise refakatçiye hasta ile konuşmaması belirtilmelidir. Hasta odaya alındıktan 10dk sonra teknisyen ses ve ışık ile hastayı uyarmadan 18F-FDG enjeksiyonunu yapar ve hasta 20dk süresince uyumadan ve rahatsız etmeden odada bekletilir. Bu sürede 18F-FDG'nin hücre içine alımı gerçekleşir ve alınmayan 18F-FDG idrar ile atılır. Epilepsi hastalarında enjeksiyondan 2st öncesinden başlayıp, 30dk sonrasına kadar hastanın nöbet geçirmediğinden emin olunması için EEG ile izlenmesi önerilmektedir. Enjeksiyondan 30-60dk sonra kameraya alınan hastada çekim yaklaşık 10-15dk sürmektedir. 18F-FDG'nin yarı ömrü 110dk olup, beş yarılanmada (Yaklaşık 9st) yok olmaktadır. Hastanın bu süre zarfında hamile ve küçük çocuklardan gerekmedikçe uzak kalması önerilmektedir.

Görüntülerin değerlendirilmesi:

Elde edilen PET görüntüleri kalite kontrol aşamasının ardından bilgisayar tarafından BT görüntüleri kullanılarak atenüasyon açısından düzeltilmektedir. Nükleer tıp uzmanı, araştırılan durumu dikkate alarak görüntü keskinliğini ve görüntü oluşturma algoritmasını farklı matematiksel filtreler kullanılarak değiştirebilmektedir. Görsel değerlendirmede transaksiyel kesitler orbitomeatal hat veya temporal fissür kullanılarak oluşturulabilir. Transaksiyel, koronal ve sagital kesitler kullanılarak görüntüler incelenir. Gerekli olgularda metabolik kesitler MR görüntüleri ile çakıştırılarak PET/MR görüntüleri oluşturulabilir. Beyin görüntüleri için bir kısmı ücretsiz (SPM gibi) olmakla birlikte çok sayıda sayısal değerlendirilme ve karşılaştırma yazılımı bulunmaktadır. Hacim tabanlı istatistiksel karşılaştırmalar görsel değerlendirilmeye yardımcı olan programlar olmakla birlikte, normal hasta veri tabanını dikkate almak önemlidir.

Beyin PET görüntülemesinin endikasyonları:

A. Demans hastalıkları

B. Hareket bozuklukları

C. Epilepsi

D. Nöroonkoloji

A. Demans hastalıkları ve PET/BT

Demans tablosunun toplumda görülme sıklığı yaşam süresinin uzaması ve çevresel faktörler ile her geçen gün artmaktadır. Demans kişinin bilişsel işlevlerinde, daha önce edindiği işlev düzeyine göre kötüleşme ile giden klinik bir sendromdur. Demans klinik bir tanı olmakla birlikte görüntüleme yöntemleri ile desteklenmektedir. MR ve BT gibi anatomik görüntüleme yöntemleri sıklıkla altta yatan ikincil nedenlerin (subdural hematom, tümör, vasküler nedenler ve normal basınçlı hidrosefali gibi) ekarte edilmesi için kullanılmaktadır. İlk planda 18F-FDG PET olmak üzere Amiloid ve Tau PET görüntüleme yöntemleri ile klinik ön tanı desteklenmekte veya ayırıcı tanılar oluşturulmaktadır.

Alzheimer hastalığı

Yüzde 60-80 ile en sık görülen demans tipi Alzheimer hastalığıdır (AH). Otopsi serilerinde vakaların 1/3'ünün saf Alzheimer olduğu, diğerlerinin miks tip demans hastalıkları ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur.[5] Alzheimer hastalığında, beta-amiloid plaklarının nöronların dışında, bükülmüş Tau

proteinlerinin ise nöronların içerisinde birikmesi ile nöron kaybı ve hasar gözlenmektedir. Beta-amiloid peptidler, transmembram amiloid prekursor proteininin proteolitik fragmanlarıdır. Tau ise beyine özgün akson açısından zengin mikrotübül ilişkili proteinlerdir. 2011 yılında yayınlanan revize Alzheimer hastalığı kriterlerinde; Alzheimer hastalığı; preklinik AH, hafif bilişsel bozukluk (Mild Cognitive Impairment: MCI) ve klinik AH olarak üç grupta ele alınmaktadır. Beta-amiloid, Tau Protein görüntülemesi ve 18F-FDG biyobelirteç olarak tanımlanmakta olup **(Tablo 1)**; preklinik hastalıkta sadece çalışma amaçlı kullanımı, MCI ve AH'de ise klinik tanıyı tamamlayıcı olarak kullanımı önerilmektedir.[6]

Tablo 1: Alzheimer hastalığında kullanılan biyobelirteçler[7]

Beta-Amiloid birikim biyobelirteçleri
BOS Aβ42
Amiloid PET görüntüleme
Nöral hasar biyobelirteçleri
BOS tau / forforile tau
Hipokampal hacim veya medial temporal atrofi
Beyin atrofi miktarı
SPECT kanlanma görüntülemesi
Diğer: fMRI aktivasyonu, dinlenme kan oksijen seviyesine bağlı fonksiyonel iletkenlik, MRI perfüzyon, MR spectroskopi, diffüzyon tensiyon görüntüleme, hacim tabanlı multivaryant analizler
İlişkili biyokimyasal değişiklikler
Enflamatuvar biyobelirteçler (sitokinler)
Oksitatif stres (isoprostanlar)
Diğer sinaptik hasar ve nörodejenerasyon belirteçleri

18F-FDG PET görüntülemesi;

Hafif bilişsel bozuklukta, parietotemporal kortekste, posterior singulat gyrusta ve prekuneusta hipometabolizma izlenmektedir. Erken evrelerde bu tutulum sıklıkla asimetriktir. Daha ileri AH'da ise frontal korteks hipometabolizma izlenmeye başlamaktadır. Striatum, talamus, primer sensorimotor korteks, vizüel korteks ve serebellumda metabolizma korunmaktadır.[8] AH'nın erken evrelerinde bile hipokampal atrofi gözlenmekle birlikte, hipokampal alanda izlenen hipometabolizma, parietotemporal kortekslerde veya posterior singulat gyrusta izlenen hipometabolizmadan daha hafif düzeyde olduğundan güçlükle gösterilebilmektedir.[9] Klinik olarak AH tanısı alanların tamamına yakınında ve patolojik olarak AH tanısı alanların ise %85'inde yukarıda tanımlanan hipometabolizma paterni izlenmektedir.[10] Tanımlanan hipometabolizma paterni hastanın klinik bulguları ile belirgin korelasyon göstermekte olup, hipometabolizma olmadan AH'nın klinik bulguları gözlenmemektedir.[11] 548 vaka ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, 18F-FDG PET'de izlenen hipometabolizma paternleri kullanılarak; MCI olgularının %81'i, AH vakalarının %95'i, Lewy Body Hastalarının (LBH) %92'i, Frontotemporal Tip Demans hastalarının (FTD) %94'i doğru şekilde sınıflandırılabilmiştir.[12] MCI vakalarında serebral glukoz tutulumunda izlenen azalmanın AH'a geçişi %75-100 doğruluk ile gösterdiği bulunmuştur.[13] MCI'da izlenen hipometabolizmanın erken dönemde tespiti için hacimsel istatistiksel incelemeler faydalı olmaktadır. Statistical Parametric Mapping (SPM) (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) gibi programlar ile FDG PET verileri normal veri bankaları ile karşılaştırılmakta ve erken dönem MCI hastalarının tanı almasında yardımcı olunmaktadır.[14]

Beta-Amiloid görüntülemesi;

Araştırmalarda en sık kullanılan ajanlardan birisi 11C-Pittsburgh compound-B (PiB)'dir.[15] Ayrıca Amerikan Food & Drug Administration (FDA); florbetaben (Neuraceq, Piramal Imaging), florbetapir (Amyvid, Eli Lilly and Company) ve flutemetamol (Vizamyl, GE Healthcare) gibi ticari 18F işaretli amiloid ajanlarına lisans vermiştir. Beta-amiloid görüntüleme, MCI'dan AH'a geçişi tespit etmekte başarılı bulunmuş ve AH ile ilişkili klinik çalışmalara dahil etmek için kullanılan bir kriter haline

gelmiştir.[16] Amiloid birikimi hastalığın erken fazlarında oluşmaktadır. Beta-amiloid'in toplam birikim miktarının hangi bölgelerde biriktiğinden bağımsız olarak AH'da kötüleşme ve erken kognitif çöküş açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir. PET'de izlenen beta-amiloid birikim alanları hipometabolizma alanlarında farklı ancak post-mortem histopatolojik çalışmalar ile uyumlu olarak; frontal korteks, parietotemporal korteks, posterior singulat gyrus-prekuneus, oksipital lob, talamus ve sitriatumdur.[15] Normal yaşlılarda beta-amiloid birikimi %50 olguda gözlenirken, MCI'da %60, AH'da ise %90 vakada gözlenmektedir.[17-20] 2013 yılında Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNM)'in amiloid görüntüleme kolu; amiloid PET görüntülemesi için kriterler yayınlamıştır.[21] Objektif olarak bozulduğu gösterilen kognitif şikâyetlerin varlığı, demans konusunda uzman bir hekim tarafından değerlendirildikten sonra ön tanıda AH düşünülen hastada tanının netleşmemesi halinde veya beta-amiloid varlığının-yokluğunun tanısal doğruluğu ve tedavi yaklaşımını değiştireceği durumlarda amiloid PET görüntülemesi önerilmektedir **(Tablo 2)**.

Tablo 2: Amiloid PET görüntüleme[21]

Uygun
İnatçı veya kötüleşen açıklanamayan MCI
AH'a ait klinik kriterleri karşılamakla birlikte, atipik klinik seyir veya etiyolojisi konusunda kuşkular olan hastalar
65 yaşından erken başlayan ve kötüleşen demans vakaları
Uygun Değil
AH'a ait klinik kriterleri karşılayan ve 65 yaşından yaşlı hastalar
Demansın ciddiyetini belirlemek amacıyla
Sadece aile hikayesi olan hastada veya sadece apolipoprotein E (APOE)ε4 bulunan hastada
Klinik olarak doğrulanmamış kognitif şikayetleri olan hastada
Otozomal mutasyon taşıyıcılığından kuşkulanılanların doğrulanması için
Asemptomatik bireylerde
Tıp dışı kullanımda (örn: legal sebeple, sigorta amacıyla, çalışan gözetimi amacıyla...)

Tau protein görüntülemesi;

Tau proteininin 6 farklı izoformu vardır. Bu izoformlar farklı şekillerde bir araya gelebilir ve post-translasyonel modifikasyonlara uğrayabilir. AH'da Tau protein miktarı beta-amiloid miktarından çok daha eser düzeydedir.[22] Son yıllarda farklı selektif Tau hedef molekülleri tanımlanmıştır. Tau proteininde gözlenen birikim alanlarının 18F-FDG PET'de izlenen hipometabolizma paternleri ile örtüştüğü izlenmektedir.[23] Mesial temporal kortekste, temporaparietal kortekste, posterior singulat gyrusta ve bazı olgularda frontal akümülasyonlar izlenebildiği gibi farklı hedef moleküller ile striatumda Tau birikimleri gözlenebilmektedir. Tau proteininde birikim miktarından çok birikim gözlenen alanların neresi olduğunun klinik olarak daha önemli olduğu bulunmuştur.[24,25] Alzheimer hastalarında neokortekte izlenen tau birikimine beta-amiloid birikimi eşlik etmektedir. Demans olan ve olmayan yaşlılarda yapılan post-mortem incelemelerde mezial temporal kortekste amiloid birikimi olmaksızın Tau birikimi olabileceği gösterilmiştir.[26]

Frontotemporal tip demans

Frontotemporal Tip Demans (FTD), tipik olarak frontal ve temporal loblarda hipometabolizma ile seyreden heterojen bir grup hastalığı içermektedir. Hastalık, kişilik değişiklikleri ve konuşma ile ilgili sorunlar ile seyretmektedir. Erken döneminde alzheimer hastalığından farklı olarak hafıza korunmuştur. Hastaların %60'ı 45-60 yaş arasında görülmektedir. Klinik olarak davranışsal varyant (dvFTD) ve primer progresif afazi (PPA) olarak iki ayrı grupta incelenebilir. PPA kendi içerisinde progresif nonfluent afazi (PNFA) ve sematik demans olarak iki ayrı gruba ayrılır. Sıklıkla dvFTD'de olmakla birlikte tabloya motor nöron tutulumu eklenir ise FTD-MND olarak adlandırılır. Hastalığın başlangıcında yukarıda bahsedildiği gibi tabloya bir tutulum paterni hâkim olmakla birlikte hastalık ilerledikçe

hastalıklarda üst üste çakışmalar ve hatta parkinsonian hastalık, kortikobazal sendrom ve progresif supranükleer palsi eşlik edebilmektedir. FTD iki ana patolojik alt gruba ayrılmaktadır. Tau pozitif olan "FTD-Tau" ve tau negatif (ubiquitin pozitif) "FTD-U". Bu iki grubun birçok patofizyolojik alt grubu mevcuttur. FTD-Tau grubunda; kortikobazal dejenerasyon, progresif supranükleer palsi, Multi Sistem Taupati, Argyrophilic Grain hastalığı, MAPT mutasyonları, Pick hastalığı bulunmaktadır. FTD-U grubunda; TDP43 pozitif (FTD-TDP), FUS pozitif (FTD-FUS) ve TDP43 + FUS negatif (FTD-UPS) gruplar tanımlanmıştır.

18F-FDG PET görüntülemesi;

FTD'da genel olarak frontal ve temporal loblarda hipometabolizma izlenmekle birlikte, posterior elemanlar korunmuştur. DvFTD'de sıklıkla asimetrik (sağda) fronto-temporal hipometabolizma bulguları izlenmektedir. DvFTD'de erken dönemde tutulum gösteren alanların; mezial-superior frontal korteks, anterior singulat gyrus ve insula olduğu izlenmektedir.[27] Sematik tip demansta asimetrik (solda) anterior-inferior temporal lob tutulumu, PNFA'da ise sıklıkla asimetrik (solda) inferior frontal lob, insula ve prefrontal korteks tutulumu izlenmektedir. İlerlemiş hastalıkta tipik paternler gözlenmeyebilmektedir.

AH'dan farklı olarak FTD'de beta-amiloid birikimi beklenen bir bulgu değildir.[28] Bu iki demansı ayırt etmek amacıyla 62 AH ve 45 FTD hastası ile yapılan bir çalışmada; amiloid görüntüleme (PIB) görsel değerlendirmede FDG-PET'den daha duyarlı (%89.5 vs. %77.5) ancak özgüllükleri benzer (%83 vs. %84) bulunmuştur. Sayısal değerlendirme yapıldığında amiloid daha duyarlı (%89 vs. %73) olmakla birlikte FDG daha özgül (%83 vs. %98) bulunmuştur.[29]

Lewy body demans

Lewy Body Demans (LBD) hastalarında klinik şikayetler; uyku bozuklukları, vizüel halüsinasyonlar, yavaş hareket etme, denge kaybı ve parkinsonian hareketlerdir. Erken dönemde hafıza kaybı belirgin değildir. LBD'de, nöronların içerisinde Lewy cisimcikleri (alpha-synuclein proteinleri) birikmektedir. Lewy cisimciklerinin Parkinson hastalığında substansia nigrada birikimi sonucu motor hareket bozuklukları gözlenmektedir. Alzheimer hastalığı, LBD hastalarında sıklıkla tabloya eşlik edebilmektedir.

LBD hastalığının erken döneminde 18F-FDG PET/BT'de; bilateral parietal ve temporooksipital kortekste hipometabolizma izlenmektedir. Mezial temporal korteks erken dönemde görece korunmuştur. Geç dönemde oksipital ve prefrontal kortekste hipometabolizma belirginleşmektedir.

LBD'de amiloid pozitifliği çeşitli yayınlarda %30 ile %85 arasındadır.[17,30] Tutulum paterni AH'a benzemekle birlikte, AH'dan düşük düzeydedir.

Miks tip demans

En sık görülen miks tip demans; Alzheimer ile kombine vasküler tip demanstır. İkincil sıklıkta Alzheimer ile LBD birlikteliği görülmektedir. Yaş ile miks tip demans görülme sıklığı artmaktadır.

Posterior kortikal atrofi (benson sendromu)

Alzheimer hastalığının atipik bir varyantı olarak kabul edilir (Alzheimer hastalığının vizüel varyantı). Serebral korteksin posteriorunda atrofi ve kompleks vizüel işlemlemelerde bozulma ile seyreder. Amiloid birikimi AH ile benzer paterndedir.[31] Tau proteinin etkilenen posterior beyin alanlarında yoğun tutulumu gösterilmiştir.[32] FDG PET görüntülerinde; oksipital, parietal ve temporal lobun posterior kesimlerinde hipometabolizma izlenmektedir. Alzheimer hastalığına benzer şekilde posterior singulat gyrus, kuneus, prekuneusta hipometabolizma izlenebilmektedir. LBD ile ayırıcı tanısında; PCA'da asimetrik tutulum daha belirgindir. PCA'de oksipital lobun lateral kesimlerinin daha belirgin tutulduğu izlenmektedir. Ayrıca LBD'de posterior singulat gyrusta metabolizmanın korunmuş olmasına karşın kuneus/prekuneusta hipometabolizma izlenmesi nedeniyle ortaya çıkan "cingulate island sign" sık karşılaşılan bir bulgudur.[33]

Vasküler tip demans

Eskiden multi-enfarkt veya post-stroke demans olarak da bilinen vasküler tip demans, tüm demans vakalarının %10'unu oluşturmaktadır. Diğer demans vakaları ile birlikte değerlendirildiğinde miks tip demans olguların %50'sinde kliniğe eşlik ettiği izlenmektedir (Sessiz inme).[34] Hastalarda etkilenen alan ile ilişkili olarak demans bulguları yanı sıra; bilinç değişiklikleri, denge kaybı, motor güç kaybı gibi şikayetler gözlenebilmektedir. Vasküler demansın saptanması Alzheimer hastalığı ihtimalini ekarte ettirmemektedir.

FDG PET görüntülerinde; ilgili damarın sulama alanında keskin sınırlı eşlik eden BT görüntülerinde ensefalomalezi bulunan hipometabolizma alanları olarak görülmektedir. Frontal lob veya internal kapsül tutulumu mevcut ise kontralateral serebellumda hipometabolizma izlenmektedir (Kros serebellar diaşizis).

B. Hareket bozuklukları ve PET/BT

Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı (PH), ikinci en sık yaş ilişkili nörodejeneratif hastalıktır. Lewy cisimciklerinin substansia nigrada birikimi ve dopamin üreten nöronları ölmesi sonucu motor hareket bozuklukları ile seyretmektedir. Alpha-synuclein agregatlarının (Lewy cisimciği) veya amiloid-tau proteinlerinin kortikal birikimi sonucu demans ile devamlılık gösterebilmektedir.[35] Klinik bulguların ortaya çıkabilmesi için substansia nigrada nöron kaybının %50'yi geçmesi gerekmektedir. FDG, post sinaptik fonksiyonları gösterdiğinden erken dönemde sıklıkla normaldir. Putamende hafif artmış veya normal FDG tutulumu ve mesial frontal kortekste hafif düzeyde hipometabolizma izlenebilmektedir. Geç dönemde motor bulguların kontralateralinde putamende artmış FDG tutulumu gözlenmektedir. Ayrıca otonomik disfonksiyon olan olgularda; motor bulguların ipsilateralinde serebral hipometabolizma izlenebilir.

18F-DOPA presinaptik yolakların görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Etkilenen motor alanın kontralateralinde streatumda 18F-DOPA tutulumu azalır. PH'da tipik olarak bozulma "rostrocaudal gradient" ile sırasıyla; posterior putamen (motor fonksiyonlar), anterior putamen, kaudat nükleusta (mental fonksiyonlar ve hafıza) gerçekleşir.[36] Geç dönem hastalıkta asimetrik artmış FDG tutulumu gösteren putamende azalmış F-DOPA tutulumu izlenmektedir.

Parkinson hastalığı ile esansiyel tremorun (ET) ayrımı önemli bir klinik durumdur. Ancak her zaman klinik bulgular ile ayırmak kolay olmayabilmektedir. PH'da erken dönemde postural tremor, rigidite ve bradikinezi gözlenmeyebilir. Başlangıç levodopa cevabı minimal olabilir veya gözlenmeyebilir. ET'de de asimetrik dinlenme tremoru, dişli ve güç algılanan parkinsonean özellikler gözlenebilir.[37-41]

[123I]FP-CIT (Ioflupane I 123, DaTscan) single-photon emission-computed tomography (SPECT) beyin görüntülemesinde kullanılan bir ajandır. In-vitro olarak ioflupane insan recombinant dopamine transporter'ına (DaT) reversible olarak bağlanmaktadır. Postmortem çalışmalarda işaretli ioflupane'nin striatumda (caudate and putamen) özellikle striatal presinaptik dopamine transporter'larında biriktiği gösterilmiştir. Dejeneratif parkinsonian sendromlarda (PH, MSA ve PSP gibi) dopamine nöron kaybına bağlı olarak [123I]FP-CIT'nin striatal tutulumunun azalması beklenmektedir. Esansiyel tremorda ise dopamine nöron kaybı olmaması nedeniyle [123I]FP-CIT striatal tutulumu normal sınırlardadır.[42,43]

Multi sistem atrofi (MSA)

Multi Sistem Atrofi (MSA), ekstrapiramidal, serebellar ve otonomik nöronları etkileyen ölümcül seyreden nörodejeneratif bir santral sinir sistemi hastalığıdır.[44] Striatonigral ve veya olivopontoserebellar sistemlerde α-synuclein-pozitif sitoplazmik inkülüzyonlar birikimi ile seyreder.

Shy-Drager sendromu (SDS), olivopontoserebellar atrofi (OPCA) ve striatonigral dejenerasyon (SND) olarak üç klinik alt grupta incelenebilir. MSA'ye iki ayrı grup olarak inceleyenler de bulunmaktadır. Serebellar bulguları olan hastaları SDS-C ve parkinsonism ile seyreden hastaları SDS-P olarak adlandırırlar.

PH'dan farklı olarak hem presinaptik hem postsinaptik yolaklarda bozulma gözlenmekte olup, hem 18F-FDG hem F-DOPA tutulumunda azalma mevcuttur.

18F-FDG PET/BT'de; SDS-P'de tipte sıklıkla putamende bilateral hipometabolizma izlenmekte, SDS-C'de ise serebellumda bilateral hipometabolizma izlenmektedir.[45] Serebral tutulum sıklıkla frontal lobdan başlar ve parieto-temporal kortekse doğru yayılım göstermektedir.[46] Serebellar tutulum, klinik serebellar semptomlar ile eş zamanlı olarak sıklıkla hastalığın erken dönemlerinde gözlenmektedir. Ancak putamen hipometabolizmasının motor semptomlar ortaya çıkmadan önce gözlendiği dikkati çekmektedir.[46] Beyinsapında gözlenen hipometabolizmanın otonomik disonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[47]

18F-DOPA ile yapılan çalışmalarda; substansiya nigrada oluşan dopaminerjik inervasyon azalmasına ikincil olarak kaudat nükleus, putamen, ventral striatum ve globus pallidusta azalmış F-DOPA tutulumu izlenmektedir.[48] Ayrıca MSA hastalarında, midbrain tegmentum, locus coeruleus ve median raphede görülen disfonksiyona sekonder olarak kırmızı nükleusta belirgin F-DOPA azalması izlenmektedir.[49] MSA'nın Parkinson hastalığından ayırıcı tanısında kullanılabilen kaudat/ putamen indeksinde; MSA'da kaudat tutulumunun PH'dan belirgin olduğu izlenmektedir.[49]

Progresif supranükleer palsi

Progresif Supranükleer Palsi (PSP), 60'lı yaşlarda başlayan Tau pozitif FTD grubunda yer alan nörodejeneratif bir hastalıktır. Simetrik akinetik–rigid parkinsonian sendrom, supranuklear bakış felci, geriye düşme ile seyreden erken postural instabilite, subkortical demans, disarthri ve disfaji ile seyreder.[50] PSP'de anormal tau proteinlerinin (4-tekrarlı tau) subkortical nükleuslarda nörofibriler yumaklar oluşturduğu, glial hücrelerde tepeli astrositler ve oligodendrogial inkülizyonlar oluşturduğu izlenmektedir.

18F-FDG PET/BT incelemelerinde; anterior and mid singulat gyrusta belirgin olmak üzere bilateral medial frontal kortekste, yardımcı motor alanlarda, ventro ve dorsolateral premotor alanlarda, prefrontal alanlarda, striatumda (özellikle kaudat), thalamus ve beyinsapında hipometabolizmalar izlenmektedir.[51] Hastalığın alt grupları arasında metabolik farklılıklar izlenmektedir. Richardson's sendromunda (RS) thalamik ve frontal kortekste hipometabolizma, PSP-parkinsonism (PSP-P) hastalarında ise putaminal hipometabolizma izlenebilmekte olup, putamen/thalamus oranları bu iki alt grubun ayrımında kullanılmıştır.[52]

PSP'de kaudat ve putamende F-DOPA'nın belirgin şekilde azaldığı izlenmektedir. PH'da dopaminergik disfonksiyon putamende rostro-caudal gradient ile azalmaktadır. PSP'de ise kaudat ve anterior putamende izlenen azalma posterior putamen ile eş düzeydedir.[53]

Kortikobazal dejenerasyon

Kortikobazal Dejenerasyonda (CD), kortikal bulgular (apraksi, kortical duyu bozulması, uzaylı uzvu sendromu (alien limb syndrome), kortikal refleks miyoklonus) tanı için gerekli olup, ilaveten supranükleer bakış felci, yürüyüş bozulması, atipik (aksiyon) tremoru da tabloya eklenebilir. Demans mevcut ise sadece geç dönemde gözlenmektedir.[54] Motor bulgular levodopa ve dopamin agonistlerine cevap vermemektedir. Hastalığın patofizyolojisi; kortical and striatal nöronlarda ve glialarda astrositik plak oluşumuna sebep olan 4-tekrarlı tau birikimidir.

18F-FDG PET/BT'de karakteristik olarak klinik bulguların kontralateralinde asimetrik hipometabolizma izlenmektedir. Sıklıkla en belirgin tutulum parietal kortekste gözlenir. Ayrıca primer sensorimotor korteks, medial ve lateral premotor alanlar, striatum ve thalamusta hipometabolizma görülebilmektedir.[45,52,55,56] Kortikal metabolik asimetri asimetrik talamik hipometabolizma ile birlikte görülmektedir (kortico-thalamic metabolik asimetri).[56]

F-DOPA'da ise etkilenen alanın kontralateralinde kaudat ve putamende asimetrik belirgin azalmış tutulum izlenmektedir.[57,58]

C. Epilepsi ve PET/BT

Epilepsi, istemsiz elektriksel deşarjlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Antiepileptik ilaçlar ile çoğu zaman kontrol altına alınabilmekle birlikte, vakaların %20-30'unda nöbetler ilaç altında devam etmektedir.[59] Doğru seçilmiş hastalarda cerrahi sonrası anti epileptik ilaç ihtiyacını ortadan kalkmakta veya belirgin oranda azaltmaktadır. Ameliyat öncesi epileptojenik alanın lokalize edilmesi yan etkileri azaltmakta ve ameliyat başarısını arttırmaktadır. Epileptik odağın tespitinde çeşitli fizyolojik yöntemler ve görüntüleme yöntemler, hastanın klinik bulguları ile birlikte kullanılmaktadır.

Epileptojenik odak tespitinde intrakraniel EEG monitörizasyonu altın standarttır. Ancak invazif bir işlem olması nedeniyle hangi olgularda ve hangi bölgelere uygulanacağının doğru seçilmesi gerekmektedir. Anatomik görüntülemeler (MR), gelişimsel anomaliler ve hipokampal skleroz gibi yapısal sorunların tespiti için preoperatif incelemede mutlaka uygulanmaktadır.

Hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) veya ethyl cysteinate dimer (ECD) gama kamera ile yapılan SPECT incelemesinde bölgesel beyin kan akımının ölçülü için kullanılan radyofarmasötiklerdir. HMPAO kısa yarı ömrü (30-45dk) nedeniyle sadece inter-iktal görüntülemelerde kullanılırken, ECD 4-6st stabil kalabildiği için EEG monitörizasyonu altında yapılan iktal görüntülemelerde tercih edilmektedir.

Epileptojenik odak; inter-iktal dönemde hipoperfüze, iktal dönemde ise artan nöronal aktivite ile hiperperfüze olarak izlenmektedir. Hastada hem iktal, hem de inter-iktal görüntülemeler yapılarak iki görüntüleme karşılaştırılmaktadır. SPECT ile temporal lob epilepsilerinde (TLE) epileptik odak yüksek duyarlılık ile (%73-97), ekstra-TLE'de ise daha düşük duyarlılık ile (%66) tespit edilebilmektedir.[60-62]

18F-FDG PET/BT, epilepsi olgularında beyin metabolizmasının gösterilmesinde kullanılmaktadır. PET/BT'nin SPECT görüntülemesine en büyük avantajı uzaysal çözünürlüğünün daha yüksek olmasıdır. Ancak lojistik ve uygulama güçlüğü nedeniyle iktal dönemde uygulanamamaktadır. İnter-iktal dönemde epileptojenik odak hipometabolik olarak izlenmektedir. TLE'de 18F-FDG PET'in duyarlılığı birçok çalışmada %70-85, ekstra-TLE'de ise %30-60 oranında bulunmuştur.[63-66]

İnter-iktal 18F-FDG PET/BT ve iktal ECD SPECT incelemelerinin birlikte kullanımı PET'in uzaysal çözünürlüğü nedeniyle özellikle medial ve lateral TLE ayrımında faydalı olmaktadır.[67] Görüntüleme yöntemlerinin tek tek incelenmesi yerine SPM, SPAM ve SISCOM gibi yardımcı analiz programları ile bilgilerin kümülatif analizinin tanısal doğruluğu arttırdığı gösterilmiştir.[67-70]

D. Nöro-Onkolojide PET/BT

18F-FDG PET/BT, onkolojik görüntülemelerde en sık kullanılan ajan olmakla birlikte; nöro-onkolojik olgularda beyine ait fizyolojik 18F-FDG tutulumu nedeniyle daha olarak düşük - yüksek grade glioma ayrımında ve radyasyon nekrozunun araştırılmasında kullanılmaktadır.[71] Tümör beyaz cevher oranı 1.5'un üzerinde ve tümör gri cevher oranı 0.6'nın üzerinde olan lezyonların high grade olma açısından duyarlılığı %94, özgüllüğü %77 bulunmuştur.[72]

Radyoaktif işaretli aminoasitler uzun zamandır nöro-onkolojide kullanılmaktadır. En iyi bilineni 11C-methyl-l-methionin (MET)'dir. Ancak 11C yarı ömrünün 20dk olması nedeniyle tesis içi siklotron (onsite cylotron) gerektiren bir teknolojidir. Bu nedenle O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosin (FET) gibi uzun ömürlü işaretli aminoasit bileşikleri geliştirilmiştir. 18F-FDG'den farklı olarak bu aminoasitlerde beyindeki zemin aktivite miktarı düşük düzeydedir.

11C ve 18F Timidin (18F-FLT) işaretli bir primidin analoğudur. Timidin kinaz için substrat olarak kullanılır. Hücreye alındığında fossorile edilir, ancak DNA sentezine katılamaz. DNA mitoz hızı ile timidin kinaz aktivitesi orantılı olduğundan FLT dokuda DNA mitoz hızının dolayısı ile noninvazif olarak tümör proliferasyonunun ve kemoterapiye erken tedavi yanıtının gösterilmesinde kullanılmaktadır.[73,74]

Hipoksi malign tümörlerde antikanser tedavilerinin etkinliğini etkileyebilmektedir. Oksijen azlığında tümör dokusu kemoterapi ve radyoterapiye görece dirençli hale gelmektedir. Bu nedenle hipoksik dokunun gösterilmesi için bir çok çalışma yapılmıştır. Fluoromisonidazole (18F-MISO), hastaya enjekte edilmesinin ardından kan akımı ile dokuya gitmekte ve mitokondrial elektron transfer sistemi ile yapısına bir adet elektron almaktadır. Ortamda oksijen varlığında O2 tarafından FMISO'nun yakaladığı elektron geri alınmakta, hipoksi halinde ise elektron FMISO molekülünde kalmaktadır. Üzerinde elektron bulunan FMISO hücreden dışarı çıkamamaktadır. Doku nekrotik ise mitokondrial aktivitenin olmamasından dolayı veya doku kanlanmıyor ise ulaşamadığından FMISO tutulumu olmamaktadır. FMISO tutulumu için O2 sınırı yaklaşık ~10 mmHg'dir.[75,76] Beyin tümörlerinde tedavi yaklaşımında ve deneysel çalışmalarda iskemik penumbra'nın gösterilmesinde FMISO kullanılmaktadır.[77,78]

KAYNAKLAR

1. Vandenberghe, S., et al., Recent developments in time-of-flight PET. EJNMMI Physics, 2016. 3: p. 3.
2. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol, 2004. 22(14): p. 2865-72.
3. Griffeth, L.K., et al., Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET. Radiology, 1993. 186(1): p. 37-44.
4. Rohren, E.M., et al., Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. Radiology, 2003. 226(1): p. 181-7.
5. Schneider, J.A., et al., Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. Neurology, 2007. 69(24): p. 2197-204.
6. Jack, C.R., et al., Introduction to Revised Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroups. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 2011. 7(3): p. 257-262.
7. Albert, M.S., et al., The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 2011. 7(3): p. 270-279.
8. Ishii, K., PET approaches for diagnosis of dementia. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. 35(11): p. 2030-8.
9. Ishii, K., et al., Relatively preserved hippocampal glucose metabolism in mild Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord, 1998. 9(6): p. 317-22.
10. Silverman, D.H., et al., Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. Jama, 2001. 286(17): p. 2120-7.
11. Blass, J.P., Alzheimer's disease and Alzheimer's dementia: distinct but overlapping entities. Neurobiol Aging, 2002. 23(6): p. 1077-84.
12. Mosconi, L., et al., Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. J Nucl Med, 2008. 49(3): p. 390-8.
13. Minoshima, S., et al., Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol, 1997. 42(1): p. 85-94.
14. Cerami, C., et al., Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. Neuroimage Clin, 2015. 7: p. 187-94.
15. Klunk, W.E., et al., Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol, 2004. 55(3): p. 306-19.
16. Jack, C.R., Jr., et al., Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Brain, 2010. 133(11): p. 3336-48.
17. Rowe, C.C., et al., Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. Neurology, 2007. 68(20): p. 1718-25.
18. Li, Y., et al., Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 35(12): p. 2169-81.
19. Kemppainen, N.M., et al., PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. Neurology, 2007. 68(19): p. 1603-6.
20. Mintun, M.A., et al., [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. Neurology, 2006. 67(3): p. 446-52.
21. Johnson, K.A., et al., Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Alzheimers Dement, 2013. 9(1): p. e-1-16.
22. Villemagne, V.L., et al., Tau imaging: early progress and future directions. Lancet Neurol, 2015. 14(1): p. 114-24.
23. van Eimeren, T., G.N. Bischof, and A. Drzezga, Is Tau Imaging More Than Just Upside-Down (18)F-FDG Imaging? J Nucl Med, 2017. 58(9): p. 1357-1359.
24. Royall, D.R., Location, location, location! Neurobiol Aging, 2007. 28(10): p. 1481-2; discussion 1483.
25. Delacourte, A., et al., The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. Neurology, 1999. 52(6): p. 1158-65.
26. Scholl, M., et al., PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. Neuron, 2016. 89(5): p. 971-982.
27. Rohrer, J.D., Structural brain imaging in frontotemporal dementia. Biochim Biophys Acta, 2012. 1822(3): p. 325-32.
28. Laforce, R. and G.D. Rabinovici, Amyloid imaging in the differential diagnosis of dementia: review and potential clinical applications. Alzheimer's Research & Therapy, 2011. 3(6): p. 31-31.
29. Rabinovici, G.D., et al., Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. Neurology, 2011. 77(23): p. 2034-42.

30. Edison, P., et al., Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. 79(12): p. 1331-8.
31. de Souza, L.C., et al., Similar amyloid-beta burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. Brain, 2011. 134(Pt 7): p. 2036-43.
32. Ossenkoppele, R., et al., Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. Ann Neurol, 2015. 77(2): p. 338-42.
33. Whitwell, J.L., et al., (18)F-FDG PET in Posterior Cortical Atrophy and Dementia with Lewy Bodies. J Nucl Med, 2017. 58(4): p. 632-638.
34. Blennow, K., Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. NeuroRx, 2004. 1(2): p. 213-25.
35. Meyer, P.T., et al., (18)F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment. J Nucl Med, 2017. 58(12): p. 1888-1898.
36. Gallagher, C.L., et al., A Within-Subject Comparison of 6-[18F]Fluoro-m-tyrosine and 6-[18F]Fluoro-l-dopa in Parkinson's Disease. Movement Disorders, 2011. 26(11): p. 2032-2038.
37. Chaudhuri, K.R., et al., Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. 76(1): p. 115-7.
38. Hauser, R.A., P. Auinger, and D. Oakes, Levodopa response in early Parkinson's disease. Mov Disord, 2009. 24(16): p. 2328-36.
39. Louis, E.D., et al., Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. Arch Neurol, 1998. 55(12): p. 1553-9.
40. Cohen, O., et al., Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. Arch Neurol, 2003. 60(3): p. 405-10.
41. Bennett, D.A., et al., Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. N Engl J Med, 1996. 334(2): p. 71-6.
42. Lundkvist, C., et al., [O-methyl-11C]beta-CIT-FP, a potential radioligand for quantitation of the dopamine transporter: preparation, autoradiography, metabolite studies, and positron emission tomography examinations. Nucl Med Biol, 1995. 22(7): p. 905-13.
43. Gunther, I., et al., [125I] beta-CIT-FE and [125I] beta-CIT-FP are superior to [125I] beta-CIT for dopamine transporter visualization: autoradiographic evaluation in the human brain. Nucl Med Biol, 1997. 24(7): p. 629-34.
44. Wenning, G.K., et al., Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. Brain, 1994. 117 (Pt 4): p. 835-45.
45. Zhao, P., B. Zhang, and S. Gao, 18F-FDG PET study on the idiopathic Parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. Parkinsonism Relat Disord, 2012. 18 Suppl 1: p. S60-2.
46. Lyoo, C.H., et al., Effects of disease duration on the clinical features and brain glucose metabolism in patients with mixed type multiple system atrophy. Brain, 2008. 131(Pt 2): p. 438-46.
47. Taniwaki, T., et al., Cerebral metabolic changes in early multiple system atrophy: a PET study. J Neurol Sci, 2002. 200(1-2): p. 79-84.
48. Ghaemi, M., et al., Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. 73(5): p. 517-23.
49. Lewis, S.J., et al., Brain monoamine systems in multiple system atrophy: a positron emission tomography study. Neurobiol Dis, 2012. 46(1): p. 130-6.
50. Steele, J.C., J.C. Richardson, and J. Olszewski, PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. A HETEROGENEOUS DEGENERATION INVOLVING THE BRAIN STEM, BASAL GANGLIA AND CEREBELLUM WITH VERTICAL GAZE AND PSEUDOBULBAR PALSY, NUCHAL DYSTONIA AND DEMENTIA. Arch Neurol, 1964. 10: p. 333-59.
51. Otsuka, M., et al., Cerebral blood flow, oxygen and glucose metabolism with PET in progressive supranuclear palsy. Ann Nucl Med, 1989. 3(3): p. 111-8.
52. Eckert, T., et al., FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. Neuroimage, 2005. 26(3): p. 912-21.
53. Brooks, D.J., et al., Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. Ann Neurol, 1990. 28(4): p. 547-55.
54. Gibb, W.R., P.J. Luthert, and C.D. Marsden, Corticobasal degeneration. Brain, 1989. 112 (Pt 5): p. 1171-92.
55. Teune, L.K., et al., Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. Mov Disord, 2010. 25(14): p. 2395-404.
56. Eidelberg, D., et al., The metabolic landscape of cortico-basal ganglionic degeneration: regional asymmetries studied with positron emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. 54(10): p. 856-62.
57. Nagasawa, H., et al., PET study of cerebral glucose metabolism and fluorodopa uptake in patients with corticobasal degeneration. J Neurol Sci, 1996. 139(2): p. 210-7.
58. Sawle, G.V., et al., Corticobasal degeneration. A unique pattern of regional cortical oxygen hypometabolism and striatal fluorodopa uptake demonstrated by positron emission tomography. Brain, 1991. 114 (Pt 1B): p. 541-56.
59. Engel, J., Jr., Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 1996. 26(1): p. 141-50.
60. Spanaki, M.V., et al., Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. J Nucl Med, 1999. 40(5): p. 730-6.
61. Devous, M.D., Sr., et al., SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. J Nucl Med, 1998. 39(2): p. 285-93.
62. Weil, S., et al., Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. Nucl Med Commun, 2001. 22(2): p. 233-7.
63. Drzezga, A., et al., 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. J Nucl Med, 1999. 40(5): p. 737-46.
64. Arnold, S., et al., Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy. Neurology, 1996. 46(5): p. 1422-30.
65. Ryvlin, P., et al., Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. Brain, 1998. 121 (Pt 11): p. 2067-81.
66. Won, H.J., et al., Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. 20(4): p. 593-9.
67. Joo, E.Y., et al., Functional neuroimaging findings in patients with lateral and mesio-lateral temporal lobe epilepsy; FDG-PET and ictal SPECT studies. J Neurol, 2015. 262(5): p. 1120-9.
68. von Oertzen, T.J., PET and ictal SPECT can be helpful for localizing epileptic foci. Curr Opin Neurol, 2018. 31(2): p. 184-191.
69. Elkins, K.C., et al., Utility of gray-matter segmentation of ictal-Interictal perfusion SPECT and interictal (18)F-FDG-PET in medically refractory epilepsy. Epilepsy Res, 2017. 130: p. 93-100.
70. Lee, D.S., S.K. Lee, and M.C. Lee, Functional neuroimaging in epilepsy: FDG PET and ictal SPECT. Journal of Korean Medical Science, 2001. 16(6): p. 689-696.
71. Heiss, W.D., et al., Positron emission tomography of fluorine-18-deoxyglucose and image-guided phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in brain tumors. J Nucl Med, 1990. 31(3): p. 302-10.

72. Delbeke, D., et al., Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. Radiology, 1995. 195(1): p. 47-52.
73. Jacobs, A.H., et al., Imaging in Neurooncology. NeuroRx, 2005. 2(2): p. 333-347.
74. Crandall, J.P., et al., A comparison of FLT to FDG PET/CT in the early assessment of chemotherapy response in stages IB–IIIA resectable NSCLC. EJNMMI Research, 2017. 7: p. 8.
75. Rasey, J.S., et al., Characteristics of the binding of labeled fluoromisonidazole in cells in vitro. Radiat Res, 1990. 122(3): p. 301-8.
76. Kobayashi, H., et al., Usefulness of FMISO-PET for Glioma Analysis. Neurologia Medico-Chirurgica, 2013. 53(11): p. 773-778.
77. Herholz, K., Brain Tumors: An Update on Clinical PET Research in Gliomas. Semin Nucl Med, 2017. 47(1): p. 5-17.
78. Hirano, T., Searching for salvageable brain: the detection of ischemic penumbra using various imaging modalities? J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014. 23(5): p. 795-8.

118

Temel Nöropsikolojik Değerlendirme ve Testler

Öget Öktem Tanör

Nöropsikolojik değerlendirme, nöropsikolojik testler aracılığı ile beyin fonksiyonlarının bir grubunun, "bilişsel işlevler" adını alan grubunun değerlendirilmesidir. Bilişsel işlevlerimizin her biri, çeşitli beyin bölgeleri, çeşitli beyin yapıları ve bunları birbirine bağlayan yollardan oluşan şebekelerin çalışması ile ortaya çıkar. Nöropsikolojik testler aracılığı ile bu bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi, o bilişsel işlevlere aracılık eden anatomik yapıların da değerlendirilmesi, muayene edilmesi anlamına gelir.

Tarihçe

"Klinik nöropsikoloji" deyimi, ilk olarak 1913'te klinisyen Sir William Osler tarafından kullanılmıştır; ama psikoloji diline girmesi, 1936'da Karl Lashley tarafından kullanılmasından sonra olmuştur.[1]

Klinik nöropsikolojinin Amerika Birleşik Devletlerinde gelişmeye başlaması, 1940'lı yıllarda karşımıza çıkar. Nöropsikolojinin, tanıya ve lokalizasyona ilişkin sorulara cevap aramak üzere, klinik psikolojinin içinden çıkarak geliştiğini görüyoruz. Psikiyatristlerin hastanın davranış bozukluğunun "organik" bir temelden mi kaynaklandığı, yoksa "fonksiyonel" mi olduğu sorularına, nörologların önde gelen semptomları psikolojik işlevlerde bozulma olan hastalarda ayırt edici tanıya yönelik sorularına, nöroşirürjiyenlerin lezyon lokalizasyonu konusundaki sorularına cevap aramak üzere, klinik psikologlar yavaş yavaş "nöropsikolojik testler" geliştirmeye başladılar.[2] Öncelikle elde var olan zekâ testleriyle çalıştılar; daha sonra farklı alanları değerlendirmek için yeni testler geliştirdiler. Bu testler ve onlarla birlikte gelişmeye başlayan klinik nöropsikoloji, beyin/davranış ilişkisi temeline oturur. Bu nedenle de, başta psikoloji olmak üzere, nöroloji, nöroanatomi, nörofizyoloji, nörokimya gibi çeşitli alanların ürünü olarak ortaya çıkmış disiplinler arası bir disiplindir.[3]

Nöropsikolojinin Amerika'daki gelişimi, standardizasyonu yapılmış testlerden alınan puanlara sıkı sıkıya bağlı kalarak yorum yapmak şeklinde oldu. Öyle ki, eğitilmiş bir teknisyen testleri uyguluyor, nöropsikolog hastayı hiç görmeden, aldığı puanlara bakarak yorum yapıyordu.[1] Aynı sıralarda Rusya'da ise nöropsikoloji başka bir yönde ilerliyordu. Luria'nın önderliğinde, nöropsikoloji, tek tek vaka çalışmalarından, vakaların gözlemlenmesinden, her bir vakaya uygun yatak başı testlerin geliştirilmesinden doğdu. Böylece, bir çok hastadan elde edilmiş, yer yer ortak/benzer bozulmalar gösteren

farklı çizimler, yazılar, bu hastalara ait davranışsal gözlemler, benzer davranış bozukluklarına ait ortak noktalar repertuarı birikmeye başladı.[1]

2. Dünya Savaşı, çok sayıda kafa yaralanmaları ve bu hastaların değerlendirilmeleriyle, nöropsikolojide büyük bir gelişmenin de nedeni oldu. Avrupa'da ve Amerika'da o ülkenin eğitim ve yaş normlarına göre standardizasyonu yapılmış bir çok test geliştirildi; bu testlerden seçmelerin bir araya getirilmesiyle bir takım bataryalar ortaya konuldu. Bazı nöropsikologlar bu hazır bataryaları kullanmayı tercih ederken, bazıları da çeşitli alanları değerlendiren testler arasından kendi tercih ettiklerini seçerek kendi bataryalarını oluşturmayı yeğlediler.

Değerlendirmede dikkat edilecek noktalar

Bir nöropsikolojik değerlendirme yapılırken mutlaka göz önünde tutulması gerekli bazı noktalar vardır.

Bunlardan bir tanesi, test yapmaya başlayacağımız hastanın konfüzyonda olmadığına ve hastanın hiç bir şekilde afazisi bulunmadığına emin olmamız gerektiğidir. Konfüzyondaki bir hasta, dikkatindeki bu ileri bozulma nedeniyle, vereceğimiz bütün testlerde başarısızlık göstererek; afazisi olan bir hasta ise vereceğimiz test yönergesini yanlış anladığı için testi doğru yapamayarak, bizim kendisini yanlış değerlendirmemize sebep olacaktır.

İkinci bir nokta, karşımızdaki hastanın premorbid normalini mümkün olduğu kadar doğru biliyor olmamız ve şimdi yaptığımız teste verdiği cevabı, kendisinin eski normali ile kıyaslamamızdır. Türkiye standardizasyonu yapılmış, elimizde normal değerleri bulunan bir testi veriyor olsak da, kendi geliştirdiğimiz ve çok kullandığımız için de normal bir performansın nasıl olması gerektiğini çok iyi bildiğimiz bir testi veriyor olsak da, karşımızdaki hastanın da bir "kendi normali" bulunduğunu unutmamalıyız. Bu hasta "eskiden bu testle nasıl başa çıkabilirdi"yi çok iyi bilmeliyiz ve bunu "şimdi nasıl başa çıkıyor" ile kıyaslamalıyız. Hasta şimdi testle "normal sınırlar içinde" diyebileceğimiz bir şekilde başa çıkmaktadır, ama premorbid düzeyi o kadar yüksek olabilir ki, şimdiki performansı eskisinin altında kalıyor olabilir ve biz hastanın eski normalini bilmediğimiz için ortaya koyduğu kaybı gözden kaçırabiliriz.[1] Tam tersi de olabilir; eskiden de bu testte beklenen beceriyi zaten gösteremeyecek olan bir hastayı, biz onun geçmiş düzeyini bilmiyorsak, yanlış yere "bir kayıp gösteriyor" diye değerlendirebiliriz.

Dikkat edilmesi gereken bir başka çok önemli nokta da şudur: hastanın belli bir testle <u>nasıl</u> başa çıktığını gözlemlemek, bize, hastanın o testten aldığı puandan daha fazla bilgi verir.[1,4] Bir kere, bilişsel işlevlerimiz "bölünmez bütünler" değillerdir. Örneğin agrafisiz aleksi (pür aleksi)'de, hasta kendisi yazı yazabildiği halde, yazıyı okuma becerisini kaybetmiştir. Ama gördüğü yazılı kelimeyi okuyamayan hasta, kelimeyi oluşturan harfler kendisine sesli olarak sırayla sayılırsa, aklından bu kelimeyi okur ve söyler. Çünkü okuma'nın gerçekleşeceği bölgeye görsel yoldan ulaşamayan bilgi, işitsel yoldan ulaşabilmektedir. İkincisi, belli bir bilişsel görevde (testte) *başarısız* olmanın birden çok nedeni olabildiği gibi, *başarılı* olmanın da birden çok yolu vardır. Başarısızlık durumunu örneklendirirsek, bir matematik probleminde başarısız olan ve aynı kötü puanı alan iki hastayı düşünelim; bunlardan biri, çalışma belleği bozuk olduğundan, birden çok basamakları olan işlemleri aklında tutamadığı için görevi başaramamış, kötü puan almış olabilir; ikinci hastanın ise akalkülisi olduğu için aynı kötü puanı almış olabilir. Sadece puana bakarsak, testle nasıl başa çıkmaya çalıştıklarını gözlemlemezsek, bu iki hastayı da aynı kefeye koyma yanlışına düşeriz. Başarılı olmanın da birden çok yolu olduğu konusuna örnek olarak, nöroşirürjikal girişim öncesi sağ ve sol hemisfer işlevleri arasında fark olup olmadığını araştırdığımız bir hastayı düşünelim; diyelim ki hastanın sol hemisferi iyi; ama sağ hemisfer işlevlerinde kayıplar var; bunu görmek için hastaya sözel bellek ve görsel bellek bakıp arada fark var mı diye görmek istiyoruz; görsel bellek için hastaya belli bir şekli 10 saniye gösterip kapatacağız ve aklında kalanı çizmesini isteyeceğiz; 30 dakika sonra da Geciktirilmiş hatırlamasına bakacağız; hastaya Wechsler Memory Scale'in görsel bellek için kullanılan kartlarından birini verdiğimizi düşünelim; hasta 10 saniye süreyle şekle bakarken, iyi olan sözel belleğinden yararlanmak için "Zarfa benziyor. İç içe iki

dikdörtgen. Köşeleri birbirine birleştirilmiş. İçteki dikdörtgen sağa kaymış." diye konuşabilir ve biz şekli önünden kaldırdıktan sonra onu, bu sözel bilgi ışığında çizebilir; başka testlerle geçen 30 dakika sonrasında, çizdiği şekli hatırlayıp tekrar çizmesini istediğimizde, "Ha, evet. Zarfa benziyor demiştik." diyerek, sözel belleğinin yardımıyla şekli aynen çizebilir ve tam puan alır; eğer hastanın testle nasıl başa çıktığını gözlemlememişsek, görsel bellek bozukluğunu gözden kaçırırız ve sol-sağ hemisfer işlevleri arasında fark olmadığı yanlışına düşeriz.

Dikkat edilmesi gereken noktalardan son bir tanesi de, elimizde her bir bilişsel işlevi değerlendirmek için zorluk dereceleri birbirinden farklı birden çok test bulundurmaktır. Vaktiyle örneğin genel müdürlük yapmış, şirket idare etmiş, ya da emekli üst düzey bürokrat bir hastanın karmaşık dikkatine geri sayımlarla baktığımızı farzedelim; diyelim ki hasta 100'den 7'şer geri çıkaramıyor; 50'den 3'er de çıkaramıyor veya ayları geri saymada yanlışları var. Bu işlevinin bozulduğunu yeteri kadar gördüğümüzü düşünüp, kendisine en kolay test olan 20'den geriye doğru birer birer sayma testini vermezsek, ilerde bizim için çok değerli olacak bir bilgiyi gözden kaçırmış oluruz.[1] Bugün 20'den geriye yanlışsız ve şu kadar saniyede sayabilen kişi, 3 ay sonraki kontrolde 20'den geriye sayarken 3 ay önceki düzeyini koruyor mu, yoksa yanlışlar yapmaya mı başlamış, bu görev için çok daha uzun bir süre mi harcıyor, yani bozulma artarak mı gidiyor bilgisinden yoksun kalırız.

Değerlendirilecek bilişsel işlevler ve testler

Belki konuya başlamadan önce, yaygın olarak kullanılan tarama testlerinden kısaca söz etmek uygun olur. Bunlardan en sık kullanılanı Mini Mental Durum Değerlendirmesi'dir[5,6]; ama yetersiz kaldığı da bilinmektedir. MOCA (Montreal Cognitive Assessment)'ın Türkçe versiyonu[7] ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe versiyonu[8] daha güvenle kullanılabilecek testler olarak düşünülebilir. Her ikisi de hem kısadır, çok zaman almaz, hem de bütün alanlarda tarama yaparak bilgi verir. Ama bunların tarama testleri olduğunu, belli bir bilişsel işlevin daha yakından incelenmesi gerektiğinde, nöropsikoloji laboratuarlarının dağarcığında o işlev için geliştirilmiş testler bulunduğunu unutmamalıyız. Bu sonuncu nokta akılda tutulmak kaydı ile, kendi nöropsikolojik değerlendirme bataryamızı kendimiz de oluşturabiliriz. Bunu yaparken unutmamalıyız ki, ilke olarak, hastanın bütün bilişsel işlevlerini değerlendirmek uygun olur. Bilişsel işlevlerimizi şöyle sıralayabiliriz:

**Basit dikkat

**Yönetici/Yürütücü işlevler

+ Karmaşık dikkat işlevleri

*Dikkati odaklama ve sürdürme

*Set değiştirme (Dikkat odağını bir yerden başka yere çevirebilme)

*Çeldirici uyaranları dikkat alanı dışında tutabilme (Dürtü kontrolü)

+ Entellektüel işlevler

*Planlama, sıralama, organizasyon

*Soyutta düşünebilme (Soyutlama yapabilme)

*Muhakeme (akıl yürütme)

+ Sosyal davranış

*Öngörü ve karar verme

*Empati

*Zihin kuramı işlevleri; vb

**Bellek (Uzak bellek; Yeni öğrenme ve hatırlama; Prospektif bellek; Sözel ve görsel modalitelerde bellek gibi)

**Dil

**Görsel-Uzaysal algı

+Yapılandırma

+Karmaşık görsel algı

*Dorsal yol (Nerede yolu) algısı

*Ventral yol (Ne yolu) algısı

Bütün bu bilişsel işlevleri değerlendirmek üzere hazırlanmış, çoğunun Türkiye standardizasyonu yapılmış, en azından normatif verileri toplanmış bir çok test, Nöropsikoloji Laboratuarlarında bulunmaktadır. Uzatmamak için bu testleri burada söylemeyeceğim. Ama gerektiği zaman bir nöropsikologdan bütün bilişsel alanların, ya da seçeceğiniz bilişsel alanların bu testlerle ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi istenilebilir.

Hekim, bizzat kendisi hastayı değerlendirmek istiyorsa, Mini Mental Durum Değerlendirmesi ile yetinmemelidir. Sözü geçen diğer iki tarama testinden birini (MOCA veya Addenbrooke Kognitif Değerlendirme ölçeği) kullanabilir ya da kendi bataryasını oluşturabilir. Bu sonuncu yolu seçecekse, hastanın önce Basit Dikkatine bakıp, sonra aşağıda anlatıldığı gibi devam edebilir.

Basit Dikkat, bütün bilişsel şebekelerimizin üzerine oturduğu bir zemin olduğu için, mental durum değerlendirmesine, Sayı Menzili testi ile hastanın basit dikkatine bakarak başlamak iyi olur. Şekil 1'de, Wechsler Memory Scale'in Sayı Menzili testini görüyoruz. Saniyede bir sayı hızla verdiğimiz sayı dizisini, hastanın aynı sırayla, rakamların yerini değiştirmeden tekrarlamasını bekleriz. Belli uzunlukta, örneğin 4 sayılık bir diziden ilk verdiğimizi hasta doğru tekrarlamışsa, bir üst, yani 5 sayılık diziye geçeriz. Eğer ilk verdiğimiz dizide hata yaparsa, aynı uzunlukta olan ikinci diziyi veririz, onu başarırsa bir üst diziye geçeriz. Belli sayıdaki dizinin her ikisinde de başarısızsa, hastanın ileri sayı menzili bir önceki başardığı dizi kadardır. Örneğin 6 rakamlık dizinin her ikisinde de hata yapmışsa, hastanın ileri sayı menzili 5'tir. Dört sayılık başlangıç dizisinin her ikisinde de başarısız olan hastaya 3 sayılık bir dizi verip, yapabilip yapamadığına bakmak uygun olur. Bunun için, hiç kullanılmayacağı belli olan örneğin 5 rakamlık dizinin ilk üç rakamı kullanılabilir. Geri menzile bakmaya başlarken hastaya yönerge ile birlikte bir de örnek vermek, "Şimdi artık benim söylediğim sırayla söylemeyeceksiniz; benim son söylediğimden başlayıp sırayla geri döneceksiniz; örneğin ben 3,1,5 dersem siz 5,1,3 diyeceksiniz." demek uygun olur. Bu da ileri menzilde olduğu gibi, hasta iki diziden birini başarırsa bir üst diziye geçmek şeklinde uygulanır; hasta hangi aşamada iki dizinin ikisini de yapamamışsa, geri sayı menzili bir önceki başardığı dizideki rakam sayısı kadardır. Başlangıçtaki 3 rakamlık dizilerin ikisini de yapamayan hastaya, iki sayılık diziler verip yapabilip yapamadığına bakmak uygun olur. İleri ve geri menziller arasında, normalde, ileri menzil lehine 1 veya 2 sayı fark bulunmalıdır.

Şekil 1: (Wechsler Memory Scale Sayı Dizileri alt testi)

Örneğin normal bir insanın ileri sayı menzili 7, geri sayı menzili 5 veya 6 olabilir. Hiç eğitim almamış bir insanda ileri 6, geri 4 veya 5 normaldir. İleri-geri menzil arasında bu patern korunsa bile,

en az ilkokul mezunu normal bir insanın ileri doğru 6 ya da 7 sayıdan az söylememesi beklenir; daha düşük bir menzil, hastanın dikkatinin daraldığını gösterir. Hastanın ileri ve geri menzilinin birbirine eşit olduğu, ya da geri menzilin daha iyi olduğu durumlarda, hastaya, her iki denemede de başarısız olduğu sayıda bir üçüncü dizi daha verilirse çok büyük ihtimalle bunu başarıyla yaptığını görürüz; hatta zaman zaman bir ya da iki rakam daha uzun olan testi de geçebildiğine[1] tanık oluruz. Bu durum, hastanın dikkatinin dalgalanıyor oluşundan kaynaklanabileceği gibi, hastanın daha kolay olan ileri dizilere dikkatini yeteri kadar odaklamayıp daha zor olan geriye doğru dizilere sıra gelince dikkatini toplamasından da kaynaklanabilir. Her iki durumda da hastanın basit dikkatinde hafif bir sorun var demektir. Eğer hastanın ileri ve geri menzili arasında ileri lehine 1 ya da 2 olması gereken fark açılırsa, 3'e veya daha üzerine çıkarsa (örneğin ileri menzil 7 iken geri menzilin 4 ya da 3 olması gibi), bu bize hastada bir çalışma belleği/işleyen bellek (working memory) sorunu bulunabileceğini düşündürmelidir; çünkü geri menzil işlevini yapmak, sayıları söylendiği şekliyle akılda bulundurmayı, sonra birer birer geriye doğru söylemeyi gerektirmesi ile tam bir çalışma belleği görevidir; basit dikkat normalken bu görevi yapmada zorlanma, çalışma belleğindeki bozulmaya işaret ediyor olabilir.

Sayı dizilerinden sonra hemen Bellek testine geçmeyi öneririm; böylece, araya girecek başka testlerle geçen belli bir süre sonrasında Geciktirilmiş Hatırlama (Kendiliğinden geri getirip Hatırlama + Tanıma) bakma olanağını buluruz ve hastanın bellek kaydı süreci ve kaydettiği malzemeyi geri getirebilmek için dikkatini kullanma süreci hakkında bilgi sahibi olabiliriz.

Tabii, bir bellek testi vermeden önce, kişinin bellek kaydı hakkında fikir sahibi olmanın bir yolu, kendisini güncel olaylar hakkında sorgulamaktır. Bunu yaparken, hastanın kültür düzeyini göz önünde tutmak, o düzeydeki birinin ilgisini çekip aklında tutacağı olaylar hakkında kendisini sorgulamak gerekir.

Bir bellek testi yapmak istiyorsak ve eğer hastanın belleği hakkında bilgi sahibi olmamız gerçekten önemliyse, çalışılacak kelime sayısının 5'ten (hatta daha gerçekçi olmak için 8'den) az olmamasını öneririm. Mini Mental Durum Değerlendirme'sinde bellek değerlendirme için kullanılan 3 kelime, hafif bellek bozulmalarını yakalamak için kesinlikle yetersizdir. 8 kelime ile uğraşmaya gerçekten vaktimiz yoksa, en azından 5 kelime ile çalışmalıyız. 5 kelimeyi hasta, daha ikinci denemede öğrenmişse, "Hepsini söylediniz, ama bir deneme daha yapalım, çünkü yarım saat sonra sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim." diyerek bir kere daha kelimeleri söylemeniz ve onun söylemesini beklemeniz uygun olur; böylece uzun süreli kayıt sürecine, işlevini tamamlama şansı vermiş oluruz. 5 kelimeyi öğrenmesi için en çok 5 tekrar yapabiliriz. Eğer 5. tekrarda hâlâ eksik bıraktığı kelime varsa, o kelime için ipucu verebiliriz; örneğin eksik bıraktığı kelime "İnek" ise, "bir kelimeyi söylemediniz, bu büyükçe bir hayvandı", eksik bıraktığı kelime "Anne" ise, "söylemediğiniz kelime, ailede çok yakınımız olan bir insan" diyebiliriz. Hasta ipuçlarından yararlanarak doğru kelimeyi söylerse, en azından bu kelimelerin tümünde Kısa Süreli Bellek kaydı yaptığını anlarız. Söyleyemezse "Kelime şuydu" diye biz söyleriz ve yarım saat sonra bu kelimeleri tekrar soracağımız konusunda kendisini uyarırız. Sonra başka testlerle geçen bir yarım saatin sonunda, "Sizinle en başta 5 (ya da 8) tane kelime öğrenme çalışması yapmıştık. O kelimelerden hatırladıklarınızı söyleyin." diyerek, Geciktirilmiş Bellek bakarız. Hasta, kelimelerin hepsini hatırlayıp söyleyebilir veya bir kısmını hatırlar, ya da hiç birini hatırlamaz. Hatırlamadığı kelimeler için Tanıma (recognition) yapabilip yapamadığını görmemiz gerekir; çünkü hatırlayıp söyleyememiş olsa da, bizim verdiğimiz seçenekler arasından doğru kelimeyi Tanırsa, bu bize hastanın uzun süreli bellek kaydı yapabilmiş olduğunu, yani limbik tipte bir kayıt sorunu bulunmadığını gösterir. Hasta, frontal tipte bir dikkat bozukluğu nedeni ile, uzun süreli bellek deposunda bulunan kelimeyi Geri Çağıramamıştır; ama doğru tanıdığına göre o kelimeyi belleğe kaydetmiştir; yani "dikkate sekonder Hatırlama" sorunu yaşamaktadır. Bu farkı görmek, bize hastanın limbik tipte bir kayıt sorunu yaşayıp yaşamadığını görerek, Alzheimer tipi bir demans başlangıcını, diğer demans tiplerinden ayırt etme olanağını verir. Unutkanlık sorununun kaynağı Depresyon ise, hasta öğrenme denemeleri sırasında zor öğrenir/başarısız bir tablo çizerken, yarım saat sonraki Hatırlama denemesinde, genellikle, normal bir insan gibi, kelimelerin hemen hepsini kendi hatırlar. Hastanın kelimeyi Tanıma denemesi için, her bir kelimeye karşılık 3 Tanıma kelimesi hazırlamalıyız: bunlardan biri hedef

kelime (öğrendiği kelime), biri onunla aynı semantik kategoriden bir kelime, biri de onunla ses benzerliği taşıyan bir kelime olmalıdır. Örneğin Davul kelimesi için: Davul - Davar (veya Duvar) - Zurna gibi.

Görsel ve Sözel belleği ayrı ayrı değerlendirmek için "Üç Kelime Üç Şekil Testi"[9] kullanılabilir. Türkiye'de de kullanılan, fazla zaman almayan bu test, üç kelimeden ve her bir kelimenin üzerine çizilmiş birer basit şekilden oluşur. Uygulaması kolay olan bu testte de, Geciktirilmiş Hatırlama'yı izleyen Tanıma denemesi, kayıt bozukluğunu, dikkate sekonder geri getirme bozulmasından ayırt etmeye yarar. Bu basit testle, hastanın görsel belleği ile sözel belleğini birbiriyle karşılaştırmak, hangisinde bir bozulma olduğunu ayırt etmek mümkündür.

Bellek için öğrenme çalışmalarını yaptıktan sonra, Geciktirilmiş Hatırlama'ya bakmadan önce diğer testlerle geçirilecek süre sırasında, işe, hastanın Karmaşık Dikkatine bakmakla başlayabiliriz. Dikkati odaklama ve sürdürme becerisi için Akıcılık testleri (1 dakika boyunca kelime sayma), hem zaman almayan, kısa, hem de çok bilgi veren testlerdir. Semantik akıcılık için genellikle Hayvan kategorisi kullanılır ve hastadan 1 dakika boyunca hayvan isimleri söylemesi istenir. Eğitim düzeyine ve yaşa göre "normal" demek için söylenen hayvan adı sayısı değişse de, herhalde 18-20 hayvandan daha azının söylenmesi, bir dikkat sorununu gösterir. Hastanın hayvan adlarını sayarken ilk 30 saniyede söylediği isim sayısının ikinci 30 saniyede söylediklerinden fazla olması normaldir; ama bu fark ilk 30 saniyede 15 hayvan söyleyip ikinci 30 saniyede 5 hayvan söylemek kadar büyükse, ya da hasta 10-12 saniye hiç bir hayvan adı söylemeden geçirmişse, bu da dikkati sürdürmede zorluğun bir belirtisidir. Hastanın aynı hayvan ismini birden çok kere söylediği durumlarla karşılaşılabilir. Bu, o ismi söyleyip söylemediğini unutmaktan kaynaklanabileceği gibi, eğer çok sayıda karşımıza çıkıyorsa, Fronto-Temporal demans/davranışsal varyantta olabileceği gibi, hastanın perseverasyonlarını gösteriyor da olabilir. Fonemik akıcılığa, birer dakikada K, A ve S harfleriyle başlayan kelimeler söyleme şeklinde bakılır. Zaman yoksa, hiç değilse bir harfle bunu yapmak uygun olur. Tek bir harf seçilecekse K veya S harfini seçmeyi öneririm; çünkü A harfiyle bulunan kelime sayısı, genellikle K ve S ile bulunandan az olmaktadır. Burada da hastaya "Söyleyeceğiniz kelime özel isim olmasın, yani insan ismi, şehir ismi olmasın" demenize karşılık hasta böyle bir isim söylerse, bu da bir "dürtü kontrol kusuru" olarak alınabilir. Normalde insanların semantik akıcılığı ile fonemik akıcılığı aşağı yukarı birbirine denktir. Eğer ikisi arasında çok büyük bir fark varsa, ne düşünelim? Hasta çok az hayvan ismi söyleyebilmiş, buna karşılık gayet akıcı bir kolaylıkla bol bol K harfiyle başlayan kelime bulmuşsa, bu genellikle Alzheimer demansında karşılaşılan bir görünüm olabilir; limbik yapılardan başlayan dejenerasyon neokortekste anterior temporal bölgeye ulaştığında, hastanın semantik bilgileri zedelendiği için aklına hayvanları getirememekte, ama henüz dikkati bozulmadığı için K harfiyle çok sayıda kelime bulabilmektedir. Bunun tersi bir tabloyu, yani hastanın çok sayıda hayvan söyleyebilmesine karşılık K harfiyle başlayan çok az sayıda kelime bulabilmesine de, Frontal patolojileri olan hastalarda rastlayabiliriz. Frontal hastalar, sınırları belirli bir çerçeve içinde daha iyi bir performans gösterdikleri halde, sınırları olmayan serbest durumlarda performansları bozulur; onun için, masa başı akıl yürütme, problem çözme testlerinde başarılı oldukları halde, bir masa başı test gibi sınırları olmayan gerçek hayatta, yanlış kararlar verir, benzer problemlerde yanlış davranışlar ortaya koyarlar. "Hayvan isimleri" gibi çerçevesi çekilmiş bir alanda daha iyi düşünebilmeleri, K harfiyle başlayacak rastgele kelimeler gibi sınırı olmayan bir alanda başarısız olmaları, belki bu özellikleriyle açıklanabilir.

Geri sayım testleri de, dikkati odaklama ve sürdürmeyi iyi gösteren, kısa zamanda uygulanabilen testlerdir. Eğitim ve yaş faktörü burada da işe karışsa bile, normal bir insan haftanın günlerini geriye doğru en çok 7-8 saniyede sayabilir. 13-15 saniyeyi bulan bir uzama, hastanın dikkatini sürdürmesinde bir bozulma olduğunu düşündürmelidir. Gene normal bir insan (ama en az ilkokul eğitimi olmalı), Aralık'tan başlayarak ayları geriye doğru, yanlışsız, en fazla 16-18 saniye içinde söyleyebilir. 22-23 saniyeyi aşan süreler ya da yapılan yanlışlar, gene dikkati odaklama, sürdürme işlevinin aksadığının göstergeleridir.

Set değiştirme karmaşık dikkat işlevine bakmak için, hastadan 1 dakika boyunca, bir meyve ismi - bir insan ismi söylemesini isteyebiliriz. Hastanın yapacağı bir "kategori perseverasyonu", yani üstüste

iki meyve ismi, ya da üstüste iki insan ismi söylemesi, onun set değiştirme becerisindeki bozulmayı ortaya koyabileceği gibi, ileri derecede az sayıda meyve-isim çifti söylemesi de (eğer ayrıca bir "kelime bulma güçlüğü" yoksa) bu konudaki zorluğunu gösterecektir.

Dürtü kontrolü'ne, uygun olmayan tepkiyi bastırma becerisine ise, basitçe şöyle bakılabilir: hastadan elini masaya koymasını isteriz; biz masaya (tercihen onun görmeyeceği şekilde) bir kere vurduğumuzda, parmaklarını kaldırıp indirecektir, iki kere vurduğumuzda elini hiç kıpırdatmayacaktır. Bunu iyice anladığından emin olduktan sonra, karışık olarak bir ve iki kere vurmaya başlarız; dürtü kontrol güçlüğü olan hasta, elini kıpırdatmaması gereken çift vuruşlarda da kendini tutamayıp parmaklarını kaldırabilir.

Yönetici/Yürütücü işlevlerin Plânlama ve Organizasyon kısmına Saat Çizme testi ile bakılabilir. Hastanın plânlama becerisi eğer biraz bozulmuşsa bu bozulmanın ortaya çıkabilmesi için, kendisine oldukça büyük bir daire çizerek vermek (çünkü küçük bir dairenin içini plânlamak daha kolaydır) iyi olur; hastaya "Bunun büyük bir masa saati olduğunu düşünün; tepesi şurası; bu saat yuvarlağının içine saatin rakamlarını yerli yerine yerleştirin; rakamları yazın." denilir. Hasta, karşılıklı 12, 6, 3, 9 rakamlarını yerleştirerek saati plânlı bir şekilde yapmaya başlasa da, daha sonra ara rakamların kimisini sıkışık, kimisini çok aralıklı yerleştirebilir ve sonuç olarak ortaya iyi organize edilmemiş bir saat çıkabilir. Ya da tersine, hasta saati, bu başlangıç plânlamasını yapmadan, 12, 1, 2,..... diye yazmaya başlayabilir, ama sonuçta karşımıza rakam aralıkları iyi hesaplanmış, çok düzgün ve iyi plânlanmış bir saat çıkabilir. Saatin rakamlarının yazılması bittikten sonra, "Şimdi saatin kollarını öyle yerleştirin ki, saat 11'i 10 geçe'yi göstersin" yönergesi verilir. Burada hasta, saatin bir kolunu 11'e koyduktan sonra bazan, öbür kolu çizmek yerine, 11'e koyduğu saat kolunun sağına, 10 rakamını yazar. Bu, genellikle, "bir somutlaştırma" diye düşünülebilir.

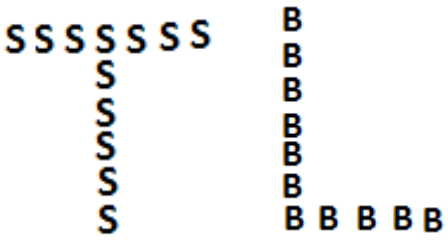
Soyutta düşünme, soyutlama becerisine, hastaya atasözleri verip yorumlamasını isteyerek bakabiliriz. " 'Ayağını yorganına göre uzat' diye bir atasözü var, ne demek isteriz bu atasözüyle?"; veya " 'ağaç yaşken eğilir' derler, bu sözle ne anlatmak isteriz?" diye sorabiliriz.

Dil işlevine, herhalde adlandırmayı değerlendirerek bakmak, eğer Dil'de bir bozulma olduğu düşünülüyorsa o zaman ayrıntılı bir Dil değerlendirmesi için hastayı laboratuara göndermek gerekir. Adlandırma'ya bakarken, hastaya cisimler ve resimler göstererek gördüğünü adlandırması (confrontation naming) ve cismi tarif ederek tarif edilen şeyi adlandırması (responsive naming) yapılabilir (bu ikinciye örnek: "Fırtınalı havada, gök gürültüsü eşliğinde iki bulut arasında çakan şeye ne deriz?"; "Yağmurlu bir havada sokağa çıkarken elimize ne alırız?" olabilir). Adlandırmada ana cismin adını sormak yetmez, mutlaka ayrıntıyı oluşturan kelimeler de sorulmalıdır. Örneğin saatin kısa kolunun ve uzun kolunun adı gibi; veya düğmenin içinden geçtiği "ilik" kelimesi gibi; ya da devenin sırtındaki "hörgüç" gibi.

Görsel-Uzaysal İşlevlerden Karmaşık Görsel Algı'da ventral yol (Ne Yolu), nesne ve yüz tanımaya aracılık eder. Dorsal yol (Nerede Yolu) ise, daha çok, nesnelerin uzam içindeki konumu ile ilişkilidir. Her iki üst parietal ya da oksipito parietal bölgeler bu ikinci karmaşık algıdan sorumlu olmakla beraber, sağ parietal lob bu konuda daha baskındır. O nedenle, sağ parietal hasarlarda daha zengin bulgularla karşılaşırız. Örneğin bunlardan biri, sol mekân ihmalidir. Sol mekân ihmalini test etmenin en kolay yolu, çeşitli uzunluklarda çizgiler çizip, hastaya bir kalem vermek ve bu çizgileri tam ortadan bölmesini istemek olabilir. Sol mekân ihmali olan hasta, çizgiyi ortadan değil, sağa daha yakın bir yerden bölecektir. Ya da, çiçekler, çöp adamlar çizerek veya iki yanında sağa ve sola uzanan parmaklıklar bulunan bir ev çizerek, hastadan resmin altına aynısını kopyalamasını isteyebiliriz. Hasta, ya resmin sağ tarafını çizip sol kısmını ihmal edecektir (egosantrik ihmal), ya da yanyana çizilmiş iki şeyden sadece sağdakini çizip soldakini ihmal edecektir (allosantrik ihmal).

Sağ parietal lezyonlarda, hastada simultanagnozi de görülebilir. **Şekil 2**'de, Navon harfleri diye de bilinen, küçük boyuttaki harflerin yanyana dizilmesi ile oluşmuş daha büyük boydaki harfleri görüyoruz. Burada S harflerinin yanyana dizilmesi ile oluşmuş bir T harfi ve B harflerinin yanyana dizil-

mesi ile oluşmuş bir L harfi var. Simultanagnozisi olan hasta ise burada sadece S ve B harflerini görür, onların çizdiği T ve L harflerini görmez. Ayrık beyin çalışmalarından gelen bilgi ile, sol hemisferin iç ayrıntıları, sağ hemisferin dış bütünü algıladığını biliyoruz. Burada da hasta, sağlam sol hemisferiyle ayrıntıları, yani bütünü oluşturan parçaları doğru olarak algılar; ama sağdaki beyin hasarı, bütünü oluşturan T ve L harflerini görmesini/algılamasını engeller.



Şekil 2: Küçük boy harflerden oluşan büyük boy harfler

Görsel-Uzaysal işlevlerden Yapılandırma işlevine, hastaya bir kâğıda çizilmiş şekiller vererek ve bunları kopya etmesini isteyerek bakabiliriz. Bunun için Mini Mental Durum Değerlendirmesi'ndeki şekiller kullanılabilir. Özellikle iyi eğitimli bir hastanın, iç içe geçmiş beşgenleri çizememesi, yapılandırma becerisinde bozulma olduğunu düşündürmelidir. Bir küp resmi çizip bunu kopya etmesine de bakılabilir. İlkokula gitmemiş ya da ilkokulu bitirmemiş, kalemle pek işi olmamış hastalara, tabii çok daha basit şekiller vermek gerekir.

Son olarak, apraksi açısından da bir tarama yapmak iyi olur. Karmaşık el-parmak hareketleri için, hastanın elleri, avuç içi kendisine dönük olarak açtırılır, sonra eller kaydırılıp başparmaklar birbirine geçirilerek kanat hareketi yapıp yapamadığına bakılabilir. Daha sonra, bildik hareketleri sözlü emirle yapabiliyor mu diye, asker selâmı vermesi, hareket eden otobüsün arkasından el sallaması istenebilir (tabii bunlara sağ el ve sol el için ayrı ayrı bakmak gerekir). Son olarak da, vücut parçasını nesne gibi kullanıp kullanmadığını görmek üzere, elinde bir tarak tutuyormuş farzedip saçlarını nasıl taradığını göstermesi, elinde bir diş fırçası tutuyormuş gibi yaparak dişlerini nasıl fırçaladığını göstermesi istenebilir.

KAYNAKLAR

1. Lezak M D (1995): Neuropsychological Assessment, Third Edition, Oxford University Press.
2. Lezak M D (1983): Neuropsychological Assessment, Second Edition, Oxford University Press.
3. Benton A (1988): Neuropsychology: Past, present and future. 3-27, içinde: F. Boller, J.Grafman (eds), Handbook of Neuropsychology, Vol.1.Amsterdam Elsevier Science Publishers.
4. Weintraub S (2000): Neuropsychological Assessment of Mental State. 121-173, içinde: M-M Mesulam: Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. Second Edition. Oxford University Press.
5. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F (2002): Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenirliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 13(4), 273-281.
6. Akça Kalem Ş, Öktem Ö, Emre M (2002): Kısa Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (BOMC) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) Betimsel İstatistik Değerlerinin Bir Normal Erişkin Türk Örnekleminde Saptanması. Nöropsikiyatri Arşivi, 39(2-3-4), 95-102.
7. Selekler K, Cangöz B, Uluç S (2010): Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBID)'in Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalarını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. Türk Geriatri Dergisi, 13(3), 166-171.
8. Mihci E, Gurvit H, Bilgic B, et al (2011): Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination in Turkey. Alzheimer's and Dementia, 7(4), 162.
9. Weintraub S (1985): Mental State Assessment of Young and Elderly Adults In Behavioral Neurology. 71-123 içinde: M-M Mesulam: Principles of Behavioral Neurology. F.A.Davis Company. Philadelphia.

119

Fonksiyonel Nörogörüntülemede DTG ve MR-Traktografi

Özdil Başkan

Giriş

Beyin, lokalize ancak bağlantılı, özgün fonksiyonel alanlardan oluşur. Beynin farklı fonksiyonel alanlarında yer alan kompleks bilişsel ve davranışsal süreçler, nöral ağlar ile bağlantılıdır.[1,2] Beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların çoğu miyeline akson demetlerden oluşan beyaz cevherde yer alır. Bağlantının kopması disfonksiyona yol açar.[3,4] Bu ağları oluşturan aksonal demetlerin, beyaz cevher yolaklarının in vivo tanımlanması ve karakterize edilmesi, nöroanatominin mikroyapısı hakkında bilgi vererek patolojik süreçlerin tanımlanmasına ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesine büyük katkıda bulunacaktır.[5,6,7]

Geçmişten günümüze dek bu bağlantıların haritalanması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Kadavralardaki anatomik diseksiyon yöntemleri ve havyan modellerinde invaziv kimyasal madde çalışmaları, diseksiyon gibi teknikler uygulanmıştır. Postmortem diseksiyonların geç dönemde çalışılabilmesi ve materyal azlığı kısıtlayıcı olmuştur. İnsanlarda fonksiyonel bölgeler ve aralarındaki bağlantılar, major diseksiyonlar veya kliniko-patolojik korelasyonlar daha sonraki dönemlerde ise demyelinasyonun saptanması gibi farklı yöntemlerle de anlaşılmaya çalışılmıştır.

Günümüzde nöroradyolojide beynin incelenmesinde birincil olarak kullanılan konvansiyonel morfolojik manyetik rezonans (MR) görüntü teknikleri (T1, T2, PD gibi) beyindeki majör dokuların arasındaki ayrımı tanımlamaya, makro yapıyı incelemeye uygundur. Ancak beyaz cevher yolaklarını gösteremez. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG), bu sorunu çözmek için uygun bir yöntemdir. DTG, in vivo serebral beyaz cevherin mikroyapısını haritalayabilir.[8,9] Difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme (DT-MRG) beyaz cevher yolaklarını gösterebilen ilk in vivo görüntüleme yöntemidir.

Nöroşirurjikal yaklaşımın temel prensibi hastanın yaşam kalitesini düşürmeden en iyi cerrahi yaklaşımı belirlemek ve olası en fazla yararlılığı sağlamaktır.[10-12] Beyindeki önemli fonksiyonel alanların saptanması ve uygulanacak cerrahi işlem sırasında korunması önemlidir. Bu amaçla fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, magnetoensefalografi ve intraoperatif kortikal haritalama gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerin hiçbiri beyaz cevher yolaklarını gösteremez. DTG, spesifik beyaz

cevher yolaklarının gösterilebilmesini ve araştırılmasını olanaklı kılmış, detaylı değerlendirilmesini sağlamıştır. Difüzyon tensör (DT) görüntülemenin ilk uygulamalarından biri olan traktografi, beyaz cevher yolaklarının üç boyutlu olarak gösterilmesidir.[7,13-16] Kısıtlıklarına rağmen, traktografi canlı insan beynindeki beyaz cevher yolaklarının mikroyapısal organizasyonu ve anatomisi üzerinde çalışılmasını sağlayan tek yöntemdir. Difüzyonun temel alınarak beyaz cevher yolaklarının görüntülenmesinin invaziv yöntemlere birçok üstünlüğü vardır.

DT-MR görüntülemenin temelleri:

Difüzyon ağırlıklı MR teknikleri dokunun mikroyapısal özelliklerini ve beyaz cevher bağlantılarının yapısını gösterebilir. Beyaz cevherdeki suyun difüzyonu beyaz cevher lif oryantasyonuna paralel yönde en büyüktür. Beyaz cevher gibi biyolojik dokuların anozitropik difüzyon özellikleri önemli kontrast mekanizması sağlar.[5,6,17] DTG difüzyon anizotropisinin ve oryantasyonunun tanımlanmasını temel alan model sağlar.[7] DTG tekniğini, veri görüntüleme yöntemlerini, patolojik süreçlerin etkisini ve teknik sınırlılıklarını anlamak klinik kullanımda büyük yarar sağlayacaktır.

DT-MR görüntülemenin temel prensipleri

Difüzyon, moleküllerin bulundukları ortamda termal enerjilerden kaynaklanan gelişigüzel hareketidir. Buna Brownian hareket de denir.[18] Moleküllerin her yöne eşit olarak yaptığı serbest difüzyona izotropik difüzyon denilmektedir. Moleküllerin hareketi her yöne aynı olmayabilir. Bu ise anizotropik difüzyondur. Bazı yönlerde moleküllerin hareketini kısıtlayan engellerden kaynaklanabilir.

DTG, dokudaki su moleküllerinin hareketsel dağılımlarının yön ve hızını voksel tabanlı ölçen bir MRG tekniğidir.[19-21] Difüzyon üç boyutlu bir süreç olduğundan suyun moleküler hareketinin, hareketi sınırlandıran engellerin yönüne bağlı olarak her yönde aynı olması olası değildir.

Doku difüzyon çalışmalarında göz önünde bulundurulması gereken nokta, hücre membranı ve makromoleküller gibi yapılarla difüzyonun kısıtlanmış olmasıdır.[5,6,22,23] Bu nedenle dokuda moleküllerin hareketi her yönde aynı değildir. Anizotropik difüzyon doku yapısını yansıtır.[5,6] Moseley ve arkadaşları beyaz cevherde anizotropi saptamış iken gri cevherde gözlenmemiştir.[6] Beyaz cevherdeki difüzyon anizotropisi, myeline paralel aksonal lif demetlerinden kaynaklanmaktadır. Liflerin yönüne paralel difüzyon, liflerin yönüne dik olandan daha hızlıdır.[5,6,17,22] En hızlı difüzyon yönünün liflerin oryantasyonunu göstereceği varsayımı beyindeki beyaz cevher yolaklarını haritalamak için kullanılabilir.[5,19,20]

MRG difüzyonu in vivo olarak gözlemleyebildiğimiz tek yöntemdir.[23] İn vivo difüzyon görüntülemenin önemli özelliği intrakranial sıvı komponentlerinin mikroskopik hareketini, yer değiştirme dağılımını göstermesidir. Böylelikle dokunun yapısal ve geometrik organizasyonu ile ilgili bilgiler elde edilir.

MR görüntüleme difüzyona duyarlıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede MR sinyalinin difüzyona olan duyarlılığı konvansiyonel spin-eko sekansına güçlü manyetik alan gradient pulsları eklenerek arttırılır.[24] Alan gradientleri varlığında suyun rastgele hareketi sinyal kaybına neden olan faz kaymaları yaratır.[24] Sinyal kaybının oranı difüzyon hızını gösterir. Farklı difüzyon ağırlığına sahip iki veya daha fazla görüntü elde ederek her vokseldeki (MR görüntüsünü oluşturan alt birim) difüzyon katsayısı hesaplanabilir. Difüzyon ağırlıklı MR, moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hız bilgisini gösteren bir yöntemdir.[15] Biyolojik sistemlerde su molekülleri difüzyonları sırasında hücre membranları ve makromoleküller gibi engellerle karşılaşır. Bu yüzden aynı ısıdaki difüzyon katsayıları serbest sudakinden daima daha düşüktür. Bu nedenle in vivo difüzyonu nicelleştirirken görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient 'ADC') terimi kullanılır.[25]

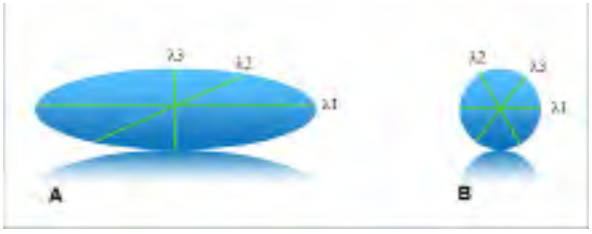
Difüzyon MRG'de, difüzyon tek bir parametre ile tanımlanır. Bu da difüzyon katsayısıdır (D). Difüzyonun MRG sinyaline, etkisi 'D' ve 'b faktörüne' bağlı olan sinyal kaybıdır (atenuasyon).[26] 'b faktörü MRG sekansında difüzyon duyarlılığını arttırmak için kullanılan gradient pulslarını karakterize eder (zamanlama, şekil ve büyüklük gibi). Difüzyon ağırlıklı görüntülemede yalnızca uygulanan gradi-

ent yönündeki difüzyonun değeri ölçülür. Ancak difüzyon üç boyutlu bir hareket olduğundan her vokseldeki ortalama difüzyon büyüklüğünü hesaplamak için en az üç ortogonal düzlemde ölçümler yapılmalıdır. Ölçülen difüzyon dokunun yönünden bağımsız olduğunda, yani izotropik beyin gri cevheri gibi dokulardaki difüzyon özelliklerini yalnızca ADC ile karakterize etmek yeterlidir.[25,26] Bununla birlikte, iskelet ve kalp kası[22,23,26] gibi anizotropik ortamlarda, ölçülen difüzivitenin doku yönüne bağlı olduğu bilinen beyaz cevherde[7,17,25] yalnızca ADC değeri oryantasyona bağlı su hareketini karakterize edemez. İzotropik difüzyon ADC ile tanımlanabilirken, anizotropi varlığında difüzyonu tek bir parametre ile tanımlamak mümkün değildir.[22] Bunun için her yöndeki moleküler hareketi ve o yönler arasındaki ilişkiyi tanımlayan tensöre "D" gereksinim vardır.[24] Tensör matematiksel işlemdir. Difüzyon tensörü tam olarak tanımlamak için difüzyona duyarlı MRG puls sekansları kullanarak birçok farklı gradient yönünde difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilmelidir.[19] Simetrik 3x3 matris olan difüzyon tensörü elde etmek için en az altı yönde ölçüm yapmak gereklidir. Bu görüntü paketleri sinyali (SNR) arttırmak ve daha doğru sonuçlar elde etmek için tekrarlanabilir. Her voksel için difüzyon tensörünü hesaplamak mümkündür.[15] Difüzyon tensörün ölçülebilmesi (yönün bir fonksiyonu olarak büyüklük) difüzyonun anizotropisinin değerlendirilmesini sağlar.[6]

$$D = \begin{matrix} Dxx & Dxy & Dxz \\ Dyx & Dyy & Dyz \\ Dzx & Dzy & Dzz \end{matrix}$$

Bu matristeki üç ana yöndeki (Dxx, Dyy, Dzz) difüzyon değerlerine "eigen-değerleri" (λ1, λ2, λ3) ve her değerin yönünü belirleyen vektörlere "eigen-vektörleri" (ε1, ε2, ε3) denir.

Aksonların olduğu alanda aksonlara dik olan yönde su kısıtlanır ve su aksonlara paralel yönde difüze olmayı tercih eder. Bu durum matematiksel olarak üç ortogonal yön boyunca λ1, λ2, λ3 difüzyon sabitleri ve en uzun aksının vektör (ε1) yönü ile "λ1" değeri ile karakterize olan difüzyon elipsoidi ile gösterilebilir. Örn. λ1>> λ2=λ3 anizotropik difüzyon λ1 yönünde elipsoid benzeri yapıyı gösterirken, λ1=λ2=λ3 izotropik difüzyonu gösterir **(Şekil 1)**.[13,16]

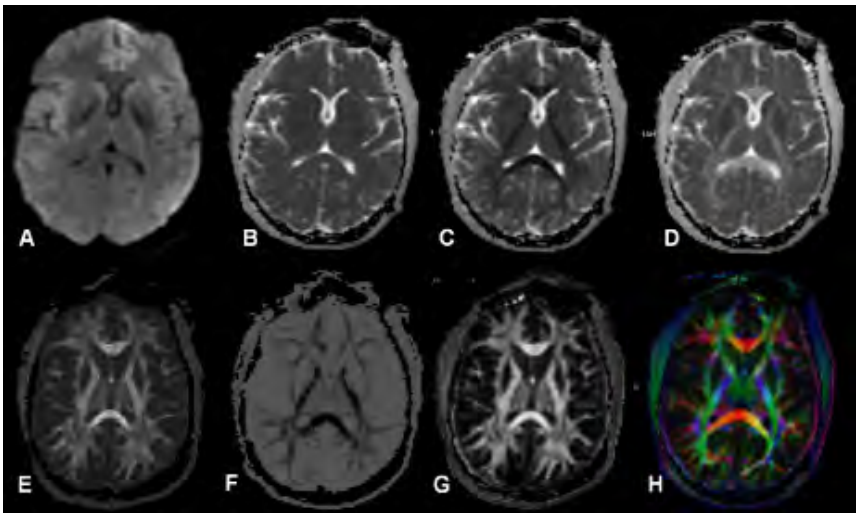


Şekil 1: λ1>λ2>λ3 anizotropik difüzyon λ1 yönünde elipsoid benzeri yapıyı gösterirken A) λ1=λ2=λ3 izotropik difüzyonu gösterir B).

Difüzyon tensör bileşenleri kullanılarak niceliksel endeksler elde edilebilir. DTG ile difüzyon verisi dokunun mikroyapısı ve her voksel hakkında bilgi elde etmek için üç şekilde analiz edilebilir.[8,27,28]

1. Difüzivite endeksleri (Ortalama difüzyon (mean difüzivite), ADC): Difüzyonun büyüklüğünü ölçer. Ortalama yönden bağımsız difüzyonu verir. Voksel veya alandaki difüzyonu anizotropi ve yönden bağımsız değerlendirir. Ödem ve tümör infiltrasyonunda artar, hipersellüler tümör infiltrasyonunda azalır **(Şekil 2)**.

2. Difüzyon anizotropi endeksleri: Difüzyon anizotropisini karakterize etmek için birçok sayısal endeks önerilmiştir **(Şekil 2)**.



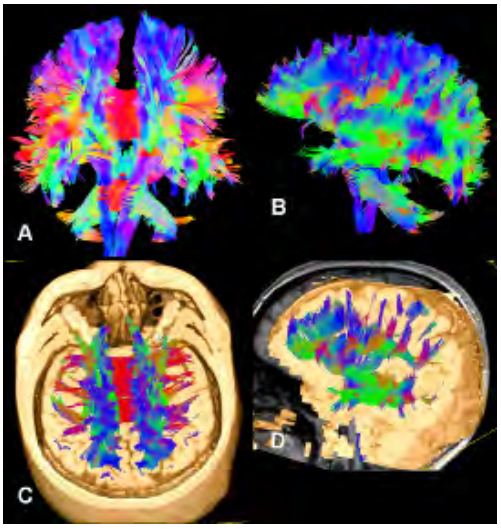
Şekil 2: A) Difüzyon, B) ADC, C) Radial difüzivite (RD), D) aksiyel difüzivite (AD), E) Rölatif anizotropi (RA), F) Volüm oranı (VR) G) Fraksiyonel anizotropi (FA), H) Renk kodlu FA.

RA: rölatif anizotropi, D'nin anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil eder.

FA: fraksiyonel anizotropi, Suyun bir yöndeki akım eğilimini anizotropi miktarını ölçer. Anizotropik difüzyon derecesini verir. FA=0 izotropik difüzyonu, FA=1 tamamen anizotropik difüzyonu gösterir. FA'nın azalması anizotropinin azalmasıdır. Patolojik alanların FA değeri kontrlateral homotropik alanlar ile karşılaştırılarak değerlendirilebilir. Difüz patolojilerde ise kontrol gruplar ile aynı alanların karşılaştırılmasıyla değerlendirme yapılabilir. FA, görsel olarak FA gri skala haritası, renk kodlu-FA haritası olarak gösterilebilir. Ödem ve tümör infiltrasyonunda azalır.

VR: volüm oranı, Elipsoidin haciminin izotropik kürenin hacmine oranını temsil eder. '0' ile '1' arasında değişir. '0' yüksek anizotropi,'1' ise izotropik difüzyondur.

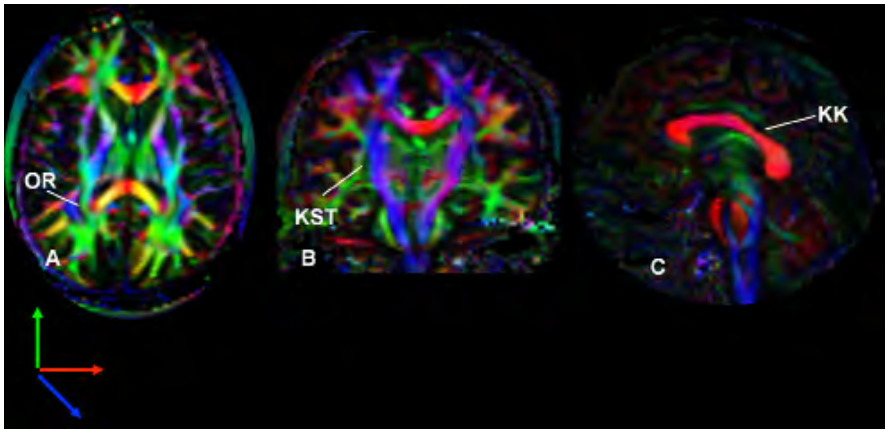
3. Difüzivitenin ana yönü: DTG verilerinden oluşturulabilecek parametrelerden biri de her vokseldeki anizotropik difüzyonun yön ve büyüklük bilgisi kullanılarak doku yapısındaki oryantasyonun haritalanmasıdır. Liflerin yönünün en büyük "eigen-değer" ile ilişkili "eigen-vektör" yönüyle aynı doğrultuda olduğu varsayımından hareket edilir. Örneğin FA değeri 0.2'den fazla, açısı da 30'un altındaki yolakların takip edilmesi gibi. Bu yöntem traktografi olarak bilinir **(Şekil 3)**.



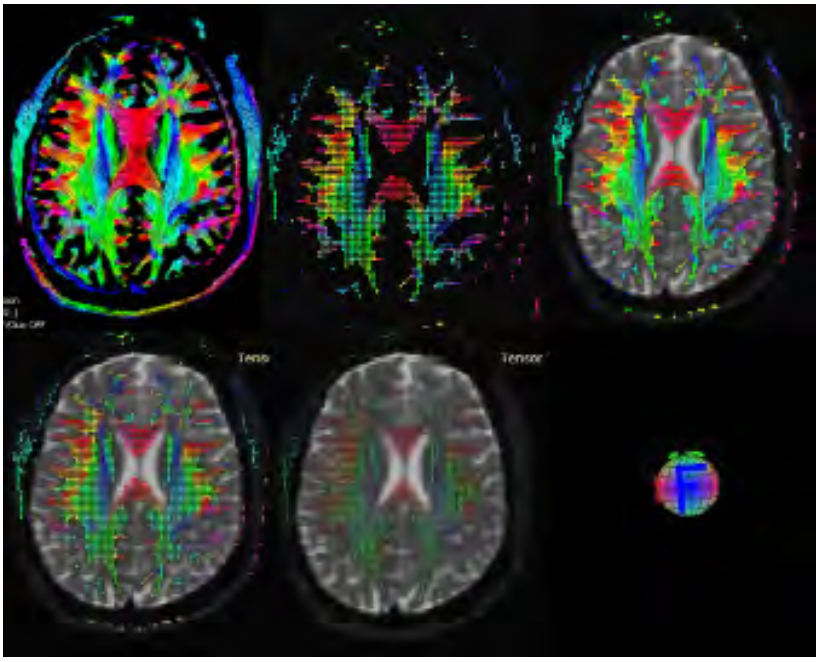
Şekil 3: Her vokseldeki anizotropik difüzyonun yön ve büyüklük bilgisi kullanılarak doku yapısındaki oryantasyonun haritalanması ile "traktografi" elde edilir. DTG'den elde edilen tüm beyaz traktuslarını içeren traktografi A,B) ve 3-boyutlu T1 ağırlıklı görüntüler ile füzyon görüntüleri C,D).

Renk-kodlu FA haritaları

DTG temeline dayanan beyaz cevher yolaklarının yönsel organizasyonunu ve devamlılığını görüntülemek için birçok yöntem tanımlanmıştır. En sık kullanılan yöntem majör "eigen-vektör"ün aksona paralel olduğunu varsayarak, kırmızı-yeşil-mavi (RGB) renkleri ile eşleştirilerek yönünün haritalanmasıdır.[29] Renk kodlu FA haritasında en sık yapılan kırmızı ile sağdan-sola, yeşil ile antero-posterior ve mavi ile superior-inferior doğrultulardaki vektörleri eşleştirmektir. Örneğin korpus kallozum kırmızı, kortikospinal traktus mavi, optik radyasyo yeşil gibi **(Şekil 4)**. Renk kodlu FA haritaları beyaz cevher yolaklarının anatomisi için tek başına veya konvansiyonel MR görüntüleri ile birleştirilerek (füzyon) kullanılabilir **(Şekil 5)**. FA değeri RGB renkli harita intensitesini-parlaklığını oluşturur.[29] Çoğu renkli harita yalnızca majör vektorü kullanarak görüntü oluşturur. Bazen her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik biçimlerle belirtilmektedir. Bu biçim ok, ellipsoid ya da kombine biçimler olabilir. Bu biçimler renkler ile kombine edilebilir **(Şekil 5)**.[19] Preoperatif beyaz cevher haritalanması gibi birçok uygulamada renkli haritaların kullanılması spesifik beyaz cevher traktlarının tanımlanmasında ve kaba olarak traselerinin görüntülenmesinde yararlıdır.



Şekil 4: Renkli kodlu fraksiyonel anizotropi (FA) haritaları. Aksiyel A), Koronal B), Sagital C) düzlemde. Kırmızı ile sağdan-sola, yeşil ile antero-posterior ve mavi ile superior-inferior doğrultulardaki vektörleri eşleştirmektir. Örneğin korpus kallozum (KK) kırmızı, kortikospinal traktus (KST) mavi, optik radyasyo (OR) yeşil gibi.

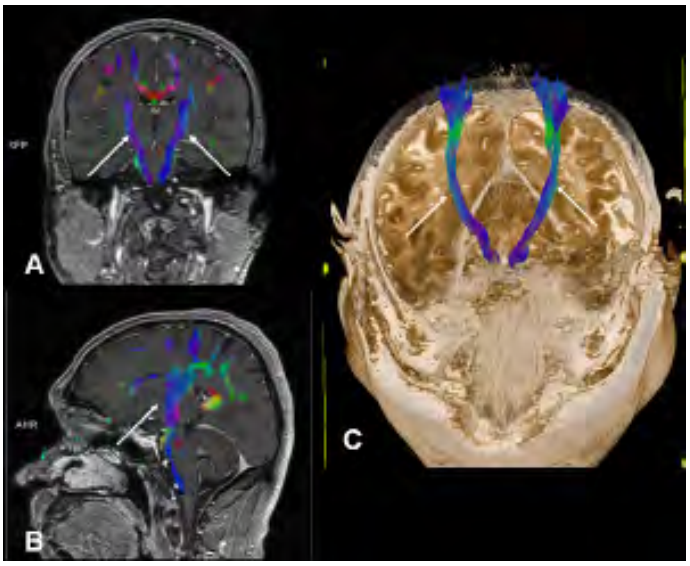


Şekil 5: Renk kodlu fraksiyonel anizotropi (FA) haritaları çeşitli yöntemlerle tek başına veya konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleri ile füzyon yapılarak kullanılabilir.

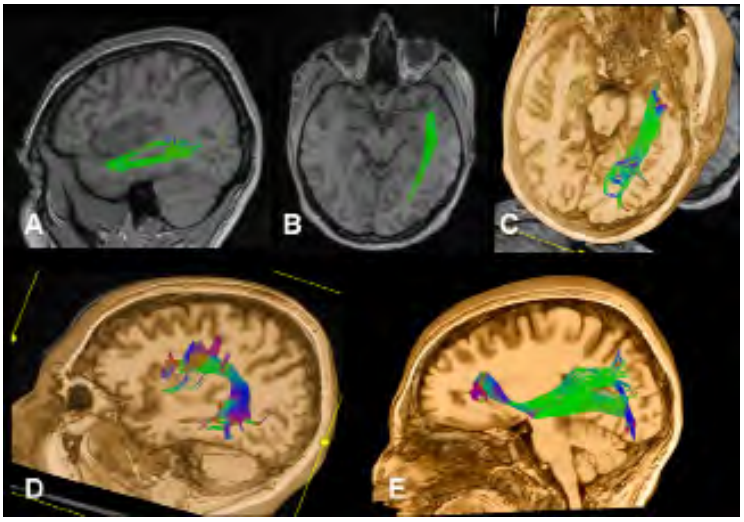
DT- Traktografi

Difüzyon tensörün oryantasyon bilgisi kullanılarak insan beynindeki beyaz cevher yolakları üç boyutlu görüntülenebilir. Bunu yapmak için kullanılan yöntemlere beyaz cevher traktografisi denir.[16,28] DTG'in en gelişmiş uygulaması olup, fonksiyonel MRG ile birlikte konnektivite bağlamında yeni bir bakış açısı getirmiştir. Beyaz cevher yolaklarının görüntülenmesi için birçok traktografi yöntemi kullanılır.[13,14,16,30] DT-traktografi yöntemleri genel olarak deterministik ve olasılıkçı olmak üzere ikiye ayrılır.[31]

Birçok traktografi yönteminin varsayımı en büyük difüzivitenin yönünün (majör eigen-vektör) voksel içindeki beyaz cevher fiber yönüne paralel olduğudur. Traktografi yaklaşımları yolakların başlama ve sonlanma kriterleri ve sınırlandırmalarındaki metodlar açısından farklılaşır. En basit traktografi algoritması küçük ve birbirinden ayrı basamaklarda en büyük difüzivitenin (majör eigen-vektör) yönününü takip eder. Beyaz cevherde bir veya daha fazla kaynak noktadan ("seed" point), başlayan ve traktuslar bitene dek traktografi algoritmasına göre ilerleyerek oluşturulur **(Şekil 6,7)**.[13,14,16]



Şekil 6: Kortikospinal traktus (KST, ok) koronal A) ve sagital B) düzlemde kontrastlı T1-ağırlıklı, 3D-T1 ağırlıklı rekonstrükte görüntüler ile KST liflerini içeren DT-traktografi füzyon görüntüleri.



Şekil 7: İnferior longitudinal fasikülüs (İLF), superior longitudinal fasikülüs (SLF), inferior frontooksipital fasikülüs (İFOF). Sagital A) ve transvers B) düzlemde T1-ağırlıklı, 3D-T1 ağırlıklı C) rekonstrükte görüntüler ile İLF liflerini içeren DT-traktografi füzyon görüntüleri. 3D-T1 ağırlıklı rekonstrükte görüntüler ile SLF D), İFOF E) liflerini içeren DT-traktografi füzyon görüntüleri.

Traktografi algoritması özel kısıtlamalar ile oluşturulur. Sıklıkla FA ve açı eşik değerleri belirlenir. Örneğin, kaynak noktadan başlayan traktusun rekonstrüksiyonunun kriterleri; FA değeri 0.2 den fazla, açısı da 30'un altındaki yolakların takip edilmesi gibi. Bu yöntemle birçok fiber görüntülenebilir. Klinikte en sık kullanılan yöntemdir.[32,33]

Bu büyük, paralel fiber organizasyonu olan homojen beyaz cevher alanları için geçerli bir varsayımdır. Kompleks fiber çaprazlaşması ve dağılımı olan bölgelerde kısıtlıdır. Bu kısıtlamaların üstesinden gelmek için farklı beyaz cevher traktrografi algoritmaları kompleks beyaz cevherdeki traktus yolaklarının oluşturulmasında uygulanmıştır.[34] Q ball-görüntüleme rekonstrüksiyonu ve difüzyon spektrum görüntüleme gibi bazı daha kompleks difüzyon modelleri ve ileri difüzyon elde etme metodları voksel içerisindeki daha kompleks yapının kesişen, çaprazlaşan multipl liflerin oluşturulmasında kullanılabilir.[35,36,37] Traktografi algoritmalarının doğruluk ve duyarlılığı artefaktlar, görüntüdeki gürültü ve çaprazlaşan liflerle sınırlanır.

DT-traktografinin kısıtlılıkları

Beyaz cevher traktografi sonuçları sıklıkla görsel olarak çarpıcıdır. Beyaz cevher traktografisinin görüntüsel estetiği yanıltıcı olabilir. Beyaz cevher traktus sonuçlarını etkileyebilen birçok hata kaynağı vardır. Görüntü datasındaki çok küçük bir karışıklık (gürültü, distorsiyon gibi) beyin gibi kompleks tensör alanında belirgin hatalara yol açabilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) mikroskopik moleküler harekete hassastır. Bu özelliği nedeniyle hasta hareketi ve beyin omurilik sıvısı, kardiak pulsatilite gibi fizyolojik harekete bağlı[26] elde edilen bilgide bozulmalar artefaktların oluşması DAG'de sinyalin yapay olarak dağılması ve görüntüde bozulmaya neden olur. Çeşitli yöntemler kullanılarak harekete bağlı artefaktların oluşturduğu etkiler elimine edilmeye çalışılmaktadır.[38,39]

Difüzyon sekansında gradient koilleri tarafından üretilen büyük hızlı açılıp kapanan manyetik alan gradientleri MRG sisteminin elektrik iletken yapılarında girdap-akımlarına (eddy-current) neden olur. Görüntü kalitesini bozar. DTG'de kullanılan sekanslar bu artefaktlara yatkındır. Yeni difüzyon ağırlıklı sekanslar ve postprocessing işlemleri ile bu artefaktlar elimine edilmeye çalışılmaktadır.[40,41]

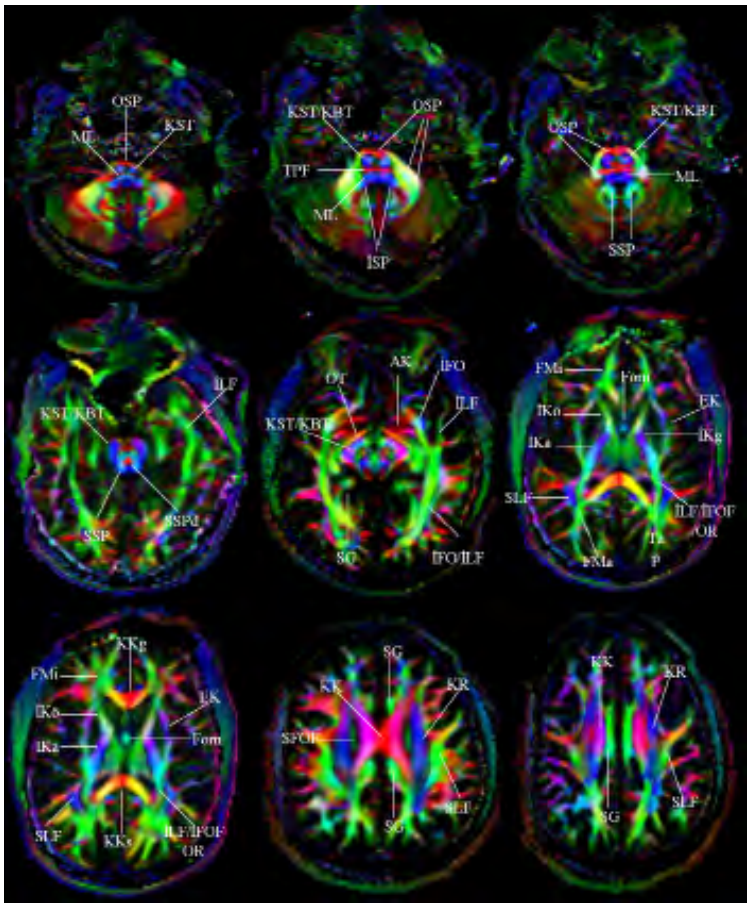
Özellikle DTG'de kullanılan sekanslarda (EPI sekansı gibi) doku-hava arayüzlerinde (interfazlarında) oluşan DTG bozan lokal manyetik alan kaymaları üretir ('susceptibility' artefakt). Bunun sonucunda bu lokalizasyonlardan sinyal alınamaz (paranazal sinüs, mastoid sellüller komşuluğu gibi).[42]

DTG ile elde edilen beyaz cevher traktografisinin en önemli limitasyonu çaprazlaşan beyaz cevher traktuslarının olduğu bölgede tek tensör modelin hataya yatkınlığıdır. Lokal hata ve belirsizlik doğru traktografi trasesinin belirlenmesini engeller. Kortiko-spinal traktusta lateralde çaprazlaşan lifler bu nedenle görüntülemez.[43]

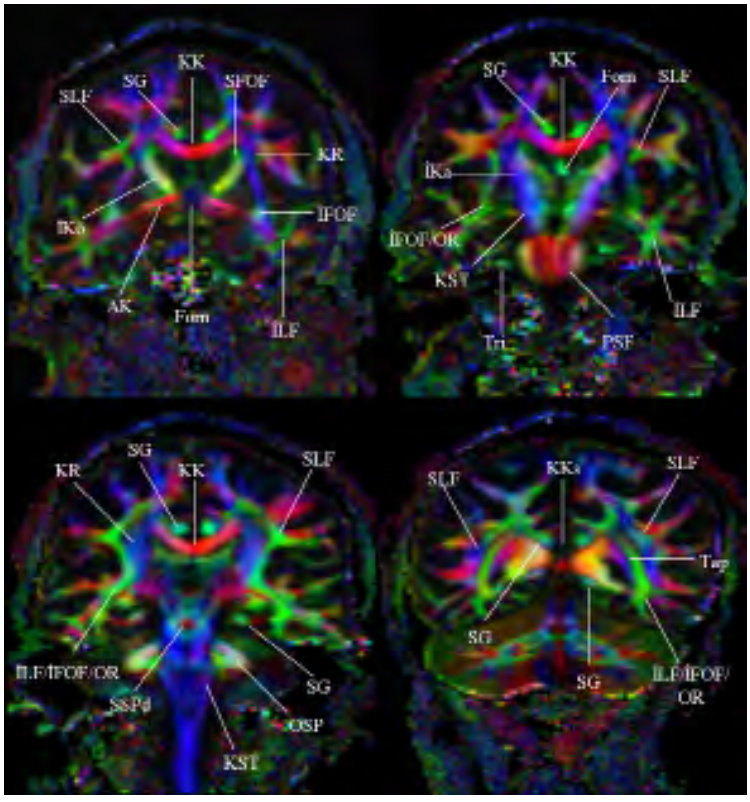
Dtg anatomi

Meynert[1] beyaz cevher yolaklarını sistemli olarak sınıflayan ilk kişidir. Meynert'ten önce diğer anatomistler de, yolakların başlangıç, izlediği yol ve sonlanımlarının farklı olduğunu tanımlamışlardır. Bir psikiyatrist olan Meynert, beyaz cevher yolaklarını projeksiyon, kommisural ve asosiasyon olmak üzere üçe ayırmıştır. Nöronlar arasındaki bağlantıların yapısı büyük nöronal ağların fonksiyonunu belirler.[2] DTG'nin gelişimi ile insan beynindeki konnektiviye ilgi artmıştır.[32]

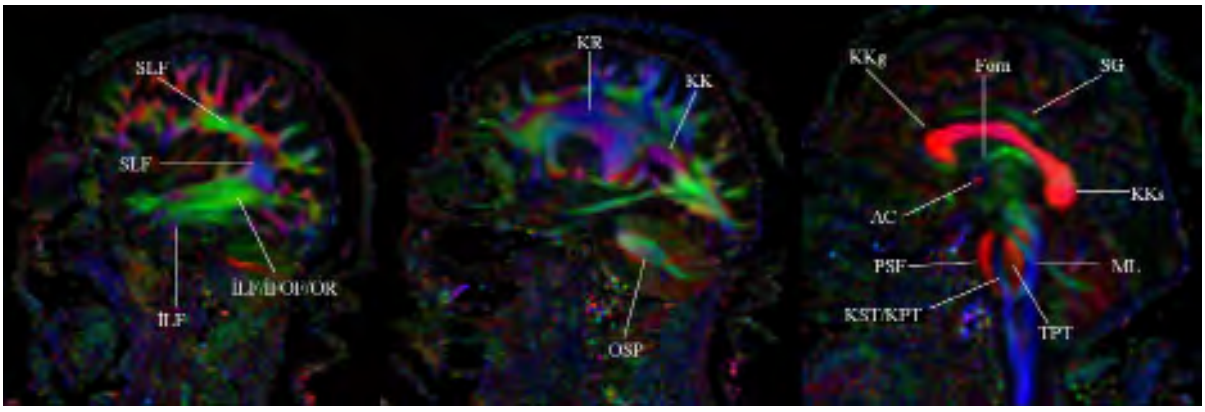
Beyaz cevher yolakları bağlantılarına göre asosiasyon, projeksiyon ve kommisural olmak üzere üçe ayrılır. Asosiasyon lifleri intrahemisferik farklı serebral kortikal alanlar arasında bağlantıyı sağlar. Projeksiyon lifleri ise serebral hemisfer korteksini talamus, beyin sapı, serebellum ve spinal korda bağlar. Kommisural lifler her iki hemisferdeki benzer kortikal alanları bağlar, interhemisferik uzanırlar **(Şekil 8, 9, 10)**.[32,33,44-50]



Şekil 8: Renk kodlu fraksiyonel anizotropi (FA), difüzyon tensör görüntüleme ile (DTG) aksiyel düzlemde normal beyaz cevher anatomisi. AK: Anterior komissür, EK: Eksternal kapsül, FMa: Forceps major, FMi: Forceps minor, Forn: forniks, İFOF: inferior fronto-oksipital fasikülüs, İK: İnternal kapsula, İKa: İnternal kapsüla arka bacağı, İKg: İnternal kapsüla genusu, İKö: İnternal kapsüla ön bacağı, İLF: İnferior longitudinal fasikülüs, İSP: İnferior serebellar pedinkül, KR: Korona radiata, KK: Korpus kallozum, KKg: Korpus kallozum genusu, KKs: Korpus kallozum spleniumu, KST: Kortikospinal traktus, KBT: Kortikobulber traktus, ML: Medial lemnisküs, MLF: Medial longitudinal fasikülüs, OSP: Orta serebellar pedinkül, OR: Optik radyasyo (Genikülokalkarin trakt), OT: Optik trakt, PSF: Pontoserebellar fiberler, SSP: Superior serebellar pedinkül, SSPd: Superior serebellar pedinkül dekussasyonu, SFOF: Superior frontooksipital fasikülüs (subkallozal), SG: Singulum. SLF: Superior longitudinal (arkuat) fasikülüs, UF: Unsinat fasikülüs, STT: Santral tegmental trakt, Tap: Tapetum, TPF: Transvers pontin fiberler, Tri: Trigeminal sinir, UF: Unsinat fasikülüs.



Şekil 9: Renk kodlu fraksiyonel anizotropi (FA), difüzyon tensör görüntüleme ile (DTG) koronal düzlemde normal beyaz cevher anatomisi. AK: Anterior komissür, EK: Eksternal kapsül, Forn: forniks, İFOF: inferior fronto-oksipital fasikülüs, İK: İnternal kapsula, İKa: İnternal kapsüla arka bacağı, İKö: İnternal kapsüla ön bacağı,İLF: İnferior longitudinal fasikülüs, KR: Korona radiata, KK: Korpus kallozum, KKs: Korpus kallozum spleniumu, KST: Kortikospinal traktus, OSP: Orta serebellar pedinkül, OR: Optik radyasyo (Genikülokalkarin trakt), PSF: Pontoserebellar fiberler, SFOF: Superior frontooksipital fasikülüs (subkallozal), SG: Singulum. SLF: Superior longitudinal (arkuat) fasikülüs, Tap: Tapetum, Tri: Trigeminal sinir.



Şekil 10: Renk kodlu fraksiyonel anizotropi (FA), difüzyon tensör görüntüleme ile (DTG) aksiyel (A-İ), koronal (J-M), sagital (N-P) düzlemlerde normal beyaz cevher anatomisi. AK: Anterior komissür, Forn: forniks, İFOF: inferior fronto-oksipital fasikülüs, İLF: İnferior longitudinal fasikülüs, KR: Korona radiata, KK: Korpus kallozum, KKg: Korpus kallozum genusu, KKs: Korpus kallozum spleniumu, KST: Kortikospinal traktus, KBT: Kortikobulber traktus, ML: Medial lemnisküs, OSP: Orta serebellar pedinkül, PSF: Pontoserebellar fiberler, SG: Singulum. SLF: Superior longitudinal (arkuat) fasikülüs.

Asosiasyon lifleri (Şekil 8, 9, 10)

Singulum (SG): SG, korpus kallozum rostrumu inferioru düzeyinden frontal lobdan başlar, singulat girus içinde korpus kallozumu çevreleyerek parahipokampal girusa, unkusa ulaşır. Frontal, parietal, temporal lobları bağlar. Limbik sistemin parçasıdır.[49] Dikkat, motor ve bilişsel fonksiyonların kontrolü-planlanması, bellek, duygular ile ilintilidir.

Superior longitudinal (arkuat) fasikülüs (SLF): SLF en büyük asosiasyon lifidir. Korona radiata lateralinde uzanır. İnsula ve putamenin superior sınırından büyük bir ark yaparak seyreder. Frontal lob korteksini parietal, temporal ve oksipital lob kortekslerine bağlar. Pars operkülaris-pars triangularis lokalizasyonunda Broca alanı ile Wernicke alanı arasında frontoparietotemporal trasede uzanır. Sözcüklerdeki ses bilgisini ayırt eder. Disfonksiyonunda iletim afazisi yanısıra düşünsel apraksia gibi başka bozukluklarda görülür.

İnferior longitudinal fasikülüs (İLF): Temporal ve oksipital lobları bağlar. Görme alanlarını amigdala ve hipokampusa bağlar. Oksipital bölge ile limbik sistemi bağlar. Lateral ventrikül lateralinde seyreder. SLF'ün inferiorunda İLF temporal lobu katedip İFOF ve optik radyasyoya katılır. Temporooksipital alanda İLF, İFOF, OR ayırt edilemez. Lateralinde SLF, medialinde korpus kallozumun tabetumu var. Yüz, obje, yer tanımayı sağlar. Görsel algı, okuma, görsel bellek ve dille ilintili fonksiyonları vardır. Disfonksiyonunda görsel bellek defekti, algı kaybı ve görsel duygusal küntlük görülür.

Superior fronto-oksipital (subkallozal) fasikülüs (SFOF): Korpus kallozumun altında yer alır. Oksipital ve frontal lobları birbirine bağlar. Kaudat nukleus dorsal sınırı boyunca posteriora doğru uzanır. SFOF ile SLF paralel seyrederler. Korona radiata ve kapsula interna ile ayrılırlar.

Orbitofrontal ve medial frontal bölgeyi parietal ve inferomedial oksipital alana bağlar. Disfonksiyonunda konuşmaya başlamada bozulma, isimlendirememe gelişir.

İnferior fronto-oksipital fasikülüs (İFOF): SFOF'den daha inferiorda yerleşimli olup oksipital ve frontal lobları bağlarlar. İnsulanın altında klaustrumun inferolateral kenarında seyreder. Prefrontal kortikal alandan posteriora frontal temporal loblar birleşim kesimine uzanır. Eksternal kapsül anterior inferiorunda daralma gösterir. Daha sonra posteriora devam ederek orta ve inferior temporal girustan ve oksipital lobda sonlanır. İFOF temporal lobda ekstreme ve eksternal kapsulada UF ve anterior kommisura paralel seyreder.[46] Posteriorda IFOF, ILF, OR ve SLF'ün inen komponenti ile birleşerek oksipital lob ile beynin diğer kesimlerini bağlayan beyaz cevher lif demeti, 'sagital stratum'u oluşturur.[45,46] Okuma, görsel algı, görsel tanıma, dikkat ve semantik dil ile ilintili fonksiyonları vardır.

Unsinat fasikülüs (UF): UF inferior frontal ve orbital girusları temporal lob anterioruna bağlamak için silvian fissür etrafından dolaşır. UF amigdaladan temporal horn anteriorundan başlar. Eksternal kapsula, UF superiorundadır.[46] Anterior kesimi İFOF'un inferiorunda yer alır. Limbik sistemin parçası olduğu düşünülüyor. Amigdala, hipokampustan orbitofrontal kortekse uzanır. Duygu işleme, bellek dil fonksiyonları var.

Projeksiyon lifleri (Şekil 8,9,10)

Korona radiata: Korona radiata internal kapsuladan superiora serebral hemisferlere uzanan beyaz cevherdir. Renk-kodlu DTG renk haritalarında en kolay tespit edilen yapılardan biridir. Hemen hemen tüm kortikal bölgelere gelen ve giden lifler kapsula internadan, superior laterale uzanarak korona radiata'yı oluşturur. Kortiko-subkortikal (efferent) veya subkortikal-kortikal (afferent) liflerden oluşmakta olup kortikal alanlar ile bazal ganglia, beyin sapı, serebellum ve spinal kordu bağlar. Algı, motor ve yüksek bilişsel fonksiyonları vardır.

İnternal kapsula: İnternal kapsula ön bacağı kaudat nükleus baş kesimi ve lentiform nükleusun anterioru arasında, arka bacağı talamus ve lentiform nükleus posterioru arasındadır. Talamokortikal duyusal lifler ve kortikospinal, kortikobulber ve kortikopontin motor liflerini içerir.

Kortikospinal, kortikobulber traktlar motor korteksi beyin sapı ve spinal korda bağlayan majör efferent projeksiyon lifleridir. Kortikospinal traktus presantral girus, premotor alan ve postsantral girustan internal kapsüla posterior bacağı, serebral pedinkül ve piramidal dekusasyondan lateral spinal kord kolonuna uzanır. Vücudun motor kontrolünden sorumludur. Kortikobulber lifler presantral girustan korona radiataya kapsula interna genusuna oradan serebral pedinküle uzanır. Kortikospinal liflerin medial ve dorsalinde yer alır. Baş boyun motor liflerini içerir. Kranial motor nükleuslarda sonlanır. Kortikopontin trakt geniş bir kortikal alandan (frontal, parietal, temporal, oksipital) başlar. Pontin nükleuslar ve pontoserebellar liflerle kontrlateral serebelluma ulaşır. Planlı motor fonksiyonların kordinasyonu ve görsel uyaranlara baş-göz kordine hareketini sağlar.

Optik radyasyo (Genikülokalkarin trakt) (OR): OR lateral genikülat nükleus ile occipital korteksi, primer görme alanını bağlar. Oksipital lobda sagital stratumu oluşturmak için İFOF, SLF inferioru, İLF ile birleşir. Zedelenmesi kontrlateral görme alanı defektine neden olur.

Akustik radyasyo (AR): Medial genikülat nukleustan primer işitme korteksine uzanır. PLIC'in retrolentiküler kesiminde yol alır. Zedelenmesi işitme bozukluğuna neden olur.

Forniks (Forn): Limbik sisteme dahildir. Medial temporal lob, hipokampus ile mamiller cismi, hipotalamusu bağlar. Bellek ve öğrenme ile ilintili fonksiyonu vardır.

Kommisural lifler (Şekil 8, 9, 10)

Korpus kallozum (KK): En büyük beyaz cevher lif demeti olan korpus kallozum, sağ ve sol serebral hemisferleri birbirine bağlar. KK genusu, prefrontal-orbitofrontal alanları, korpusu presantral frontal-parietal lobları, splenium oksipital ve tapetum temporal lobları bağlar.

Genu ve rostrum öne doğru yay şeklinde uzanır forseps minörü oluşturur. Frontal lobları homotropik olarak bağlar. Frontal asosiasyonu sağlar. Splenium forseps majörü oluşturur. Her iki oksipital korteksi homotropik olarak birbirine bağlar. Görsel asosiasyonu sağlar. Serebral hemisferler arasında bilgi akımını sağlar. Motor, algı, dikkat ve bilişsel fonksiyonlar ile ilintilidir.

Anterior komissür (AK): Anterior komissür lamina terminalisten, septum pellusidum inferioru, 3. ventrikül anteriorundan geçer. Anterior, ventral temporal lobları amigdala dahil olmak üzere bağlar.

Beyin sapı traktusları (Şekil 8, 9, 10)

Serebellar pedinküller: Motor öğrenme, duygu ve davranışlar ile ilintilidir. Superior serebellar pedinkül (SSP) serebellum ile talamus bağlantısını kurar. Serebellar bilgiyi talamusa taşır. Orta serebellar pedinkül (OSP), pontin nükleus ile serebellumu bağlar. Korteks ile serebellum arasında bilgi taşır. Serebellar beyaz cevher ile devam eder. Kontrlateral serebral hemisferden uyarılar getiren korti-

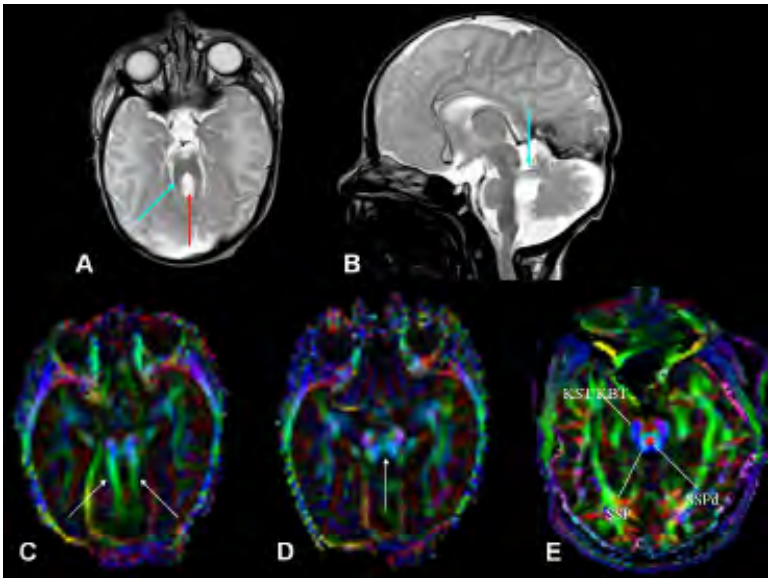
kopontoserebellar traktı içerir. İnferior serebellar pedinkül (ISP), spinal kord ve medulla oblongata ile serebellum arasında bilgi taşıyan spinoserebellar traktı içerir. Medial lemnisküs posteriorunda yer alır.

Medial lemnisküs (ML), talamusa giden majör duyusal trakttır. Duyu ile ilgili bilgiyi spinal kord posterior kolonundan getirir. Medial longitudinal fasikülüs (MLF), beyin sapının medial dorsal kesiminde yer alır. Beyin sapı nükleuslarını bağlar. Baş boyun hareketlerinin görme ile korelasyonunu sağlar. Santral tegmental trakt (STT), pons ve mezensefalonda yer alır. Desendan fiberler "red nükleus" ile inferior oliver nükleus arasında yer alır. Kontrlateral serebellar hemisferi bağlar.

Uygulama alanları: Klinik kullanımı

DTG, günümüzde daha çok preklinik araştırmalarda yer bulmaktadır. Çalışmalarda, serebral parankimin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Santral sinir sistemi dışında DT'den elde edilen veriler ile periferal sinir sistemi, iskelet kası, miyokard, böbrek, uterus, prostat gibi yapılarla da ilintili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.[51-56]

Difüzyonun yön ve boyutunu temel alarak in vivo, non-invaziv olarak dokunun yapısını tanımlayabilen DTG, doku karakterizasyonu, lezyonun saptanması ve lokalizasyonu, traktusların haritalanması ve lezyonla ilişkisinin belirlenmesinde kullanılabilir. DTG'den elde edilen verileri kullanılarak beyin tümörlerinin ve spinal kord lezyonlarının değerlendirilmesi, beynin gelişim sürecinin incelenmesi, konjenital malformasyonlar **(Şekil 11)**, epilepsi, demans, multipl skleroz gibi beyaz cevher hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar, inme ve travmaya bağlı parankimal lezyonların değerlendirilmesi ile ilintili pek çok çalışma yapılmıştır.[58-63] Verilerin klinik pratik uygulamada kullanımı için daha çok veriye gereksinim vardır. DTG'nin en sık klinik kullanımı beyinde yer kaplayan lezyonların preoperatif değerlendirilmesidir.



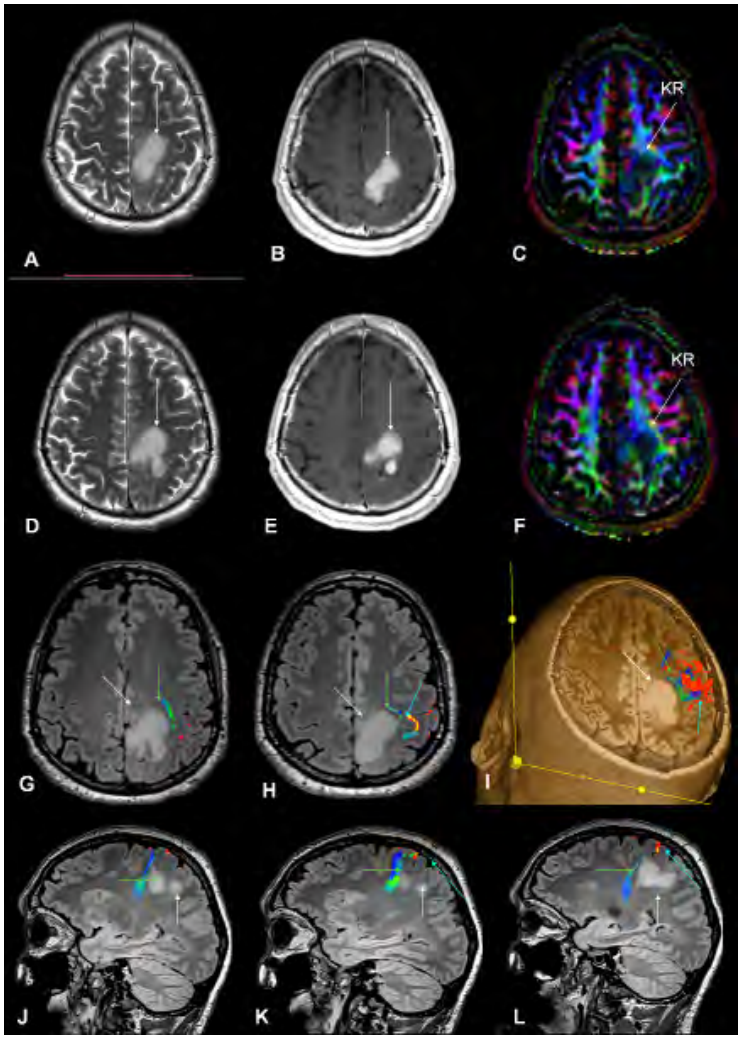
Şekil 11: Joubert sendromu. Aksiyel A) ve sagital B) düzlemde T2-ağırlıklı görüntülerde horizontal seyirli superior serebellar pedinküller (SSP, turkuaz ok), 4. ventrikülde elongasyon (kırmızı ok), molar diş konfigürasyonu ve vermian aplazi izlenmekte. Renk-kodlu fraksiyonel anizotropi (FA) C,D) aksiyel düzlemdeki görüntülerinde yeşil renkle kodlanmış SSP (C, oklar) izlenmekte, normal olguda aksiyel düzlemde renk-kodlu FA E) görüntülerde vertikal seyirli SSP mavi renk kodlu izlenmekte. Konvansiyonel görüntülere ek olarak renk-kodlu FA görüntülerde hastada SSP dekussasyonuna (SSPd) ait serebral pedinküller düzeyinde izlenen kırmızı renk kodu (D,ok) izlenmemektedir.

Beyin tümörü

Beyin tümörlerinde cerrahinin amacı, tümör rezeksiyonunun maksimum, fonksiyonel serebral parankimin zarar görmesinden kaynaklanabilecek postoperatif nörolojik defisitin minimum olmasıdır. Bunun için preoperatif ve intraoperatif tümörün serebral korteks ve beyaz cevher yolakları, fonksi-

yonel alanlarla olan ilişkisinin haritalanması gereklidir. Kortikal haritalama fonksiyonel MRG veya intraoperatif elektrokortikal stimulasyon ile yapılabilir. Bu yöntemler tümörün beyaz cevher yolakları ile ilişkisini göstermekte yetersizdir. DTG bunun için uygun yöntemdir.

DTG'nin pratikte en sık klinik uygulaması lezyon lokalizasyonu ve traktusların haritalanmasıdır. DTG verileri ile birlikte cerrahi yöntemin belirlenmesi cerraha, hastaya özel cerrahi planın oluşturulmasını sağlar ve intraoperatif değerlendirmede yol gösterir. DTG, bir tümörün beyaz cevher yollaklarının yapısını nasıl etkilediğini, infiltre mi veya sadece deplase mi ettiğini belirleyebilir. Lezyonun beyaz cevher yolağına infiltrasyonu varsa, rezeksiyon fonksiyon kaybına neden olabilir. Yalnızca deplase olmuş traktusların fonksiyonu korunabilir. Preoperatif olarak beyaz cevher yolaklarının gösterilmesi klinik sonuçları olumlu olarak etkiler.[64-66] Wu ve arkadaşlarının[65] yaptığı çalışmada, glial tümör nedeniyle DTG ile kombine edilen nöronavigasyon kullanılarak opere edilen 118 hastada, yalnızca anatomik görüntüleme ve nöronavigasyon kullanılan 120 hasta ile karşılaştırıldığında postoperatif defisitin daha az ve ortalama sağkalım oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir.



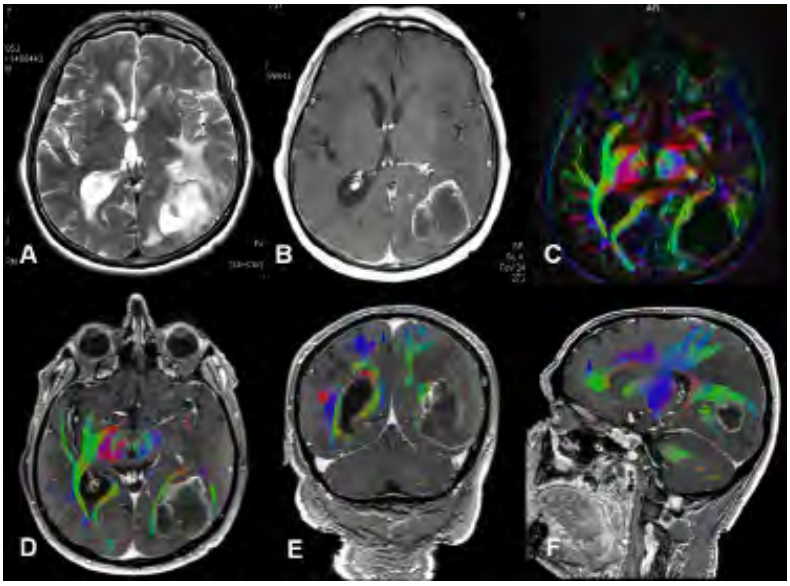
Beyin cerrahisinde, sıklıkla klinik olarak eloquent olan sensorimotor, premotor, görme ve dil fonksiyonel ağları ile lezyonun ilişkisi araştırılır **(Şekil 12)**. Lezyon ile beyaz cevher traktusları arasındaki güvenli mesafe değerlendirilir. Cerrahi yönteme göre değiştiği için kabul edilen kantitatif güvenli bir mesafe yoktur. Lezyon ile traktus arasındaki mesafe bir cm'den fazla ise sıklıkla zedelenme oluşması beklenmemektedir. İntraoperatif görüntüleme veya kortikal subkortikal stimulasyon gibi diğer yöntemlerle birlikte kullanıldığında güvenlik sınırı daha da azalabileceği, 5-10 mm olabileceği çalışmalarda bildirilmiştir.[67-70] Bununla birlikte preoperatif beyin haritalamasında DTG tekniğini, veri görüntüleme yöntemlerini patolojik süreçlerin etkisini anlamak gereklidir. DTG'nin değerlendirilmesini denetleyecek altın standart olmaması nedeniyle olası teknik kısıtlılıkların ve artefaktların etkisi hesaba katılmalıdır. Tekniğin kullanıcıya bağımlı olması ve lezyonların patofizyolojisinden kaynaklanan vazojenik ödem gibi beyaz cevherin difüzyon özelliklerinin değişebilmesi karışıklıklara neden olabilir.

Şekil 12: Solda frontoparietal bölgede santral sulkus medialinde yerleşimli T2-ağırlıklı görüntülerde (A,D) hiperintens, kontrastlı T1-ağırlıklı (B,E) görüntülerde kontrast tutulumu gösteren glial kitle lezyonu. Renk-kodlu fraksiyonel anizotropi (FA) aksiyel (C,F), düzlemdeki görüntülerinde korona radiata (KR) posteriorunda FA değerlerinde kontrlateral alana göre azalma infiltrasyonu desteklemektedir. Difüzyon tensör görüntüleme ile eş zamanlı yapılan bold- fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemede sağ el paradigması ile elde edilen motor korteks aktivasyonu ile kortikospinal traktusu gösteren traktografi ve 3D-FLAİR füzyon görüntülerinde (G-L) kitle lezyonu lateralinde deplasman gösteren KST'un korunmuş lifleri ve motor korteks aktivasyon alanının kitle ile ilişkisi izlenmekte. Kitle (beyaz ok), KST (yeşil ok), Motor kortekse ait aktivasyon alanı (turkuaz ok).

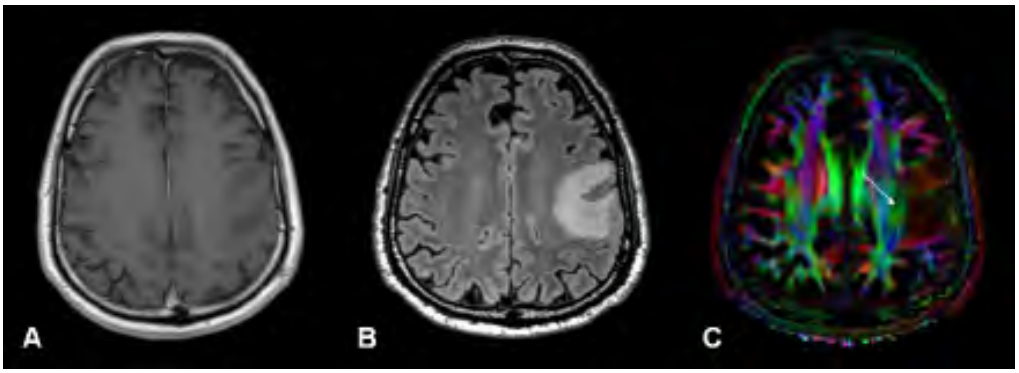
Ödem, tümör infiltrasyonu veya fiberlerdeki destrüksiyon nedeniyle peritümöral alanda FA, azalabilir. Anizotropinin azalması komşu traktusların değerlendirmesini güçleştireblilir. DTG yanıltıcı olabilir.[71] Ayrıca kanama, hava ve kemik kesişim alanlarında (örn. mastoid sellüler, paranazal sinüsler komşuluğu) oluşabilecek artefaktlar ve çaprazlaşan beyaz cevher lifleri değerlendirmede yanılgılar oluşturabilir. Renkli-FA haritalarının veya 3D-traktografi görüntülerinin anatomik ve fonksiyonel MRG ile birlikte kullanılması bu durumların değerlendirilmesinde yardımcı olacaktır. İntraoperatif serebral parankimde dura açıldıktan ve tümör rezeksiyonu yapıldıktan sonra beyaz cevherde oluşacak şiftin göz önünde bulundurulması önemlidir.[72] Bu açıdan intraoperatif MRG veya DT-traktografi ile intraoperatif ultrasonografi birlikte kullanılarak çözümler oluşturulabilir.[73]

Beyin tümörü ve çevresindeki ödemden kaynaklanan beyaz cevher değişiklikleri DTG'ne birkaç şekilde yansıyabilir.[10,45,71,74] Bunlar deplasman, ödematöz değişiklikler, infiltrasyon, destrüksiyon olarak sınıflanabilir. Preoperatif olarak traktların tümör ile olan etkileşimin bilinmesi cerrahi yaklaşım açısından önem taşımaktadır. Deplase olan traktusun korunma olasılığı yüksek iken traktusun infiltre veya destrükte olmuş olması yaklaşımı değiştirebilir.

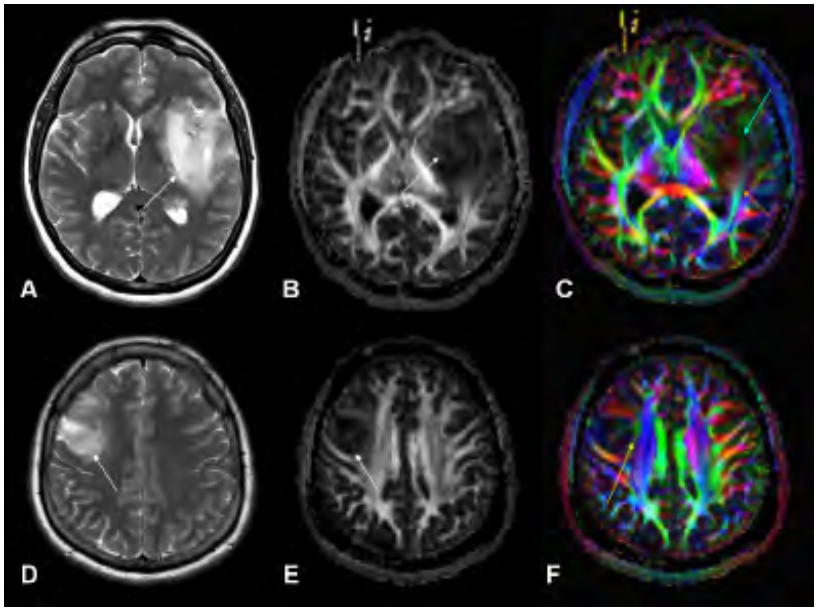
Beyaz cevher traktuslarının FA değerleri ve yönelimlerine göre değerlendirme yapılır. Beyaz cevher traktusunda yer değiştirme mevcut olup FA değeri normal veya çok az azalmış ise traktusta deplasman mevcut demektir **(Şekil 13)**. Bu değerlendirme kontrlateral traktus ile karşılaştırılarak yapılabilir. Cerrahi açısından önemli olup rezeksiyon sırasında korunur. Traktusun yönü ve lokalizasyonu normal olup FA değerinde azalma saptanabilir. Bu etkileşim sıklıkla vazojenik ödemde görülür **(Şekil 14)**. Traktuslarda yönü ve lokalizasyonu değişmiş olup FA değerinde azalma saptanır. Ancak çevre dokulardan ayırt edilebilmekte ise infiltrasyon söz konusudur **(Şekil 15)**. Beyaz cevher traktusunun FA değeri '0'a yakın, izotropik difüzyona benzer sinyal olup traktus çevre dokulardan ayırt edilememekte ise traktusta destrüksiyonun olduğu düşünülebilir **(Şekil 16)**.



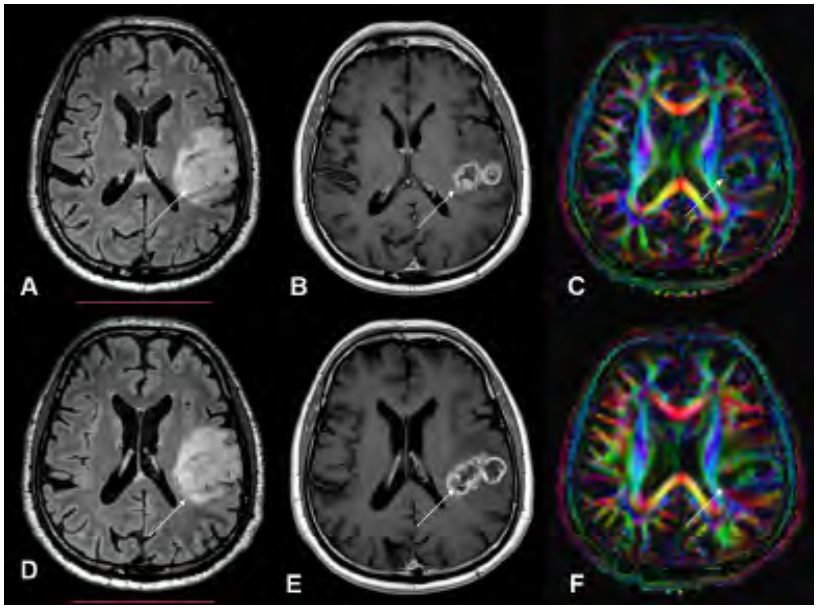
Şekil 13: Solda temporooksipital bölgede yerleşimli T2-ağırlıklı görüntülerde A) hiperintens, periferal ödem alanı içeren kontrastlı T1-ağırlıklı B) görüntülerde periferal kontrast tutulumu gösteren metastatik kitle lezyonu. Beyaz cevher traktuslarınında izlendiği renk-kodlu fraksiyonel anizotropi (FA) haritada C), aksiyel D), koronal E) ve sagital F) düzlemde kontrastlı 3D-T1 ağırlıklı görüntüler ile traktografi füzyon görüntülerinde forseps majörde C) mediale doğru deplasman, inferior longitudinal fasikülüs (İLF), inferior frontooksipital fasikülüs (İFOF) ve optik radyasyo (OR) liflerinde superiora doğru deplasman ve FA değerlerinde az miktarda azalma izlenmekte.



Şekil 14: Solda frontopariertal alanda yerleşimli glial kitle lezyonu superior medialinde ödem aksiyel T1-ağırlıklı görüntüde hipointens A), aksiyel FLAİR görüntüde hiperintens olarak izlenmekte. Renk-kodlu fraksiyonel anizotropi (FA) görüntüde C) superior longitüdinal fasikülüste (SLF) FA değerinde az miktarda azalma izlenmekte (ok).



Şekil 15: Solda temporofrontal bölgede, sağda frontal lobda eş zamanlı saptanan bilateral oligodendroglioma. T2-ağırlıklı aksiyel görüntülerde A,D) hiperintens olarak izlenmekte, gri-skala fraksiyonel anizotropi (FA) B,E) ve renk-kodlu FA C,F) aksiyel düzlemdeki görüntülerinde solda inferior longitudinal fasikülüs (İLF), eksternal kapsüla (EK), inferior frontooksipital fasikülüs (İFOF), optik radyasyo (OR), sağda kitle düzeyinde u-fiberlerde ve superior longitüdinal fasikülüste (SLF) FA değerlerinde kontrlateral alana göre azalma infiltrasyonu desteklemektedir. Kitle (beyaz ok), İLF (turkuaz ok), İFOF/OR (turuncu ok), SLF (sarı ok).

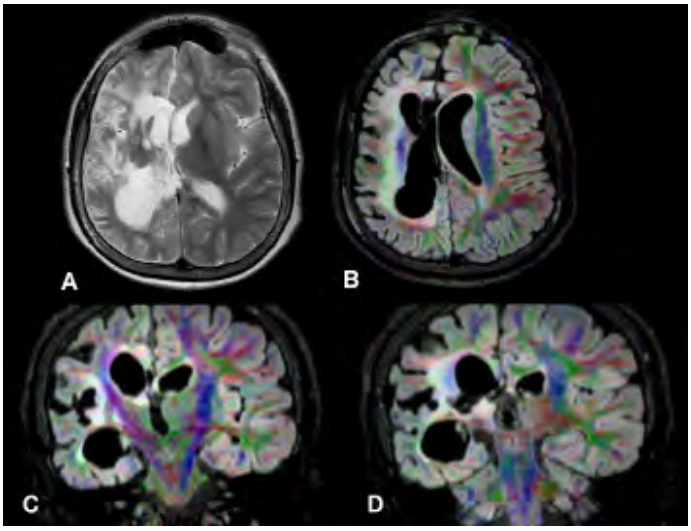


Şekil 16: Solda frontotemporal bölgede yerleşimli glioblastoma multiforme. FLAİR aksiyel görüntülerde A,D) hiperintens, kontrastlı T1-ağırlıklı B,E) görüntülerde kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu (beyaz ok). Renk-kodlu FA C,F) aksiyel düzlemdeki görüntülerde solda, eksternal kapsüla (EK) posteriorunda, inferior frontooksipital fasikülüs (İFOF) superiorunda ve kitle düzeyinde u-fiberlerde FA değerlerinde azalma mevcut olup destrüksiyonu desteklemektedir.

DTG ile tümörlerin ayırıcı tanısı, evrelemesi, çevre dokulara infiltrasyonunun ve tedavi sonrası etkilerinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.[75-78] DTG'den elde edilen kantitatif değerler (FA,MD, aksiyel ve radial difüzivite) kullanılmıştır. Peritümoral serebral parankimal değişiklikler glial tümörler ve metastazlarda karşılaştırılmıştır.[79] Peritümoral MD metastatik lezyonlarda gliomalara göre daha yüksek bulunmuştur. Peritümöral dokuda izlenen FA değişiklikleri her iki grupta istatistiki olarak farklılık göstermemiştir. Bette ve arkadaşlarının[59] yaptığı çalışmada glioblastomalarda kontrast tutan komponentin FA değeri metastazlar ile karşılaştırıldığında ayırıcı tanı açısından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Düşük gradeli tümörlerin FA değerinin yüksek gradelilere göre daha düşük olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.[80,81] Klinik rutin uygulamada bu bulguları kullanmak için daha fazla veriye gereksinim vardır.

Epilepsi

Epilepsi klinik bir tanıdır. Yaklaşık %20-30 epilepsi hastasında nöbetler medikal tedaviye dirençlidir. Travma, inme, tümörler ve konjenital malformasyonlar gibi epilepsi etyolojisinde rol oynayacak birçok patoloji vardır. Kronik medikal tedaviye dirençli olgularda odakların saptanması ve cerrahi olarak çıkarılması tedavide önemli yer tutmaktadır. Mezial temporal skleroz, tümör, vasküler malformasyonlar gibi epileptojenik odakların cerrrahi olarak eksizyonu yaşam kalitesini arttıracaktır. Epileptojenik odaklar her zaman konvansiyonel MRG ile saptanamayabilir. Epilepsili hastaların değerlendirilmesinde ve tedavisinde DTG'nin çeşitli şekilde kullanım alanları vardır **(Şekil 17)**. Temporal lobektomi ve diğer epileptojenik odakların cerrahi tedavi öncesinde DTG ile intraoperatif yönelim açısından önemli bilgiler elde edilebilir.



Şekil 17: Kallozotomi operasyon öyküsü bulunan hastada transvers düzlemde T2 ağırlıklı görüntüde A) korpus kallozum (KK) izlenmemekte. Transvers B) ve koronal C,D) düzlemde FLAİR-renk kodlu fraksiyonel anizotropi (FA) füzyon görüntülerinde kırmızı renk-kodlu KK liflerine ait görünüm izlenmemekte.

Mezial temporal skleroz (MTS) tedaviye dirençli kompleks parsiyel epilepsilerin sık nedenlerinden biridir. Mezial temporal skleroz, MRG'de hipokampal girusta hacim kaybı ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintesite ile karakterizedir. Ancak bulguların belirgin olmadığı olgularda tanı konvansiyonel incelemelerle konamayabilir. DTG epileptojenik odağın saptanmasında yararlı bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir. Konvansiyonel MRG yöntemleri ile ayırt edilemeyen serebral parankimal değişiklikler DTG'den elde edeceğimiz sayısal değerler ile belirlenebilir. Periiktal ve postiktal akut dönemde difüzyonda kısıtlanma gelişir ve 14. günde normalizasyon olur. Interiktal, kronik dönemde yapılan çalışmalarda gliozis ve hücre kaybına bağlı olarak epileptojenik alanlarda MD artar, FA azalır. Konvansiyonel görüntülemede normal görülen epilepsi odaklarında FA'nın azaldığı saptanmıştır. MTS'de hipokampus ve temporal lob beyaz cevherde FA'da azalma, MD'de artış görülür.[82,83] Kortikal displazi komşuluğundaki beyaz cevherde MD'de artış, FA'de azalma saptanır.[84]

Epilepside DTG'nin sıklıkla kullanılma amacı beyaz cevher yolaklarını, onların epileptojenik odak ve eloquent korteks ile ilişkilerini görüntüleyip temel fonksiyonsiyonlarını koruyarak cerrahiyi en uygun şekilde gerçekleştirmektir. Traktografi bellek, dil ve görme, fonksiyonlarında postoperatif olası defisitlerini en aza indirmek için preoperatif planlamada kullanılır. Lokalize epilepsi nöbetleri ile seyreden temporal lob epilepsisinde hastalar sıklıkla temporal lobektomi ile tedavi edilir. Görme yolakları da temporal cerrahide önemlidir. Uygulanan cerrahi sırasında Meyer loop'un zarar görmesi görme alanı defisitine neden olacaktır.[85] DT-FT ile optik traktların, Meyer loop'un görüntülenmesi cerrahi sonuçlarını iyileştirecektir.

Fonksiyonel nöroşirurji

Derin beyin stimulasyon (DBS) cerrahisi, Parkinson hastalığı, esansiyel tremor ve distoni gibi hareket bozuklukları, kronik ağrı ve tedaviye dirençli depresyon tedavisinde kullanılmaktadır.

Subtalamik nükleus ve pedinkülopontin nükleusa uygulanan DBS, Parkinson hastalığındaki tremor ve bradikinezi gibi bulguları azaltabilmektedir. DBS cerrahisinde elektrodların hedef alana doğru şekilde yerleştirilmeleri başarı açısından kritiktir. DTG, DBS cerrahisinde hedef alanın saptanması ve intraoperatif olarak yerleştirilmesinde, fonksiyonel anatominin belirlenmesinde kullanılabilir.

Subtalamik nükleus ve globus pallidus interna hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde hedef alan olarak dikkat çekmektedir. Renk-kodlu FA haritaları kullanılarak subtalamik nükleus ve globus pallidus internanın lokalizasyonunun intraoperatif daha doğru belirlenmesi kolaylaştırılabilir.[86]

Esansiyel tremor en sık hareket bozukluklarından biridir. Postural ve hareket halinde ellerin, başın titremesi en belirgin bulgusudur. Nöropatolojik çalışmalar serebellum ve serebellotalamokortikal yolakların patofizyolojide rol oynadığını göstermiştir.[87] DTG ile esansiyel tremorda oluşan parankimal değişiklikler ve parkinson hastalığı ve esansiyel tremor ayırıcı tanısı ile ilintili çalışmalar yapılmıştır. Klein ve arkadaşları [88], esansiyel tremorda bilateral İSP'de MD'de artış ve sağ İSP'de FA'da azalma saptamışlardır. Başka bir çalışmada ailesel esansiyel tremor ile parkinson hastalığı ayırıcı tanısında DTG verileri araştırıldığında, ailesel esansiyel tremorlu hastalarda dentat nükleus ve superior serebellar pedinkülde MD'de artış FA'da azalma saptanmış olup Parkinson hastalığı ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır.[89]

Periakuaduktal ve periventriküler gri cevher, ventral posterolateral ve medial talamik nükleuslar, internal kapsüla kronik ağrı tedavisinde DBS uygulamalarında hedef olarak kullanılmaktadır.[90,91] Bu alanların stereotaktik olarak doğru olarak hedeflenmesi tedavi etkinliği açısından önemlidir. Çalışmalarda, kronik ağrı tedavisinde kullanılan DBS uygulamalarında DTG ile talamusun nükleus segmentasyonunun kullanılamasının konvansiyonel yöntemlere göre hedeflerin belirlenmesine daha üstün olduğunu bildirilmiştir.[92,93]

Multiple sklerozis

Multipl skleroz (MS) beyaz cevheri tutan enflamatuar, otoimmün demyelinan bir hastalıktır. Histopatolojik olarak ödem, enflamasyon, demyelinasyon ve aksonal zedelenme ile seyreder. MRG MS'un tanısında ve izlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Beyaz cevherin mikroyapısını değerlendirebilen DTG'ile MS hastalığın yaygınlığının tanımlanması ve ayırıcı tanısı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. MS lezyonlarında özellikle T2 hiperintens,T1 hipointens lezyonlarda MD'nin arttığı saptanmıştır. Aksonal zedelenme ve yerinin amorf tarzda glial hücrelerin alması sonucunda FA azalma görülebilmektedir. FA değerinin histopatolojik bulgularla difüzivite endekslerinden daha güçlü ilişkisi olduğu belirtilmektedir.[94] MS deki çeşitli klinik seyirlerde farklı kantitatif değerler saptandığı bildirilmiştir.[95] MS'de konvansiyonel MR görüntülerinde normal olarak izlenen beyaz cevher ve gri cevherde, spinal kord ve optik sinirlerde DTG ile MD artış, FA'da azalma görülebilmektedir.[96,97]

MS'un diğer demyelinan hastalıklardan ayırıcı tanısında da DTG bulgularından yararlanılabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir.[98,99] Akut dissemine ensefalomiyelitis (ADEM) monofazik demiyelinan hastalık olup MS ile ayırıcı tanısı güç olabilir. Inglese ve arkadaşları[99] çalışmalarında normal sinyal

intensitesi izlenen beyaz cevherde DTG ile akut faz sonrasında MS'nin aksine ADEM'de değişiklik saptamamışlardır.

Demans

Günümüzde DTG'nin nörodejeneratif demansiyel süreçlerde rutin hasta değerlendirmesinde tanı ve takibinde rolü bulunmamaktadır. Klinik yaklaşım ve tedavi açısından ufuk açabilecek birçok çalışma yapılmaktadır.

Alzheimer hastalığında (AH) kortikal nöron kaybına beyaz cevher yolaklarındaki aksonal dejenerasyonda eşlik etmektedir. Temel olarak gri cevheri tutmakla beraber aksonlar ve oligodendrositlerde etkilenir. Bu hastalarda hipokampal girus hacim kaybı belirgin olup temporal ve parietal kortikal atrofi saptanabilir. Ayırıcı tanı açısından spesifik MR bulgusu yoktur. AH DTG çalışmalarında, temporal, frontal loblar, posterior SG, KK, SLF ve UF gibi birçok beyaz cevher alanlarında değişiklikler saptanmıştır.[100] Etkilenen alanlarda MD artış, FA'da azalma görülmektedir. Bu değişiklikler ardından, temporal lob, periventriküler beyaz cevherde, KK'da belirgin olmak üzere serebral atrofi de görülür. Klinik bulgular, farklı bilişsel bozukluk paternleri ve serebral parankim tutulum farklılıkları ile ilintili çalışmalar mevcuttur.[101] Frontotemporal demansta DTG'de frontal lobda, anterior SG, KK genusu, SLF ve temporal lobda UF, İLF, İFOF'de değişiklikler saptanmıştır.[102] Frontotemporal demans klinik tiplerinde de görüntülemelerde farklılıklar bulunmuştur.[103]

Nörodejeneratif demansiyel süreçlerde erken dönemde serebral beyaz cevherde difüzivitede değişiklikler saptanmakta olup bu bulgular hastalık ilerledikçe belirginleşmektedir. Bu hastalık grubunda erken dönemde tanı konması uygulanacak etkin tedavilerin önünü açacaktır. DTG bulgularının güvenirliğinin kanıtlanması için geniş hasta gruplarını kapsayan çalışmalara gereksinim vardır.

Psikiyatrik bozukluklar

DTG'nin psikiyatrik bozukluklarda klinikte kullanılmamaktadır. Psikiyatride klinik araştırmalarda DTG geniş yer bulmaktadır. Çalışmalar hastalıkların patofizyolojileri hakkında bilgi sağlayarak yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde rol oynayabilir.

Şizofreni, depresyon, bipolar bozukluklar, obsessif-kompulsif bozukluklar gibi birçok psikiyatrik hastalıkda beyaz cevherde değişiklikler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.[104] Psikiyatrik bozukluklarda DTG ile farklı analiz yöntemleri kullanılarak beyaz cevher mikroyapısı ve traktusları değerlendirilmiştir. Bu hasta gruplarında sıklıkla bellek, bilişsel ve duygusal bozuklukların olması nedeniyle frontal ve temporal lob beyaz cevherleri, limbik sistem üzerinde çalışılmıştır. Şizofrenide KK, SLF, İLF, arkuat ve UF, anterior kommisurda ve fornikste anizotropinin azaldığı saptanmıştır.[105-108]

Majör depresyon ile ilintili yapılan çalışmalarda frontal lobda, sağ talamus ve parietal lobda, KK, SLF gibi birçok alanda beyaz cevher değişiklikleri saptanmıştır.[109] Tedavi altında olmayan majör depresyon tanısı bulunan hasta grubu ile yapılan metaanalitik çalışmada, sağ serebellar hemisferde, KK korpusunda, bilateral SLF'de FA değerlerinin azaldığı bulunmuştur.[110] Bipolar bozuklukta ise frontal temporal loblar KK ve SLF, ILF, IFOF, posterior talamik radyasyo ve SG'da anizotropide azalma olduğunu gösterilmiştir.[111] DTG'de bipolar bozukluk ile şizofrenide etkilenen alanlar arasında benzerlikler saptanmıştır.[112]

Otistik bozukluk erken çocukluk çağında başlar ve iletişim ve sosyal yetilerdeki bozukluk ile seyreder. Bu hasta grubunda serebral beyaz cevherde FA ve MD değişiklikleri bildirilmiş olmakla beraber lokalizasyon açısından uyumluluk yoktur.[113,114] Otistik bozukluğu bulunan hastalarda ilk 6 ayda kontrol gruba göre hızlı maturasyon ve kontrol gruba göre artmış FA görülürken ilerleyen zamanda platoya ulaşarak 24. ayda kontrol gruba göre daha az olduğu saptanmış.[115]

Dirençli psikiyatrik bozukluklarda sık kullanılmamakla beraber nöroşirürjikal tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemler arasında limbik lökotomi, anterior singulotomi, anterior kapsülotomi sayılabilir. Bu hastalık grubunda hedef alanların belirsiz ve heterojen olması postoperatif farklı sonuçları ortaya çıkarabilmektedir. Derin beyin stimulasyonu (DBS) nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde

umut verici bir yöntemdir.[116,117] Obsessif kompulsif bozuklukta internal kapsula anterior bacağını, depresyonda subkallozal, singulum ve internal kapsula anterior bacağını hedef alan tedavilerden yarar sağlandığı bildirilmiştir.[118]

Travmatik beyin hasarı

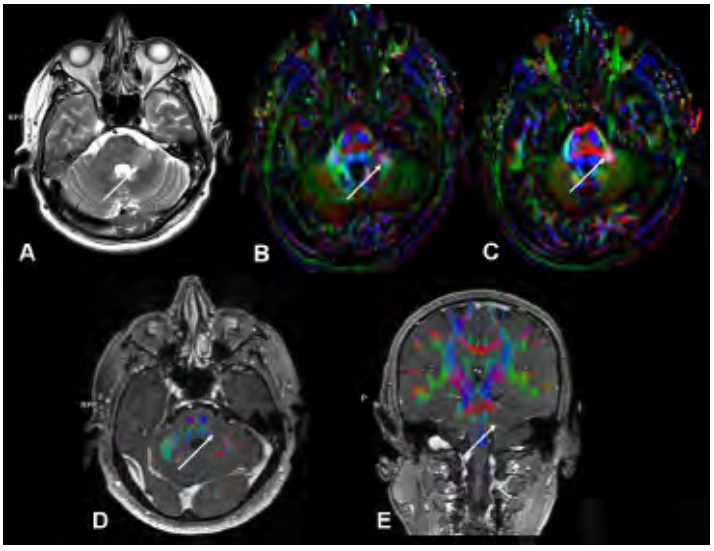
Travmatik beyin hasarı (TBH), dış bir kuvvetin neden olduğu beyin patolojisi veya beyin fonksiyonunda değişikliktir. Her yıl birçok yeni olgunun eklendiği sosyoekonomik ve sağlık problemidir.

DTG mikroyapısal değerlendirme özelliği nedeniyle TBH'de bulgular ile klinik bağlantının kurulmasına yardımcı olabilir. Beyin hasarını daha iyi tanımlayabilir, daha iyi takip ve doğru prognoz öngörüsü sağlayabilir. MRG'de DAG ve 'susceptibility' ağırlıklı görüntüleme (SAG) ile difüz aksonal zedelenme, travmatik aksonal zedelenme, mikrokanamaların saptanması ile morfolojik değelendirme yapılabilir. Beyaz cevher traktuslarındaki zedelenmenin saptanması ve derecesinin anlaşılmasında ve prognoz hakkında öngörüde bulunmak için DTG kullanılabilir.[34] DTG hafif TBH'da erken dönemde ifüz aksonal zedelenme saptanması ve FA ölçümü ile kantitatif değerlendirme yapılarak uzun dönem nörobilişsel bozuklukların öngörülmesinde kullanılabilir.[119,120]

DTG'den elde edilen kantitatif veriler kullanılarak konvansiyonel MR görüntülerinde normal olarak izlenen parankimdeki zedelenmenin yaygınlığı ve patofizyolojisi hakkında bilgi edinilebilir.[121] DTG genellikle araştırmalarda kullanılmaktadır. DTG'nin klinik pratikte kullanımda yer bulması için birçok kısıtlılığın aşılması ve geniş örneklemeli çalışmalara gereksinim vardır. Bununla birlikte, DTG, TBH'lı hastalarda zedelenmeyi tanımlamak, hastalık seyrini izlemek ve daha doğru prognostik öngörü için umut vaadetmektedir.

İskemi

DAG iskeminin saptanması, yaygınlığı ve evrelenmesi açısından değerli görüntüleme yöntemi olup DTG'de ek karakterizasyon sağlayabilmektedir.[122] Hayvan deneylerinde gösterildiği gibi iskeminin akut döneminde suyun difüzyonu ilk dakikalarda yaklaşık %30-50 oranında iskemik alanda sitotoksik ödem nedeniyle azalır.[6] Beyaz cevherde MD tüm su içeriğini yansıtır. Anizotropi göstergeleri myelin fiber bütünlüğünü gösterir. Akut iskemide MD azalır, FA artar. Subakut dönemde MD nomalize olurken FA azalmaya başlar **(Şekil 18)**. Kronik iskemik dönemde MD artar FA düşmeye devam eder. Kronik iskemik dönemde kontrol grup veya kontrlateral normal beyaz cevher yolakları ile karşılaştırma yapılarak DT-traktografi bulgularıyla fonksiyonel bozuklukların tanımlanmasında yardımcı olabilir.[31]



Şekil 18: Solda orta serebellar pedinkülde (OSP) yerleşimli subakut enfarkt alanı (ok). Aksiyel T2-ağırlıklı görüntüde A) hiperintens, izlenen subakut enfarkt alanı. Renk-kodlu FA B,C) aksiyel düzlemdeki görüntülerinde solda, OSP'de FA değerlerinde azalma ve kontrastlı T1-ağırlıklı aksiyel ve koronal görüntüler ile traktografi füzyon D,E) görüntülerinde kontrlateral OSP traktına göre solda OSP liflerinde azalma izlenmekte.

Wallerian dejenerasyon proksimal aksonal zedelenme veya nöron kaybına bağlı gelişen aksonal ve myelin kılıfında antegrad dejenerasyonudur. En sık aynı taraflı serebral enfarkta bağlı KST tutar. DTG konvansiyonel MRG görüntülerinden wallerian dejenerasyonu saptamada daha hassastır. Anizotropi primer lezyonda ve wallerian dejenerasyona azalır.[123] Kronik iskemik lezyonlarda ve periventriküler mikroanjiopatik süreçlerde T2 ağırlıklı alanlarda MD artış, FA azalma saptanmıştır. Aksonal kayıp ve glial hücre proliferasyonu ile uyumludur.

Sonuç

DTG, serebral beyaz cevherin yapısının in-vivo değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. DT, nöroşirürjikal planlama alanında önem kazanmakta ve giderek yaygınlaşmaktadır.

Nöroşirurjikal olarak sensorimotor, premotor, görme ve dil fonksiyonel ağları ile cerrahi alan arasındaki ilişkisinin tanımlanması önemli rol oynar. Cerrahi alan ve yolaklar arasındaki güvenli alanı bilmek önemlidir. Preoperatif olarak lezyon ve cerrahi işlem uygulanacak alana göre yolakları tanımlamak önemlidir. Ayrıca serebral iskemi, MS, epilepsi, metabolik hastalıklar ve beyin tümörleri gibi birçok serebral patolojilerde doku karakterizasyonu açısından da birçok çalışma mevcut olup umut vericidir.

Fonksiyonel nöroşirürjide, hedef alanın doğru belirlenmesi uygulanacak tedaviden iyi sonuç alınması açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle elde bulunan görüntüleme yöntemlerinin etkin olarak kullanılması gereklidir. DTG bu açıdan önemli yer tutmaktadır.[124] Bu tekniğin terminolojisini ve temel kavramlarını anlamak, yapısal ve fizyolojik beyaz cevher değerlendirmesinin klinik uygulamasına ve yorumlanmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Meynert, T. H. (1887). A Clinical Treatise on Diseases of the Fore-brain Based Upon a Study of Its Structure, Functions, and Nutrition (Sachs, B Trans.). New York: GP Putman's Sons.
2. Mesulani M-M (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Ann Neurol; 28:597-613
3. Wernicke C. (1874). Der Aphasische Symptomencomplex. Eine psychologis- che Studie auf anatomischer Basis. Trans. G. Eggert. Breslau: Cohn & Weigert.
4. Catani M, Mesulam M. (2008). What is a disconnection syndrome? Cortex; 44(8):911-3 doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.001 Epub 2008 May
5. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG (1990). Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. Radiology Nov; 177(2):401-5
6. Moseley ME1, Cohen Y, Kucharczyk J, et al, (1990). Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. Radiology Aug; 176(2):439-45
7. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. Biophys J Jan; 66(1):259-67
8. Madden DJ, Whiting WL, Huettel SA, et al. (2004). A. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time, Neuroimage; 21 1174-1181
9. Le Bihan D (2003) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nat Rev Neurosci Jun; 4(6):469-80 doi:10.1038/nrn1119
10. Witwer BP, Moftakhar R, Hasan KH, et al. (2002) Diffusion-Tensor Imaging of White Matter Tracts in Patients with Cerebral Neoplasm. J Neurosurg; 97:568-575.
11. Sternberg EJ, Lipton ML, Burns J. (2014). Utility of Diffusion Tensor Imaging in Evaluation of the Peritumoral Region in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. AJNR Am J Neuroradiol; 35:439-444.
12. Laundre BJ. Jellison BJ, Badie B, et al. (2005). Diffusion Tensor Imaging of the Corticospinal Tract before and after Mass Resection as Correlated with Clinical Motor Findings: Preliminary Data. AJNR Am J Neuroradiol; 26:791-796.
13. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. (1999). Three- dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Ann Neurol; 45:265-269,
14. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, et al. (1999). racking neuronal fiber pathways in the living human brain. Proc Natl Acad Sci U S A; 96:10422-7.
15. Jones DK, Simmons A, Williams SC, et al. (1999). Non-Invasive Assessment of Axonal Fiber Connectivity in the Human Brain Via Diffusion Tensor MRI. Magn Reson Med; 42:37-41
16. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. (2000). In vivo tractography using DT-MRI data. Magn Reson Med; 44:625-32.
17. Beaulieu C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review. NMR Biomed; 15:435-55
18. Brown R. (1828). A brief account of microscopical obser- vations on the particles contained in the pollen of plants; and of the general existence of active mole- cules in organic and inorganic bodies. Edinburgh N Phil J; 4:358-71.
19. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. (2001). Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications J Magn Reson Imaging; 13:534-546
20. Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, et al. (2008). Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. doi: 10.3174/ajnr.A1052. Epub 2008 Mar 13 AJNR Am J Neuroradiol; May;29(5):843-52.

21. Rokem A, Takemura H, Bock AS, et al. (2017). The visual white matter: The application of diffusion MRI and fiber tractography to vision science. J Vis. Feb 1;17(2):4. doi: 10.1167/17.2.4.
22. Le Bihan D. (1991).Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. Magn Reson Q; Jan;7(1):1-30
23. Le, Bihan D, Turner R, Douek P. (1993). Is water diffusion restricted in human brain white matter? An echo-planar NMR imaging study. Neuroreport; 4(7), 887-890.
24. Stejskal EO, Tanner E. (1965). Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. J. Chem. Phys; 42:288-292.
25. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology; 161: 401-407.
26. Basser PJ, Jones DK. (2002). Diffusion-tensor MRI: 7. theory, experimental design and data analysis-a technical review. NMR Biomed Nov-Dec; 15(7-8):456-6
27. Basser PJ, Pierpaoli C. (1996). Microstructural and physio- logical features of tissues elucidated by quantita- tive diffusion tensor MRI. J Magn Reson; 111:209-19.
28. Basser PJ, Pierpaoli C. (1998). A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. Magn Reson Med; 39:928-934.
29. Pajevic S, Pierpaoli C. (1999). Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping of the human brain. Magn Reson Med; 42:526-4
30. Lazar M, Weinstein DM, Tsuruda JS, et al. (2003). White matter tractography using tensor deflection. Hum Brain Mapp; 18:306-21.
31. Yamada K, Sakai K, Akazawa K, et al. (2009). MR tractography: a review of its clinical applications. Magn Reson Med Sci; 8: 165-174
32. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, et al. (2002) Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. Neuroimage; 17:77-94
33. Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, et al. (2002). Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. Magn Reson Med; 47:215-23.
34. Singh M, Wong CW. (2010). Independent component analysis-based multifiber streamline tractography of the human brain. Magn Reson Med; 1676-1684.
35. Tuch DS. (2004). Q-ball imaging. Magn Reson Med 52: 1358-1372
36. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al (2010). MR con- nectomics: principles and challenges. J Neurosci Methods; 194:34-45
37. Frank LR. (2002). Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. Magn Reson Med; 47:1083-1099
38. Bammer R, Holdsworth SJ,Veldhuis WB, et al (2009). New methods in diffusion-weighted and diffusion tensor imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am; 17:175-204
39. V, Kuusela L, Sipilä O, et al. (2017). A novel measure of reliability in Diffusion Tensor Imaging after data rejections due to subject motion. Neuroimage; 15;147:57-65. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.061. Epub 2016 Nov 30
40. Andersson JL, Skare S. (2002). A model-based method for retrospective correction of geometric distortions in diffusion-weighted EPI. Neuroimage; 16:177-199
41. Reese TG, Heid O, Weisskoff RM, et al. (2003). Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. Magn Reson Med; 49:177-182
42. Wang FN, Huang TY, Lin FH, et al. (2005). PROPELLER EPI: an MRI technique suitable for diffusion tensor imaging at high field strength with reduced geometric distortions. Magn Reson Med; 54:1232-1240
43. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, et al. (2005). Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathologicalcondition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. Neuroimage; 25:424-429
44. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, et al. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. Radiology;230:77-87
45. Jellison BJ, Field AS, Medow J, et al. (2004). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. AJNR Am J Neuroradiol; 25:356-69
46. Kier EL, Staib LH, Davis LM, et al. (2004). MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. AJNR Am J Neuroradiol; 25:677Y691
47. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter Neuroimage; 36(3):630-44. Epub 2007 Mar 20
48. Mori S, Oishi K, Jiang H, et al. (2008). Stereotaxic White Matter Atlas Based on Diffusion Tensor Imaging in an ICBM Template Neuroimage; 40(2): 570-582.
49. Catani M, De Schotten MT. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. Cortex; 44(8):1105-32. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.004. Epub 2008 May 23
50. Choudhri AF, Chin EM, Blitz AM, et al. (2014). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: technique, anatomy, and pathologic patterns. Radiol Clin North Am; 52(2):413-25. doi: 10.1016/j.rcl.2013.11.005
51. Ding WQ, Zhou XJ, Tang J Bet al. (2015). Three-dimensional display of peripheral nerves in the wrist region based on MR diffusion tensor imaging and maximum intensity projection post-processing. Eur J Radiol;84(6):1116-27. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.03.001. Epub 2015 Mar 18
52. De Luca A, Bertoldo A, Froeling M. (2017). Effects of perfusion on DTI and DKI estimates in the skeletal muscle. Magn Reson Med;78(1):233-246. doi: 10.1002/mrm.26373. Epub 2016 Aug 19
53. Drakos SG, Diakos NA, et al. (2014). Characterization of diffuse fibrosis in the failing human heart via diffusion tensor imaging and quantitative histological validation. Biomed; Nov; 27(11):1378-86. doi: 10.1002/nbm.3200 Epub 2014 Sep 9
54. Wang WJ, Pui MH, Guo Y, et al. (2014). MR diffusion tensor imaging of normal kidneys. J Magn Reson Imaging; 40(5):1099-102 doi: 10.1002/jmri.24450 Epub 2013 Oct 29
55. Fujimoto K, Kido A, Okada T, et al. (2013). Diffusion tensor imaging (DTI) of the normal human uterus in vivo at 3 tesla: comparison of DTI parameters in the different uterine layers. J Magn Reson Imaging. 2013; 38(6):1494-500 doi: 10.1002/jmri.24114 Epub 2013 Apr 10
56 Hedgire S, Tonyushkin A, Kilcoyne A, et al. (2016). Quantitative study of prostate cancer using three dimensional fiber tractography. World J Radiol; 28;8(4):397-402 doi: 10.4329/wjr.v8.i4.397
57. Walker L, Chang LC, Nayak A, et al. (2016). The diffusion tensor imaging (DTI) component of the NIH MRI study of normal brain development (PedsDTI). Neuroimage; 1;124(Pt B):1125-30 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.083 Epub 2015 Jun 3
58. Landi A, Palmarini V, D'Elia A, et al. (2016). Magnetic resonance diffusion tensor imaging and fiber-tracking diffusion tensor tractography in the management of spinal astrocytomas. World J Clin Cases; 16;4(1):1-4 doi: 10.12998/wjcc.v4.i1.1
59. Bette S, Huber T, Wiestler B, et al. (2016). Analysis of fractional anisotropy facilitates differentiation of glioblastoma and brain metastases in a clinical setting. Eur J Radiol; 85(12):2182-2187 doi: 10.1016/j.ejrad.2016.10.002 Epub 2016 Oct 4

60. Aoki Y, Inokuchi R. (2016). A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury. Neurosci Biobehav Rev; 66:119-26 doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.04.021 E pub 2016 Apr 28
61. Koch K, Wagner G, Schachtzabel C, et al. (2011). Neural activation and radial diffusivity in schizophrenia: combined fMRI and diffusion tensor imaging study. Br J Psychiatry;198(3):223-9. doi: 10.1192/bjp.bp.110.081836.
62. Testaverde L, Caporali L, Venditti E, et al. (2012). Diffusion tensor imaging applications in multiple sclerosis patients using 3T magnetic resonance: a preliminary study. Eur Radiol; 22(5):990-7. doi: 10.1007/s00330-011-2342-9. Epub 2011 Dec 9
63. Lo CY, Wang PN, Chou KH, et al (2010) Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. Neurosci; 15;30(50):16876-85. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4136-10.2010.
64. Ulmer JL, Salvan CV, Mueller WM, et al. (2004). The role of diffusion tensor imaging in establishing the proximity of tumor borders to functional brain systems: implications for preoperative risk assessments and postoperative outcomes. Technol Cancer Res Treat; 3:567-76.
65. Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, et al. (2007). Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging- based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. Neurosurgery; 61:935-48.
66. Dimou S, Battisti RA, Hermens DF, et al. (2013). A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging modalities used in presurgical planning of brain tumour resection. Neurosurg Rev; 36(2):205-14; discussion 214 doi: 10.1007/s10143-012-0436-8 Epub 2012 Nov 29
67. Mikuni N, Okada T, Enatsu R, et al. (2007). Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. J Neurosurg; 106: 593-8
68. Bello L, Gambini A, Castellano A, et al. (2008). Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraop- erative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. Neuroimage; 39:369-82
69. Kamada K, Todo T, Masutani Y, et al. (2007). Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imag- ing and magnetoencephalography. J Neurosurg; 106:90-8
70. Zhao Y, Chen X, Wang F, et al. (2012) Integration of diffu- sion tensor-based arcuate fasciculus fibre navigation and intraoperative MRI into glioma surgery. J Clin Neurosci; 19:255-61.
71. Field AS, Alexander AL, Wu YC, et al. (2004). Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. J Magn Reson Imaging; 20(4):555-62
72. JI, Berger MS, Chung SW, et al. (2007). Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. J Neurosurg; 107(3):488-94
73. Rueckriegel SM, Linsenmann T, Kessler AF, et al. (2016). Feasibility of the Combined Application of Navigated Probabilistic Fiber Tracking and Navigated Ultrasonography in Brain Tumor Surgery. World Neurosurg; 90:306-14 doi: 10.1016/j.wneu.2016.02.119 Epub 2016 Mar 9
74. Schonberg T, Pianka P, Hendler T, et al. (2006). Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMR. NeuroImage; 1;30(4):1100-11 Epub 2006 Jan 19
75. Giussani C, Poliakov A, Ferri RT, et al. (2010). DTI ber tracking to differentiate demyelin- ating diseases from diffuse brain stem glioma. Neuroimage; 52:217-223
76. Wang S, Kim S, Chawla S, et al. (2011). Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol; 32:507-514, 2011
77. Liu X, Tian W, Kolar B, et al. (2011). MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas. Neuro Oncol; 13:447-455
78. XuJL, LiYL, LianJM, (2010) Distinction between postoperative recurrent glioma and radiation injury using MR diffusion tensor imaging. Neuroradiology; 52:1193-1199
79. Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. (2003). Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol; 24(5):937-41
80. Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, et al. (2005). Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. Clin Neurol Neurosurg; 107(3):174-80
81. Stadlbauer A, Ganslandt O, Buslei R, et al. (2006). Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. Radiology; 240(3):803-10
82. Kimiwada T, Juhász C, Makki M, et al. (2006). Hippocampal and thalamic diffusion abnormalities in children with temporal lobe epilepsy. Epilepsia; 47(1):167-75.
83. Thivard L, Lehericy S, Krainik A, et al. (2005). Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Neuroimage; 28:682-690
84. Eriksson S, Rugg-Gunn F, Symms M, et al (2001) Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development. Brain;124:617-626
85. Taoka T, Sakamoto M, Nakagawa H, et al. (2008). Diffusion tensor tractography of the Meyer loop in cases of temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy: correlation between postsurgical visual field defect and anterior limit of Meyer loop on tractography. AJNR Am J Neuroradiol; 29: 1329-34
86. Sedrak M, Gorgulho A, Bari A, et al. (2010). Diffusion tensor imaging (DTI) and colored fractional anisotropy (FA) mapping of the subthalamic nucleus (STN) and the globus pallidus interna (GPi). Acta Neurochir (Wien); 152:2079-84
87. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, et al. (2006). Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. Arch Neurol; 63:1189 -93 9
88. Klein JC, Lorenz B, Kang JS, et al (2011) Diffusion Tensor Imaging of White Matter Involvement in Essential Tremor. Human Brain Mapping; 32:896-904
89. Nicoletti G, Manners D, Novellino F, et al. (2010). Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. Neurology; 74;988-994 Doi 10.1212/WNL.0b013e3181d5a460
90. Russo JF, Sheth SA. (2015). Deep brain stimulation of the dorsal anterior cingulate cortex for the treatment of chronic neuropathic pain. Neurosurg Focus; 38(6):E11 doi: 10.3171/2015.3.FOCUS1543
91. Up.Abreu V, Vaz R, Rebelo V, et al. (2017). Thalamic Deep Brain Stimulation for Neuropathic Pain:Efficacy at Three Years' Follow Neuromodulation; 20(5):504-513 doi: 10.1111/ner.12620 Epub 2017 Jun
92. Kovanlikaya I, Heier L, Kaplitt M. (2014). Treatment of chronic pain: diffusion tensor imaging identification of the ventroposterolateral nucleus confirmed with successful deep brain stimulation. Stereotact Funct Neurosurg; 92(6):365-71 doi: 10.1159/000366002 Epub 2014 Oct
93. Kim W, Chivukula S, Hauptman J, et al. (2016). Diffusion Tensor Imaging-Based Thalamic Segmentation in Deep Brain Stimulation for Chronic Pain Conditions. Stereotact Funct Neurosurg; 94(4):225-234 Epub 2016 Aug 19
94. Schmierer K, Wheeler-Kingshott C AM, Boulby PA, et al. (2007). Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. Neuroimage; 35(2):467-77

95. Nusbaum AO, Tang CY, Wei T, et al. (2000). Whole-brain diffusion MR histograms differ between MS sub- types. Neurology; 54:1421-1417
96. Rovaris M, Agosta F, Pagani E, et al. (2009). Diffusion tensor MR imaging. Neuroimaging Clin N Am;19(1):37-43 Doi: 10.1016/j.nic.2008.08.001
97. Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, et al. (2002). Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol; 23:985-988
98. Straus Farber R,Devilliers L,Miller A,etal.(2009). Differentiating multiple sclerosis from other causes of demyelination using diffusion weighted imaging of the corpus callosum. J Magn Reson Imaging; 30(4):732-6 doi: 10.1002/jmri.21922
99. Inglese M, Salvi F, Iannucci G, et al. (2002). Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. AJNR Am J Neuroradiol; 23(2):267-72
100. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. (2011). A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging; 32(12): 2322. e 5-18
101. Canu E, Agosta F, Spinelli EG, et al. (2013). Apr White matter microstructural damage in Alzheimer's disease at different ages of onset. Neurobiol Aging; 34(10):2331-40 doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.026 Epub 2013
102. Whitwell JL, Avula R, Senjem ML, et al. (2011). Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. Neurology; 74(16): 1279-87
103. Agosta F, Scola E, Canu E, et al. (2012) White matter damage in frontotemporal lobar degeneration spectrum. Cereb Cortex; 22(12):2705-14
104. Fields RD. (2008). White matter in learning, cognition, and psychiatric disorders. Trends Neurosci; 31: 361-70. 77.99
105. Kubicki M, Styner M, Bouix S, et al. (2008). Reduced interhemispheric connectivity in schizophrenia-tractography based segmentation of the corpus callosum. Schizophr Res; 106(2-3):125-131
106. Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, et al. (2008). Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. Biological Psychiatry; 63(5):512-518
107. Kawashima T, Nakamura M, Bouix S, et al. (2009). Uncinate fasciculus abnormalities in recent onset schizophrenia and affective psychosis: a diffusion tensor imaging study. Schizophr Res; 110(1-3):119-126
108. Choi H, Kubicki M, Whitford TJ, et al. (2011). Diffusion Tensor Imaging of Anterior Commissural Fibers in Patients with Schizophr Schizophr Res; 130(0): 78-85 doi: 10.1016/j.schres.2011.04.016 Epub 2011 May 10
109. Liao Y, Huang X, Wu Q, et al. (2013). Is depression a disconnection syndrome? Meta- analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. J Psychiatry Neurosci; 38:49-56
110. Jing Jiang, You-Jin Zhao, Xin-Yu Hu, et al. (2017). Microstructural brain abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging. Psychiatry Neurosci; 42(3): 150-163
111. Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, et al. (2013). White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. Neuroimage Clin; 5;2:558-68 doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.016
112. Squarcina L, Bellani M, Rossetti MG, et al. (2017). Similar white matter changes in schizophrenia and bipolar disorder: A tract-based spatial statistics study. PLoS One; 28; 12(6): e 0178089 doi:10.1371/journal.pone.0178089 eCollection 2017.
113. Crippa A, Del Vecchio G, Busti Ceccarelli S, et al. (2016). Cortico-Cerebellar Connectivity in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know So Far? Front Psychiatry; 23:7:20 doi: 10.3389/fpsyt.2016.00020 eCollection 2016.
114. Ismail MM, Keynton RS, Mostapha MM, et al. (2016). Studying Autism Spectrum Disorder with Structural and Diffusion Magnetic Resonance Imaging: A Survey. Front Hum Neurosci;11;10:211 doi: 10.3389/fnhum.2016.00211 eCollection 2016
115. Wolff JJ, Gu H, Gerig G, et al. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. Am J Psychiatry;169(6):589-600
116. Sharma M, Naik V, Deogaonkar M. (2016). Emerging applications of deep brain stimulation. J Neurosurg Sci; 60(2):242-55 Epub 2016 Jan 20
117. Williams NR, Taylor JJ, Lamb K, et al. (2014). Role of functional imaging in the development and refinement of invasive neuromodulation for psychiatric disorders. World J Radiol; 28:6(10):756-78 doi: 10.4329/wjr.v6.i10.756
118. Ward HE, Hwynn N, Okun MS. (2010). Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. Neurobiol Dis; 38:346-53 doi: 10.1016/j.nbd.2010.01.011. Epub 2010 Jan 21
119. Lipton ML, Kim N, Park YK, et al. (2012). Robust detection of traumatic axonal injury in individual mild traumatic brain injury patients: intersubject variation, change over time and bidirectional changes in anisotropy. Brain Imaging Behav; 6(2):329-42 doi: 10.1007/s11682-012-9175-2
120. Wortzel HS, Kraus MF, Filley CM et al. (2011) Diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury litigation. J Am Acad Psychiatry Law; 39(4):511-23
121. Van der Eerden AW, Khalilzadeh O, Perlbarg V, et al.; For NICER (Neuro Imaging for Coma Emergence and Recovery) Consortium. (2014). White matter changes in comatose survivors of anoxic ischemic encephalopathy and traumatic brain injury: comparative diffusion- tensor imaging study. Radiology; 270:506-16 doi: 10.1148/radiol.13122720 Epub 2013 Nov 7
122. Sotak CH. (2002). The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury—a review. NMR Biomed;15:561-9
123. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. (2001). Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. Neuroimage; 13: 1174-1185
124. Sammartino F, Hodaie M. (2018). Diffusion Tensor Imaging of the Basal Ganglia for Functional Neurosurgery Applications. Prog Neurol Surg; 33:62-79 doi: 10.1159/000480766

120

Epilepsi Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Mecbure Nalbantoğlu, Çiğdem Özkara

Tarihçe

Epilepsinin tarihçesi ile ilgili incelemeler yapıldığında ilk çağlara kadar dayandığı görülmektedir. Epilepsi üzerine yapılan gözlemler, neredeyse M.Ö. 2000 yıl öncesine Asuriler ve Babilliler'in tıp metinlerine dayanmaktadır. Babillilerin M.Ö. 1067-1046 yılları arasındaki tabletlerinde farklı nöbet tiplerinden bahsedilmekle birlikte, bunlar çeşitli iblislere ve kötü ruhların etkisine atfedilmektedir. (Kinnier Wilson ve Reynolds, 1990). Buna karşılık Antik Yunan'da bu hastalık "Kutsal hastalık" olarak adlandırılmıştır. Yunanlılar epilepsinin tanrıça Selene'nin işlediği suçtan dolayı tanrılardan gelen bir lanet sonucu olduğuna inanmaktadırlar. Bu inanca göre tanrıça Selene'nin tapınağında bir gece geçirildiği takdirde, Selene kişinin rüyasına girip bu hastalıktan nasıl kurtulacağını söyleyecektir.

Hipokrat M.Ö. 400 yılında epilepsinin diğer hastalıklardan daha ilahi olmadığı, kalıtsal olduğu ve beyinden kaynaklandığını yazmıştır. Epileptik nöbetlerin beyin yoğunluğunu değiştiren soğuk, güneş ve rüzgarlar tarafından tetiklendiğini de eklemiştir. Travmatik epileptik nöbetlerin görülmesi, Hipokrat'ın epilepsinin beyinden kaynaklanan bir hastalık olduğu fikrinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. (Mikhailennko AA, 2008, Temkin, 1971, Lutz EE, 2016)

Ortaçağ ve Rönesans döneminde epilepsi, Yunanistan'da olduğu gibi yine dini çağrışımlarla karşılaşmıştır; ancak halk ve soylular arasında hastalığın doğasına ilişkin görüş farklılığı vardır. Ortaçağın sonu ve Avrupa Rönesansının (14-17. yüzyıl) başlangıcı, Katolik kilisesi sınırlamalarından kurtulmuş bilim, epilepsi alanında da önemli ilerleme sağlamıştır. (Magiorkinis E, 2010)

18. yüzyılın başlarında Herman Boerhaave (1668-1738) epilepsinin tanımını şu şekilde yapmıştır: "Epilepsi, tüm vücut kaslarındaki mobilite artışı ve konvülsiyonların eşlik ettiği tüm hayati fonksiyonların aniden ortadan kalkmasıdır" (Mikhailenko AA, 2008).

Epilepsiyi nöbetlerle ilişkili nörolojik bir bozukluk olarak gören modern anlayışımız, 19. yüzyılın ortalarında John Hughlings-Jackson'ın araştırmaları ile ortaya çıkmıştır. Epilepsinin anatomik ve

patolojik temellerini araştıran John Hughlings Jackson (1835-1911), modern epileptolojinin babası sayılmaktadır. 1929'da Almanya'da çalışan bir psikiyatrist olan Hans Berger (1873-1941) insan elektroensefalografını (EEG) geliştirmiş ve insan beyin dalgalarının varlığını bildirmiştir. 1960'lı yıllarda hayvanlarda, kortikal nöronlar ve diken dalga komplekslerinde meydana gelen, senkron paroksizmal depolarizan patlamaların gösterildiği önemli EEG çalışmaları yapılmıştır. Epilepsilerin, epileptik sendromlar ve ilişkili nöbet bozukluklarının sınıflandırılması ilk kez 1981 ve sonrasında 1989 yıllarında Epilepsi karşıtı uluslararası ligi (International League Against Epilepsy) (ILAE) tarafından yapılmıştır. (Hirose G, 2013, Sidiropoulou K, 2010) 1997'de DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), ILAE ve IBE (Epilepsi Uluslararası Bürosu) tarafından başlatılan Epilepsi karşıtı küresel kampanya epilepsinin tanı, tedavi, önlenmesi ve sosyal kabul edilebilirliğinin artırılmasında katkıda bulunmuştur (Gros RA, 1992).

Tanı kriterleri

Epileptik ve non-epileptik nöbet tanısının konulmasında en temel basamak, hastanın kendisinden ve görgü tanıklarından alınan anamnez ile öğrenilen klinik hikayedir. Öyle ki, yetersiz öykü, yanlış tanının en sık nedenidir. Bu geçici (paroksismal) olayların ne olduğunun anlaşılması için, olayın başından sonuna ve hasta normal haline dönene kadar olan öykünün tamamı detaylı olarak öğrenilmelidir. Klinik hikaye, hangi durum ve pozisyonda (ayakta, yatarken, otururken vs.) paroksismal olayın ortaya çıktığı, zamanlama (gece, gündüz, uyku, uyanıklık vs.) ve yayılım, istirahat hali veya hareket halinde mi olduğu, kolaylaştırıcı /tetikleyici faktör (alkol alımı, titreşen ışık maruziyeti, stres, okuma, uyku deprivasyonu vb.) bulunup bulunmadığı gibi bilgiler ile birlikte özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerini de içermelidir. Bazen tanı sadece klinik öyküye dayalı olarak kolaylıkla konabilir. Ancak tanı şüpheli olduğunda nöbet esnasında çekilen video görüntüleme kayıtları objektif veriler elde edilebilmesi açısından faydalı olmaktadır. Özgeçmiş bilgilerinde ise özellikle doğum öyküsü, gelişim basamakları, febril nöbet öyküsü, kafa travması ve geçirilmiş santral sinir sistemi enfeksiyonları sorgulanmalıdır. Fizik muayene esnasında nörokutanöz sendromlar için cilt bulgularına, kromozomal bozukluklar için dismorfik özelliklere ve nörolojik muayene ile santral sinir sistemi anormalliklerine bakılmalıdır.

Kan ve idrar tetkikleri, elektrokardiyografi (EKG), elektroensefalografi (EEG), beyin görüntülemeleri, metabolik ve toksikolojik tetkikler, beyin omurilik sıvısı incelemeleri, moleküler genetik testler bireye yönelik olarak planlanmalıdır. Burada amaç, klinik şüphe için ek kanıtlar elde etmek ve spesifik bir hastalığın kesin tanısını koymaktır. (Panayiotopoulos CP. 2010)

EEG epilepsi tanısında en değerli yardımcı tanı yöntemidir. İlk olarak 1940'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Saçlı deriden kaydedilen bu yöntem, beyindeki nöron gruplarının elektriksel aktivitesinin kayıtlanması esasına dayanmaktadır. Rutin EEG kayıtları yaklaşık 20-40 dakika boyunca beyin aktivitesini yansıtır. EEG her ne kadar epileptik/nonepileptik nöbet ayrımında çok önemli bir yere sahip olsa da interiktal EEG kayıtlarında epilepsili hastalarda da normal traseler olabileceği, nonepileptik atakları olanlarda ise nonspesifik paroksismal bulgular görülebileceği unutulmamalıdır. Epileptiform aktivite yakalama olasılığını arttırmak için zaman zaman trasenin hem uyku hem uyanıklık esnasında çekilmesi ve uzun süreli EEG monitorizasyonu yapılması gerekmektedir. Tanıdan yine de kuşku duyuluyorsa sürekli video- EEG kaydı ile nöbetin görülmesi faydalı olmaktadır. (Libenson MH. 2010, Niedermeyer E. 2003, Binnie CD. 1994)

Beyin görüntülemesi ise hipokampal skleroz, beynin gelişimsel malformasyonları, tümörleri vs. gibi epilepsiye neden olabilecek yapısal bulguları gösteren bir diğer yardımcı tanı yöntemidir (Comission on Neuroimaging of ILAE 1997). Özellikle dirençli nöbetleri olan cerrahi adayı hastaların tanı ve izleminde önem kazanmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans spektroskopi (MRS), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemede kullanılan yöntemlerdir (Duncan J. 2003, 2009). Fokal başlangıçlı nöbetlere dair delili bulunan, yeni başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda, nörolojik muayene veya nöropsikiyatrik değerlendirmede fokal defisiti bulunanlarda, dirençli nöbetleri olanlarda, stabil bir dönemden sonra nöbetleri tekrar edenlerde, nöbet paterni değişenlerde görüntüleme endikasyonu vardır.

Ayırıcı tanı

Epilepsi ayırıcı tanısında üç önemli basamak vardır. Birincisi paroksismal olayın epileptik olup olmadığını ayırt etmek, ikincisi epileptik ise ne tip bir epileptik nöbet olduğunu anlamak, üçüncüsü sebebin ne olduğunu bulmak ve epileptik sendrom olup olmadığını belirlemektir (Panayiotopoulos CP. 2010). Senkop, psikojenik atak, migren, uyku bozuklukları, geçici iskemik ataklar epileptik nöbetler ile karışabilmektedir. Örneğin suplementer motor alandan kaynaklanan frontal nöbetler uyku bozuklukları ile karıştırılabileceği gibi, görsel semptomlu nöbetler baziler migren veya görsel auralı migren ile karışabilmektedir. Süt çocuğu ve küçük çocuklarda siyanotik nefes tutma atakları, kafa vurma, stereotipiler, tikler, spazmodik tortikollis, spasmus nutans, opsoklonus, beningn paroksismal vertigo, gece terörleri, migren, kardiyak ritm bozuklukları, psikiyatrik kökenli ataklar, Munchausen sendromu, metabolik nedenlere bağlı şuur kayıpları nonepileptik ataklardır (Panayiotopoulos CP.2010, Ito Y. 2017). Erişkinler ve daha büyük çocuklarda senkop, geçici iskemik ataklar, geçici global amnezi, migren, narkolepsi/katapleksi, REM uyku davranış bozukluğu, paroksismal koreatetoz, miyokloniler, sıklıkla hiperventilasyonla birlikte olan panik ataklar, hipoglisemi başta olmak üzere metabolik hadiseler sebepler arasında sayılabilir.

Epileptik miyoklonus, hipnogojik miyoklonus, nonepileptik subklinik miyoklonus gibi normal miyoklonik sıçramalardan ayırt edilmelidir. Nonepileptik subkortikal miyokloniler, esansiyel miyoklonus, opsoklonus-miyoklonus sendromu (infantların miyoklonik ensefalopatisinde miyokloniler süreklidir, erratiktir ve aksiyonla tetiklenir), beningn uyku miyoklonisi, normal irkilme yanıtı, hiperekspleksi, psikojenik miyoklonus (genellikle segmental veya jeneralizedir, stres ve anksiyeteye maruziyet ile artar), toksik veya ilaç kaynaklı miyoklonileri kapsar (Pachatz C. 1999, Panayiotopoulos CP.2010, Bixler EO. 1982).

Absans nöbetleri ise hayal kurma, ilaç kaynaklı anormal mental durum, organik konfüzyonel durum, geçici global amnezi olarak değerlendirilip nonepileptik paroksismal nöbet tanısı alabilmektedir. Bu durumda EEG absans nöbetlerini, nonepileptik paroksismal nöbetlerden ayırmada bize yardımcı olmaktadır (Panayiotopoulos CP.2010).

Multipl sklerozdaki tonik spasmlar, paroksismal hareket bozukluklarındaki distonik semptomlar, erken bebeklik dönemindeki tonik refleks nöbetler, gastroözofageal reflü atakları, yazıcı krampı gibi mesleki spazmlar tonik nöbetlerin ayırıcı tanısında akla gelmelidir (Vigevano F. 2001, Panayiotopoulos CP.2010).

Atonik, miyoklonik veya tonik mekanizmalardan kaynaklanan astatik nöbetler düşmeler ile karakterizedir. Senkoplar, karotid sinüs hipersensitivitesi, hareket bozuklukları, Meniere hastalığı gibi otolojik rahatsızlıklar, vertebrobaziler yetmezlikler, spinal veya alt ekstremite problemleri, katapleksi, periyodik paraliziler, epileptik astatik nöbetleri taklit edebilirler (Tinuper P. 1998, Parry SW. 2005, Lee H. 1990, Bergfeldt L. 2003, Panayiotopoulos CP.2010).

Migren auraları (dejavu veya normal insanlardaki diğer fenomenler), psikiyatrik hastalıklardaki halüsinasyonlar (ilaç ilişkili koku halüsinasyonları veya diğerleri), periferal nöropatilerdeki geçici paresteziler, parasomniler, paroksismal hareket bozuklukları fokal epileptik nöbetleri taklit edebilirler. Bunun yanında bazı durumlarda ise tam tersi olarak fokal epileptik nöbetler, epileptik nöbet tanısını alamayabilirler. Mesela oksipital nöbetler yanlışlıkla görsel migren aurası olarak düşünülebilir. Hipermotor nöbetler ile karakterize frontal lob nöbetleri ise, paroksismal nokturnal distoni olarak izlenebilirler. Çocukluk çağında ise otonom nöbetler migren, senkop, gastroenterit veya siklik kusma sendromu tanısını alabilirler (Panayiotopoulos CP. 1994, 2010, Conavis A. 2006).

Jeneralize tonik klonik nöbetler en çok senkop ve nonepileptik psikojen nöbetler ile karıştırılabilirler. Non-epileptik psikojen nöbetlerleri olan hastaların yaklaşık %20-30'unun epilepsi tanısı aldığı görülmektedir (Lesser RP. 1996, Scheepers P. 1998). Epileptik nöbetleri olan hastaların %30 kadarında ise non-epileptik çoğunlukla psikojen nöbetler de görülebilmektedir. Bir çalışmada non-epileptik ilk nöbet ile doğru tanının konulmasına kadar geçen sürenin ortalama 7,2 yıl, bir başka çalışmada ise 9 yıl

olduğu bildirilmiştir (Reuber M, 2002, Timary P, 2002). Ayırıcı tanıda en önemli nokta klinik gözlem, olayların fenomenolojisini iyi analiz etmektir. Kural olmamakla birlikte bazı özellikler epileptik nöbetlerden çok psikojenik nöbetlerde görülür: kademeli başlangıç, çarpıntı, halsizlik, baş dönmesi, akral paresteziler, titreme, bir yandan bir yana olan baş hareketleri, pelvik hareketler, asenkron hareketler, kontrolsüz sallanma, gözlemciye yanıt olarak yarı istemli konuşma ve hareketlerdir (Reuber M. 2003, Gates JR. 2000, Lesser RP. 1996).

Sınıflandırma

Epilepsi Karşıtı Uluslararası Ligi (ILAE), Mart 2017'de nöbetlerin ve epilepsilerin yeni sınıflandırılmasını açıklamıştır. ILAE, epilepsileri üç düzeyde sınıflandırmayı önermektedir. Bunlar; nöbet tiplerinin sınıflandırılması, epilepsi tipleri ve epileptik sendromlar şeklindedir (Fisher RS. 2017, Scheffer IE. 2017, Chang RS. 2017). Nöbetler tipleri için ILAE, yeni sınıflandırma sisteminin patojenik mekanizmalardan ziyade klinik bulgulara dayandığını vurgulamaktadır. 2017 ILAE nöbet tipleri sınıflandırması **Tablo 1**'de özetlenmektedir.

Tablo 1- 2017 ILAE klasifikasyon ve terminoloji raporuna göre nöbet tipleri sınıflandırması

Fokal başlangıç	*Bilinç açık*	*Motor başlangıçlı*	Otomatizmalar	Fokalden bilateral tonik kloniğe
			Atonik	
			Klonik	
			Epileptik spazmlar	
			Hiperkinetik	
			Miyoklonik	
			Tonik	
	Bilinç kapalı	*Motor olmayan başlangıç*	Otonomik	
			Davranışta duraksama	
			Kognitif	
			Emosyonel	
			Duyusal	
Jeneralize başlangıç		*Motor*	Tonik klonik	
			Klonik	
			Tonik	
			Miyoklonik	
			Miyoklonik tonik klonik	
			Miyoklonik atonik	
			Epileptik spazmlar	
		Nonmotor (absans)	Tipik	
			Atipik	
			Miyoklonik	
			Gözkapağı miyoklonisi	
Bilinmeyen başlangıç				

2017 Epilepsi sınıflandırması, epilepsileri ise fokal, jeneralize, kombine jeneralize ve fokal, bilinmeyen olmak üzere dört gruba ayırmaktadır **(Tablo 2)**. Bir epilepsinin sınıflaması, nöbet tipine dayanmaktadır. Buna göre fokal nöbetler ile giden fokal epilepsi, jeneralize nöbetler ile giden jeneralize epilepsi olarak sınıflanmaktadır. Kombine jeneralize ve fokal epilepsi ise hem fokal hem jeneralize nöbet tiplerini birlikte içermektedir. Bilinmeyen epilepsi tipi ise nöbetlerin başlangıç şeklinin bilinmediği veya klinisyenin nöbet tipi konusunda henüz kesin bilgiye ulaşamadığı durumlarda kullanılmaktadır. Bunlar, yeterli klinik bilgiye ulaşıldığı durumlarda başka bir gruba dahil edilebilmektedir.

Tablo 2- 2017 ILAE Epilepsi sınıflandırmasına göre epilepsi tanı basamakları ve epilepsi sınıflandırmaları

Birinci basamak	**İkinci basamak**	**Üçüncü basamak**	**Etyolojiler**
Fokal başlangıçlı nöbetler	*Fokal Epilepsiler*	*Epileptik sendromlar*	Yapısal
			Genetik
			Enfeksiyöz
			Metabolik
			İmmün
			Bilinmeyen
Jeneralize başlangıçlı nöbetler	*Jeneralize epilepsiler*		
	Kombine jeneralize ve fokal epilepsiler		
Başlangıcı bilinmeyen nöbetler	*Bilinmeyen epilepsiler*		

Sınıflandırmadaki üçüncü basamak ise epilepsi sendromlarının teşhisidir. Epilepsi sendromu, klinik prezentasyon, başlangıç yaşı, doğal seyir, nöbet tipleri, EEG, nörogörüntüleme bulguları, bazen prognoz gibi spesifik özelliklerin kombinasyonudur. En bilinen epileptik sendromlar olarak Lennox-Gastaut sendromu, West sendromu, Dravet sendromu vs. örnek verilebilir. ILAE "Idiyopatik jeneralize epilepsiler" terimini hala korumakla birlikte dört tip epilepsi ile sınırlandırmaktadır. Bunlar; Çocukluk çağı absans epilepsi, Juvenil absans epilepsi, Juvenil miyoklonik epilepsi ve Jeneralize tonik klonik nöbetler. Ayrıca yeni sınıflamaya göre "beningn" terimi yerini kendini sınırlayan ve tedavi yanıtlı (farmakoduyarlı) terimleri kullanılmaya başlanmıştır (Chang RS. 2017, Scheffer IE. 2017).

Medikal tedavi yöntemleri

Antiepileptik ilaçlar (AEİ), epilepsilerin tedavisinde temel dayanak noktasıdır. Tedaviye başlamak için ilk şart, epilepsi tanısının yeterince güvenilir olarak konulmuş olmasıdır. Antiepileptik ilaç tedavisine başlarken göz önünde bulundurulan başka bir nokta da ilk kez nöbet geçiren bir kişinin ikinci kez nöbet geçirme riskinin belirlenmesidir. Yapılan çalışmalarda bu oranın %27-81 arasında olduğu gösterilmiştir. İlk nöbetten sonra AEİ tedavisine başlama kararında hekimler arasında görüş farklılığı bulunmasına karşın, ikinci nöbetten sonra nöbet tekrarlama riski daha fazla olduğu için genellikle ikinci nöbetten sonra AEİ tedavisine başlanma kararı alınmaktadır (Hauser WA. 1998, Panayiotopoulos CP. 2010, Bradley WG. 2008).

Amaç, tekli antiepileptik ilaçla, mümkünse hiç veya minimal yan etki ile nöbetsizliği sağlamaktır. Hastaların yaklaşık %50-70'inde sağlanabilmekle birlikte, nöbetsizlik oranları epileptik nöbetlerin ve sendromların tipine göre değişmektedir. İlaçların dozu nöbet kontrolü sağlanana kadar hastanın tolore edebileceği en üst düzeye kadar çıkarak ayarlanır. Mümkün olduğu kadar politerapiden kaçınmak esastır. Ancak monoterapi alan %30-50 kadar hastada nöbet kontrolü sağlanamaması nedeni ile politerapi kullanılmaktadır. Antiepileptik ilaç seçimini nöbet tipi, hastanın yaş, cinsi varsa diğer hastalıkları, ilaçların yan etkileri, ilaç etkileşimleri, ilacın yarı ömrü, maliyeti, bulunabilirliği gibi parametreler etkilemektedir. Nöbetlerin doğru bir şekilde sınıflaması çok önemlidir. **Tablo 3**'de antiepileptik ilaçların nöbet tiplerine göre etkinlikleri gösterilmiştir. **Tablo 4** ise ilk seçenek ve ikinci seçenek yeni ve eski AEİ'lar epileptik nöbet tiplerine ve epileptik sendromlara göre özetlenmiştir (Panayiotopoulos CP. 2010, Bradley WG. 2008, Johnson RT. 2006, Brodie MJ. 2016).

Tablo 3- Antiepileptik ilaçların nöbet tiplerine göre etkinlikleri

AEİ	Fokal nöbetler	Sekonder JTKN	Primer JTKN	Miyoklonik	Absans
Karbamazepin	Etkili	Etkili	Etkili	-	-
Klobazam	Etkili	Etkili	Etkili?	Etkili?	Etkili?
Klonazepam	Etkili	Etkili?	Etkisiz?	Etkili	Etkili
Etosüksimid	-	-	Bilinmiyor	Etkili?	Etkili
Gabapentin	Etkili	Etkili	-	-	Nöbetleri arttırabilir
Lakosamid	Etkili	Etkili	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Lamotrijin	Etkili	Etkili	Etkili	Nöbetleri arttırabilir	Etkili
Levetirasetam	Etkili	Etkili	Etkili	Etkili	Etkili
Okskarbazepin	Etkili	Etkili	Etkili	-	-
Fenobarbital	Etkili	Etkili	Etkili	Etkili	-
Fenitoin	Etkili	Etkili	Etkili	-	-
Pregabalin	Etkili	Etkili	-	Nöbetleri arttırır	-
Tiagabin	Etkili	Etkili	-	-	Nöbetleri arttırır
Topiramat	Etkili	Etkili	Etkili	Etkili?	Etkili?
Valproat	Etkili	Etkili	Etkili	Etkili	Etkili
Vigabatrin	Etkili	Etkili	-	-	Nöbetleri arttırır
Zonisamid	Etkili	Etkili	Etkili?	Etkili?	Etkili?

AEİ: antiepileptik ilaç, JTKN: jeneralize tonik klonik nöbet, -: endikasyonu yok

Tablo 4- Epileptik sendromlar ve nöbet tiplerine göre yeni/eski AEİ önerileri

Nöbet tipi/sendrom	İlk tercih AEİ	İkinci tercih AEİ
Fokal nöbet (sekonder jenerelizasyon var/yok)	Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital Levetirasetam, okskarbazepin, lamotrijin, topiramat	Klobazam, valproat Lakosamid, gabapentin, zonisamid, pregabalin, tiagabin
Primer JTKN	Valproat, fenobarbital, fenitoin Levetirasetam, lamotrijin, topiramat	Karbamazepin Okskarbazepin
Miyoklonik nöbet	Klonazepam, valproat, fenobarbital Levetirasetam	Fenitoin, etosuksimid Topiramat, zonisamid
Absans	Valproat, etosuksimid Lamotrijin	Klonazepam Levetirasetam, zonisamid, topiramat
Negatif miyoklonik veya atonik	Etosüksimid, valproat Levetirasetam	Klanoazepam Zonisamid, topiramat
Tonik nöbet	Valproat, fenitoin, fenobarbital Topiramat, lamotrijin	Klonazepam, klobazam Zonisamid
Çocukluk çağının kendini sınırlayan fokal nöbet ve sendromları	Karbamazepin, valproat, klobazam Levetirasetam, okskarbazepin, lamotrijin	Gabapentin, lakosamid, zonisamid
Semptomatik/sebebi bulunamayan fokal epilepsiler	Karbazepin,fenitoin, fenobarbital Levetirasetam, okskarbazepin, lamotrijin, topiramat	Klobazam, valproat Lakosamid, gabapentin, zonisamid, pregabalin, tiagabin
Çocukluk çağı absans epilepsi	Etosuksimid, valproat Lamotrijin	Klonazepam
Juvenil absans epilepsi	Valproat, etosüksimid Lamotrijin	Klonazepam Levetirasetam, zonisamid, topiramat

Juvenil miyoklonik epilepsi	Valproat, fenobarbital Levetirasetam, topiramat	Klonazepam, etosüksimid Zonisamid, lamotrijin
Fotosensitif ve diğer refleks epilepsiler	Valproat Levetirasetam	Klonazepam Lamotrijin
Lennox-Gastaut sendromu ve diğer epileptik ensefalopatiler	Valproat Lamotrijin, levetirasetam, topiramat, zonisamid	Klobazam, klonazepam, etosüksimid, fenitoin Felbamat (Dravet sendromunda)

Yan etki gelişmemesine rağmen tek ilaç ile nöbetler kontrol altına alınamıyorsa, tek başına kullanılabilecek farklı bir ilaç ile değiştirmek ilk seçenek olmalıdır. Doz nöbetler kontrol altına alınıncaya ve toksisite ortaya çıkana kadar arttırılabilir. İkinci ilaç ile de nöbet kontrolü sağlanamazsa, tek başına kullanılabilecek üçüncü ilaç veya ikili ilaç kombinasyonu tedavi seçenekleri arasındadır. İki veya daha fazla AEİ'nin kombine edilmesi için ilaçların etki mekanizmalarının bilinmesi, ilaç etkileşimlerini belirleyebilmek açısından önem taşımaktadır. Burada prensip, farklı etki mekanizmaları olan ilaçların kombine edilmesi olmalıdır. Tedaviyi planlarken bir diğer önemli nokta da yan etkilerin bilinmesidir. Çünkü yan etkiler ilaç uyumsuzluğu ve tedavideki başarısızlığın önemli nedenleridirler. **Tablo 5**'te AEİ'ların etki mekanizmaları ve başlıca yan etkiler özetlenmiştir.

Tablo 5- Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri

AEİ	**Etki mekanizması**	**Doza bağlı yan etkiler**	**İdyosenkratik veya kronik yan etkiler**
Karbamazepin	Na kanal blokeri	Ataksi, diploi, hiponatremi, bulantı, baş ağrısı	Döküntü, anoreksi, agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hiponatremi, pankreatit, hepatik yetmezlik
Valproik asit	Na, Ca kanal blokeri	Tremor, ataksi, bulantı, kusma, somnolans, diyare	Döküntü, pankreatit, hepatotoksisite, trombositopeni, kilo artışı
Fenitoin	Na kanal blokeri	Nistagmus, ataksi, letarji, diplopi	Dökünüt, hepatotoksisite, pansitopeni, nefropati, pankreatit
Okskarbazepin	Na kanal blokeri	Ataksi, letarji, diplopi, hiponatremi, tremor	Döküntü, hiponatremi
Topiramat	Na kanal blokeri, GABA agonisti, glutamat aktivitesini azaltır	Hafıza kayıpları, ataksi, sinirlilik, tremor, depresyon, kilo kaybı, dispepsi, sedasyon	Nefrolitiyazis, parestezi, dar açılı glokom
Levetirasetam	Kesin değil	Somnolans, anksiyete, ajitasyon, psikoz, depresyon, kilo kaybı	
Gabapentin	Na kanal blokeri, GABA agonisti, glutamat aktivitesini azaltır	Somnolans, ataksi, nistagmus, tremor, diplopi, kilo alımı	Nötropeni
Lamotrijin	Na kanal blokeri, glutamat aktivitesini azaltır	Ataksi, somnolans, diplopi, tremor, baş ağrısı, uykusuzluk	Döküntü, Steven-Johnson sendromu, kilo kaybı, pansitopeni
Zonisamid	Muhtemelen Na, Ca kanal blokeri, karbonik anhidraz inhibitörü	Somnolans, ataksi, irritabilite, kilo kaybı, hafıza kayıpları, konsantrasyon güçlüğü, konuşma bozukluğu	Döküntü, toksik epidermoid nekroz, aplastik anemi, nefrolitiyazis
Tiagabin	GABA agonisti	Sedasyon, letarji, tremor, emosyonel değişiklikler	Döküntü, parestezi,nonkonvulzif status epileptikus
Etosüksimid	Ca kanal blokeri	Baş ağrısı, gastrik irritasyon	Döküntü, kemik iliği depresyonu, hepatotoksisite, lupus, psikoz
Pregabalin	GABA artımı, Ca kanal blokeri	Yorgunluk, baş dönmesi	Kilo artışı

Birden fazla nöbet tipi olan, ilaç tedavisine iyi yanıt vermeyen, yeterli nöbet kontrolü olmasına rağmen yan etki nedeni ile ilaç tedavisine devam edilemeyen jeneralize nöbetli hastalarda bir diğer tedavi seçeneği de ketojenik diyettir. Bu tedavi yöntemi, glukoz taşıma eksikliği (GLUT-1) ve piruvat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda ise ilk tedavi seçeneğidir. Bu tedavide, düşük karbonhidrat, düşük protein ve yüksek yağ içerikli diyet verilmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte ketozisin nöbetleri baskıladığı görüşü de bulunmaktadır (Bailey EE. 2005, Gordon N. 2003, Panayiotopoulos CP. 2010).

Histopatolojik ve fizyopatolojik özellikler

İnsan ve hayvan deneylerinde neokortikal hücrelerin güçlü uyaranların ardından aksiyon potansiyeli patlamaları oluşturabileceği bilinmektedir. Epileptik nöronlar, aşırı uyarılabilir olmalarının yanında normal hücrelerde görülmeyen "burst" denen yüksek frekanslı ve kısa süreli deşarjları oluşturabilen fonksiyonel özellikleri değişmiş hücrelerdir. Burstler sırasında membran potansiyelinde uzun süreli ve büyümüş depolarizasyon oluşmaktadır. Artmış uyarılma ve ateşleme özelliği olan bu hücrelerin etraflarındaki hücreleri de bu ateşlemeye dahil edebilecek güçleri bulunmaktadır. Epileptik nöbet esnasında beyindeki nöronların hipersenkron ve tekrarlayıcı aktivasyonu oluşmaktadır (Shu Y. 2003, McCormick DA. 2003). Artmış eksitasyon EEG incelemesinde "diken" aktivitesini, inhibisyon ise "yavaş dalga" aktivitesini göstermektedir. Bir nöbet aktivitesinin oluşabilmesi için ilgili kortikal nörolarda bulunması gereken fizyopatolojik özellikler hipereksitabilite ve senkronizasyondur. Nöbet aktivitesinin yayılabilmesi için ise eksitasyon alanını çevreleyen inhibisyon alanının kaybı gerekmektedir.

Özetle, epilepsinin nöronların paroksizmal deşarjına bağlı olduğu bilinmekle birlikte, deşarjı neyin nasıl başlattığı kesin değildir. Bu konudaki teorilerden birkaçı şu şekilde özetlenebilir. İstirahat membran potansiyelinin instabilitesine neden olan bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Primer olarak defekt ya iyon kanallarının yapısında yada iyon transportundadır. Temel olarak üzerinde durulan kanalopatiler, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt, potasyum iletiminde bozukluk ve Adenozin Trifosfataza bağlı iyon transportunda bozukluk olarak özetlenmektedir. İnhibitör mekanizmalarda bir defekt, yani primer olarak gamaaminobutirik asit (GABA) fonksiyonunda bir yetersizlik, GABA seviyesinde azalma veya GABA reseptörlerine duyarsızlık nedeni ile de gelişebileceği söylenmektedir. Bunun yanında eksitatör sistemde bir defekt sonucu aşırı uyarım meydana gelebileceği de ileri sürülmektedir. Aşırı glutamat salınımı intrasellüler Ca konsantrasyonunu hızla arttırarak nöronların aşırı depolarize olmasını sağlamaktadır (Avoli M. 2005, Avanzini G. 2003).

Nöbetleri durduran mekanizmalar da tam anlaşılabilmiş değildir. Nöbetlerin sona ermesi, nöron veya nöral ağda inhibitör döngülerin aktivasyonu ile hücre dışı K'daki azalma gibi ekstraselüler ortam değişiklikleri ile veya hücre içi Ca'un eliminasyonu ile sağlanabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda, epilepsi patofizyolojisinde enflamasyon ve otoimmünite de giderek sorgulanmaya başlanmıştır. Sorumlu yapılar olarak kan-beyin bariyeri, siklooksijenaz (COX-2) salınımı, prostoglandinler, sitokinler ve hedefleri olarak gösterilmektedir. Çalışmalarda nöbet ortaya çıkışı ve epileptogenezde immün mediatörlerin (IL-1*B*, TNF-*a*, toll-like reseptör 4) rolü olduğu gösterilmiştir. IL-1*B*'nın febril status sırasında hipokampusta üretildiği gösterilmiştir. TNF-*a*, hayvan beyinlerinde glutamat reseptörleri üzerinden etki ederek uzun dönemde etkili olmaktadır. Toll-like reseptör 4'ün, glia tarafından aktive edilen hasarlı nöronlardan salındığı düşünülmektedir. TGF-*B* ise kan beyin bariyerinin açılmasıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca kronik epilipsili hastalarda serum ve beyin omurilik sıvısında IL-1 ve IL-6 reseptör antagonistlerinin artmış olarak bulunmuştur. Özellikle IL-6'nın temporal lob epilepsili hastalarda arttığı gösterilmiştir. Bunların dışında eksitatör nörotransmisyonu yöneten üç tip glutamat reseptörü mevcuttur: N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionik asid (AMPA) ve kainat (KA). NMDA reseptörleri eksitotoksiteye neden olarak epilepsi, inme, demans gibi hastalıklara yol açarken; AMPA reseptörleri nöbet aktivitesinin oluşumu ve yayılımında etkili olur ve dirençli status epileptikusun etyopatogenezinde rol alırlar. Epilepsi ile enflamasyon ve otoimmünite arasındaki ilişkinin aydınlatılması, dirençli epilepsilerin tedavi stratejilerinin belirlenmesinde etkili olacaktır (Friedman A. 2011, Vezzani A. 2005, 2011, Ballabh P. 2004, Szczurowska E. 2013, Engel J. 2013).

Kognitif özellikler

Epilepside en yaygın komorbiditelerden biri, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen bilişsel bozukluklardır. Epilepside kognitif özellikler, epileptik sendromlar kadar heterojendir. Nedenleri, epileptojenik alanların topografisi, patogenetik mekanizmalar ve klinik gidişi karakterize eden çeşitli özelliklerin tümünün kognisyon üzerinde katkısının bulunmasıdır. Kronik epilepsi genellikle kognisyonun bozulmasına neden olmakla birlikte foksiyonel reorganizasyon ve davranışsal kompansasyonu da indükler. Zayıf bilişsel seviye genellikle erken başlangıç, uzun süreli hastalık ve yetersiz nöbet kontrolü ile ilişkilidir (Kanner AM. 2016, Berg AT 2011).

Yetişkinlerde bilişsel kötüleşme, yıllar içinde yaşla birlikte çok yavaş olarak progrese olmaktadır. Öte yandan hastalığın başlangıcında bilişsel işlevlerin bozulmuş olduğunun kanıtları da vardır. Bu da, çocuklarda kognitif işlevlerin maturasyonunun epilepsinin olumsuz etkisine duyarlı olduğunu düşündürmektedir (Deonna T. 2010). Çocuklarda EEG kayıtları ve bilişsel testlerin birlikte kullanıldığı bir çalışmada nöbetlerin geçici bilişsel işlevler üzerinde direkt etkisi olduğu ve birikerek zeka seviyesini etkileyeceği sounucuna varılmıştır (Tromp SC 2003).

Birçok idiyopatik epilepside kognisyon, sadece hafif olarak etkilenmiştir veya klinik standartlara göre normaldir. Semptomatik epilepsilere ilgili alanlarda spesifik fonksiyonları yansıtan fokal defisitler eşlik eder.

Başarılı epilepsi cerrahisi, kognitif kötüleşme sürecini durdurabilir veya kısmen tersine çevirebilir. Başarılı bir cerrahiden sonra erişkin beyninde görülen bilişsel düzelme, fonksiyonel kompansasyon ve bir dereceye kadar fonksiyonel reorganizasyon veya önceden baskılanmış ilişkili epileptik alanların fonksiyonlarının reaktivasyonu iledir (Elger CE 2004).

Postiktal psikoz da, multipl fokal ve jeneralize nöbetleri olan epileptik hastaların yüzde 6'sında ortaya çıkan, epilepsinin ciddi bir komplikasyonudur. Ancak patofizyolojisi hakkında çok az bilgi vardır. Son zamanlarda, epilepsi ve psikozun patofizyolojisinde otoimmünitenin yeri tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda, sporadik epilepsi vakalarının yaklaşık %10 kadarında sinaptik otoantijenlere (N-metil-d-aspartat reseptörü veya voltaj kapılı potasyum kanal kompleksi gibi) karşı antikorların varlığını gösterilmiştir. Benzer antikorların, psikoz gibi psikiyatrik semptomlar, epileptik nöbetler, hareket bozuklukları ve otonomik disfonksiyonlar ile karakterize ensefalopati sendromlarına neden olduğu da bilinmektedir (Pollak, 2014).

KAYNAKLAR

1. Wolf P. History of epilepsy: Nosological concepts and classification. Epileptic Disord 2014; 16 (3): 261-269.
2. Kinnier Wilson JV, Reynolds EH. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. Medical History 1990; 34: 185-98.
3. Temkin O. The Falling Sickness, 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins, 1971.
4. Lutz EE, Ataman AD, Bicer A. Medicine in Stamps: History of Epilepsy (The Sacred Disease) Through Philately. Journal of Neurological Sciences [Turkish] 33:(4)# 56; 515-525, 2016
5. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. Epilepsy Behav 2010; 17(1): 108-8.
6. Mikhailenko AA, Krasnoruzhski AI, Bazilevich SN. "Dutch Hippocrates" Herman Boerhaave and the problem of epilepsy. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2008; 3:3-7.
7. Hirose G. An overview of epilepsy: its history, classification, pathophysiology and management. Brain Nerve 2013;65(5):509-20.
8. Sidiropoulou K, Diamantis A, Magiorkinis E.Hallmarks in 18th- and 19th-century epilepsy research. Epilepsy Behav 2010;18 (3): 151-61.
9. Gross RA, A brief history of epilepsy and its therapy in the Western Hemisphere. Epilepsy Res 1992; 12(2):65-74.
10. Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Revised Second Edition 2010, 1-11.
11. Libenson MH. Practical Approach to Electroencephalograpraphy. 2010, Saunders Elsevier.

12. Niedermeyer E. The clinical relevance of EEG interpretation. Clin Electroencephalogr. 2003 Jul;34(3):93-8. Review.
13. Binnie CD, Prior PF. Electroencephalography. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Nov;57(11):1308-19. Review.
14. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1997 Nov;38(11):1255 6.
15. Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy. Curr Opin Neurol. 2009 Apr;22(2):179-84. Review.
16. Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy: editorial review. Curr Opin Neurol. 2003 Apr;16(2):163-4. Review.
17. Ito Y, Kidokoro H, Negoro T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ogawa C, Takeuchi T, Ohno A, Yamamoto H, Nakata T, Maesawa S, Watanabe K, Takahashi Y, Natsume J. Paroxysmal nonepileptic events in children with epilepsy. Epilepsy Res. 2017;132:59-63.
18. Lesser RP., 1996. Psychogenic seizures. Neurology 46, 1499-1507.
19. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. Seizure 1998;7(October (5)):403-6.
20. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. Neurology. 2002;58(3):493-5.
21. Pachatz C, Fusco L, Vigevano F. Benign myoclonus of early infancy. Epileptic Disord. 1999;1(1):57-61.
22. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1982;36(1):129-40.
23. Vigevano F, Lispi ML. Tonic reflex seizures of early infancy: an age-related non-epileptic paroxysmal disorder. Epileptic Disord. 2001;3(3):133-6.
24. Tinuper P, Cerullo A, Marini C, Avoni P, Rosati A, Riva R, Baruzzi A, Lugaresi E. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(2):231-7.
25. Lee H, Lerner A. Transient inhibitory seizures mimicking crescendo TIAs. Neurology. 1990;40(1):165-6.
26. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. Heart. 2003;89(3):353-8. Review.
27. Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. J Am Geriatr Soc. 2005;53(1):74-8.
28. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. Pediatrics. 2006;118(4):e1237-43. Review.
29. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(11):1371-4.
30. Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. Epilepsy Behav. 2003;4(3):205-16. Review.
31. Gates JR. Nonepileptic seizures: time for progress. Epilepsy Behav. 2000;1(1):2-6.
32. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58:522e30.17.
33. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58:512e21.
34. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017;58:531e42.
35. Chang RS, Leung CYW, Ho CCA,Yung A. Classifications of seizures and epilepsies, where are we? e A brief historical review and update. Journal of the Formosan Medical Association (2017) 116, 736-741.
36. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. N Engl J Med. 1998;338(7):429-34.
37. Bradley WA., Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice. Fifth Edition Butterworth Heinemann/Elsevier 2008.
38. Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC. Current Therapy in Neurological Disease. 7th edition, Mosby Elsevier 2006.
39. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, Aldenkamp AP, Steinhoff BJ. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. Pharmacol Rev. 2016;68(3):563-602.
40. Bailey EE, Pfeifer HH, Thiele EA. The use of diet in the treatment of epilepsy. Epilepsy Behav. 2005;6(1):4-8. Review.
41. Gordon N, Newton RW. Glucose transporter type1 (GLUT-1) deficiency. Brain Dev. 2003;25(7):477-80. Review.
42. Shu Y, Hasenstaub A, Badoual M, Bal T, McCormick DA. Barrages of synaptic activity control the gain and sensitivity of cortical neurons. J Neurosci. 2003;23(32):10388-401.
43. McCormick DA, Shu Y, Hasenstaub A, Sanchez-Vives M, Badoual M, Bal T. Persistent cortical activity: mechanisms of generation and effects on neuronal excitability. Cereb Cortex. 2003;13(11):1219-31.
44. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Köhling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. Prog Neurobiol. 2005;77(3):166-200. Review.
45. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. Lancet Neurol. 2003;2(1):33-42. Review.
46. Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. Epilepsia 2011;52 Suppl 3:33-9.
47. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. Epilepsia 2005;46(11):1724-43.
48. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. Neurobiol Dis 2004; 16(1):1-13.
49. Szczurowska E, Mareš P. NMDA and AMPA receptors: development and status epilepticus. Physiol Res 2013;62 Suppl 1:21-38.
50. Vezzani A, Friedman A. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. Biomark Med. 2011;5(5):607-14.
51. Engel J Jr, Pitkänen A, Loeb JA, Dudek FE, Bertram EH 3rd, Cole AJ, Moshé SL, Wiebe S, Jensen FE, Mody I, Nehlig A, Vezzani A. Epilepsy biomarkers. Epilepsia. 2013;54 Suppl 4:61-9.
52. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? Epilepsy Behav 2016; 64 (Pt B): 306-308.
53. Berg AT. Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture. Epilepsia 2011;52:7-12.
54. Deonna T.Cognitive and behavioral consequences of epilepsy during the course of brain development. Bull Mem Acad R Med Belg. 2010;165(3-4):165-71.
55. Tromp SC, Weber JW, Aldenkamp AP, Arends J, vander Linden I, Diepman L. Relative influence of epileptic seizures and of epilepsy syndrome on cognitive function. J Child Neurol. 2003 Jun;18(6):407-12.
56. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. Lancet Neurol. 2004;3(11):663-72.
57. Pollak TA, Nicholson TR, Mellers JD, Vincent A, David AS. Epilepsy-related psychosis: a role for autoimmunity? Epilepsy Behav. 2014 Jul; 36:33-8.

121

Ağrı Fizyopatolojisi ve Sendromları: Tanı ve Sağaltım, Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

İlteriş Ahmet Şentürk, Uğur Uygunoğlu

Ağrının tanımı

"Ağrı" kelimesi Latince ceza, cezalandırma anlamındaki "poena"dan gelmektedir. 1644'de Descartes yayımlamış olduğu Felsefenin Prensipleri adlı eserinde fantom ekstremite ağrısını (ileriki bölümlerde tartışılacaktır) anlatmış ve gözlemlerinden fantom ağrısının uzuvda değil, beyinde hissedildiği sonucunu çıkartmıştır. Descartes fantom ağrının gerçek ve hayali olmadığını düşünüyordu. Descartes'ın ölümünden 14 yıl sonra yayınlanan L'Homme'de (1644), Descartes, ayağını ateşe sokan bir çocuk şeklinde ağrı modelini sunmuştur. Bu iyi bilinen model, sonraki ağrı araştırmaları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir.[1] Uluslararası ağrı çalışmaları derneği (International Association for the Study of Pain-IASP) ağrıyı, gerçek ya da potansiyel doku hasarıyla ilişkili ya da bu hasar ile tanımlanan, hoş olmayan bir duyusal ve duygusal (emosyonel) deneyim olarak tariflemektedir.[2] "Ağrı" kelimesi hasta için hastalık ve ızdırap, klinisyen için bir semptom ve fizyolog için reseptörlerle başlayan ve beyin korteksinde sona eren kendi anatomik ve fizyolojik sistemine sahip bir tür duygu anlamına gelir.[3] Ağrı her zaman özneldir (subjective) ve her birey erken yaşlardaki yaralanmalarla ilişkili deneyimleri sayesinde kelimenin anlamını öğrenir. Ağrı, bedenin bir bölümünde ya da bazı bölümlerinde tartışmasız bir duyudur, fakat aynı zamanda hoş olmayan bir histir ve bu nedenle de duygusal bir deneyimdir.[2]

Akut- kronik ağrı karşılaştırması

Akut ağrı, vücudun yaralanmasını takip eder ve genellikle bedensel yaralanma iyileştiğinde ortadan kaybolur. Örneğin, akut ağrı; iltihaplanma için gereken süre boyunca ya da yırtık ya da kesik gibi akut yaralanmalarda, ayrılmış dokuların birleşmesi ve onarılması sırasında meydana gelir. Akut ağrının genellikle 7 güne kadar sürdüğü düşünülse de birçok olguda 30 güne kadar uzadığı gösterilmiştir. Akut ağrı genellikle, otonomik sinir sistemi aktivitesinin objektif fiziksel belirtileri ile ilişkilidir (örn., taşikardi).[4] Al Basbaum'un 2009 yılında Cell dergisindeki makalesi, 'zararlı uyarıları tespit etme yeteneği, bir organizmanın hayatta kalması ve iyilik hali için gereklidir' şeklinde başlar.[5]

Kronik ağrının patofizyolojik durumunun aksine, akut ağrı yaşamın kaçınılmaz temel deneyimlerinden biridir ve konağın sayısız tehdide karşı korunmasında kritik rol oynayacak şekilde evrimsel olarak korunmuştur. Hem araştırmacılara hem de klinisyenlere yönelik zorluklardan biri, akut ve kronik ağrı arasındaki farkı anlamaktır. Bu ayrımın yapılması, akut ağrının daha iyi anlaşılması ve kronik ağrıdaki engellleyici tedavilerin gelişimi için önemlidir.[6] Kronik ağrı terimi için sıklıkla, doku iyileşmesi için beklenen 3 ayın üzerinde süren kalıcı ağrı şeklinde tariflenmektedir. Kronik ağrı terimi en yaygın kullanılan ve bilinen bir terim olmasına rağmen uzun süreli ağrı veya kalıcı ağrı gibi terimler de terminolojide yer almaktadır.[7]

Kronik ağrının küresel yüküne ilişkin 2014 tarihli bir araştırmaya göre, dünya nüfusunun en az %10'u kronik bir ağrı durumundan etkilenmektedir ve her yıl 10 kişiden 1'i kronik ağrı tariflemektedir.[7] Kronik ağrı hem fiziksel hem de duygusal bir işlev kaybına yol açarak hastanın hayatının her yönünü etkiler. Kronik ağrı, hastanın aktivite seviyesini etkileyerek (evde ve işte çalışabilme ve sosyal ve faaliyetlerde bulunma yeteneği gibi) hasta için ciddi ekonomik sonuçlara yol açabilir.[8]

Ağrı nörobiyolojisi

Nosisepsiyon

Ağrının duyusal, bilişsel ve emosyonel (duygusal) bileşenlerle ilgili bir deneyim olduğu düşünülürken, klasik olarak ağrı, nosiseptif işlemin kısıtlı bakış açısıyla kavramsallaştırılmıştır.[5,9] Nosisepsiyon terimi altta yatan sinir yapıları ile birlikte ilk kez Sherrington tarafından tanımlanmıştır.[10] Nosisepsiyon; yoğun termal, mekanik veya kimyasal uyaranların, nosiseptörler olarak adlandırılan, zararlı uyarana (noksius) cevap veren periferal sinir liflerinin bir alt popülasyonu ile tespit edildiği süreci belirtir.[5]

Ağrının işlenmesindeki ilk adım zararlı uyaran bilgisinin bir aksiyon potansiyeline dönüşmesidir, nosiseptörler normal olarak yüksek eşik uyaranlarla aktive edilir ve dorsal spinal kolona eksitatör sinyaller iletir.[5,11] Nosiseptörlerin hücre gövdeleri, vücut için dorsal kök ganglionunda (DRG) ve yüz için trigeminal ganglionda bulunur ve sırasıyla hem innerve ettikleri hedef organa hem de spinal korda periferik ve santral aksonal dallara sahiptir. İki ana nosiseptör sınıfı vardır. Birincisi, akut, iyi lokalize "ilk" veya hızlı ağrıya aracılık eden orta çaplı miyelinli (Aδ) afferentleri içerir. İki tipten oluşurlar. Bazıları yoğun mekanik uyarımlara yanıt veren yüksek eşik değerine sahipken, diğerleri hem zararlı hem de zararlı olmayan sıcaklıklarda da tepki verirler. Nosiseptörlerin ikinci sınıfı, zayıf lokalize, "ikinci" veya yavaş ağrıyı ileten, küçük çaplı miyelinsiz "C" liflerini içerir ve çoğu, ağrı algısına dahil olan, küçük, çok yavaş hareket eden miyelinsiz liflerdir. Polimodaldırlar ve zararlı mekanik, termal ve kimyasal irritan uyaranların her türüne yanıt verirler. Bir dizi reseptör alt tipi vardır. Isıya, genellikle geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı alt ailesi V üyesi 1-3 (TRPV1-3) ve TREK1 aracılık eder, mekanik uyarana MDEL7 ve TREK1 ve asit veya kimyasal uyaranlara asit duyarlı iyon kanalı (ASIC) aracılık eder. Nosisepsiyona aslında sayısız hücre içi ve hücre dışı moleküler haberciler aracılığı ile eşlik edilir. Nosiseptörler aktive edildiklerinde, bir eksitatör nörotransmitter olan glutamat yoluyla bilgiyi iletirler. Bu periferal afferent sinir uçları, omuriliğin dorsal boynuzuna aksonal projeksiyonlar gönderir ve burada ikinci sıra afferent nöronlar ile sinaps yaparlar.[5,9,11]

Periferal sensitizasyon

Periferik sensitizasyon, afferent sinir uyaranlarına karşı artan bir duyarlılıktır. İnflamatuar mediatörler ayrıca nörotransmitterler (serotonin), lipidler (prostaglandinler), peptidler (bradikinin) ve nörotrofinler (sinir büyüme faktörü-NGF) gibi kimyasalları salgılayarak daha fazla nosiseptör aktivasyonunu uyarmak için yaralanma bölgesindesalgılanırlar ve nörojenik inflamasyonu başlatırlar. Sonuç olarak, vazodilatasyon ve buna bağlı olarak da nosiseptörün terminal ucuna yakın hücre dışı boşluğa proteinlerin ve akışkanların sızması gerçekleşir ve inflamatuar bölge reaksiyonuna katkıda bulunan bağışıklık hücreleri uyarılır.

Tüm bu nörokimyasal değişiklikler nedeniyle, A-δ ve C lifleri aktive olur. İnflamasyon sırasında polimodal nosiseptörlerin uyarılma eşiği düşer. Ağrılı liflerin hassaslaşmasından sonra, normal olarak ağrılı olmayan uyaranlar ağrıya neden olabilir (allodini). İnflamasyon sırasında başlangıçta mekanik duyarsız (mekano-insensitive) sinir lifleri mekanik duyarlı (mekano sensitive) hale gelebilir.[12]

Nosisepsiyon santral düzenlenmesi

DRG nöronlarının aksonları, primer nosiseptif afferentleri dorsal kökler boyunca dorsal boynuzların (Rexed lamina I ve II) en yüzeysel katmanlarına ve bazı derin katmanlarına (Rexed laminaV) gönderirler. Yüksek eşikli mekanik nosiseptörler (HTMs) ve miyelinize mekanotermal nosiseptörlerden (MTs) input taşıyan Aδ lifleri esas olarak lamina I ve V'de son bulur; C lifleri ise lamina II'de sonlanır. Ağrı iletimi ile ilgili nörotransmitterler eksitatör amino asitleri ve nöropeptitleri, özellikle P maddesini içerir. Dorsal boynuzdaki ikinci sıra nöronlar sadece zararlı uyarana (nosiseptif spesifik nöronlar) ve hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan duyusal uyarana cevap veren geniş dinamik aralıklı (WDR) hücreleri içerir. Ağrı hissi ile ilişkili ikinci derece duyusal nöronların çoğunun aksonları omuriliğin ön beyaz komissürüne geçer ve karşı anterolateral kadranda spinothalamik yol olarak yükselir. Bu sistem somatotopik olarak organize olup, servikal elemanlar daha anteromedialde ve sakral elemanlarda daha posterolateralde yerleşir.[13]

Spinal nosisepsiyonda nöroanotomik substratlar

Primer afferentler çeşitli kimyasal mediyatörleri serbest bırakırlar, fakat hepsi esas nörotransmitter olarak glutamatı kullanırlar ve dorsal boynuza girdiklerinde içinde yer alan nöronlar ile eksitatuar sinapslar oluştururlar. Bu nöronlar, beynin çeşitli bölgelerine bilgi ileten aksonları ile birlikte projeksiyon hücreleri ve spinal kordda kalan internöronları içerir ve lokal nöronal devreye katkıda bulunurlar. Internöronlar, dorsal boynuzdaki nöronal popülasyonun büyük çoğunluğunu oluştururlar ve iki ana fonksiyonel sınıfa ayrılabilirler: inhibitör interneronlar transmitter olarak γ-aminobütirik asit (GABA) ve/veya glisin kullanırlar ve glutamerjik eksitatör interneronlar.[13,14]

Kalsitonin gen ilişkili peptid (calcitonin gene-related peptide -CGRP) ağrı sinyallerinin iletimi ve modülasyonunda önemli bir rol oynar. CGRP ve reseptörü, somatosensorial ve otonomik periferik sinirlerde, kardiyovasküler ve enterik sistemlerde yaygın olarak eksprese edilir ve merkezi sinir sisteminin nöroanatomik yollarında giderek daha fazla tanımlanmaktadır.[15]

Glutamat, amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol proprionat (AMPA-R), N-metil D-aspartat (NMDA-R) gibi iyonoforlar, kainat (KA), metabotropik reseptörler (G proteinine bağlanmış) ve glutamat reseptörlerinin diğer alt tipleri (mGluR) gibi spinal dorsal boynuzda birçok postsinaptik reseptöre bağlanır. Normal şartlarda, NMDA-R iyonoforu, reseptör gözeneğinde bulunan bir magnezyum iyonu (Mg^{2+}) tarafından voltaj bağımlı olarak blokedir ve sessizdir. Glutamat nosiseptörleri, nöropeptitler, P maddesi (SP) ve CGPR tarafından sürekli salınımı plazma membranının yeterli depolarizasyonuna yol açarak, Mg^{2+}'nin NMDA reseptöründen ayrılmasına neden olur.[16]

Magnezyum salınımının engellenmesive kalsiyum akışındaki artış, nosiseptörler ve spinal dorsal boynuz ağrı transmisyon nöronları arasındaki sinaptik bağlantıları güçlendirebilir ve bu da zararlı uyarana artmış yanıtları doğurur (hiperaaljezi). Hücre içi Ca^{+2} katyon kanal kinetiğinde artış, daha fazla sodyum (Na+) kanal girişineve potasyum (K+) kanal blokajına yol açar.[5] P maddesi (SP), myelinsiz primer duyusal nöronların periferik ve santral terminallerinde bulunur. SP'nin etkilerine esas olarak nörokinin 1 reseptörü (NK1R) tarafından aracılık edilir. SP, mast hücre degranülasyonunu aktive eder ve periferik dokuda nörojenik enflamasyona yol açan kan damar epitelyumunun geçirgenliğini arttırır. SP, omurilikte, hiperaljezinin ve allodininin, ikinci dereceden duyusal nöronlarda bulunan NK1R yoluyla iletilmesinde rol oynar.[17]

Supraspinal alanlara nosiseptif spinal kord nöronlarının iletilmesi

Spinal kordun ventral kadranının ak maddesi içinde çıkan ağrı yolları Spintalamik yolu (STT), Spinoreticular yolu (SRT) ve Spinomezensefalik yolu (SMT) içerir. STT afferentleri, spinal kordun posterior boynuzunun posterior marjinal çekirdeğinde sinaps yaparlar. Onların ikincil afferent aksonları spinal kord ön ak madde kommüsüründe çaprazlaşır ve lateral funiculusda spinotalamik yolun lateral kısmını oluşturur. İkinci sıra aksonlar STT olarak spinal kord ve beyinsapında yükselirler. Beyinsapının retiküler formasyonunda veya orta beynin periaqueductal gri cevherinde son bulurlar veya talamusun VPL çekirdeğinde veya talamusun intralaminar nükleusunda (IN) sonlandıkları diensefalona

devam ederler. Sonra üçüncü sıra aksonları internal kapsül posterior bacağında seyrederek postsentral girus ve pariyetal lob posterior parasentral lobülünde son bulurlar. Bu primer kortikal alanlar keskin ağrı hakkında bilgiyi alırlar ve ağrının doğru lokalizasyonunu sağlamak için somatotopik bir haritada düzenlenirler. IN süreçleri, donuk veya derin ağrı bilgileri hakkında bilgi almak için kullanılan insula ve rostral singulat giruslarında sonlanır. Bu bölgeler tipik olarak, daha uzun süren ve ağrının duygusal özellikleri ile ilişkili olan daha zayıf lokalize ağrı duyumlarından sorumludur. SRT hücreleri derin uyarılara karşı belirgin tepkilere sahiptirler. SMT nöronları parabrakial çekirdeğe projekte olurlar. Parabrakial projeksiyonlar kısmen amigdalanın merkez çekirdeğini yansıtan nöronlara ulaşır. Ayrıca spinohipotalamiktrakt, spino-barabrakia-amigdalar ağrı yolu, spino-amigdalar ağrı yolu ve diğerleri gibi birçok spinal projeksiyon yolunun limbik sistemle doğrudan bağlantısı vardır. Son olarak, visseradaki nosiseptif girdinin dorsal kolonlarda yükselen nöronlarda işlendiğine dair önemli kanıtlar vardır.[12,18]

İnen ağrı modülasyonu

Beyinsapı çekirdeklerinden impulslar omuriliğe iner ve dorsal boynuzda ağrı sinyallerinin iletimini etkiler. İnen inhibisyonu ile ilgili olarak, PAG anahtar role sahiptir. PAG, daha yüksek beyin merkezlerinden gelen girdileri alır. PAG, amigdala ile karşılıklı bağlantılara sahiptir ve endojen ağrı inhibitör sistemini aktive ettiği açıkça gösterilen ilk beyin bölgesidir. PAG, nosiseptif girdilerin inen opioid aracılı inhibisyonunun bir kaynağıdır. İnen ağrı modülasyonunu esas olarak RVM ile karşılıklı bağlantıları aracılığıyla etkiler, örneğin PAG nöronlarının uyarılması RVM nöronlarının aktivitesini uyarır ve farelerde nosifensiv reflekslerin inhibisyonu ile ilişkisi gösterilmiştir. RVM, serotonerjik nukleus raphe magnus (NRM), nükleus retikülaris gigantoselüleris pars alfa ve nükleus paragigantoselüleris lateralis içerir. RVM'deki nöronlar daha sonra dorsolateral funiculus (DLF) boyunca dorsal boynuza doğru ilerler. Ekzojen opiatlar endojen opioidleri taklit eder ve spinal dorsal boynuza ek olarak PAG ve RVM üzerinden etki ederek analjeziyi indükler. RVM 'On' ve 'Off' olarak adlandırılın hücreleri içerir. 'Off' hücrelerinin nosisepsiyonun inen inhibisyonu sağladığı düşünülmektedir, çünkü aktiviteleri yüksek olduğunda nosiseptif iletimin bir inhibisyonu gelişir. 'On' hücrelerinin spinal dorsal boynuzunda nosiseptif mekanizmaları kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle RVM, antinosisepsiyon ve ağrı iletiminin fasitilasyonunu sağlamaktadır. WDR nöronlarının inen inhibisyonunun özel bir formu 'diffüz noksius inhibitör kontrol' (DNIC)'dür. Belirli bir vücut bölgesine güçlü bir zararlı uyaran uygulandığında, o vücut bölgesinden alınan nosiseptif nöronlar, kaudal medullada (RVM'ye kaudal) bulunan yapılara impulslar gönderir ve bu nosiseptif WDR nöronlarının sentrofugal inhibisyonunu (DNIC) tetikler.

RVM, majör serotonerjik çekirdekler, NRM ve NpGC'nin yanı sıra GABAerjik ve glisinergik nöronal popülasyonları içerir, bunların hepsi spinal korda inen çıkıntılara (projeksiyonlar) sahiptir. 5-HT reseptör alt tipine bağlı olarak spinal 5-hidroksitriptamin (5-HT) pronosiseptif veya antinosiseptif olabilir. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D ve 5-HT7 reseptörlerinin aktivasyonu, antinosiseptif olma eğilimindedir, oysa 5-HT2A ve 5-HT3 reseptörü, nosisepsiyonu destekleme eğilimindedir. Spinal dorsal boynuzlara yapılan noradrenerjik projeksiyonlar A5, locus coeruleus (A6) ve Kölliker-Füse (A7) pontin noradrenerjik çekirdeklerden kaynaklanır ve bu bölgeler RVM ve PAG ile iletişim kurar. Birçok hayvan çalışması, PAG veya RVM'nin yanı sıra noradrenerjik çekirdeklerin kimyasal veya elektriksel uyarılmasının spinal beyin-omurilik sıvısı içine norepinefrin salgıladığını ve spinal α2-adrenerjik reseptör antagonistleri tarafından bloke edilen antinosisepsiyon ürettiğini göstermiştir. Son çalışmalar, sinir yaralanmasında artmış nosiseptif girişleri düzenlemek içininen noradrenerjik sistem aktivitesinin arttığını göstermiştir.[12,19]

Beyinde ağrı işlemi

Akut yaralanmaya veya klinik ağrı durumlarına bağlı ağrı algısı, supraspinal seviyelerde önemli işlemlere maruz kalır. Bu nöral mekanizmalar daha sonra kronik ağrı durumlarıyla ilişkili bireyler arası varyasyonlara ve engellere katkıda bulunabilir. Nörogörüntüleme çalışmaları, zararlı uyaranla aktive olan; primer somatosensorial korteks (S1), sekonder somatosensorial korteks (S2), anterior singulat korteks (ACC), prefrontal korteks (PFC), insula, amigdala, serebellum ve ventral tegmental alanı

(VTA) ve nucleus accumbensi (NAc) içeren mezolimbik ödül devresi gibi beyin bölgelerini belirlemiştir. S1-S2 ve insulanın ağrının kalite (batma, yanma, ağrısızlık), lokasyon ve süreyi içeren duyusal özelliklerini kodladığına inanılmaktadır. Prefrontal bölge ve limbik sistem (ACC, PFC, amygdala, VTA ve NAc), duygusal ve motivasyonel tepkileri kodlar ve ağrının duygusal ve bağlamsal yönünde görev alır. Bu bölgeler sadece nosisepsiyon ile seçici olarak aktive edilmezve işlevi sadece ağrı algısı ile kısıtlı değildir. Kognitif, duygu, motivasyon ve duyum gibi çeşitli nörolojik işlevleri sunan bölgeler, nosisepsiyon ile ilişkili bölgelerle işlevsel olarak bağlanır ve ağrı deneyimine yol açar.[19,20]

Spinal kord plastisitesi ve ağrı

Kalıcı ağrı durumlarında NMDA reseptöründeki glutamat aktivasyonu, diğer sistemlerle birlikte hareket ederek, spinal duyusal nöronların aşırı duyarlılığı geliştirir ve bunun sonuçları wind-up fenomeni, uzun süreli güçlendirme (long-term potentiation-LTP) ve santral sensitizasyondur.

Nöronal plastisite

Spinal kord nöronları, zararlı uyaran tarafından periferal doku yeterince aktif hale getirildiğinde, sinir hücrelerinin elektriksel olarak uyarıldığı veya sinir liflerinin hasar gördüğü durumda alıcı alanlarınınbüyüklüğü de dahil olmak üzere tepki özelliklerinde değişiklikler gösterir. Nöronal plastisite, nöronal morfoloji, hücre-hücre etkileşimi ve gen ekspresyonundaki değişiklikler olarak tanımlanır ve nöronların etkili bir şekilde tepki vermesine ve bu çevresel zorluklara uyum sağlamasına izin verir. Ağrı bağlamında, nöronal plastisite en sık hiperaljezi veya allodininin nöral mekanizmalarına işaret eder. Bununla birlikte, karşı-uyarma, fizik tedavi ya da psikoterapi gibi, analjezinin kalıcı formları, aynı zamanda, bazı nöronal plastisite biçimlerini de içerir. [12,21,22]

Santral sensitizasyon

Santral sensitizasyon, santral ağrı iletim yolları nöronlarının, uyaranlara yanıt olarak artan tepkilerini ifade eder ve ikinci sıra nöronların afferent girdilere artan duyarlılığını, spinal nöronların alıcı alan boyutundaartışı ve uyarılabilirlik artışını kapsarken transkripsiyonel değişikliklerle ilişkili uzun dönem etkileri de içerir. IASP, santral sensitizasyonu merkezi sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik altı afferent girişlerine artan yanıt verebilirliği olarak tanımlar. Periferik inflamasyon sırasında, glutamat, SP, nörokinin A ve CGRP gibi mediyatörlerin nosiseptörlerden spinal salınımı artar. Omurilikte NMDA reseptörünün aktivasyonu, spinal kord nöronlarını duyarlılaştırır ve bu işlem mGlu-R, NK-1 ve CGRP reseptörlerinin aktivasyonu ile desteklenir, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) de rol oynar.[23,24] Sensitizasyonun önemli moleküler basamağı NMDA reseptörleri ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarına doğru Ca^{+2} akışı ile başlatılır. Glutamat reseptörlerinin NR1 ve GluR1 alt birimleri up-regülasyon ve fosforilasyon kaybı gösterir ve böylece sinaptik glutamaterjik iletimini artırır. İlk değişiklikler inflamasyonun indüksiyonundan 10 dakika sonra ortaya çıkar ve davranışsal hiperaljezi ile iyi korelasyon gösterir.[25] Opioid peptitlerin (dynorphin ve enkephalin) artan gen ekspresyonu, inhibitör mekanızmaların kompensasyon amaçlı up-regülasyonunu sağlar. Spinal prostaglandinler ve sitokinler, santral hipereksitabiliteyi değiştirir.[11,24] Yaralanmanın ardından, primer somatosensorial ve motor kortekslerde ve subkortikal bölgelerde kortikal yeni haritalanma ve yeniden düzenlemenin kanıtı vardır. Uzuv ampütasyonunutakiben afferent giriş eksikliğinin, somatosensorial korteksin karşılık gelen alanının daha az uyarılmasına yol açtığı bilinmektedir. Sonuç olarak komşu kortikal alan (farklı bir anatomik alanı temsil eder) genişler. Tüm bu değişikliklerin klinik yansıması, hastanın amputasyondan hemen sonra hayalet uzuv ağrısını geliştirmesi değil, aynı zamanda fantom uzuvlarının bazen vücutlarının çok farklı bir bölgesine dokunarak haritalanabilmeleridir.[26]

Wind-up, uzun-dönemli güçlendirme (Long-term potentiation-LTP) ve uzun-süreli depresyon (Long-term depression-LTD)

Wind-up, yaklaşık 1 sn'lik aralıklarla afferent C liflerinin elektriksel stimülasyonu tekrarlandığında, spinal kord nöronlarının kısa süreli tepkileridir ve temeli tekrarlayan C lif ateşlenmesi ile dorsal boynuz nöronlarında uzamış eksitatuar postsinaptik potansiyellerdir. Tekrarlayan uyaran durdurulduğunda, Wind-up hızlıca kaybolur. Tekrarlayan ağrılı uyaranlara karşı kısa süreli yanıt artışı sağlar.

Nöronlar ayrıca Wind-down da gösterebilir. Uzun süreli güçlendirme (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) periferik sinir uyarımı sonrası sinaptik aktivitenin uzun süreli değişimleridir. C lifleri için yüksek frekanslı bir elektriksel uyaranın uygulanmasından sonra, özellikle inen inhibitör sistem etkilenmesi ve kesilmesi durumunda LTP kısa bir gecikmeyle sağlanabilir. Bununla birlikte, zaman akışı çok daha yavaş olmasına rağmen, LTP, doğal zararlı uyarımla da ortaya çıkabilir. Buna karşılık, yüzeysel dorsal boynuzda LTD, Aδ liflerinin elektriksel stimülasyonu ile ortaya çıkar. Zararlı uyarılmaya yanıtları önleyen engelleyici mekanizmaların bir temeli olabilir.[11,12]

Kapı kontrol teorisi

1965 yılında Melzack ve Wall'un Science dergisindeki "Ağrı Mekanizmaları: Yeni Bir Kuram"("Pain Mechanisms: A New Theory") kapı kontrol teorilerini tanıttığı makaleleri, ağrı mekanizmaları ve yönetim anlayışını değiştirmiştir. Kapı kontrol teorisinin temel dayanakları, büyük (nosiseptif olmayan) liflerdeki aktivitenin, küçük (nosiseptif) liflerdeki aktivitenin algılanmasını engelleyebileceği ve beynin inen yollarla de bu algıyı inhibe edebileceği yönündedir. Bu yapı göz önüne alındığında, deefferentiasyonun niye ağrıya neden olabileceğini anlamak kolaydır. Büyük lifler tercihen yaralandığında, ağrı algısının normal inhibisyonu gerçekleşmeyebilir.[27,28]

Ağrı tipleri ve sınıflandırması

Ağrı tiplerini tanımlamak için ağrının süresi, etiolojisi ve kaynaklandığı anotomik lokalizasyona göre birçok sınıflandırma kullanılmıştır.[29]

Akut ve kronik ağrı- kalıcı ağrı

Akut ağrı

Daha önceleri sadece belirli bir zaman süresi açısından tanımlanan ağrı günümüzde, doku travmasına tepki olarak ortaya çıkan duyusal özelliklerle birlikte, duygusal ve bilişsel, "karmaşık, hoş olmayan bir deneyim" olarak tanımlanmaktadır. Akut ağrı genellikle nosiseptiftir, ancak nöropatikde olabilir. Yaygın akut ağrı kaynakları travma, cerrahi, doğum gibi tıbbi prosedürler ve akut hastalık durumlarını içerir.[30]

Kronik-kalıcı ağrı

Kronik ağrı, birçok çalışmada ağrı başlangıcından 3 ila 6 ay sonra veya beklenen iyileşme süresinin ötesine uzanan ağrı olarak tanımlanmış olsa dayeni tanımlamalaragöre kronik ağrı akut ağrının iyileşme periyodunun ötesine geçen, sıklıkla hafif şiddette, ağrının varlığını ve/veya yayılımını açıklamak için yeterli olmayan patoloji seviyeleri ile birlikte ortaya çıkan ağrı olarak kabul edilmektedir.

Kronik ağrı aynı zamanda "uyku ve normal yaşamı bozan, koruyucu bir işleve hizmet etmeyi bırakan ve bunun yerine sağlık ve işlevsel kabiliyetini azaltan kalıcı bir ağrı" olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrı, nosiseptif, nöropatik veya her ikisi de olabilir ve yaralanmalardan (örn., travma, cerrahi), kansere veya çeşitli kronik olmayan yaşamı tehdit eden hastalıklardan (örn., artrit, fibromiyalji, nöropati) kaynaklanabilir. Bazı vakalarda, kronik ağrı, belirgin bir neden olmaksızın de novodur. Yaralanma sıklıkla kronik ağrıyı başlatsa da, patogenetik ve fiziksel olarak nedenlerinden uzak olan faktörler bunu devam ettirebilir.[31]

a. Periferal mekanizmalar (kalıcı ağrı):

Yaralanma veya hastalıklarla (diyabet, artrit) ilişkili kalıcı ağrı, periferal sinirlerin özelliklerinde değişikliklerden kaynaklanabilir. Kalıcı ağrı, sinir liflerine verilen hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve sinir iletiminde veya nörotransmiter özelliklerinde artmış spontan ateşleme veya değişikliklere yol açar.[5]

b. Santral mekenizmalar (kalıcı ağrı):

Santral sensitizasyon kavramı daha önce tartışılmıştır.

i.Nosiseptif ağrı

ii.Somatik ve Visseral ağrı

Ağrı somatik ve visseral yapılardan kaynaklanabilir. Somatik ağrı tipik olarak iyi lokalize olur ve genellikle deri, kas-iskelet sistemi yapıları ve eklemlerin yaralanma veya hastalığından kaynaklanır. Visseral ağrı, iç organ işlev bozukluğundan kaynaklanır ve iltihap, iskemi, kapsüler veya organ distansiyonu (örn. renal taşlar, bağırsak tıkanıklığı, kolesistit) ile sonuçlanan akım oklüzyonu ve fonksiyonel hastalıklar (örn. İrritabl barsak sendromu) sonucu görülebilir. Somatik ağrının aksine, visseral ağrı genellikle yaygındır ve iyi lokalize edilemez, sıklıkla somatik bölgelere (örn. kola yayılan miyokardiyal iskemi) yayılır ve abartılı otonomik refleksler ve daha büyük emosyonel özellikler ile ilişkili olma eğilimindedir. Somatik ve viseral ağrılar arasındaki bu farklılıkların bazı nedenleri arasında düşük yoğunluk ve visseral yapıların nosiseptörlerin farklı türleri (örn. distansiyon duyarlı) içermesidir.[32]

iii.Nöropatik ağrı:

Nöropatik ağrı, "somatosensorial sistemin bir lezyonu veya hastalığından kaynaklanan ağrı" olarak tanımlanır. Travmatik sinir, omurilik veya beyin hasarı (inme de dahil olmak üzere), diyabetes mellitus, insan immün yetmezlik virüsü/AIDS, postherpetik virüsler, multipl skleroz, kanser, kemoterapötik ajanların toksik etkileri ile ilişkili olabilir. Nöropatik ağrının klinik tanısı, aşağıdaki kriterlerin değerlendirilmesine bağlıdır: 1) farklı bir nöroanatomik dağılımı olan ağrı, 2) sinir sistemi lezyonu veya hastalığı olduğunu gösteren bir tıbbi öykü, 3) nöroanatomik dağılımı göstermek için doğrulayıcı bir test ve 4) Sinir sisteminin bir lezyonunu veya hastalığını göstermek için doğrulayıcı bir test. Belirtiler ve semptomlar arasında allodini, hiperaljezi, spontan ağrı (elektrik şoku benzeri veya çekim ağrısı) ve bazen de nedensel ya da aralıksız yanan ağrı bulunur. Bazı hastalar anestezi dolorosa veya duyu kaybı yaşasalar da, genellikle yaralanma bölgesinde ağrı devam eder. Nöropatik ağrı, duyusal ve sempatik sinirler arasındaki nörojenik inflamasyon sonucu, kompleks bölgesel ağrı sendromları I ve II'de de görülür. [33]

Nöropatik ağrı patofizyolojisi:

Nöropatik ağrı; periferal, spinal kord ve beyinde (talamus ve korteks) haftalar veya aylar boyunca ortaya çıkan normal duyusal sinyalizasyonda değişikliklerle oluşur ve bu durum genomik ifade değişiklikleri ve kortikal yapılarda farklılıklara yol açar. Nöropatik ağrıya yol açabilecek durumlarda, hasarlanma bölgesinde enflamatuar mediatörlerin salınması primer afferent nöronların özelliklerinde değişiklikleritetikler. Bu nöronların uyarılabilirliği artar ve böylece ektopik, uyarıcı bağımsız aktivitenin ortaya çıkmasına yol açar. Değişmiş aktivite, çeşitli voltaj kapılı Na^{+}, K^{+} ve Ca^{+2} kanallarının özelliklerinde ve/veya ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanır. Duyusal sinir hasarlandıktan sonra, atrofik değişiklikler (wallerian dejenerasyon) hücre gövdesi ve akson diyamater boyutunda azalma ve sonunda nöron ölümüne neden olur ve intraepidermal nosiseptör yoğunluğunda azalmaya yol açar. Sinir hasarının tipine bağlı olarak, bu durum duyu kaybına veya paradoksal olarak hiperaljeziye ve artan ağrıya (deeferentiasyon ağrısı) neden olabilir. Sinir ile uç organ arasındaki bağlantının kesilmesi siniri, sinir büyüme faktörü (NGF) ve diğer nörotrofinlerden salgılanmasına yol açabilir. Sinir büyüme faktörünün lokal salınmasına yanıt olarak, kollateral filizlenme nöronal kaybı izleyebilir. Duyusal aksonlarda hasarlanma, spinal kord duyusal haritalanma organizasyonunda değişiklikleri getirir. Nöropatik ağrı ile ilişkili bu duyusal bozukluklar, hasarlı nöronun uyarılabilirliğindeki değişikliklere ve anormal devam eden ve ektopik nöral pacemaker alanından uyarılmış boşalımlara atfedilebilir. Periferik sinir hasarlanması, eksitatör glutamat reseptörlerini aktive ederek omurilikteki nöronal uyarılabilirliği arttırır. Artan bölgesel glutamat NMDA ve AMPA ve mGlu reseptörlerinin kalıcı ve güçlendirilmiş aktivasyonuna neden olabilir ve bu daha düşük aktivasyon eşiklerine ve artan nöronal uyarılabilirliğe ve nörotoksisiteye yol açar. Spinal glutamaterjik aktivite, daha sonra, omurilikte uzun süreli nöroplastik değişiklikler ile sonuçlanan protein kinaz C'nin aktivasyonu dahil olmak üzere hücre içi sinyalizasyon kaskadlarını başlatır. İnterlökin 1β (IL-1β), IL-6 ve tümör nekrozis faktör α (TNF-α) dahil olmak üzere proinflamatuar sitokinler sinir yaralanmasına yanıt olarak periferik ve santral olarak üretilirler ve ayrıca santral sinir sisteminin hassaslaşmasında önemli rol oynayarak, allodini, hiperaljezi ve nöroma oluşumuna katkıda bulunabilirler. Mikroglia sinir hasarından 24 saat sonra aktive edilir ve

astrositlerde kısa süre sonra onları takip eder. Mikroglial hücreler normal şartlarda %20'den az spinal glial hücreler içerir, ancak sinir hasarından sonra dorsal kök ganglionu ve omurilikte hızla çoğalır ve aktivasyonu sırasında, komplemanları uyararır ve sitokinleri, kemokinleri ve nitrik oksit ve serbest radikaller gibi sitotoksik maddeleri serbest bırakırlar. Bu proinflamatuar yanıt, beyinsapındaki sinaptik bölgeler ve sinir hasarının bulunduğu bölgeden başlar fakat daha uzak yerlere yayılır. IL-1β ayrıca glukokortikoidler aracılığıyla şartlı "korku hafızası" (davranışsal tepkilerle ilişkili korkuyla ilişkili anılar) geliştirir ve proinflamatuar sitokinlerin ağrının affektif deneyimine katılabileceğini düşündürür. Nosiseptif sinyaller supraspinal seviyelerde de değiştirilebilir. Kronik ağrılı hastaların beyinleri, talamus ve singulat korteks gibi bölgelerde nörotransmitterlerin bölgesel konsantrasyonları ve metabolizmaları, ağrısız olanlardan farklıdır. Nöropatik ağrılı hastalarda, kortikal reorganizasyon yaralanmadan sonra meydana gelir ve değişikliklerin derecesi ağrı derecesi ile genellikle korelasyon gösterir. Bu değişikliklerin yaralanma sonrası ortaya çıktığı gözlemi, disinhibisyonun sadece sinir hasarının bir sonucu olabileceğini değil, aynı zamanda hastaları kronik ağrıya duyarlı hale getirebileceğini düşündürmektedir. Supraspinal bölgelerde meydana gelen değişiklikler nöropatik ağrı ve duygudurum bozuklukları arasındaki güçlü ilişkiyi açıklayabilir. Yakın zamanda limbik sistemdeki değişen kortikotropin salgılama faktörü sinyalleşmesinin nöropatik ağrının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir.

Bir nosiseptif uyaran daha yüksek kortikal merkezlere iletildikten sonra, ağrıyı hafifleten inhibitör nöronların aktivasyonu ile sonuçlanan bir dizi olay ortaya çıkar. İnhibitör GABAerjik ve glisinerjik dorsal boynuz internöronlarında aktivite artar. Bu spinal internöronlar, primer afferent nöronların merkezi terminalleri ile sinaps yaparlar, böylece aktivitelerini azaltırlar ve ayrıca çıkan ikincil düzen nöronlarındaki aktiviteyi düzenlerler. Sinir hasarı sonrası, disfonksiyonel GABA üretimi ve salınım mekanizmalarının bir sonucu olarak inhibitör akımların kaybı meydana gelir. Sinir yaralanmasından sonra, dorsal kök ganglionları, μ opioid reseptörlerinin ekspresyonunda azalma sergilemektedir ve ikincil spinal nöronlar, opioidlere daha az yanıt vermektedir. İnen inhibisyon, insanların ağrıyı nasıl yaşadıklarını belirlemede önemli bir rol oynar. İnhibisyon ve amplifikasyon arasındaki denge dinamiktir ve şartlar, davranış, duygular, beklentiler, zamanlama ve patolojiden etkilenir. İnen ağrı yollarında inhibitör transmitterler; norepinefrin (noradrenalin), 5-hidroksitriptamin, dopamin ve endojen opioidleri içerir. Sinir hasarından sonra, normal ağrı kontrol yollarını zayıflatan çeşitli işlemler gerçekleşir. Bunlar tonik noradrenerjik inhibisyonda bir azalmayı ve predominant inhibitör rolünden inen serotonerjik modülasyon için kolaylaştırıcı bir fonksiyona geçişi içerir. Bu nörotransmitterlerin ağrı, duygudurum ve uykuyu etkilemedeki çeşitli rolleri, ağrı, depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları arasındaki yüksek komorbidite oranlarını kısmen açıklayabilir.[32,33]

Sık karşılaşılan ağrı sendromları

Cerrahi sonrası ağrı (postoperatif):

Akut postoperatif ağrı, doku hasarı, visseral distansiyon veya hastalığa karşı karmaşık bir fizyolojik reaksiyondur. Cerrahi insizyonlar ve yaralar sinir sonlanmalarını uyarır ve beyinde ağrılı bir his üretir. Cerrahi, sinirlere zarar verebilir ve periferik ve santral duyarlılığa yol açan doku iltihaplanmasına yol açabilir. Azalmış spontan aktivite, hayvan cerrahi modellerinde ağrıyı değerlendirmenin başka bir yoludur, çünkü postoperatif ağrılı hastalar, hareket etmek için daha az isteklidir. Deneysel insizyonla tetiklenen primer hiperaljezi, insanlarda gösterilmiştir. Bir önkol insizyonundan sonra insizyon bölgesinden 3 mm mekanik hipersensitivite 2 gün sürmüştür ve ayrıca kısa süreli ikincil bir hiperaljezi de gözlenmiştir. Cerrahi stres ve ağrı, sayısız zararlı etkilere yol açan nöroendokrin hormonların ve sitokinlerin salınımını içeren tutarlı ve iyi tanımlanmış bir metabolik yanıt ortaya çıkarır.[34] Cerrahi sonrası ağrı yönetimi ileride tartışılacaktır.

Kanser ağrısı

Ağrı, kanserle ilişkili en yaygın ve korkulan semptomlardan biridir. Yeni tanı almış hastaların yaklaşık ¼'ünde, tedavi alan hastaların 1/3'ünde ve ileri evre hastaların dörtte üçünden fazlasında ağrı görülür. Genel olarak, kanser hastalarının %75'i, hastalıkları sırasında opioidlerle tedavi gerektirecek kadar şiddetli ağrı hissederler. Kontrol edilememiş ağrı, hastaların günlük aktivitelerini, yaşam kalitesini ve psikolojik durumu doğrudan etkiler.

• Kanserli hastalarda ağrının etiyolojisi[35]

A. Doğrudan tümör ilişkisi (%70)

1. Kemik invazyonu
2. Nöral yapıların invazyonu ya da kompesyonu
3. İçi boş organ obstruksüyonu ya da duktal sistem obstruksüyonu
4. Vasküler obstruksyonu ya da invazyon
5. Mükoz membran ülserasyonu ya da tutulumu

B. Kansere bağlı sendromlar (<%10)

1. Paraneoplastik sendromlar
2. Hareketsizlik ile ilişkili ağrılar (kabızlık, rektal ya da mesane spazmları)
3. Diğer (örn., postherpetik nevralji)

C. Tanı veya tedavi prosedürleri (%20)

1. Uygulanan işlemlerle ilişkili ağrı (örn., kemik iliği aspirasyonu, biyopsi, lomber ponksiyon)
2. Akut postoperatif ağrı veya cerrahi sonrası sendromlar (örn., postmasteektomi, postorakotomi, postamputasyon sendromları)
3. Radyoterapi sonrası ağrılar (örn, pleksus,omurilik zedelenmesi, mukozit, enterit)
4. Kemoterapi sonrası (ör., Mukozit, periferal nöropati, aseptik nekroz)

D. Malignite veya tedavisine bağlı olmayan ağrı (<%10)

Fantom ağrısı

Fantom-ekstremite ağrısı, ampütasyonlu vakaların %50 ile %80'inde uzvun hala varmış gibi ağrımasıdır. Ağrı, zonklama, yanma, bıçak saplanması veya kramp gibi birkaç farklı niteliğe sahip olabilir. Birçok fiziksel (örn.; hava değişiklikleri veya kalan uzuv üzerindeki basınç) ve psikolojik faktör (örn., duygusal stres) ile ortaya çıkabilir veya şiddetlenebilir. Bireyin ampütasyondan önce kronik ağrısı varsa ortaya çıkması daha olasıdır. Fantomdaki ağrı genellikle amputasyondan önce uzuvda hissedilen ağrıya benzer. Fantom ağrısı, bir kol veya bacak amputasyonundan sonra en yaygın olanıdır, ancak meme, rektum, penis, testis, göz, dil veya dişler gibi diğer vücut bölümlerinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra da meydana gelebilir. Fantom-ekstremite ağrısı genellikle amputasyona uğramış vücut kısmına komşu alandaki ağrı ile karıştırılır. Bu ağrı rezidüel uzuv veya güdük ağrısı olarak adlandırılır. Hastalar ampüte edilmiş ekstremitenin sonunda şiddetli "bıçak saplanması" veya keskin ağrıdan yakınabilirler.[13] Fantom duyumları, fantom ağrısından daha sık görülür ve neredeyse amputasyon olan tüm hastalar tarafından yaşanır. Patofizyolojik süreçler tam anlaşılamamışsa da, sinir hasarının, hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde bir dizi morfolojik, fizyolojik ve kimyasal değişikliklerin olduğu ve tüm bu değişikliklerin hayalet uzuv ağrısının oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Sürecin periferde başladığı, daha sonra kortikal beyin yapılarının devreye girdiği düşünülmektedir.

Bu bölümde supraspinal mekanizmalar üzerinde daha fazla durulacaktır. Fantom-ekstremite ağrısına bağlı supraspinal değişiklikler beyinsapı, talamus ve korteksi içerir. Karmaşık algısal nitelikleri ve çeşitli iç uyaranlarla modifikasyonu (örn.; dikkat, stres) ile fantom uzuv kavramı, hayali görüntünün beynin bir ürünü olduğunu gösterir. Hayvan çalışmaları, amputasyondan sonra primer somatosensorial korteksin fonksiyonel plastisitesini göstermiştir. Kol veya el amputasyonları olan kişiler, primer somatosensorial korteks içinde el temsil alanına ağzın kayması-yer değiştirmesinigösterirler. İnsan ampütelerde yapılan çalışmalar, talamik seviyede, reorganizasyonel değişikliklerin de meydana geldiğini ve fantom uzuvlarının ve fantom-ekstremite ağrısının algısıyla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Nöronal kayıt ve stimülasyon teknikleri kullanılarak, normal olarak stimülasyona cevap vermeyen talamik nöronların, ampütelerde genişlemiş somatotopik haritalanma ve stimülasyon yanıtları gösterilmiştir. Fonksiyonel plastisiteye ek olarak, talamus gri maddesinde azalma gibi yapısal değişiklikler ampütasyon sonasında gösterilmiştir.[36]

Spinal kord hasarı ve ağrı

Spinal kord hasarlı (SKH) hastaların %27'si taburcu olduktan sonraki 6 ay içinde günlük aktivitelerinin çoğunu etkileyen ağrı nedeniyle kliniklere başvururlar. Hastalar hem spinal yaralanma seviyesinde hem de altında ağrıyı hissedebilirler. SKH sonrası ağrı, nöropatik, kas iskelet sistemi ve viseral ağrı gibi farklı bölgelerden kaynaklanır. SKH sonrası nöropatik ağrı, santral ve segmental ağrı olarak sınıflandırılabilir. Santral nöropatik ağrı genellikle yaralanmadan haftalar veya aylar sonra başlar ve yanma, keskin veya vuran bir ağrı olarak tanımlanır. Hastalar, dokunma hissinin kısmen veya tamamen kaybolduğu bölgelerde, yaralanma seviyesinde veya altında ağrı hissederler. Segmental ağrı genellikle yaralanma sınırında meydana gelir ve genellikle bir yaralanmadan sonraki ilk birkaç ay içinde gelişir. Allodini ve hiperaljezi yaygındır. Hastalar bıçak saplanması veya keskin ağrı ya da yaralanma düzeyinde bir yanma ağrısını tarif edebilir. Bu gruptaki kas-iskelet sistemi ağrıları, kas spazmlarının SKH seviyesinin altında ve kullanılmayan eklemlerdeki artrit nedeniyle olabilir. Ağrı genellikle donuk veya acıma şeklinde tarif edilir. Visseral ağrı SKH'nı takiben kısa bir süre başlayabilir ve sfinkter disfonksiyonu nedeniyle kabızlık ve idrar retansiyonu ile ilişkili olabilir.[13]

İnme sonrası ağrı sendromu

Medulla, pons, mezensefalon, talamus, subkortikal beyaz madde ve korteks dahil olmak üzere nöroaksinin herhangi bir seviyesinde (genellikle spinotalamokortikal afferent duyusal yolakları etkiler) lezyonlar santral inme sonrası ağrı sendromu oluşturabilir, fakat talamus ve beyinsapı en yaygın alanlardır. Hasar görmüş duyusal yolaklarda hipereksitasyon, santral inhibitör yolaklarda hasar veya ikisinin kombinasyonu inme sonrası ağrı sendromunun başlangıcından sorumlu olabilir. Ağrı önemli semptomdur ve spontan, şiddetli, paroksismal ve yanıcı olarak tanımlanır. Talamik ağrı sendromlu hastalar etkilenen ekstremitelerde hiperaljezi ve allodiniye sahiptir.[37]

Kompleks bölgesel ağrı sendromları

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromları (KBAS), en sık olarak otonomik ve trofik değişikliklerin eşlik ettiği ve genellikle doku hasarından sonra ortaya çıkan, şiddetli, yaygın, nondermatomal ağrı ile karakterize kronik bir ağrı sendromu olarak tanımlanır. Ağrı deri rengindeki değişiklikler, sıcaklık değişimleri, sudamotor disfonksiyon (terleme), ödem ve hareket kısıtlılığı ile ilişkilidir. Ağrı, keskin ve yanıcı vasıfta ve çoğu zaman başlatan olayla orantılı değildir.[38] Sendromun hem periferal hem de merkezi mekanizmaları içeren çok faktörlü bir işlemden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Her ne kadar KBAS'nin az sayıda vakada öncesinde belirgin yaralanma (veya hasta tarafından hatırlanan belirli bir yaralanma) olmaksızın meydana geldiği bildirilmesine rağmen, çoğu vaka bilinen doku yaralanmasından sonra ortaya çıkar. Klinik olarak KBAS-1 ve KBAS-2 ayırımı yapılmıştır ve KBAS-2 periferik sinir hasarı kanıtı ile birliktedir. KBAS tanısı sadece klinik bulgu ve semptomlara dayanmaktadır. Tanı koymak için ek objektif test (termografi, üç fazlı kemik taraması, kantitatif sudomotor akson refleks testi veya sempatik ganglion bloğu) gerekli değildir, ancak bazı durumlarda klinik tanıyı desteklemek için kullanılabilir.[39]

Bel ağrısı

Bel ağrısı, ağrı kliniklerinde en sık görülen durumdur. Bel ağrısının yaygın nedenleri kas gerilmesi, lomber disk herniasyonu, lomber radikülopati, lomber faset eklem sendromu, sakroiliak eklem sendromu ve lomber spinal stenozdur. Hasarlanma sonrası akut lomber disk herniasyonu ciddi bel ağrısına neden olabilir. Hastalar genellikle belinde vurucu veya bıçak saplayıcı ağrılardan şikayet ederler, L5 sinir kökü tutulumu söz konusu olduğunda, ayağın dorsomedial kısmına sık sık yayılan ağrı ya da S1 sinir kökü olduğunda ayağın ya da küçük parmağın lateral kısmına yayılan ağrı oluşur. Düz bacak kaldırma testi genelde pozitiftir. Hastalarda ayrıca tibialis anterior (L5) veya peroneus longus ve brevis kaslarında (S1) hafif bir zayıflama olabilir. Bu hastalarda genellikle lomber paraspinal kasların üzerinde ciddi hassasiyet ve spazm vardır. Lomber faset eklem sendromu, bel ağrısı hastalarının %35'inde bulunur. Lomber faset eklemlerinde sıklıkla artrit veya yaralanma ile ilişkilidir. Sakroiliak eklem sendromu, bel ağrısının bir başka önemli kaynağıdır. Lomber spinal stenoz; sıklıkla 60 yaşından sonra disk herniasyonu, osteofit veya dejeneratif spondilolistezis nedeniyle oluşur. Hastalar genelde belinde ve

her iki bacağın arkasına doğru yayılan ağrıdan yakınırlar. Ayakta durma ya da yürüme ağrıyı kötüleştirir. Hastalar genellikle kamburlaşarak yürürler ve ağrıyı gidermek için kısa bir mesafe (nörojenik kladikasyon) geçirdikten sonra otururlar. Ağrının genelde azalması dakikalar alır, ayırıcı tanı açısından akılda tutulması gereken vasküler kladikasyoda ise bu süre saniyeler ile ifade edilmektedir. Fizik muayenede, hastalar lomber omurga üzerinde akut lomber disk herniasyonu olanlara göre daha az hassasiyet gösterirler. Düz bacak kaldırma testi normal olabilir.[13]

Santral sensitizasyon sendromları

Santral sensitizasyon sendromları, klinik olarak belirgin bir patolojinin saptanmadığı, ağrı ve yorgunluk gibi rahatsız edici semptomlarla karakterize bozukluklardır. Temporomandibular eklem bozukluğunda çene ve yüzde hassasiyet ve acı, irritabl bağırsak sendromunda (IBS) kramp ve spazmodik abdominal ağrılar, ya da vulvodinideki ağrılı yanmalar bu sendromun içinde tanımlanabilir. Santral sensitizasyon sendromları kadınlarda hem daha sık görülür, hem de medikal ve psikiyatrik komorbiditeler ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri daha belirgindir.

Fibromiyalji

Fibromiyaljide (FM) ağrı mekanizmaları ile ilgili güncel araştırmalar, bu sendromu nosiseptif işlem bozukluğu olarak tanımlamıştır. FM, klinik olarak tespit edilebilen herhangi bir nedenin yokluğunda ortaya çıkan, yaygın ağrı, yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu ve düzensiz uyku ile ilişkili kronik bir hastalıktır. FM'ye sıklıkla anksiyete ve depresyon eşlik eder.

Kronik yorgunluk sendromu

Kalıcı eforsuz yorgunluk ve efor sonrası rahatsızlık ile karakterize bir durumdur. Ağrı, bilişsel işlev bozukluğu, uyku, depresyon ve anksiyete de dahil olmak üzere FM ile aynı semptomların çoğu kronik yorgunluk sendromunda da gözlenir.

İrritabl bağırsak sendromu (IBS)

IBS tekrarlayan karın ağrısı, rahatsızlık, şişkinlik ve bağırsak alışkanlıklarının değiştirilmesi ile karakterize bir durumdur. IBS'de sıklıkla fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, baş ağrıları ve depresyon bulguları gözlenir.

Temporomandibular eklem bozukluğu

Tekrarlayan çene ağrısı, sınırlı mandibular hareket ve çene hareketi sırasında ses ile karakterize bir durumdur. FM, IBS, baş ağrısı, bel ağrısı ve depresyon ile önemli derecede komorbidite bildirilmiştir.

Vulvodini:

Kadınların, vulvar vestibülde spontan, provoke edilmemiş ağrı deneyimi veya cinsel ilişki gibi mekanik stimülasyon ile ortaya çıkabilen kronik bir ağrı durumudur.

Ağrılı hastada tedavi yaklaşımları

Bir kişinin deneyimleri ve psikolojisi, ağrı algısı ve şiddetini önemli ölçüde etkiler. Beyin korteksi, limbik sistemle uyumlu olarak, zararlı uyaranları yorumlar ve anlamlarıyla ilgili varsayımlar yapar. Bu süreçlere katılan nörotransmiterler asetilkolin ve dopamini içerir. Her ikisi de beynin "ödül sistemi" nin yanı sıra hafıza ve bilişte yeralır. Bir kişinin duygusal durumu ve önceki deneyimleri, gelen zararlı uyaranların yorumlanmasında önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, algılanan zararlı uyaranın ciddiyeti, şartlara bağlı olarak bireyler ve hatta aynı birey içinde değişebilir. Bu nedenle, tedavi eden hekimler tedavi kararlarını hastanın neleri yaşaması gerektiğine dair algılarına değil, hastanın gerçekte ne bildirdiğine dayandırmalıdır.[41]

Akut ağrı yönetimi

Uygulama yolları oral, parenteral, epidural ve intratekal yolları içerir. Ağız yolu, analjezik uygulama için tercih edilen yoldur. Hafif ile orta şiddette akut ağrı yaşayan ve oral yoldan ajan alabilen hastalarda analjeziklerin etkisi daha fazladır. Orta ve şiddetli ağrıları olan hastalarda, hızlı ağrı kontrolü gerektiren hastalar ve gastrointestinal yoldan ajan alamayan hastalar için parenteral uygulama tercih

edilir. Kas içi enjeksiyonlar ağrılıdır, düzensiz emilim ile sonuçlanır ve uygulanan ajanın değişken kan seviyelerine yol açar. Analjezik maddeler arasında opioidler, nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), asetaminofen ve lokal anestezikler bulunur.[42]

i. Opioidler

Opioidler, etkili fakat sıklıkla kullanılmayan güçlü analjezik ajanlardır. Santral sinir sistemindeki opioid reseptörlerine ve muhtemelen periferik dokularda da bağlanarak, nosiseptif süreci modüle ederler. μ 1 reseptörleri supraspinal analjezide rol oynar, δ ve κ reseptörleri spinal analjezide yer alır. Güçlü opioidler orta ve şiddetli ağrı ve sıklıkta sabit ağrı için idealdir. Zayıf opioid ajanlarlar, hafif-orta şiddette epizodik ağrılarda tercih edilir. Güçlü opioidlerin prototipi morfindir, diğer güçlü opioidler arasında hidromorfon, fentanil ve meperidin vardır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda orta ve şiddetli ağrı için fentanil ve hidromorfon daha uygun ajanlardır. Fentanil transdermal bir preparatta mevcuttur, ancak bu yol akut ağrı yönetimi için önerilmez. Hidrokodon ve kodein gibi zayıf opioid ajanlar, genellikle aspirin veya asetaminofen ile birlikte kullanılır. Tramadol, nonopioid olan ancak bazı opioid benzeri etkileri olan bir analjeziktir. Opioid ile ilişkili yan etkiler arasında bulantı, kaşıntı, sedasyon, mental bulanıklık, gastrik motilitede azalma, idrar retansiyonu ve solunum depresyonu yer alır. Opioid tedavisinin süresi, fiziksel bağımlılığın gelişiminde önemli bir faktördür. Opioidlerin perioperatif dönemde kısa süreli kullanımı nadiren fiziksel bağımlılık ile sonuçlanır. Opioidlerin yavaş kesilmesi genellikle yoksunluk belirtilerini önler.[42]

ii. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler, multimodal analjezik yaklaşımının bir parçası olarak kullanıldığında, ağrıyı azaltmak ve opioid tüketimini azaltabilen perioperatif analjezinin önemli bir bileşenidir. Etkisini, siklooksijenaz (COX) enzim aktivitesinin inhibisyonu ve sonuçta prostaglandinlerin üretiminin azalmasına bağlı gösterır. Prostaglandinler, doğrudan doğruya nosiseptörlere etki eden ve nosiseptör duyarlılığını arttıran ağrının güçlü aracılarıdır. Prostaglandin üretiminin inhibisyonu analjeziye neden olur, fakat aynı zamanda mide ülserasyonu, kanama ve böbrek hasarı gibi yan etkilere de yol açabilir. Bu yan etkiler, perioperatif dönemde NSAİİ'ların kullanımını sınırlamıştır.[42]

iii. NMDA antagonistleri

Ketamin, disfori ve psikoz gibi yan etkilerine rağmen, güçlü analjezik özellikleri nedeniyle uzun süre kullanılmıştır. NMDA antagonistlerinin santral sinir sistemini duyarlılaştırmadaki rollerinin tanımlanması ile ağrı tedavisinde NMDA antagonistleride kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yüksek dozlarda uygulanmadığı sürece analjezik olarak etkisiz olduğu unutulmamalıdır.[42]

iv. α2-adrenerjik agonistler

İnsanlarda dorsal boynuzun substantia jelatinosasında yüksek bir α2-adrenerjik reseptör yoğunluğu vardır, bu alanda yer alanα2-adrenerjik agonistlerin ağrı sinyallerinin iletimini bozduğuna inanılmaktadır. Klonidinin, güçlü antihipertansif özelliklerinden dolayı perioperatif tıpta kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, deksmedetomidinin, perioperatif tıbbın, daha iyi analjezi ve daha düşük opioid kullanımını sağladığı ve yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir. Bir diğer α2-adrenerjik agonist ise guanfasindir.[42]

v. Akut ağrı yönetimi için lokal anestezikler

Lokal anestezikler, nosisepsiyon sürecindeki ikinci adımda, sinir liflerinde iletimi bloke ederek etki eder. Anestezi için gerekli olandan daha düşük dozlarda kullanılan lokal anestezikler lokal infiltrasyon, topikal uygulama, epidural infüzyon ve periferik sinir infüzyonu gibi çeşitli uygulama teknikleriyle analjezi sağlayabilir. Lokal anestezik infüzyonu için periferik sinir kateterleri postoperatif ağrı yönetimi için sıklıkla yerleştirilir. Tek kullanımlık ve hafif infüzyon pompalarının geliştirilmesi, ambulatuar ortamda periferik sinir infüzyonunun kullanımının artmasına yol açmıştır.[42]

vi. Kombine analjezik terapi

Sinerji, farklı analjezik sınıflarından ajanları birleştirerek elde edilebilir. Yaygın kombinasyonlar bir analjezik rejimde opioidler ve NSAID'leri veya bir opioid ile lokal bir anestetiğin epidural uygulamasını içerir. Ajan ve tekniğin seçimi, hastanın tıbbi durumu, öykü, hastanın tercihi, ameliyatın derecesi, beklenen ağrı derecesi, hastanın bakımını sağlayan personelin deneyimi ve postoperatif dönemdeki çevresel ortam gibi faktörlere bağlıdır. Gabapentinin, ağrı kontrolü ve azalmış opioid ile ilişkili yan etkiler de dahil olmak üzere, akut postoperatif dönemde analjezi için etkin olduğu gösterilmiştir. Preemptif analjezi ile ilgili çalışmalar halen devam etmekte ve bazı hastalarda perioperatif dönemde kullanılmaktadır. Çeşitli ajan ve tekniklerle indüklenen, preemptif analjezi amacı, zararlı uyaranın başlatılmasından önce analjezik süreci etkilemektir. Etkili preemptif analjezi, postoperatif ağrının azalması, postoperatif analjezik gereksiniminin azalması, analjeziklerden kaynaklanan yan etkilerin azalması, postoperatif rehabilitasyon ile uyumun artması ve kronik cerrahi sonrası ağrı sendromlarının insidansının azalmasını hedefler.[42]

vii. Nöroaksial analjezi

Nöroaksial uygulama yolları epidural ve intratekal (subaraknoid) yolları içerir. Nöroaksial ajanlar, epidural veya subaraknoid boşluğa tek bir enjeksiyonla, kalıcı epidural kateter yoluyla aralıklı enjeksiyonlar, kalıcı epidural kateterden sürekli infüzyonla veya bir kalıcı kateter yoluyla hasta kontrollü epidural analjezi ile verilir. Opioidler ve lokal anestezikler gibi ajanlar, analjezi elde etmek için nöraaksial yoldan verilir. Nöroaksial olarak kullanılan diğer maddeler arasında klonidin, neostigmin ve asetaminofen bulunur. Opioidler, neuraksial yolla verildiğinde, omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan opioid reseptörlerinde etkileriyle analjezi sağlar. Bupivakain ve ropivakain, epidural analjezi ve periferik sinir infüzyon analjezisi için en sık kullanılan lokal anesteziklerdir. Duyusal lifleri motor liflerden daha fazla etkilerler ve daha az oranda taşifleksiye (lokal anestezi etkisine tolerans) yol açarlar. Akut ağrıda nöroaksial analjezi ile, opioidler ve lokal anestezikler birlikte kullanılabilir. Bu ajanları birleştirmek sinerjik analjezi oluşturur ve her bir ajanın azaltılmış dozları ile sonuçlanır ve bu sayede yan etkilerin azalır.[42]

viii. İntravenöz hasta kontrollü analjezi (İVHKA)

Opioidler IVHKA için tercih edilen ajanlardır. Hastalar hızlı analjezi elde eder, daha sık aralıklarla daha küçük dozlarda opioid alır, analjezik aralığındaki ilacın kan konsantrasyonunu koruyabilir ve ilaca bağlı yan etkilerin daha az oranda gözlenir.[42]

Kronik ağrı yönetimi

Kronik ağrı bireylerin tıbbi yardım almasının en yaygın nedenlerinden birisidir. Kronik ağrı tedavi edilmezse fiziksel ve sosyal disfonksiyona ve yaşam kalitesinin azalmasına yol açabilir. Başarılı ağrı yönetimi için, en az yan etki ile yeterli analjezi sağlanmalıdır. Kronik ağrılı hastlardaki ağrı yönetimi, uyum eksikliği, ilaç kötüye kullanımı, bağımlılık potansiyeli ve ilaç yan etkileri gibi birçok zorluk içerir. Tedavide nonfarmakolojik yaklaşımlar en az farmakolojik yaklaşımlar kadar önemlidir (ör. yaşam tarzı, fizik tedavi).[43] Kronik ağrı tedavisi mutlaka multidisipliner yapılmalıdır (kronik ağrı tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ve etki mekanizmaları hakkında ayrıntılı bilgi, nöropatik ağrı yönetimi kısmında verilmektedir)

Kronik ağrı tedavisinde bilişsel davranışçı terapinin (BDT) kullanımı ümit vericidir. BDT, bireyin inançlarının, tutumlarının ve davranışlarının ağrı deneyiminde merkezi bir rol oynadığı varsayımına dayanarak, hastaların ağrı üzerindeki kontrolünü artırmak için kullanılır. Standart BDT protokolleri, hastalara belirli bilişsel ve davranışsal teknikler kullanmalarını öğretir, onlara belirli düşüncelerin, inançların, tutumların ve duyguların nasıl ağrıyı etkilediğini öğretir ve hastanın kronik ağrıya karşı kontrol ve uyum sağlamadaki rolünü vurgular. BDT eğitimi alan hastalarda sadece bir egzersiz ve bekleme listesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ağrı, engellilik ve özyeterlikten kaynaklanan sıkıntıda anlamlı iyileşmeler bulunmuştur.[44]

Nöropatik ağrı tedavisi

Nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan ilaçların başında antikonvülzanlar, antidepresanlar, opioidler ve lokal anestezikler yer alır. Gabapentin, pregabalin ve trisiklik antidepresanlar trigeminal nevralji dışındaki nöropatik ağrılarda ilk tercih edilen ajanlardır. Nöropatik ağrıda kullanılan ilaçlar kanıt düzeylerine göre aşağıda özetlenmiştir.[45]

1) Antikonvülzanlar

a) Gabapentin: Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ subuünitine bağlanarak presinaptik transmiterlerin salınımını azaltma yoluyla etki eder. Günlük kullanım dozu toplam 1200-3600 mg arasındadır ve günde 3 kez kullanılması önerilir. Renal disfonksiyonu olan hastalarda toksisite riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. En sık gözlenen yan etkiler sersemlik, yorgunluk, baş dönmesi, kilo alımı ve periferal ödemdir. Bazı hastalarda seksüel disfonksiyona yol açabilir.

b) Pregabalin: Etki mekanizması gabapentin ile aynıdır. Günlük dozu 150-600 mg arasındadır. Yan etkileri gabapentin ile benzerdir. Gabapentinden farklı olarak generalize anksiyete bozukluğunda da endikasyonu vardır.

c) Karbamazepin-Okskarbazepin: Voltaj kapılı sodyum kanal bloğu ile etki ederler. Özellikle trigeminal nevralji tedavisinde kullanılırlar. Etki, yan etki profili ve ilaç etkileşimleri nedeniyle nöropatik ağrı tedavisinde çok sık tercih edilmezler. Okskarbazepinin yan etkisi karbamezapine göre daha azdır ve ilaç indüksiyonu yapmaz.

d) Lamotrijin: Presinaptik voltaj kapılı sodyum kanal inhibe ederek presinaptik transmiter salınımını azaltır. Lamotrijin, ciddi deri döküntüsü oluşturma potansiyeli nedeniyle ikinci/üçüncü sırada önerilmektedir.[44,47]

2) Antidepresanlar

a) Trisiklikler-amitriptilin

25-150 mg arasında kullanılır. Özellikle yaşlı hastalarda yan etki profili nedeniyle tercih edilmemelidir. Kabızlık, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, midriazis, idrar yapmakta güçlük, gibi antikolinerjik yan etkiler ile birlikte uykululuk ve kilo artışına yol açabilir.

b) SSRI & SNRI

En sık kullanılan ajanlar Venlafaksin (150-225 mg/gün) ve Duloksetin'dir (60-120 mg/gün). Ağrılı diabetik polinöropatide ilk tercih edilen ilaçlar gurubunda yer alırlar. Venlafaksinin yan etkileri arasında baş ağrısı (özellikle ilacın başlandığı ilk dönemlerde veya doz arttırımı sırasında), bulantı (geçici ama diğer SSRI'lara göre daha fazla), uykusuzluk, halsizlik, sersemlik, ejekulasyon problemleri, ağız kuruluğu yer alır. Duloksetin ile ilgili en sık bildirilen yan etkiler ise bulantı, sersemlik ve uykusuzluktur.[44,47]

3) Lokal anestetikler

Lidokain bantlar özellikle yaşlı hastalarda postherpetik nevraljide ilk seçilecek ajanlardandır. Kapsaisin, nispeten lokalize nöropatik ağrı durumlarında etkili olabilir. 1 saat süreyle lokal olarak uygulanan yüksek konsantrasyonlu (%8) kapsaisin dermal yama, postherpetik nevralji ve ağrılı HIV nöropatisi olan hastalarda kalıcı ağrı rahatlığı sağlayabilir.[44,47]

4) Opioidler

Şiddetli ağrı ile birlikte yeni bir ana tıbbi hastalık (örn., kanser veya travma) olmadıkça, bağımlılık bozukluğu olan hastalar için opioidlerden kaçınılmalıdır. Bu gibi durumlarda, başka bir hekimin (ağrı veya bağımlılık uzmanı) ikinci görüşü önerilmektedir. Opiodiler içinde nöropatik ağrı tedavisinde en sık kullanılan ajan olan Tramadol μ-opioid reseptör agonisti ve monoamin geri alım inhibitörüdür. Nöropatik ağrı tedavisinde 2-3. sırada yer alır. Etkin doz 100-200 mg/gündür. Bulantı-kusma ve kabızlık gibi yan etkiler gözlenebilir.[47]

5) Diğer yardımcı ilaçlar

Tizanidin, belirgin antispastisite etkilerine sahip, merkezi olarak hareket eden bir α2-adrenerjik agonisttir. Bu ilaç, kronik kas spazmı veya gerilim tipi baş ağrısı ile başvuran hastalarda önemli bir yardımcı olabilir. Bir GABA agonisti olan baklofen, kronik kas spazmı veya paroksismal ağrısı olan hastalara fayda sağlayabilir. Ek olarak, intratekal baklofen spinal kord yaralanması olan hastalarda spastisite ve ağrıyı azaltmada ve spastisitesi olan diğer merkezi ağrı sendromlarında etkilidir. Meksiletin, bazı nöropatik ağrı durumlarının tedavisinde kanıtlanabilir etkinliğe sahip bir antiaritmik ilaçtır. Başka bir merkezi α2-adrenerjik agonisti olan klonidin, oral veya transdermal olarak alındığında kompleks bölgesel ağrı sendromunun ve ilgili durumların tedavisinde yararlı olabilir. Nöroleptikler ve benzodiazapinler bazen kendi başlarına veya komorbid durumların tedavisinde yararlıdır. Kortikosteroidlerle veya nonsteroidal antienflamatuar ilaçlarla yapılan pulse tedavisi, hastalar kronik nöropatik ağrıda akut kas-iskelet ağrısı eklendiğinde düşünülmelidir. Örneğin, kronik bel ağrısı olan bazı hastalarda, muayene sırasında aktif, mekanik gerdirme işaretleri ile akut radiküler ağrı gelişebilir. Bu hastalarda, 1 hafta ila 2 haftalık nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar veya oral kortikosteroidler, akut veya kronik ağrı döngüsünü kırmaya yardımcı olabilir. Kronik, nöropatik ağrının tedavisinde uzun süreli kortikosteroid ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı çok az rol oynamaktadır. Bazı kanıtlar NMDA reseptör antagonistlerinin kronik nöropatik ağrıyı iyileştirdiğini göstermektedir. Düşük doz ketamin bazı durumlarda yararlı olabilir. Oral NMDA reseptör antagonisti ilaçlar, kronik, nöropatik ağrının tedavisinde çok az etki göstermiştir.[47]

6) Girişimsel yaklaşımlar

Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda veya medikal tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle tercih edilebilir. Girişimsel tedaviler arasında steroid enjeksiyonu, nöromodulasyon, spinal kord stimülasyonu, radyofrekans ve semptatik sinir blokajı yer alır. Bazı ağrı uygulamalarında yanlış bir kavram, yönetimin öncelikle müdahale temelli olması gerektiğidir. Gerçekten de bazı uygulamalarda, bir müdahalenin başarısızlığı, genellikle hastanın zararına müdahale stratejilerinde bir artışa yol açmaktadır. Terapötik enjeksiyonlar tanı amaçlı olarak yardımcı olabilir ve bazen kronik ağrı döngüsünde önemli bir kırılma sağlayabilir. Başarılı bir terapötik enjeksiyon elde edildikten sonra, hastanın maladaptif duruşların üstesinden gelmesine yardımcı olmak için hemen fizik tedavi ve diğer stratejiler kullanılmalıdır. Epidural ve transforaminal kortikosteroid enjeksiyonları, lomber disk herniasyonu ve lomber stenoza sahip hastalar için faydalı olabilir. Benzer şekilde, faset blokları, segmental lumbar instabilitesi olan hastalarda kronik faset kilitleme döngüsünü kırmayı kolaylaştırabilir veya geçici rahatlama sağlayabilir. Böyle bir rahatlama, hastanın daha ileri fizik tedavi stratejilerine başlamasını olanak sağlar. Spinal kord stimülasyonu, dorsal omurgaya yerleştirilen bir stimülatörün, periferal bir ağrı jeneratörü kaynaklı merkezi ağrı işlemini bloke etmesi prensibine dayanır. Stimülatör sadece nispeten iyi yerleşimli ekstremite veya aksial ağrıya sahip olan ve diğer tüm tedavi stratejilerini tüketen hastalarda düşünülmelidir. Opioid analjeziklerin intratekal uygulaması, minimal sistemik yan etkilerle birlikte, çok düşük dozla omurilik reseptörlerine güçlü bağlanma ile avantaj sağlar.[47]

7) Fizik tedavi

Düzenli fiziksel egzersizin, nöropatik ağrıyı çok çeşitli mekanizmalarla hafifletilebileceği ileri sürülmüştür. Çalışmada koşu bandı egzersizinin mikroglia aktivasyonunu baskıladığı, farelerin ve sıçanların spinal dorsal boynuzunda BDNF ekspresyonunu azalttığı görülmüştür. Ek olarak, egzersizle hafifleyen nöropatik ağrı için en yaygın olarak açıklanan mekanizmalar, egzersiz eğitimi sırasında endojen opioid sisteminin aktivasyonunu içerir. Glial aktivasyonun rolü ve omurilikte ve endojen opioid sistemindeki BDNF ekspresyonu göz önüne alındığında, nöropatik ağrının tedavisi için önemli hedefleri temsil eder. Bununla birlikte, egzersiz yoğunluğu, süresi ve sıklığı dahil olmak üzere birçok faktöre bağlı olarak ağrıyı indükleyebilir veya hafifletebilir. Haftada 5 gün boyunca orta yoğunlukta ve artan yoğunlukta koşu bandı egzersizi, hayvan modelinde nöropatik ağrıyı hafifletmiştir. Nöropatik ağrıyı hafifletmek için yoğunluğun, sürenin ve egzersizin sıklığının nasıl etkili olduğu hala iyi anlaşılmamıştır.[48]

8) Ayna terapisi

Bu tedavi, görsel giriş/geribildirimin fantom uzuv duyumları ve fantom uzuv ağrısını üzerindeki etkilerini incelemek için ayna görüntülerinin kullanılmasından kaynaklanmıştır. Bu yöntemde, etkilenen vücut kısmı gizlenir ve hasta etkilenmeyen kontralateral vücut kısmının ayna görüntüsü üzerinde aktivite sırasında konsantre olur. Bu, beynin, yaralanan vücut bölümünün iyi olduğunu ve normal olarak hareket edebileceğini düşünmesini sağlayan bir yanılsamayı verir.[49]

KAYNAKLAR

1. Rey R. The History of Pain. La Decouverte; Paris, France:1993.
2. IASP. Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage Classification of Chronic Pain. IASP Task Force on Taxonomy. In Merskey H and Bogduk N. (eds). ISAP Press, Seattle; 1994.p 209-214.
3. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment.Ann Agric Environ Med. 2013;Spec no. 1:2-7.
4. Meredith C.B. Adams, Robert W. Perioperative Pain Management. In Miller RD andPardo MC.(eds.) Basics of Anesthesia. Elsevier, Philadelphia; 2018. p.692-704.
5. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009;139(2):267-84.
6. Kent ML, Tighe PJ, Belfer I, et all. The ACTTION-APS-AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) Multidimensional Approach to Classifying Acute Pain Conditions. J Pain. 2017;18(5):479-489.
7. The British Pain Society. Guidelines for Pain Management Programmes for adults.Available from:https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/pmp2013_main_FINAL_v6.pdf.
8. Raffaeli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. J Pain Res. 2017;10:2003 2008.
9. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. Neuron. 2015;87(3):474-91.
10. Sherrington, C.S.Textbook of Physiology (Pentland), 1900.
11. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. Cureus. 2017;9(10):e1754.
12. Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. HandbExpPharmacol. 2007;(177):3-28.
13. Dinakar P. Principles of pain management.In: Daroff RB, Jankovıc J, MazzıottaJ C, Pomeroy SL, editors. Bradley's Neurology in Clinical Practice Seventh Edition. Elsevier;2016. p.720-741
14. Andrew J. Todd H. Koerber R. Neuroanatomical Substrates of Spinal Nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey, Turk DC, editors. Wall &Melzack's Textbook of Pain Sixth Edition. Philadelphia: Saunders; 2013.p.77-93
15. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. Pain. 2017;158(4):543-559.
16. Ashmaw HA. Peripheral and central sensitization. Rev Dor. São Paulo, 2016;17(Suppl 1):S31-4.
17. Matak I, Tékus V, Bölcskei K, Lacković Z, Helyes Z. Involvement of substance P in the antinociceptive effect of botulinum toxin type A: Evidence from knockout mice. Neuroscience. 2017;358:137-145.
18. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. ProgNeurobiol. 1999, 57:1-164.
19. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. CurrOpin Support Palliat Care. 2014;8(2):143-51.
20. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain. 2005;9(4):463-84.
21. Hirai T, Mulpuri Y, Cheng Y, Xia Z, Li W, Ruangsri S, et al. Aberrant plasticity of peripheral sensory axons in a painful neuropathy. Sci Rep. 2017;7(1):3407.
22. Sandkühler J. Spinal Cord Plasticity and Pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey, Turk DC, editors. Wall & Melzack's Textbook of Pain Sixth Edition. Philadelphia: Saunders; 2013.p.94-110
23. Bannister K, Kucharczyk M, Dickenson AH. Hopes for the Future of Pain Control. Pain Ther. 2017;6(2):117-128.
24. Schaible HG, Del Rosso A, Matucci-Cerinic M. Neurogenic aspects of inflammation. Rheum Dis Clin North Am. 2005;31(1):77-101, ix.
25. Dubner R. Plasticity in central nociceptive pathways. In: Merskey H, Loeser JD, Dubner R (eds) The paths of pain 1975-2005. IASP Press, Seattle, 2005. p 101-115.
26. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. Surgery. 2016; 34(2):55-9. Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002; 935(1-2): 40-6.
27. Katz J, Rosenbloom BN. The golden anniversary of Melzack and Wall's gate control theory of pain: Celebrating 50 years of pain research and management. Pain Res Manag. 2015;20(6):285-6.
28. Argoff CE. General Pain Definition. In: Argoff CE, Dubin A, Pilitsis JG, editors .Pain Management Secrets Fourth Edition. Elsevier; 2018; p. 1-5
29. Cohen SP, Raja SN. Pain. In: Goldman L, Schafer IA, editors. Goldman-Cecil MedicineTwenty-Fifth Edition. Philadelphia: Saunders; 2016. p. 133-143.
30. Chapman CR, Nakamura Y. A passion of the soul: an introduction to pain for consciousness researchers. Conscious Cogn. 1999;8(4):391-422.
31. Jacobsen L, Mariano A. General considerations of chronic pain. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, editors. Bonica's Management of Pain. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 241- 254

32. Cohen SP.Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. BMJ. 2014;348:g2323
33. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. Pharmacol Rev. 2018; 70:315-347.
34. Buvanendran A. Postoperative Pain and Its Management, In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey, Turk DC, editors. Wall & Melzack's Textbook of Pain Sixth Edition. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 629-644)
35. Grossman SA.Cancer-Related Pain. In: Niederhuber JE, ArmitageJO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE., Abeloff's Clinical Oncology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014. p. 608-619,
36. Lone N, Springer JS, Haroutiunian S. Phantom limb pain. In: Benzon TH, Rathmell JP, Wu CL, et. all., editors Practical Management of Pain Fifth Edition. Philadelphia: Mosby; 2014. p. 369-377.
37. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. Cerebrovasc Dis. 2015;39(3-4):190-201.
38. Ramsey JA, Aboka AM, Lindenfeld TN. Complex Regional Pain Syndromes. In: Miller MD, Thompson SR, editors. DeLee & Drez's Orthopaedic Sports Medicine Fourth Edition. Elsevier; 2015. p. 254-266
39. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. BMJ. 2015 Jul;351:h2730.
40. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. Curr Rheumatol Rev. 2015;11(2):70-85.
41. Menkes DL. A Practical Approach to the Treatment of Painful Polyneuropathies. In: Bertorini TE, editor. Neuromuscular Disorders: Treatment and Management. Elsevier; 2011. p. 79-99
42. Hernandez A, Sherwodd ER. Anesthesiology Principles, Pain Management, and Conscious Sedation. In: Townsend CM jr., Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston Textbook of Surgery, Twentieth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 60-392,.
43. Monti S, Caporali R. Chronic pain: the burden of disease and treatment innovations. Reumatismo. 2015;67(2):35-44.
44. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. BMJ. 2015;350:h532.
45. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
46. Bee L, Dickenson A. Descending modulation of pain. In: Malcangio M, editor. Synaptic plasticity in pain. New York: Springer Verlag; 2009. p. 307-35
47. Hainline B. Neuropathic Pain: Neuropsychiatric, Diagnostic, and Management Considerations. In: Waldman SD, editor. Pain Management Second Edition. Elsevier; 2011.p. 202-212
48. Sumizono M, Sakakima H, Otsuka S, Terashi T, Nakanishi K, Ueda K, Takada S, Kikuchi K. The effect of exercise frequency on neuropathic pain and pain-related cellular reactions in the spinal cord and midbrain in a rat sciatic nerve injury model. J Pain Res. 2018;11:281-291.
49. Al Sayegh S, Filen T, Johansson M, Sandström S, Stiewe G, Butler S. Mirrortherapy for Complex Regional Pain Syndrome-a literature review and an illustrative case. Scand J Pain 2013;4:200-7.

122

Demans Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Gözde Gültekin, Gülser Karadaban Emir

Demans kavramının tarihçesi

Demansın tarihi neredeyse insanlık tarihi kadar eskidir; milattan önce (MÖ) 2000'li yıllarda, antik Mısırlılar artan yaşın bellek bozukluklarına sebep olabileceğini fark etmişlerdi (Signoret ve Hauw, 1991). Solon (MÖ 630-560), muhakeme yeteneğinin fiziksel ağrı, şiddet davranışı, uyuşturucu madde ve yaşlılık ile azalabileceğini yazmıştı (Freeman 1927). Benzer şekilde, Plato ve Horatius yaşlılık ve senil demansın sıklıkla aynı anlama geldiğini düşünmüşlerdir. Cicero ise tersine *De Senectute* kitabında yaşlanmanın her zaman ciddi mental sorunlara yol açmayacağını yazmıştı (Boller ve Folbes, 1998). Milattan sonra 2. yüzyılın sonunda Aretheus akut ve kronik organik mental bozuklukları tanımladı; yüksek kognitif fonksiyonlardaki akut bozuklukların (şimdiki adıyla deliryum) geri dönüşümlü, kronik bozuklukların geri dönüşümsüz (demans) olduğuna dikkat çekti (Donnet ve ark., 1991). Demans terimi ise ilk kez 1797'de Modern psikiyatrinin kurucusu sayılan Philippe Pinel tarafından kullanıldı (Torack, 1983).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yayınladığı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) çeşitli baskılarında demans kavramının kapsamı sınıflandırıldı. 1940'larda DSM'nin ilk baskısında 'Organik Beyin Sendromu' başlığı altında kronik bellek bozukluğu tanımlanmışsa da (APA, 1952), demans terimi 1980'lerdeki 3. baskıda kullanıldı; 'sosyal ve mesleki işlevselliğin bozulmasına yol açacak derecede ciddi entelektüel kayıp' olarak tanımlandı (APA, 1987). Bu dönemde bazı araştırmacılar demansı 'kortikal' ve 'subkortikal' demans olarak sınıflandırmayı önerdiler (Freedman ve Albert, 1985). 'Subkortikal demans' terimi vasküler lezyonları olan hastalar için kullanıldı. Sonrasında Huntington hastalığındaki bellek bozulmaları subkortikal demans tablosuyla açıklandı (McHugh ve Folstein, 1973).

Alzheimer hastalığı

1906'da Alman psikiyatrist Alois Alzheimer 50'li yaşlarda paranoya, bellek kaybı ve afazi belirtileri olan bir kadın hastayı değerlendirdi. Hasta bazı nesneleri kullanma yeteneğini de kaybetmişti ancak

motor fonksiyonları korunmuştu. Dört yıllık takibin sonucunda ölen hastanın otopsisinde, makroskopik incelemede beyin atrofisi ve vasküler değişiklikler, mikroskobik incelemede ileride amiloid plak olarak anılacak olan Alzheimer hastalığı (AH) inklüzyonları saptamıştı. Keşfinden bu yana yüzyıl geçtikten sonra moleküler patogenezine dair detaylı bilgiye sahip olmamıza rağmen AH tedavi edilebilirlikten uzaktır.

Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığı (AH) demansın en sık görülen sebebidir ve 21. yüzyılın büyük sağlık sorunlarından biridir. Bütün demansların %50-75'i AH'ye bağlıdır. AH için en önemli risk faktörü yaştır; artan yaşla hastalık sıklığı artar. 65 yaşın üzerinde sıklığı %5-8 civarındayken 85 yaşın üzerinde neredeyse %50'lere varan sıklık oranları bildirilmektedir. AH kadınlarda erkeklerden daha sıktır; bu durum kısmen kadınların daha uzun yaşam ömrüne sahip olmasıyla açıklanır (Richards ve Sweet, 2009).

Risk faktörleri

Yukarıda değinildiği üzere, en önemli risk faktörü artan yaştır. Aşağıda diğer risk faktörleri tartışılacaktır:

Genetik Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association studies GWAS) AH gelişme riskini artıran çok sayıda yeni gen ortaya çıkarmıştır (Karch ve Goate, 2015). AH gelişiminde en sık karşılaşılan mutasyonlar Apolipoprotein E (Apo E), amiloid prekürsör protein (APP) ve presenilindir. Apo E 19. kromozomda kodlanır, kolesterol taşınmasından ve amiloid β'nın temizlenmesinden sorumludur. Apo E'nin E2, E3 ve E4 olmak üzere 3 alleli vardır, E4 allelinin mutasyonu AH riskini diğerlerinden daha çok artırır. Erken başlangıçlı AH'de otozomal dominant geçişli APP, presenilin-1 ve presenilin-2 mutasyonları görülebilir. APP 21. kromozomda kodlanır ve transmembran proteindir, 14. kromozomda kodlanan presenilin-1 ve 1. kromozomda kodlanan presenilin-2 ise amiloid yıkılımında görevli gama sekretaz enziminin komponentlerindendir; bu genlerin mutasyonları varlığında amiloid yapım/yıkım dengesi yapım yönünde bozulur (Blennow ve ark., 2006). 21. kromozomun trizomisiyle ortaya çıkan Down sendromunda APP'nin 3 kopyası vardır; bu durum artmış amiloid β üretmi ve erken başlangıçlı AH ile sonuçlanabilir. Down sendromunda beklenen yaşam ömrü yaklaşık 55-60 yıldır; %70'i AH tanısı alır (Hartley ve ark., 2015).

Hipertansiyon orta yaşta sistolik kan basıncı ve kolesterol yüksekliğinin ileri yaşta AH riskini artırdığı saptanmıştır (Kivipelto ve ark., 2001). B bloker, diüretik ve anjiyotensin reseptör kullanımı ile kan basıncının kontrol altına alınması, azalmış AH sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (Gelber ve ark., 2013; Yasar ve ark., 2013). Ancak bazı çalışmalarda demans hastalarında kan basıncı düşüklüğü kan basıncı yüksekliğinden daha sık saptanmıştır (Guo ve ark., 1996). Bu çelişki orta yaş hipertansiyonu ve ileri yaş hipotansiyonu AH ile açıklanmaya çalışılmıştır (Qiu ve ark., 2005). Orta yaş hipertansiyonu ile AH rölatif riski 1.61 olarak hesaplanmıştır; buna göre orta yaş hipertansiyon sıklığının %10 kadar azalması ile AH vaka sayısında yaklaşık 160.000'lik bir düşüşün olacağı tahmin edilmektedir (Barnes ve Yaffe, 2001).

Diyabet Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tanısı olan hastalara, olmayan hastalara oranla 2-5 kat daha sık AH tanısı konulmuştur (Desai ve ark., 2014). Genetik AH hayvan modellerinde, T2DM geliştirilmesi mevcut nöropatolojik ve bilişsel defisitleri artırdığı gösterilmiştir (Vandal ve ark., 2014). Bu bulguların eşliğinde, AH ve ilişkili nörodejenereatif hastalıklarda beyinde 'tip-3 diyabet' geliştiği hipotezi öne sürülmüştür (Suzanne ve Tong, 2014). Buna göre, beyindeki insülin rezistansı glikoz alımını bozar ve santral hipometabolizmaya, mitokondriyal disfonksiyona, oksidatif stres artışına yol açarak nörodejeneratif süreci tetikler/artırır. AH ilişkili nöropatolojinin kendisi, özellikle hücre dışı amiloid plakları da insülin rezistansına yol açabilir. Beyin insülin rezistansı ve amiloid plak formasyonu arasında pozitif feedbackli bir ilişki olabilir. Bu hipotez antidiyabetik maddelerle bilişsel bozuklukların ve AH ilişkili nöropatolojinin gerilemesi/düzelmesiyle desteklenmiştir (Sebastião ve ark., 2014).

Travmatik beyin hasarı Travmatik Beyin Hasarı (TBH) ortalama yaşam süresini kısaltan, nörolojik ve psikiyatrik komorbidite ile sonuçlanabilen bir durumdur (Fazel ve ark., 2014). TBH AH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Uzun süreli TBH'de artmış inflamasyonun AH gelişimini kolaylaştırdığı

düşünülmüştür (Johnson ve ark., 2013). TBH sonrası amiloid üretiminin artışına yol açan APP, β sekretaz ve γ sekretaz mikrtarının arttığı gösterilmiştir (Van den Heuvel ve ark., 1999; Nadler ve ark., 2008).

Klinik özellikleri

Amnezi unutkanlık. Tipik AH'de ön plandaki bulgudur. Genellikle sinsi başlar. Eskiden öğrenilen bilgiler korunmuşken, yeni öğrenilen bilgiler daha kolay unutulur. Hasta yıllar öncesinde yaşadığı hatırayı anımsayabilirken dün yediği yemeği, birkaç dakika önce konuşulan konuyu anımsamayabilir. Bu yüzden konuşurken tekrarlamaları olabilir, aynı soruyu tekrar tekrar sorabilir. Epizodik bellek semantik bellekten daha önce etkilenir. Zaman, mekan ilişkili bilgilerin, anıların depolanması epizodik bellek; kavramların, nesne isimleri gibi bilgilerin depolanması semantik bellek fonksiyonudur. Zamanla, nesnelerin isimleri, kavramların anlamları da unutulur. Hastalık ilerledikçe yakınlarının isimlerini unutabilir, tanımayabilir.

Yürütücü işlevlerin bozulması planlama, organizasyon, problem çözme fonksiyonlarında bozulma. AH'nin erken evrelerinde görülse bile, amneziden daha geri plandadır.

Afazi konuşma, konuşulanı anlama, tekrarlama, okuma-yazma gibi dil fonksiyonlarının bozulması. Erken-orta evre AH'de sıklıkla gözlenir. (Anomi?)Kelime bulma güçlüğü, "şey" kelimesinin sık kullanımı olur. Hastalık ilerledikçe, konuşma anlaşılamaz hale gelebilir, okuma ve yazma yetileri bozulabilir.

Apraksi fiziksel yeterliliği olmasına rağmen öğrenilmiş anlamlı hareketleri yerine getirmede güçlük. Tipik AH'de ileri aşamalarda görülür.

Vizyospasyal işlevlerin bozulması görsel-mekansal oryantasyonda bozulma. Hastalığın erken aşamalarında adres bulmada güçlük, yabancı çevrelerde kaybolma şeklinde gözlenirken, ileri aşamalarında evde odaların yerini karıştırma şeklinde gözlenebilir.

Tanı ve evrelendirme

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA); Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) 5'te 'nörobilişsel bozukluklar' başlığı altında 'AH'ye bağlı ağır ya da ağır olmayan nörobilişsel bozukluk' olarak sınıflandırılarak, 'olası AH' ya da 'olabilir AH' için tanı kriterleri belirlemiştir (Köroğlu, 2013) **(Tablo 1)**.

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği'nin (NIA-AA) 2012 yılında önerdiği kriterlerle AH 3 evrede tanımlanmaktadır:

1. Preklinik AH: Bu evrede kişide bellek bozulmasına dair bulgu yoktur; ancak beyinde, BOS'ta, plazmada hastalığa dair biyobelirteçlerde anlamlı değişiklikler saptanır. Preklinik evre AH'ye bağlı beyin değişikliklerinin semptomların başlamasından 20 veya daha fazla yıl önce başladığını göstermektedir (Villemagne ve ark., 2013).
2. AH'ye bağlı Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB): Bu evrede bilişsel yetilerde ölçülebilir değişiklikler vardır ancak kişinin günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) bağımsızlığı korunmuştur. Bu evrede kişide biyobelirteçlerin varlığının araştırılması önerilir.
3. AH'ye bağlı demans: Kişinin bilişsel aktivitelerindeki ve davranışlarındaki bozulmaya ek GYA fonksiyonlarında yetersizlik saptanır.

Tablo 1- DSM-5 Alzheimer hastalığı tanı kriterleri

A. Ağır olmayan ya da ağır nörobilişsel bozukluklar için, bir ya da birden çok bilişsel alanda (karmaşık dikkat, yerine getirme işlevi, öğrenme ve bellek, dil, algısal-devinsel ya da toplumsal biliş), daha önceki yeterlik düzeyine göre belirgin bilişsel bir gerileme vardır. Bu bilişsel eksiklikler gündelik etkinliklerde, kendi başına, bağımsız davranmayı güçleştirir. Bilişsel eksikler deliryum bağlamında ortaya çıkmaz ve başka bir ruhsal bozuklukla (örneğin depresyonla) daha iyi açıklanamaz.
B. Bir ya da birden çok bilişsel alanda, sinsi başlayıp yavaş ilerleyen bir bozulma vardır (Ağır nörobilişsel bozuklukta en az iki alan bozulmuş olmalıdır).
C. Olası ya da olabilir AH için tanı ölçütleri şöyle karşılanmaktadır: **Ağır nörobilişsel bozukluk için** aşağıdakilerden biri varsa 'olası AH' tanısı konur, yoksa 'olabilir AH' tanısı konmalıdır. 1. Aile öyküsü ya da genetik testlerden, AH için genetik mutasyon varlığının gösterilmesi, 2. Aşağıdakilerden her üçü de vardır: a. Bellek ve öğrenmede ve en az diğer bir bilişsel alanda gerileme olduğunun açık kanıtı (ayrıntılı klinik öykü ya da uygulanan nöropsikolojik testlere göre). b. Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerilemenin varlığı. c. Yol açıcı karışık etkenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (başka nörodejeneratif, serebrovaskuler, diğer nörolojik, psikiyatrik ve genel hastalıklar). **Ağır olmayan nörobilişsel bozukluk için**; aile öyküsü ya da genetik testlerden, AH için genetik mutasyon varlığının gösterilmesi halinde 'olası AH' tanısı konur. Aile öyküsü ya da genetik mutasyon yokluğunda ve yukarıda yazılı bulunan a, b, c kriterlerinin her üçünün de karşılanması halinde 'olabilir AH' tanısı konur.
D. Bu bozukluk, serebrovasküler hastalık, başka bir nörodejeneratif hastalık, madde ya da başka bir psikiyatrik, nörolojik ve genel hastalığın etkileriyle daha iyi açıklanamaz.

Alzheimer hastalarında işlevsel yıkım Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği'ne (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) göre değerlendirilip evrelendirilebilir (Hughes ve ark., 1982). Bu ölçeğe göre hastalar 0 puan: hiç yıkım yok, 0.5 puan: HBB, 1 puan: erken evre demans, 2 puan: orta evre demans, 3 puan: ileri evre demans olarak sınıflandırılır.

Erken evre AH: Yakın bellek problemleri ön plandadır; eşyaları koyduğu yeri unutur, yeni tanıştığı kişilerin isimlerini hatırlayamaz, sorduğu soruları tekrar tekrar sorar ancak uzak bellek genellikle etkilenmemiştir. Kelime bulma güçlüğü, duraklayarak konuşma, yer ve zaman yöneliminde bozulma ve yönlendirmeye ihtiyaç duyma, düşünce içeriğinde somutlaşma, yargılama ve hesaplama yetisinde bozulmalar olabilir. Hasta hüzünlü veya hastalığını umursamaz/inkar eder halde gözlenebilir. Uyku, iştah, cinsel fonksiyonlarda bozulmalar olabilir. Kişisel bakım, yemek yapma gibi GYA'da bağımsız olabilir, ancak karmaşık ev işleri, alet kullanma, mali durumlar gibi konularda zorlanmalar başlar.

Orta evre AH: Hastalığın başlangıcından 4-7 yıl sonra hasta orta evreye ilerler. Bu evrede yeni öğrenilen bilgiler hızlıca unutulur, uzak bellekte bozulma vardır, akrabalarını hatırlamayabilir. Bildiği yerde bile kaybolabilir. Konuşma, anlama, okuma, yazma, muhakeme yönelim belirgin derecede bozulmuştur. Özbakımı dahil GYA'da bağımlıdır. Ajitasyon, huzursuzluk, uyku bozuklukları, psikotik belirtiler gözlenebilir.

İleri evre AH: Bellek ileri derecede bozuktur, aile bireylerini bile tanıyamaz/emosyonel olarak tanımlayabilir. Kişi tamamen bakıma muhtaçtır, konuşması anlaşılmaz, inkontinans gibi nörolojik belirtiler görülebilir. Terminal döneme yaklaştıkça ekstrapiramidal fonksiyon bozuklukları, epileptik nöbetler görülebilir ve yatağa bağımlı hale gelir. Hastalar ileri evreye gelince 2-4 yıl içinde kaybedilir.

Tanı ve evrelemede kullanılan ölçekler

Demans tanısı kognitif, davranışsal ve işlevsel olarak sınıflandırılan üç kardinal alanın ve bunlara edebilen motor, uyku ve otonom bulguların sorgulanması ve uygun yöntemlerle değerlendirilmesi ile koyulur. Üç kardinal alanın değerlendirilmesinde bir kısım özellikleri ölçen, genellikle nicel bilgi sağlayan bir dizi ölçek geliştirilmiştir. Bu ölçekler kognitif tarama testleri, davranışsal ölçekler, işlevsel ölçekler, motor ölçekler ve evrelendirme ölçekleri olarak sınıflandırılabilir (Gürvit ve Baran, 2007).

1. Kognitif tarama testleri: Özellikle Alzheimer hastalığında kognitif yıkımın ağırlığını saptamak, yıkımın zaman içinde ilerleme hızını ve tedaviye cevabını izlemek için kullanılan testlerdir. Bu testler; Bu testler; Mini-Mental-Durum-Muayenesi (MMSE), Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (BOMC), Kısa Mental Durum Testi (STMS), Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif (ADAS-Cog), Ağır Bozulma Ölçeği (SIB), Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) ve Addenbrook Kognitif Muayenesi(ACE-R)'dir.
2. Davranışsal ölçekler: Davranışsal belirtilerin ağırlığını saptamada, hastalığın seyrini ve ilaca cevabını izlemede davranışsal ölçekler de kullanılabilir. Bu ölçekler Alzheimer Hastalığının Davranışsal Semptomları (BEHAVE-AD), Nöropsikiyatrik Envanter (NPI), CERAD Demansta Davranış Değerlendirme Ölçeği (CERAD-BRSD), Frontal Davranış Envanter (FBI), Cornell Demansta Depresyon Ölçeği (CSDD), Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri(CMAI), Yaşlılarda Saldırgan Davranış için Değerlendirme Ölçeği (RAGE) olarak sıralanabilir.
3. İşlevsel ölçekler: Günlük yaşam aktivitelerindeki bozulmayı nicel olarak tespit etmede yardımcı ölçeklerdir. Günlük Yaşam Aktiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (ADL/IADL), Blessed Demans Derecelendirme Ölçeği-CERAD versiyonu (BDRS-CERAD), Fiziksel Kendine Bakım Ölçeği (PSMS) bu amaçla kullanılabilir.
4. Motor ölçekler: Hareket bozuklukları polikliniklerinde parkinsonizm tablosunun şiddetini nicel olarak belirlemede Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği'nin motor alt bölümü (UPDRS-III) kullanılabilir.
5. Evrelendirme ölçekleri: Demansın evresini derecelendirmede veya kognitif bozukluğun şiddetini değerlendirmede kullanılan ölçeklerdir. Bunlar Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) ve Global Bozulma Ölçeği (GDS)'dir.

Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) Alzheimer hastalığını diğer demans tiplerinden ayırmında, tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü demans nedenlerini dışlamada önemlidir (Park ve Moon, 2016). Ayırıcı tanıda MRG BT'den daha üstündür ve Alzheimer hastalığında biyomarker olarak kullanılabileği bildirilmektedir (Knopman ve ark., 2001). Hipokampüsün medial temporal lob atrofisi ve entorinal korteksin temporal horn dilatasyonu ile birlikteliği Alzheimer hastalığının erken dönem bulgularıdır (Jack ve ark., 2002). Ayrıca hafif kognitif bozuklukta medial temporal lob atrofisi bu bölgeye sınırlı iken Alzheimer hastalığında atrofi lateral temporal ve paryetal kortekse ilerler (Braak ve ark., 1991). Her ne kadar medial temporal lob atrofisi Alzheimer hastalığı için yol gösterici olsa da spesifik olmayıp, diğer dejeneratif vasküler olaylarda da görülebilir. Alzheimer hastalığında MRG görüntülemede FLAIR ve T2 sekanslarda beyaz cevherde yaygın hiperintesiteler görülür (Provenzano ve ark., 2013).

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ve fluoro-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) görüntüleme yöntemleri Alzheimer hastalığı için diagnostik değildir, seçilmiş vakalarda kullanılabilir (Albert ve ark., 2011; McKhann ve ark., 2011). SPECT görüntülemede temporoparyetal alanda kan akımı azalmıştır ve FDG-PET görüntülemede aynı bölgelerde hipometabolizma izlenir.

Patoloji

Alzheimer hastalığı nöropatolojisi ekstraselüler β amiloid (Aβ) birikimi ve intraselüler hiperfosforile tau agregasyonu ile karakterizedir (Calderon-Garcidueñas ve Duyckaerts, 2017). Aβ proteini 40-42 aminoasitten oluşan bir protein olup; 19. kromozom tarafından kodlanan bir transmembran proteini olan amiloid prekürsör proteinden (APP) oluşur (Lane ve ark., 2018). APP α, β ve λ sekretaz ile metabolize edilmektedir. α sekretaz ile çözünebilir Aβ protein oluşurken, β ve λ sekretaz ile çözünemeyen 40 ve 42 aminoasitten oluşan Aβ protein oluşmaktadır ve $A\beta_{42}$ en amiloidojenik olanıdır. Bu çözünemeyen Aβ proteinler diffüz plaklar halinde çökerler ve nöritik plaklar oluştururlar (Öztürk ve Karan, 2006). Yaşla birlikte nöritik plaklar daha fazla oluşmaya ve birikmeye başlar. Senil plaklar da denilen

amiloid plakların limbik sistemde ve nöritik plaklar halinde bulunması AH tanısı için %100'e yaklaşan sensitivite ve spesifite gösterir (Öztürk ve Karan, 2006). Limbik bölgede ve assosiye kortekste biriken nöritik plaklar mikroglial ve astrositlerin aktivasyonuna yol açarak inflamatuar cevabı oluşturur. Bu süreçte nöronal homeostasisin yetersiz kalması ile oksidatif hasar ve sonunda hücre ölümü kaçınılmaz olur.

Hiperfosforile olan intraselüler tau proteini birikimi AH patolojisinde önemli olan bir diğer faktördür ve nörofibriler yumağın ana bileşenini oluşturur. Tau 17. Kromozom tarafından kodlanan mikrotübül ile ilişkili protein ailesinden bir proteindir ve hücre içinde mikrotübül stabilizasyonu, hücre bütünlüğünün korunması ve aksonal transportta rol alır. Hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar nedeni ile tau proteini hiperfosforile hale gelir ve mikrotübüllere bağlanamaz. Bağlanmamış hiperfosforile tau proteini çözülemeyen çift sarmallı filamalara polimerize olur ve nöron içinde zamanla nörofibriler yumak oluşumuna yol açar. Hücre içinde biriken nörofibriler yumaklar hücre işlevsellğinin bozarak hücre ölümüne neden olur. Normal yaşlılık sürecinde limbik bölgede nörofibriler yumaklar oluşur ve bunlar neokortekste görülür hale gelirse AH tanısı için %100'e yaklaşan sensitivite ve spesifite gösterir (Öztürk ve Karan, 2006; Tüfekçioğlu ve Hanağası; 2017)

Alzheimer hastalığında kognitif semptomların oluşumu kolinerjik hipotez ile açıklanır. Kolinerjik nöronlar beyinde spinal kord, hindbrain, medial habenula, mezopontin bölge, bazal ön beyin, striatum gibi geniş bir alanda bulunur. Bazal ön beyinde bulunan Meynert çekirdeği korteksin kolinerjik innervasyonunu sağlamada önemli bir yapıdır. Bu kolinerjik innervasyon dikat ve bellek işlevlerinin sürdürülmesi açısından büyük önem taşır. Kolinerjik nöronların ana nörotransmiteri asetilkolindir. Asetilkolin asetilkoenzim A ve kolinden kolin asetil transferaz enzimi ile üretilir ve sinaptik aralığa salınır. Sinaptik aralıktaki asetilkolin postsinaptik bölgedeki nikotinerjik ve muskarinerjik reseptörlere bağlanarak etki gösterir. Sinaptik aralıktaki asetilkolin asetilkolin esteraz ve butirilkolin esteraz enzimi ile parçalanır ve böylece postsinaptik etkinlik durdurulur. Tau hiperfosforilasyonu ve nörofibriler yumak formasyonu kolinerjik nöronlarında hücre ölümüne yol açarak kolinerjik innervasyonun azalmasına ve kognitif belirtilerin oluşmasına yol açar. (Öztürk ve Karan, 2006; Ferreira-Vieira ve ark, 2016; Josviak ve ark, 2017).

Tedavi

Kolinesteraz inhibitörleri:

Kolinesteraz inhibitörleri kognitif belirtiler üzerine etkili olduğu gibi, non-kognitif ya da davranışsal belirtiler üzerine de etkilidir (Cankurtaran ve Arıoğul, 2002; Ülger ve ark., 2009; Szeto ve Lewis, 2016).

Takrin: Takrin 1993 yılında Amerika Besin ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Alzheimer hastalığı tedavisi için ilk onaylanan tedavidir. Düşük oral biyoyararlanımı, günde dört kez kullanılması, belirgin hepatotoksik etkileri nedeni ile günümüzde kullanımını kısıtlamıştır.

Donepezil: Reversibl spesifik asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Hepatotoksik etkisinin olmaması, diğer kolinesteraz inhibitörleri arasında en az yan etkili olması, günde tek doz kullanımı nedeni ile avantajlıdır. 1996 yılında Alzheimer hastalığı için FDA onayı almıştır. Günde 5 mg olarak başlanıp, 2-4 hafta sonra 10 mg'a çıkarılır. Bulantı, ishal ve canlı rüyalar görme sık rastlanan yan etkilerindendir. Gece kullanımı önerilir; sabah kullanımı canlı rüya görme yan etkisi varlığında tercih edilebilir.

Rivastigmin: Asetilkoliesteraz ve butirilkolinesterazı birlikte inhibe eder. Alzheimer hastalığı için FDA onayı 1997 yılında almıştır. Özellikle ağızda eriyen formu ile ileri evrede yutma güçlüğü olan hastalarda kullanımını kolaylaştırmaktadır. Günde iki kez 1,5 mg olarak başlanır. Maximum doz 12 mg/gündür. Gastrointestinal yan etkileri donepezil tedavisine göre daha fazladır. Rivastigminin yama formu tablet formuyla benzer etkinliktedir ve Gastrointestinal yan etkileri daha azdır.

Galantamin: Reversibl kolinesteraz inhibitörüdür, aynı zamanda nikotinik reseptörleri düzenler ve butirilkolinesterazı da inhibe eder. Alzheimer hastalığı için 2001 yılında FDA onayı almıştır. Günde

iki kez 4 mg olarak başlanır, iki haftada bir doz artırılır, ortalama günlük dozu 16-24 mg'dır. Yan etki profili rivastigmin ve donepezile benzer.

Memantin: Düşük afiniteli bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Glutaminerjik eksitotoksisiteyi önleyerek özellikle hipokampal nöronlar üzerine nöroprotektif etki gösterir. FDA onayı 2003 yılında alınmıştır. Günlük 5 mg dozunda başlanır, kademeli olarak artırılarak günde iki kez 10 mg dozuna çıkılır. Yan etkileri nadir olmakla birlikte sersemlik ve konfüzyon yapabildiği bildirilmiştir.

Hormon replasman tedavisi: Postmenapozal dönemde östrojen replasmanının Alzheimer hastalığı riskini azalttığını gösteren çalışmalar olsa da tedavide önerilmemektedir (Samanta ve ark., 2006).

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ): Alzheimer hastalığında inflamasyonun patogenezde rolü gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda aspirin ve ibuprofenin Alzheimer hastalığı riskini azalttığı bildirilse de NSAİİ'ların Alzheimer hastalığında kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Samanta ve ark., 2006).

Antioksidan ilaçlar: Alzheimer hastalığı patogenezinde primer rolü oynayan Aβ birikimi serbest radikal oluşumuna yol açar. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu engelleyerek beyindeki oksidatif hasarı önler. Vitamin E ve vitamin C'nin Alzheimer hastalığı başlangıcını yavaşlattığına yönelik çalışmalar mevcuttur (Samanta ve ark., 2006). Ginkgobiloba ekstrelerinin tedavide kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

Non-kognitif semptomların tedavisi: Alzheimer hastalığında kognitif belirtilerin tedavisi kadar davranışsal belirtilerin tedavisi de önemlidir. Alzheimer hastalığında psikotik belirtilerin tedavisinde atipik antipsikotikler olan ketiapin, klozapin, olanzapin ve risperidon tercih edilebilir. Depresyon tedavisinde selektif serotonin gerialım inhibitörleri kullanılabilir. Kognitif semptomları daha da bozabileceği için trisiklik grubu antidepresanlar tercih edilmemelidir. İmpulsivite ve dürtü kontrol bozukluğunda selektif serotonin gerialım inhibitörleri tercih edilebilir. Uyku bozukluklarında mirtazapin ve trazodon etkilidir.

Lewy cisimcikli demans

Tarihçe

Lewy cisimcikleri ilk kez 1912 yılında Frederick Lewy tarafından Parkinson hastalarında substantia nigrada gösterildi. 1961 yılında Okazaki ve arkadaşları demans tanısı olan 2 hastanın otopsisinde serebral kortekste Lewy cisimciklerini saptadılar ve demans-kortikal Lewy cisimcikleri birlikteliğinin farklı bir klinik antite olduğunu düşündüler (Okazaki ve ark., 1961). 1980'lerde immünohistokimyasal gelişmelerin de etkisiyle Lewy cisimciklerinin gösterilmesi kolaylaştı ve bildirilen vaka sayıları arttı. Lewy cisimcikli demans (LCD) tanımı ise ilk kez 1996 yılında LCD Birliği'nin Birinci Uluslararası Çalıştayı'nda kullanıldı. (McKeith ve ark., 1996).

Epidemiyoloji

65 yaş üstü hastalarda Alzheimer hastalığından sonra demansın en sık sebebidir. Demans vakalarının yaklaşık %16-24'ünün LCD olduğu tahmin edilmektedir. Toplum temelli çalışmalarda ise nokta prevelansı %4.2 olarak hesaplanmıştır (Vann Jones ve ark., 2014). Alzheimer hastalığı kadınlarda daha sık görülürken; LCD'de erkek baskınlığı vardır.

Klinik özellikler

LCD sinsi başlangıçlı, progresif seyirli, görsel-mekansal ve yürütücü fonksiyonlarda bozulmanın ön planda olduğu bir demans tablosudur. Kolinesteraz inhibitörlerine yanıtın iyi olması ve nöroleptik hassasiyeti nedeniyle farmakolojik yaklaşım açısından ve prognozun diğer demans türlerinden farklı olması nedeniyle klinik olarak doğru tanınması önemlidir. 2005 yılında McKeith ve arkadaşları tarafından yayınlanan kriterler hastalığın tanısında kullanılmaktadır **(Tablo 1)**.

Tablo 1- Lewy cisimcikli demans tanı kriterleri

<table>
<tr><td colspan="2">Merkezi özellik (Muhtemel veya mümkün LCD tanısı için gereklidir)
Demans; sosyal ya da mesleki işlevselliği etkileyecek ağırlıkta ilerleyici kognitif bozulma. Dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-mekansal işlevleri ölçen testlerdeki bozulmalar ön planda olabilir.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Çekirdek özellikler (Üç temel özellikten ikisi “muhtemel DLB”, birisi “mümkün DLB” tanısı için gereklidir)
• Dikkat ve uyanıklıkta ciddi değişikliklerle birlikte giden zihinsel işlevlerde dalgalanma.
• Tipik olarak iyi şekillenmiş ve ayrıntılı, tekrarlayıcı görsel halüsinasyonlar
• Parkinsonizmin motor özelliklerinin varlığı</td></tr>
<tr><td colspan="2">İşaretleyici özellikler (Bu özelliklerden bir veya daha fazlasına ek olarak bir veya daha fazla çekirdek özelliğin varlığında, tanı muhtemel LCD olabilir. Çekirdek özelliklerden hiçbirisi yoksa, bu özelliklerden bir veya daha fazlasının olması mümkün LCD tanısı için yeterlidir. Muhtemel LCD tanısı ise tek başına işaretleyici özelliklere dayanarak konmamalıdır.)
• REM uyku davranış bozukluğu
• Ciddi nöroleptik duyarlılığı
• SPECT veya PET görüntülemeleriyle gösterilebilen bazal gangliada düşük dopamin taşıyıcı tutulumu</td></tr>
<tr><td colspan="2">Destekleyici özellikler (Genellikle vardır fakat tanısal özgüllüğü kanıtlanmamıştır.)</td></tr>
<tr><td>• Tekrarlayan düşmeler ve senkop
• Geçici açıklanamayan bilinç kaybı
• Ağır otonomik disfonksiyon (ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans gibi)
• Görsel olmayan halüsinasyonlar
• Sistematize hezeyanlar
• Depresyon</td><td>• BT/MRG’de medial temporal lob yapılarının göreli olarak korunmuş olması
• SPECT ve PET’de oksipital aktivitede azalma ile birlikte genel olarak düşük tutulum
• MIBG myokard sintigrafisinin bozuk olması
• EEG’de belirgin yavaş dalga aktivitesi ile birlikte temporal loblarda geçici keskin dalgalar</td></tr>
<tr><td colspan="2">LCD tanısı ihtimali aşağıdakilerin mevcudiyeti durumunda azalır
• Serebral infarkta dair görüntüleme veya fizik muayenede fokal nörolojik bulgu varlığı
• Klinik tabloya tamamen ya da kısmen neden olabilecek başka bir fiziksel hastalık veya beyin bozukluğunun varlığı
• Eğer parkinsonizm ilk kez ağır demans evresinde ortaya çıkarsa</td></tr>
<tr><td colspan="2">Semptomların zamansal sıralanımı
LCD tanısı, demans parkinsonizmden (eğer varsa) önce veya birlikte ortaya çıkar ise düşünülmelidir. Parkinson hastalığı demansı (PHD) terimi, yerleşmiş Parkinson hastalığı bağlamında oluşan demansı tanımlamak için kullanılmalıdır. LCD ve PHD ayrımı yapılması gereken çalışmalar için demansın başlangıcı ile parkinsonizm arasındaki 1 yıl kuralı, LCD tanısı için hala önerilmeye devam edilmektedir.</td></tr>
</table>

Demans sosyal ve mesleki işlevselliği etkileyecek ölçüde bilişsel işlevlerde kayıp vardır. Erken evrede AH’den farklı olarak epizodik bellek yerine görsel-mekansal ve yürütücü işlevlerin bozukluğu ön plandadır. Hastalık ilerledikçe epizodik bellek ve diğer bilişsel işlev bozuklukları da eşlik eder.

Dalgalanma uyanıklık, dikkat ve diğer bilişsel işlevlerde saatlerden günlere değişen sürede iyileşme-kötüleşme olabilir. Deliryumla karışabilir. Dalgalanma hastanın test performansını olumsuz etkileyebilir; bilişsel işlevleri değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Görsel halüsinasyonlar sıklıkla canlı, detaylı hayvan ve insan görüntüleri şeklindedir. Akşamları olma eğilimindedir. Hastaların halüsinasyonların doğruluğuna içgörü durumları değişkendir.

Parkinsonizm LCD hastalarında %50 sıklıkta görülür (McKeith ve ark., 2004). Simetrik, istirahat tremorundan ziyade aksiyon tremoru olma eğilimindedir. Rijidite, bradikinezi gibi Parkinson hastalığının (PH) diğer belirtileri de görülebilir. Levodopa cevabı düşüktür.

REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) REM uykusunda olması gereken atoni yerine motor aktivitenin olması durumudur. Tanısında polisomnografi kullanılır.

Nöroleptik duyarlılığı LCD hastalarında antipsikotiğe bağlı yan etkiler bradikinezi, rijidite gibi motor semptomlar, ajitasyon, konfüzyon olabilir. Mortalite riski nedeniyle hastalara tanı amaçlı antipsikotik verilmemelidir.

Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme ile LCD'de AH'ye kıyasla hipokampal volümün korunduğu ve global serebral volüm kaybının daha az olduğu saptanmıştır (Kantarcı ve ark., 2012a). Pozitron emisyon tomografi (PET) taramalarında Pittsburg B bileşeni ile AH'de görülene benzer bölgelerde ancak daha az miktarda amiloid pozitifliği olur (Kantarcı ve ark., 2012b). Flurodeoksiglikoz (FDG)-PET görüntülemesinde LCD hastalığına özgü şekilde parieto-oksipital hipometabolizma gözlenir; oksipital hipometabolizma LCD-AH ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Minoshima ve ark., 2001). Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ile dopamin taşınımının nigrostriatal bölgede ve özellikle putamende düşük olması LCD'de özgüllüğü yüksek bir yöntemdir (McKeith ve ark., 2007). Miyokardiyal iyodin-131-meta-iyodinbenzilguanidin (MIBG) görüntülemede LCD'deki bozulmuş otonomik disfonksiyonla ilişkili olarak düşük radyoaktivite gözlenir (King ve ark., 2011). MIBG ve SPECT-dopamin transportu LCD tanısını destekleyici görüntüleme yöntemleridir.

Genetik

Çoğu LCD vakası sporadiktir; ancak nadiren de olsa SNCA ve LRRK2 genleri ile ilişkili otozomal dominant geçişli vaka bildirimleri mevcuttur (Hyun ve ark., 2013). GBA mutasyonu varlığında hastalık daha erken yaşlarda görülebilir (Nalls ve ark., 2013). LCD gelişiminde ailesel yüklülük de önemlidir (Nervi ve ark., 2011). AH'de olduğundan daha az sıklıkta olsa da, APOE4 alleli artmış ekspresyonu LCD'de de gözlenir (Tsuang ve ark., 2013).

Patoloji

Hastalığın gelişiminden sorumlu tutulan patolojik yapı intrasellüler Lewy cisimcikleridir. 4. kromozomda kodlanan ve aksonal iletimde rol oynayan α-sinüklein proteininin anormal katlanması ve fosforilasyonu ile meydana gelir. Parkinson hastalığında substantia nigrada sınırlı iken LCD'de beyinsapı, limbik sistem ve neokorteksteLewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri birikimi olur. AH gelişiminden sorumlu tutulan amiloid plaklar sıklıkla Lewy cisimciklerine eşlik eder. Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritlerinin varlığı ve yoğunluğunun hastalığın gelişimdeki ağırlığı açık değildir; otopside ciddi birikim gözlendiği halde hastalığın semptomlarının olmadığı vakalar da mevcuttur (Parkkinen ve ark., 2008). LCD'de nöron kaybı ve gliozise bağlı nigrostriatal dopamin, raphe çekirdeği ve locus ceruleustaki norepinefrin ve seratonin ile kortikal kolinerjik aktivite azalması parkinsonizm, bellek, bilişsel işlevler ve nöropsikiyatrik belirtilerin oluşumuna yol açmaktadır.

Tedavi

LCD tedavisi karmaşıktır; hastalık modifiye edici ajanlar olmadığı için tedavi semptomlara yöneliktir. Kullanılan ajan bir semptomu iyileştirirken diğerini kötüleştirebilir, bu yüzden doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve ilaç yanıtları iyi gözlemlenmelidir.

Bilişsel semptomlar asetilkolinesteraz inhibitörleri bilişsel semptomlara etkilidir. Halüsinasyon, apati, depresyon gibi nöropsikiyatrik semptomların varlığında rivastigmin daha ön plana çıkar. Donepezil ile bilişsel skorlarda iyileşme saptanmıştır. Gastrointestinal yan etkiler sık görülmekle birlikte, motor semptomlarda ciddi kötüleşme bildirilmemiştir. Bu yüzden LCD tedavisinde başta rivastigmin ve donepezil olmak üzere standart dozlarda asetilkolinesteraz kullanımı önerilmektedir (Rolinski ve ark., 2012).

Nöropsikiyatrik semptomlar görsel halüsinasyonlar en sık görülen psikiyatrik semptomdur. Hastalığın kendisinden kaynaklandığı gibi dopaminerjik antiparkinson ilaçlardan kaynaklanabilir; bu durumda öncelikle bu ilaçların dozları düşürülmeye çalışılmalıdır. Eğer başarısız olunursa, klozapin veya ketyapin gibi bir nöroleptiğe düşük dozda başlanabilir. Bu ilaçlar diğer psikotik belirtiler, ajitasyon için de kullanılabilir. Parkinsonizm belirtilerinin kötüleşmesi, serebrovasküler olay ve diğer riskler açısından antipsikotiklerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Depresyon için antikolinerjik yan etkisi düşük antidepresanlar kullanılabilir ancak antidepresan kullanımına ilişkin sistemli çalışma yoktur.

Parkinsonizm dopamin replasmanı Parkinson hastalığında oldukça etkili olmasına rağmen LCD'de daha az etkilidir hatta daha fazla yan etkiye neden olabilir. Kontrollü çalışma olmasa da levodopa kullanımının motor belirtilere iyi geldiği gösterilmiştir (Ballard ve ark., 2011). Başka sebeplerle kullanılan ilaçların antikolinerjik yan etkili olanları motor ve bilişsel semptomları kötüleştirdiği için mümkünse doz azaltılmalı veya değiştirilmelidir.

Uyku bozuklukları REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) için öncelikle hastanın uyku esnasında kendini yaralama ihtimaline karşı güvenliği sağlanmalıdır. Gerekli görülürse düşük doz klonazepam veya melatonin önerilir (McCarter ve ark., 2013). Hipersomni için modafinil kullanılabilir ancak yeterli sayıda kontrollü çalışma yoktur. İnsomni için düşük doz melatonin, sedatif veya hipnotik ajanlar, mirtazapin kullanılabilir ancak RDB'yi alevlendirme riski açısından mirtazapin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Parkinson hastalığı demansı

Parkinson hastalığı geleneksel olarak motor hastalık olarak bilinse de kognitif yıkım, depresyon, psikoz, otonomik disfonksiyon ve uyku bozukluğu gibi non-motor semptomların eşlik ettiği kompleks bir hastalıktır. Non-motor semptomlar nedeni ile hastalık sürecini geçirmek daha zor hale gelmektedir. Parkinson hastalığında demans gelişimi hastanın ve hasta bakıcının yaşam kalitesini azaltması, hastalıkla ilişkili harcamaları ve mortaliteyi artırması yönünden önemlidir (Caballol ve ark., 2007; Aarsland ve ark., 2010).

Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı demansı (PHD) prevalansı demans tanımındaki farklılıklara, uygulanan metodlara ve çalışılan populasyonun değişkenliğine göre farklılıklar gösterse de son çalışmalarda Parkinson hastalarında demans prevalansı %20-30 civarında bildirilmektedir (Caballol ve ark., 2007). Parkinson hastalığında hastalık süresi ilerledikçe demans sıklığı artmaktadır. Aarsland ve ark.'nın yaptığı toplum tabanlı çalışmada dört ve sekiz yıl izlemde PHD prevalansı sırayla %52 ve %78 olarak bulunmuştur (Aarsland ve ark., 2010). Parkinson hastalarında genel populasyona göre demans gelişme riski iki ile altı kat daha fazladır (Caballol ve ark., 2007).

Risk faktörleri

PHD için belirlenmiş risk faktörleri; rijidite dominant tip Parkinson hastalığı, uzun hastalık süresi, Hoehn & Yahr evresinin yüksek olması, otonomik disfonksiyon, erkek cinsiyet, depresyon, düşük eğitim seviyesi ve hafif kognitif bozukluk varlığı olarak sıralanabilir (Yıldız, 2015; Hoogland ve ark., 2017).

Genetik faktörlere bakıldığında Lösin-zengin repeat kinaz 2 geni (LRRK2) mutasyonu olan Parkinson hastalarında bu mutasyonu olmayanlara göre daha az kognitif yıkım gösterilmiştir. APO E4 alleli varlığı ve Tau proteinini kodlayan gen mutasyonu Parkinson hastalığında demans gelişim riskini artırdığı raporlanmıştır (Aarsland ve ark., 2010).

Patoloji

PHD patolojisinde Lewy cisimcikleri, nörofibriler yumaklar, senil plaklar, mikrovasküler değişiklikler ve arjinofilik inklüzyonlar görülür. Kognitif yıkımda en etkili patolojik oluşum Lewy cisimcikleridir. Özellikle limbik lobda bulunan Lewy cisimciklerinin yoğunluğu demansın derecesi ile ilişkilidir (Dickson ve ark., 2009). Parkinson hastalığı demansında Alzheimer hastalığı tipi patoloji de sık olup demansı olan hastalarda olmayanlara göre amiloid birikimi daha sık gözlenir.

Klinik özellikleri

Parkinson hastalığı demansında dikkatte azalma, yürütücü işlevlerde bozulma, akıcı konuşmada azalma ve görsel-mekansal işlevlerde bozulma erken dönemde görülür. Dil fonksiyonları göreceli olarak korunur. Parkinson hastalığı demansında bellek bozukluğu Alzheimer hastalığından farklı olarak daha geri planda olup (Fields, 2017) kodlama ve depolamada bozukluktan ziyade geri çağırmada güçlük şeklindedir (Yıldız, 2015). Dikkat ve yürütücü işlev bozukluğundan frontostriatal yolak disfonksi-

yonu sorumlu iken, epizodik bellek ve görsel-mekansal işlev bozukluğundan temporopariyetal yolak disfonksiyonu sorumludur (Papagno ve Trojano, 2017).

Görsel halüsinasyon, delüzyon, depresyon, apati, psikoz ve uyku bozuklukları gibi davranışsal semptomlar Parkinson hastalığı demansında sıkça gözlenmektedir (Caballol ve ark, 2007). Aarsland ve ark.'nın Nöropsikiyatrik Envanter (NPI) kullanarak yaptığı çalışmada Parkinson hastalığı demansı olan hastaların %83'ünde bir ve daha fazla psikiyatrik semptom olduğu saptanmıştır (Aarsland ve ark., 2001).

Parkinson hastalığı demansında kognisyonu değerlendirmek için kullanılan Minimental test yürütücü işlevleri değerlendirme noktasında yetersiz kalmaktadır. Bu anlamda Montreal kognitif değerlendirme testi daha önemli yer tutar. Son yıllarda Parkinson hastalığı için nöropsikolojik testler geliştirilmiştir. Bunlar Mini Mental Parkinson (MMP), Parkinson Hastalığı Demansı Kısa Tarama Testi (PHD-SS), Parkinson Nöropsikometrik Demans Değerlendirmesi (PANDA), Parkinson Hastalığı Bilişsel Değerlendirme Skalası (PD-CRS) gibi testlerdir (Yıldız, 2015; Papagno ve Trojano, 2018).

PHD ayrıcı tanısında Lewy Cisimcikli Demans (LCD) ilk akla gelmesi gereken hastalıktır. Demans tanısı Parkinson hastalığı demansında Parkinson tanısından 1 yıldan sonra konulurken Lewy Cisimcikli Demansta parkinsonizm tablosu ile aynı ayda, önce ya da 1 yıl içinde konulur. (Kramberger ve ark., 2010).

Parkinson hastalığı demansı tanısı Movement Disorders Society Task Force kriterleri esasına dayanır**.** Klinik özellikler, bu özelliklerin varlığı ya da yokluğuna dayandırılarak tanı kriterleri belirlenmiş olup muhtemel PHD ve mümkün PHD tanı kriterleri tabloda gösterilmiştir **(Tablo 1)** (Emre ve ark., 2007).

Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme ile Parkinson hastalığı demansında hipokampüs, talamus ve anterior singulatta beyaz cevher volümünde azalma olduğu gösterilmiştir (Caviness ve ark., 2011). Pozitron emisyon tomografi taramalarında kortikal kolinerjik defisit olduğu saptanmıştır. Ayrıca striatumda, limbik sistem ile ilişkili prefrontal alanlarda fluorodopa tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (Fields, 2017). Tek foton emisyon tomografisi ile özellikle paryetal ve temporal alanlarda daha fazla perfüzyon azalması saptanmıştır (Kalia, 2018).

Tedavi

Parkinson hastalığında kolinasetiltransferaz (ChAT) aktivitesinin azaldığının ve kolinerjik nöronlarının kaybının gösterilmesi PHD tedavisinde kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımnın faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Donepezil tedavisi ile parkinsonizm tablosunda kötüleşme olmaksızın minimental durum testinde 2 puan iyileşme olduğu bildirilmiştir (Ravina ve ark., 2005). Yine kolinesteraz inhibitörü olan galantamin tedavisinin kognitif belirtilerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Caballol ve ark., 2007).

Koliesteraz inhibitörleri ile ilgili en kapsamlı çalışma Emre ve ark.'nın yaptığı EXPRESS çalışması olup rivastigmin PHD tedavisinde ilk özgül tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır (Emre ve ark., 2004). Rivastigmin tedavisi 2x1,5 mg olarak başlanıp, her dört haftada bir basamak olacak şekilde artırılıp maksimum 2x6 mg a kadar artırılması önerilmektedir. NMDA reseptör antagonisti olan memantin ile yapılan çalışmalarda global klinik değerlendirme ölçeğinde iyileşme gösterilirken minimental durum testinde etkisi gösterilememiştir (Garcia-Ptacek ve Kramberger, 2016)

Tablo 1- Parkinson hastalığı demansı tanı kriteleri

I. Temel Özellikler

1. "Queen Square Beyin Bankası" Kriterlerine göre konulmuş Parkinson hastalığının varlığı
2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tanısı öykü, klinik ve mental muayene bulguları ile konan, aşağıdaki şekilde tanımlanmış demans sendromunun varlığı:

- Birden fazla kognitif alanda bozulma
- Bu alanlarda premorbid düzeye göre bir düşüş
- Kognitif bozuklukların günlük hayatı (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) etkileyecek ağırlıkta olması (motor veya otonomik bozukluğa atfedilen bozukluktan bağımsız olarak)

II. Eşlik eden klinik özelikler

1. Kognitif özellikler
   - Dikkat: Bozulmuş. Spontan ve odaklanmış dikkatte bozulma, dikkat testlerinde kötü performans; performans gün içinde veya günden güne dalgalanabilir.
   - Yürütücü işlevler: Bozulmuş. Bozukluk başlama, planlama, konsept oluşturma, kural bulma, kural değiştirme veya koruma testlerinde olabilir; yavaşlamış mental hız (bradifreni)
   - Görsel-mekansal işlevler: Bozulmuş. Bozulma görsel-mekansal işlevler, görsel-mekansal oryantasyon, görsel algı veya yapılandırma testlerinde görülebilir
   - Bellek: Bozulmuş. Bozulma yakın geçmişteki olayların serbest hatırlanması veya yeni bilgileri öğrenme testlerinde görülebilir; hatırlama genellikle ipucuyla düzelir, tanıma genellikle serbest hatırlamadan daha iyidir
   - Dil: Ana fonksiyonlar büyük oranda korunmuş. Kelime bulma güçlükleri ve kompleks cümleleri anlamada bozulma olabilir.
2. Davranışsal özellikler
   - Apati: Spontanitenin azalması; motivasyonun, ilginin ve iradi davranışların kaybı
   - Kişilikte ve duygu durumda, depresif özellikler ve anksiyeteyi içeren değişiklikler
   - Halüsinasyonlar; çoğunlukla görsel, genellikle kompleks, kişi, hayvan veya objelerin iyi şekillenmiş görüntüleri
   - Hezeyanlar; genellikle paranoid özellikte, aldatılma veya başka birinin varlığı gibi hezeyanlar
   - Aşırı gündüz uyuklamaları

III. Parkinson hastalığı demansını dışlattırmayan, ancak tanıyı kuşkuda bırakan özellikler

- Demansın sebebi oldukları düşünülmeyen, ancak kognitif bozukluğa neden olabilecek diğer anormalliklerin varlığı, örneğin görüntülemede anlamlı vasküler hastalık varlığı
- Motor ve kognitif semptomların gelişimi arasındaki zaman ilişkisinin bilinmemesi

IV. Mental bozukluğun nedeni olabilecek diğer hastalıkların veya bozuklukların mevcudiyeti, bunların varlığında Parkinson hastalığı demansı tanısını koymak mümkün olmaz

- Kognitif ve davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması
  - ✤ Akut konfüzyon
  - ✤ Sistemik hastalıklar veya anormallikler
  - ✤ İlaç intoksikasyonu
  - ✤ DSM IV'e göre majör depresyon
  - ✤ NINDS-ARIEN kriterlerine göre "Muhtemel vasküler demans" ile uyumlu özellikler

Muhtemel Parkinson hastalığı demansı

A. Temel özellik: Her iki temel özellik de bulunmalı

B. Eşlik eden klinik özellikler:

- Dört kognitif alanın en az ikisinde, tipik profil gösteren bozulma (dikkatte dalgalanan bozulma, yürütücü işlevlerde bozulma, görsel-mekansal işlevlerde bozulma ve serbest hatırlama belleğinde bozulma-genellikle ipucu ile düzelme)
- Davranışsal semptomlardan (apati, depresif ve anksiyöz duygudurum, halüsinasyonlar, hezeyanlar, aşırı gündüz uyuklaması) en az birinin varlığı muhtemel Parkinson hastalığı demansı tanısını destekler, ancak davranışsal semptomların olmaması tanıyı dışlatmaz.

Tablo 1 ***(Devamı)-*** Parkinson hastalığı demansı tanı kriteleri

C. Grup III'de yer alan özelliklerin olmaması
D. Grup IV'de yer alan özelliklerin olmaması
Mümkün Parkinson hastalığı demansı
A. Temel özellik: Her iki temel özellik de olmalı
B. Eşlik eden klinik özellikler:
• Birden fazla alanda var olan kognitif bozukluğun atipik profili; örn. dikkat korunmuş iken saf depo-hasarı biçiminde amnezi (bellek ipucuyla veya tanıma görevleri ile düzelmiyor) veya reseptif tipte (akıcı) afazi
• Davranışsal semptomlar olabilir veya olmayabilir
Veya
C. Grup III'de yer alan özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı
D. Grup IV'de yer alan özelliklerin olmaması

Frontotemporal demans

Frontotemporal demans (FTD) davranış, dil ve yürütücü işlevlerde progresif kötüleşmeyle karakterize nörodejeneratif sendromdur. İlk tanımlaması 1892 yılında Arnold Pick tarafından afazi, lobar atrofi ve presenil demansı olan vaka ile yapıldı. 1911 yılında Alois Alzheimer Pick cisimcikleri ve Pick hastalığının klinikopatolojik ilişkisini kurdu ve bundan dolayı Pick hastalığı frontotemporal demans ile eşanlamlı olarak anılmaya başlandı (Bang ve ark., 2015). 1982 yılında Mesulam hastalığın dil kayıpları baskın olan primer progresif afazi tipini tanımladı (Mesulam 2001).

Epidemiyoloji

Bütün yaş gruplarında AH ve Lewy cisimcikli demanstan sonra 3. sırada görülür. Demanslar içinde görülme sıklığı yaklaşık %3-26 olarak hesaplanmıştır (Vieira ve ark., 2013). 45-64 yaşları arasında prevalansı 15/100.000 olarak bulunmuştur (Ratnavalli ve ark., 2002). FTD sıklıkla erken başlangıçlı olsa da, vakaların %30'u 65 yaş üstüdür (Knopman ve Roberts, 2011).

Klinik özellikleri

FTD davranışsal varyant, akıcı olmayan primer progresif afazi ve semantik varyant primer progresif afazi olmak üzere 3 alt gruba ayrılır. Kinik özellikler, görüntüleme ve genetik testlerle alt grup ayrımı yapılabilir. Hastalığın progresyonunda global serebral tutulum olduğunda alttipleri ayırmak güçleşir. Bilişsel semptomlara motor defisitler, motor nöron hastalığı eklenebilir. Semptomlar başladıktan sonra beklenen yaşam ömrü yaklaşık 6 yıldır, motor nöron hastalığı eşlik eden vakalarda 3 yıla kadar düşebilir (Hodges ve ark., 2003).

Davranışsal varyant kişilik değişiklikleri, disinhibisyon ve apati gibi semptomlar ile başlar. Disinhibisyon impulsivite, dikkatsizlik, toplum içinde uygunsuz davranış, ahlak ve değer yargılarına saygısızlık, suç işleme şeklinde gözlenebilir. Apati iş, hobi, sosyal etkileşim, özbakım alanlarında ilginin azalması ile ortaya çıkabilir ve depresyon ile karışabilir. Hastalar aile üyelerine ve arkadaşlarına karşı sempati ve empatilerini kaybedebilirler, diğer insanların hislerini, ihtiyaçlarını umursamayabilirler. Stereotipik hareket, kompulsif ritüalistik davranış, perseveratik konuşma olabilir. Tıkınırcasına yeme, şeker ve alkol tüketiminde artış ve kilo alımı hiperoralitenin bulguları olabilir. Nöropsikolojik testlerde yürütücü işlev bozuklukları ön plandadır. Hastaların semptomlarına karşı içgörüleri genellikle yoktur.

Davranışsal varyantın semptomları aşikar olan hastaların bazılarında bilişsel işlevlerde belirgin bozulma olmayabilir ve hastalık progresyonu yavaş olabilir. Bu hastalarda MRG ve PET görüntüleme normal saptanır; bu durum FTD fenokopisi olarak isimlendirilir.

Primer progresif afazi bu varyantta hastaların dil yeteneklerinde sinsi, ilerleyici bozulmalar olur. Hastalığın 2 yılı boyunca ana semptom dil işlevlerindeki bozulmadır. Obje isimlendirme, kelime bulma, sentaks alanlarında defisitler olur. Dil işlevlerindeki bu bozukluk günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede güçlüklere neden olur. Primer progresif afazi genelde FTD'nin bir tipi olsa da, AH ile ilişkili olarak da bulunabilir. Afaziye epizodik bellek, görsel-mekansal işlevlerde bozulma eşlik ediyor-

sa AH düşünülmelidir. Hastalığın başlangıç döneminde davranışsal belirtiler olmamalıdır; davranışsal belirtilerin varlığında davranışsal varyant tanısı konulur. Primer progresif afazi semantik ve akıcı olmayan olarak 2 gruba ayrılır.

Semantik varyant primer progresif afazide semptomlar amigdala ve anterior temporal lob tutulumu ile ilişkilidir. Semantik kayıp obje isimlendirme, kelime bulma güçlüğü, konuşmaları anlamada zorlanma şeklinde görülür. Disleksi ve disgrafi bulguları olabilir. Hastalığın başlangıcında konuşmanın akıcılığı korunmuştur. Temporal tutulum orbitofrontal kortekse yayıldıkça irritabilite, emosyonel dalgalanma, tek tip/kompulsif yeme gibi davranış değişiklikleri görülebilir.

Akıcı olmayan primer progresif afazi konuşmada yavaşlama, duraksama, kekeleme, gramer kaybı ile karakterizedir. Kompleks cümleler sentaks ve gramer bozukluğundan dolayı anlaşılmaz olabilir. Bazı hastaların konuşma dilinde ileri derecede bozukluklar olsa da yazı dili etkilenmemiş olabilir.

Motor semptomlar

Davranışsal varyantı olan hastaların yaklaşık %12-15'inde hiperrefleksi, spastisite, ekstensor plantar cevap gibi üst motor nöron bulguları, kas atrofisi, fasikülasyon gibi alt motor nöron bulguları, disartri, disfaji, pseudobulbar afekt ortaya çıkabilir. Primer progresif afazide görülme ihtimali daha azdır. Parkinsonizm FTD olan hastaların %20'sinde ortaya çıkar, yine sıklıkla davranışsal varyantla ilişkilidir (Le Ber ve ark., 2006).

Ayırıcı tanı

FTD erken başlangıç, bellek bozuklukları yerine davranışsal semptomların ön planda olması sebebiyle psikiyatrik hastalıklarla karışabilir. Davranışsal varyantta görülebilen ritüalistik, kompulsif davranışlar obsesif kompulsif bozukluk yanlış tanısını alabilir. Apati ve çökkün afekt varlığı depresyon olarak değerlendirilebilir; tipik depresyon belirtilerinin olmaması ve hastaların üzgün olduklarını inkar etmeleri ile depresyondan ayırt edilebilir. Hezeyan ve öfori varlığı şizofreni ve bipolar bozukluk ile karışabilir. Davranışsal varyantta görülen kişilik değişiklikleri borderline, antisosyal kişilik bozukluğu tanıları alabilir.

FTD diğer demanslardan ayırt edilmelidir. Bellek ve görsel mekansal defisitlerin baskın olması, görüntülemede global serebral tutulum varlığı AH'yi düşündürür. Parkinsonizm varlığında levodopaya cevabın düşük olması FTD; bilişsel semtomların varlığı ve dalgalanma olması Levy cisimcikli demans lehinedir.

Görüntüleme

FTD frontal ve/veya temporal atrofi ile karakterizedir; özellikle frontoinsular bölge atrofisi tanı koydurucudur (Rosen ve ark., 2002). Bu bölgelerde FDG-PET, fMRG ve SPECT ile hipoperfüzyon ve hipometabolizma gözlenir (Le Ber ve ark., 2006). Moleküler PET görüntüleme FTD'yi AH'den ayırt edebilmesi ve FTD'nin alttiplerini belirleyebilmesi sebebiyle araştırmalarda tercih edilmektedir. Amiloid görüntüleme yöntemleri 65 yaş altında açıklanamayan progresif bilişsel bozuklukların varlığında AH ve FTD ayrımı açısından yapılması önerilen görüntüleme metodudur (Bang ve ark., 2015). Difüzyon tensor görüntülemede FTD'de AH'de olduğundan daha yaygın beyaz madde tutulumu gözlenir (Zhang ve ark., 2009).

Genetik

Pozitif aile öyküsü %40 civarındadır, ancak otozomal dominant geçiş vakaların %10'unda saptanmıştır (Rohrer ve ark., 2009). Aile öyküsünün olduğu vakaların %60'ında C9ORF72 (chromosome 9 open reading frame), MAPT (microtubule associated protein tau) ve GRN (granulin) gen mutasyonları bulunmuştur (Le Ber, 2013).

Patofizyoloji

Anterior temporal lob, anterior singular korteks ve insular kortekste nöron kaybı, gliozis ve mikrovasküler değişiklikler ile karekterizedir. Alttipler anormal protein birikiminin paterni ile ilişkilidir (Mackenzie ve ark., 2010). İlk değişiklikler, kortikal ve subkortikal ağların birbiriyle integre olduğu anterior singulat korteks, frontoinsular korteks ve orbitofrontal kortekste başlar. Bu bölgelerde MAPT, TDP (TAR DNA-binding protein) ve FUS (fused-in-sarcoma) proteinleri depolanır. FTD ve Pick hastalığında görülen Pick cisimcikleri tau pozitif inklüzyonlardan oluşur. Tau proteini mikrotübül stabilizasyonunu sağlar; genetik mutasyonlarında anormal tau üretimi, hiperfosforilasyonu ve agregasyonu meydana gelir. GRN nöroprotektif ve nörotrofik özelliklere sahiptir, GRN mutasyonunda nöron kaybı oluşur. TDP ve C9ORF72 RNA metabolizması ile ilişkilidir; disfonksiyone olmaları nörodejenerasyonla ilişkilendirilmiştir.

Tedavi

FTD tedavisi için FDA onaylı hastalık modifiye edici ilaç yoktur. Tedavi semtomatiktir, davranışsal belirtiler için SSRI kullanımı önerilir (Huey ve ark., 2006). Antipsikotik gerektiğinde demans hastalarında mortaliteyi artırması sebebiyle dikkatli kullanılmalıdır. Kolinesteraz inhibitörerinin yararı olmadığı gibi davranışsal semptomları kötüleştirebilmesi sebebiyle kullanımı önerilmez (Mendez ve ark., 2007). Memantin iyileşme sağlamaz ve progresyonu yavaşlatmaz (Boxer ve ark., 2013). Hastanın kendine zarar vermesini önlemek amacıyla ev içinde güvenli ortam oluşturulması, kesici-delici gereçlerin ortadan kaldırılması önemlidir. Psikoeğitim ve bakım veren desteği hastalıkla başa çıkma açısından yardımcı olabilir.

Vasküler demans

Serebrovasküler hastalık (SVH) bilişsel bozulma ve demans gelişiminde önemli bir etkendir. Vasküler patolojiye bağlı gelişen bilişsel bozulmalar heterojen bir gruptur. İlk kez 1961 yılında 'arteriosklerotik demans' terimiyle, sonrasında 'multiinfarkt demans', 'poststrok demans' terimleriyle adlandırılan tablo günümüzde daha kapsamlı olması açısından 'vasküler demans' veya 'vasküler bilişsel bozulma' olarak isimlendirilmiştir (Jellinger, 2013).

Epidemiyoloji

Toplum temelli bir çalışmada vasküler demans insidansı 60-64 yaş arası %0.1, 90-94 yaşları arası ise %0.7 olarak bulunmuştur (Ruitenber ve ark., 2001). SVH sonrası sıklığı oldukça artar; bir çalışmada SVH sonrası 3 ay içinde demans tanısı alma sıklığı %15-30 olarak saptanmıştır (Pendlenbury ve ark., 2009). Erkeklerde daha sıktır.

Klinik

Vasküler demansın klinik tablosu değişkendir, damar tutulumunun yeri ve miktarı ile ilişkilidir. Küçük damar hastalığı durumunda bilişsel yavaşlama, yürüyüş bozukluğu belirtileri olabildiği gibi geniş alan tutulumu olan inmelerde demans tablosuna ek olarak fokal nörolojik bulgular olabilir. "Pür" vasküler demans tablosu daha azdır, sıklıkla AH patolojisinin de eşlik ettiği "karma demans" tablosu görülür. Çünkü AH gelişiminde önemli olan risk faktörleri vasküler demans gelişiminde de etkindir.

Vasküler demans tanısı için çeşitli tanı kriterleri mevcuttur. Kinikte en sık kullanılan tanı kriterleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir (Roman ve ark., 1993). "Hachinski İskemik Skoru" vasküler demans tanısında kullanımı kolay, özgüllüğü yüksek bir ölçektir. Bu ölçeğe göre 18 puan üzerinden 7 puan ve üstü vasküler demansı, 4 puan ve altı Alzheimer tipi demansı düşündürür (Hachinski ve ark., 2006).

Tablo 1- Vasküler demans tanısı için NINDS-AIREN kriterleri

I. Muhtemel vasküler demans tanısı için aşağıdaki kriterlerin hepsi karşılanmalıdır 1. Demans varlığı; bellek ve iki bilişsel alanda (yönelim, dikkat, dil, görsel-mekansal, yürütücü işlevler, motor kontrol, praksi) klinik muayene ve nöropsikolojik değerlendirme ile ortaya konabilen kayıp olarak tanımlanır. İnmenin neden olduğu motor kayıptan kaynaklanmayan günlük yaşam aktivitelerini sürdürmekte zorlanmaya sebep olur. Dışlama kriterleri: Bilinç bozukluğu, deliryum, psikoz, nöropsikolojik muayeneyi engelleyecek nitelikte ağır afazi veya sensoromotor değişiklikler, kognitif değişiklikleri açıklayabilecek nitelikte sistemik veya beyin (Alzheimer hastalığı gibi) hastalıkları 2. Serebrovasküler hastalık (SVH) varlığı; hemiparezi, fasial güçsüzlük, Babinski belirtisi, duyu defisitleri, hemianopi ve dizarti gibi inme ile uyumlu belirtilerin olması ve beyin görüntüleme teknikleri ile SVH'nin gösterilmesi 3. Demans ve SVH'nin ilişkilendirilebilmesi; aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması: a) Demansın SVH'yi izleyen 3 ay içinde başlaması b) Kognitif işlevlerin ani bozulması veya kognitif bozuklukların dalgalanan tarzda basamaksı ilerleyişi.
II. Muhtemel vasküler demans tanısıyla uyumlu olacak klinik özellikler şunlardır: a) Erken dönemde yürüyüş bozukluğu. b) Dengesizlik veya kendiliğinden düşmeler öyküsü. c) Erken dönemde, ürolojik nedenlerle açıklanamayan sık idrara çıkma, acele etme veya diğer üriner belirtiler. d) Psödobulber paralizi. e) Kişilik veya duygudurum değişiklikleri, abuli, depresyon, emosyonel inkontinans veya psikomotor retardasyon ya da yürütücü işlevlerde bozuklukları da içerecek şekilde diğer subkortikal bozukluklar.
III. Vasküler demans tanısı ihtimalini azaltan özellikler şunlardır: • Beyin görüntülemesinde karşılık gelecek lezyonlar olmaksızın, bellek bozukluğu ve kognitif işlevlerde ilerleyici bozulmanın erken dönemde mevcudiyeti. • Kognitif bozukluk dışında diğer fokal nörolojik bulguların bulunmaması. • BT veya MRG'de serebrovasküler lezyonların bulunmaması.
IV. Mümkün vasküler demans tanısı demans olup da görüntüleme yöntemleri ile SVH tanısı doğrulanamadığında, demans ve SVH ilişkisi kurulamadığında veya kognitif bozuklukların ilerleyişinin beklenenden farklı olması durumunda konulur.
V. Kesin vasküler demans tanısı için tanı kriterleri: a) muttemel vasküler demans kriterleri karşılanmalı b) biyopsi veya otopside histopatolojik olarak SVH tanısı konulmalı c) yaşa göre beklenenden daha fazla nörofibriler yumak veya nöritik plak olmamalı d) diğer demans tanılarının konulmamış olması

Vasküler demansın en sık görülen şekli multiinfarkt demanstır. Multiinfarkt demansta tekrarlayan embolik veya trombotik inmeler ile kortikal ve subkortikal tutulum mevcuttur. Kortikal tutuluma bağlı bellek ve dil işlevlerinde bozulma, apraksi, subkortikal tutuluma bağlı kişilik veya duygudurum değişiklikleri, emosyonel inkontinans, psikomotor retardasyon görülebilir. Ancak medyal talamus, nukleus kaudatus başı tutulumu gibi stratejik lokalizasyonlu infarktlar bazen tek başına demans tablosunu ortaya çıkarabilirler. Unutkanlık yakınması ve bellek bozukluğu AH'ye kıyasla daha azdır. Bilişsel işlevlerdeki bozukluk yaygın bir yıkım şeklinde değil de değişik işlevlerde değişik derecede bozukluklar şeklinde yamalı bir tutulum şeklindedir. Hastalığın seyri de akut başlangıçlıdır ve basamaklı bir gidiş gösterir; yineleyen iskemik olaylara bağlı klinik belirtilerde kötüleşme olur. Bazı hastalarda yeni iskemik olaylar olmazsa önceki bilişsel bozukluklarda ilerleme görülmeyebilir hatta kısmen iyileşme olabilir. Bu yüzden vasküler demansın seyrinde hipertansiyon, diyabet gibi risk faktörlerinin kontrol altında tutulması oldukça önemlidir.

Görüntüleme

Vasküler demans tanısı için görüntüleme yöntemleri ile SVH varlığı gösterilmeli ve demans tablosu ile ilişkili olduğu saptanmalıdır. BT infarkt ve yaygın beyaz madde tutulumunu göstermesi açısından yeterlidir ancak tutulumun yeri, derecesi, yaygınlığını göstermesi açısından MRG daha çok tercih edilir. Lakünler, beyaz madde değişiklikleri, hipokampal ve yaygın serebral atrofi vasküler tutulumun derecesine göre vasküler demansta görülebilen değişikliklerdir.

Genetik

APOE4 geni mutasyonu AH'de olduğu gibi vasküler demansta da sık görülür (Yin ve ark., 2012). Homosistein metabolizması ile ilişkili MTHFR gen mutasyonu da vasküler demansa spesifik olmayan ancak patofizyolojinde etkin olan bir mutasyondur (Liu ve ark., 2010). CADASIL (cerebral autosomal

dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) nadir görülen, 9. kromozomda notch geni mutasyonu ile oluşan otozomal dominant geçişli ailevi vasküler demans tablosudur.

Tedavi

Kolinesteraz inhibitörleri ve memantin bilişsel semptomların tedavisinde plaseboya kıyasla az da olsa anlamlı klinik düzelme sağlar (O'Brien ve Thomas, 2015). Antihipertansif ve antilipidemik ajanlarla demans gelişmeden önce kognitif rezervi koruma amaçlı yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Antiplatelet tedavisi ile demans gelişimini azaltma açısından anlamlı bir üstünlük saptanmamıştır (Pearce ve ark., 2014). Ancak yeni SVH gelişimini azaltmak amacıyla antihipertansif, antilipidemik, antiplatelet ajanların kullanımı, egzersiz, diyet gibi çok alanlı risk azaltma yaklaşımı ile bilişsel bozulmanın azaldığı gösterilmiştir (Ngandu ve ark., 2015).

Normal basınçlı hidrosefali

Normal basınçlı hidrosefali (NPH) lomber ponksiyonla ölçüldüğünde normal beyin omurilik sıvısı basıncı ve ventriküllerin genişlemesi ile uyumsuz derecede kortikal atrofi ile karakterizedir. İlk kez Adams ve Hakim tarafından tanımlanmıştır bu yüzden Adams Hakim sendromu olarak da anılır. Nadiren görülür; prevelansı 21.9/100.000, insidansı 5.5/100.000 oarak hesaplanmıştır (Brean ve Eide, 2008). Artan yaşla görülme sıklığı artar.

Klasik klinik triadı yürüme bozukluğu, idrar inkontinansı ve demans tablosudur. Yürüme bozukluğu NPH'nin erken belirtisidir. Sıklıkla ataksik yürüyüş şeklindedir; yavaş, küçük adımlı ve geniş tabanlıdır. Postural insitabilite ve düşmeler sıktır, ancak maske yüz, tremor, rijidite gibi Parkinson hastalığı belirtileri olmaz. Bilişsel bozukluğun şiddeti her zaman demans derecesine ulaşmayabilir.

Görüntülemede ventriküler genişleme ile uyumsuz kortikal atrofi görülür; ventriküler genişleme ile uyumlu atrofi durumu ex vakuo hidrosefali olarak isimlendirilir. Ventrikülomegaliyi değerlendirmek için Evan indeksi kullanılır; frontal hornların maksimum genişliğinin kranium genişliğine oranının 0.3'ten büyük olması ventrikülomegali ile uyumludur (Mori ve ark., 2012). Sulkuslar genişlemiştir, özellikle anterior singulat sulkusun genişlemesi NPH'yi AH'den ayırmada yardımcıdır (Ishii ve ark., 2008).

Tedavisi şant cerrahisidir. Yürüyüş bozukluğu tedaviye iyi yanıt verir. Şant cerrahisiyle bilişsel bozukluğun ilerleyişi engellense de kayıplar geri dönmeyebilir.

KAYNAKLAR

1. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7: 270-279.
2. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2012; 8: 131-168.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Assocition, 1952.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
5. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol 2001; 10: 819-828.
6. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet (London, England) 2006; 368: 387-403.
7. Boller F, Forbes MM. History of dementia and dementia in history: an overview. J Neurol Sci 1998; 158: 125-133.
8. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer related changes. Acta Neuropathol 1991; 82: 239-259.
9. Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve demans tedavisinde yenilikler. Türkiye Tıp Dergisi 2002; 9: 128-136.
10. Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C. Alzheimer disease. Handb Clin Neurol 2017; 145: 325-337.
11. Desai GS, Zheng C, Geetha T, Mathews ST, White BD, Huggins KW, Zizza CA, Broderick TL, Babu JR. The pancreas-brain axis: insight into disrupted mechanisms associating type 2 diabetes and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2014; 42: 347-356.
12. Donnet A, Foncin J, Habib M. Deḿence et vieillissement cefebral: evolution des concepts de l'antiquite´a`nos jours. In: Habib M, Joanette Y,

editors. Deḿences et syndromes deḿentiels. Paris: Masson, 1991:1-13.

13. Fazel S, Wolf A, Pillas D, Lichtenstein P, Långström N. Suicide, fatal injuries, and other causes of premature mortality in patients with traumatic brain injury: a 41-year Swedish population study. JAMA Psychiatry 2014; 71: 326-333.
14. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. Curr Neuropharmacol 2016; 14: 101-115.
15. Freedman M, Albert M. Subcortical dementia. In: Frederiks JAM, editor. Amsterdam: Elsevier, 1985: 311-316.
16. Freeman K. The work and life of Solon. Journal of Hellenic Studies 1927; 47: 139.
17. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White LR. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. Neurology 2013; 81: 888-895.
18. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. BMJ 1996; 312: 805-808.
19. Gürvit İH, Baran Bengi. Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler. Nöropsikiyetari Arşivi, 2007; 44: 58-65.
20. Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner K, Granholm AC, Iqbal K, Krams M, Lemere C, Lott I, Mobley W, Ness S, Nixon R, Potter H, Reeves R, Sabbagh M, Silverman W, Tycko B, Whitten M, Wisniewski T. Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. Alzheimers Dement 2015; 11: 700-709.
21. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 1982; 140: 566-572.
22. Jack CR, Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, Edland SD, Smith GE, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Neurology 2002; 58: 750-757.
23. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. Brain. 2013.
24. Josviak ND, Batistela MS, Souza RKM, Wegner NR, Bono GF, Sulzbach CD, Simão-Silva DP, Piovezan MR, Souza RLR, Furtado-Alle L. Plasma butyrylcholinesterase activity: a possible biomarker for differential diagnosis between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies? Int J Neurosci 2017;127: 1082-1086.
25. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. Biol Psychiatry 2015; 77: 43-51.
26. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 2001; 322: 1447-1451.
27. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1143-1153.
28. Köroğlu E. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. HYB Yayıncılık, 5. Baskı, 2013; 136: 28-42.
29. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2018; 25: 59-70.
30. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7: 263-269.
31. McHugh P, Folstein M. Perspectives in dementia. 1973.
32. Nadler Y, Alexandrovich A, Grigoriadis N, Hartmann T, Rao KS, Shohami E, Stein R. Increased expression of the gamma-secretase components presenilin-1 and nicastrin in activated astrocytes and microglia following traumatic brain injury. Glia 2008; 56: 552-567.
33. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. Klinik Gelişim Dergisi, 2006: 36-45.
34. Park M, Moon WJ. Structural MR Imaging in the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. Korean J Radiol 2016; 17: 827-845.
35. Provenzano FA, Muraskin J, Tosto G, Narkhede A, Wasserman BT, Griffith EY, Guzman VA, Meier IB, Zimmerman ME, Brickman AM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? JAMA Neurol 2013; 70: 455-461.
36. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 2005; 4: 487-499.
37. Richards SS and Sweet RA. Dementia. In Sadock, B.J., Sadock, V.A., and Ruiz, P. (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Chapter 10. Vol 1. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 1167-1197.
38. Sebastião I, Candeias E, Santos MS, de Oliveira CR, Moreira PI, Duarte AI. Insulin as a Bridge between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease - How Anti-Diabetics Could be a Solution for Dementia. Front Endocrinol (Lausanne). 2014; 5: 110.
39. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. Am J Ther 2006; 13: 516-526.
40. Signoret JL, Hauw JJ. Maladie d'Alzheimer et autres deḿences.1991.
41. Szeto JY, Lewis SJ. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. Curr Neuropharmacol 2016; 14: 326-338.
42. Tüfekçioğlu Z, Hanağası HA. Alzheimer Hastalığında Patogenez. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics 2017; 10: 257-266.
43. Torack R. The early history of senile dementia. In: Reisberg B, editor. Alzheimer's Disease: The Standard Reference. New York: The Free Press, 1983: 23-28.
44. Ülger Z, Yavuz BB, Halil M, Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar. Akademik Geriatri Dergisi 2009; 1: 3-12.
45. Van den Heuvel C, Blumbergs PC, Finnie JW, Manavis J, Jones NR, Reilly PL, Pereira RA. Upregulation of amyloid precursor protein messenger RNA in response to traumatic brain injury: an ovine head impact model. Exp Neurol 1999; 159: 441-450.
46. Vandal M, White PJ, Tremblay C, St-Amour I, Chevrier G, Emond V, Lefrançois D, Virgili J, Planel E, Giguere Y, Marette A, Calon F. Insulin reverses the high-fat diet-induced increase in brain Aβ and improves memory in an animal model of Alzheimer disease. Diabetes 2014; 63: 4291-4301.
47. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, Szoeke C, Macaulay SL, Martins R, Maruff P, Ames D, Rowe CC, Masters CL; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. Lancet Neurol 2013; 12: 357-367.
48. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI, Fitzpatrick AL, Fried LP, Kawas CH, Sink KM, Williamson JD, DeKosky ST, Carlson MC; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. Neurology 2013; 81: 896-903.

123

Hareket Bozuklukları Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Gençer Genç, Sibel Ertan

Giriş

Hareket bozuklukları, kas güçsüzlüğünden bağımsız olarak kişide otomatik ve istemli hareketlerin azlığı (hipokinetik hareket bozuklukları; parkinsonizmler) veya istem dışı hareket fazlalığı (hiperkinetik hareket bozuklukları, diskineziler; tremor; miyokloni; distoni; kore; tik) olarak tanımlanır. Genelde altta yatan patoloji bazal ganglion döngülerini içermekle birlikte; korteks, beyin sapı, serebellum, spinal kord ve periferik sinir etkilenmelerine bağlı olarak da karşımıza çıkarlar.

İlk kez ingiliz nörolog Kinnier Wilson tarafından kullanılmış olan ekstrapiramidal sistem hastalıkları terimi ise, sadece bazal gangionların değil, bu çekirdeklerin beyin sapı ve serebellum gibi diğer yapılardaki çekirdeklerle olan bağlantı yolaklarının da etkilenmesi sonucu ortaya çıkan hastalıkları kapsamaktadır.[1]

Bu bölümde hipokinetik ve hiperkinetik hareket bozuklukları en sık rastlanılan örnekleri başta olmak üzere iki ana grupta ele alınacaktır. Ayrıca serebellar ataksilere ve uyku ile ilişkili hareket bozukluklarına da yer verilecektir. İlaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan hareket bozuklukları ve fonksiyonel (psikojenik) hareket bozuklukları muhtelif hipokinetik ve hiperkinetik hareket bozukluklarına yol açabildiklerinden ilgili bölümlerde anlatılacaktır. Hastalıkların tanı ve sağaltımından önce, hareket bozukluklarının temelinde yer alan ekstrapiramidal sistem ve bazal ganglion döngülerine kısaca değinmek yerinde olur.

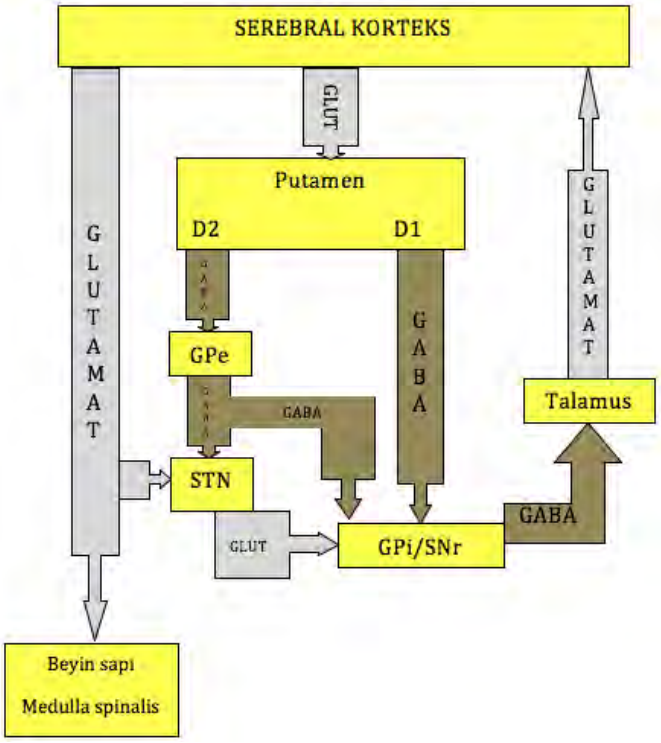
Ekstrapiramidal sistem ve bazal ganglion döngüleri

Ekstrapiramidal sistem, kelime itibarıyla da "piramidal sistemin dışında kalan sistem" anlamına gelir. Ekstrapiramidal sistem piramidal sistemin aktivitesini düzenler ve kendi başına spinal korda projekte olmaz. İstemsiz hareketlerin engellenmesi, istemli hareketlerin koordinasyonu, kas tonus regülasyonu, postural tonus sağlanması ve otomatik hareketlerin düzenlenmesinde rol alır.

Ekstrapiramidal sistemin ana yapısını bazal gangionlar oluşturur. Bazal gangionlar, Striatum (Putamen ve Nukleus kaudatus), Globus Pallidus (GP); Substansia Nigra (SN) ve Subtalamik Nukleus (STN)'dan oluşur. Globus pallidus, Globus Pallidus interna (GPi) ile Globus Pallidus eksterna (GPe)'dan oluşur. Substansia Nigra ise Pars kompakta (SNc) ve Pars retikülaris (SNr) olmak üzere ikiye ayrılır.

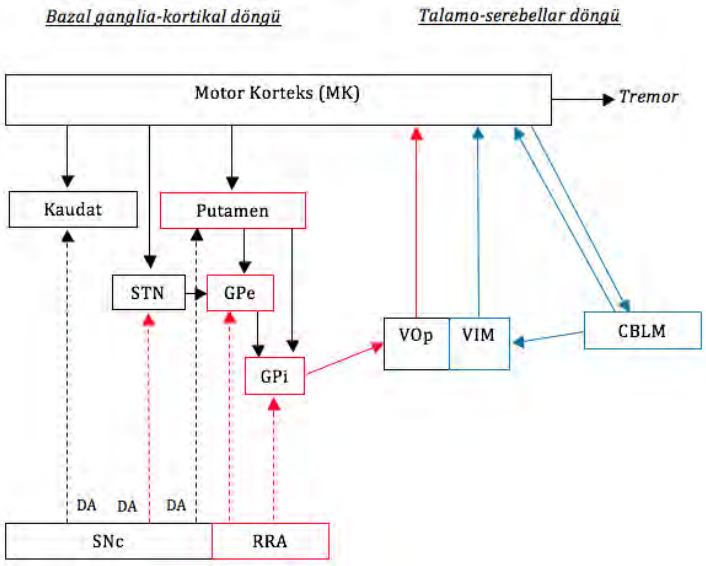
Bazal ganglionlarda afferent sinyallerin giriş kapısı striatum; efferent sinyallerin çıkış kapısı ise GPi ve SNr'dır. Efferent sinyaller büyük oranda talamusa, az bir oranda da beyin sapındaki pedinkulopontin nükleusa projekte olur. GPi/SNr'dan çıkan efferent sinyaller temel olarak talamus üzerine inhibe edici etki gösterir.Talamusun ise korteks üzerine uyarıcı etkisi vardır ve sonuçta tüm bu sistem sayesinde istenen hareketin dengeli ve koordineli bir şekilde gerçekleşmesi sağlanır.

Bazal ganglionlarda birbirini tamamlayan direkt yol, indirekt yol ve hiperdirekt yol olmak üzere alt yollar mevcuttur. Hiperdirekt yolda korteksten gelen sinyaller doğrudan STN'e gider. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller, doğrudan GPi ve SNr'ya projekte olup, talamus üzerinden kortekse geri döner. İndirek yolda ise korteksten putamene giren sinyaller, GPi ve SNr öncesinde; GPe ve STN'e uğrar. Sonuçta yine bu ara duraklardan sonra GPi /SNr ya projekte olup talamus üzerinden kortekse geri döner **(Şekil 1)**. Bazal gangionlarda GABA, inhibe edici; glutamat ise stimülan olarak etki eder. Dopamin D1 tipinde reseptörlerine bağlandığında uyarıcı; D2 tipi reseptörlerine bağlandığında ise inhibe edici etki yapar.



Şekil 1: Bazal Ganglion Döngüleri. *(STN, Subtalamik Nukleus; GPi, Globus Pallidus interna; GPe, Globus Pallidus eksterna; SNr, Substansia Nigra Pars retikülaris; D1, Dopamin D1 tipi reseptörler; D2, Dopamin D2 tipi reseptörler)*

Hareket bozuklukları işte bu döngülerin etkilenmesi sonucunda klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bu döngü, tüm hareket bozukluklarını tam olarak açıklamamaktadır. Parkinson Hastalığı (PH) istirahat tremoru buna bir örnektir. Jellinger 2012 yılında PH istirahat tremorunun bazal ganglia-kortikal döngü ile talamo-serebellar döngü arasındaki ilişkiden kaynaklandığını bir model ile açıklamıştır **(Şekil 2)**.[2]



Şekil 2: Parkinson Hastalığı (PH) istirahat tremorunun altında yatan serebral mekanizmalar modeli. *(STN, Subtalamik Nukleus; GPi, Globus Pallidus interna; GPe, Globus Pallidus eksterna; SNc, Substansia Nigra Pars compakta; RRA, retrorubral alan; VOp,talamik ventralis oralis posterior nükleus; VIM, talamusun ventral intermediate nükleusu; CBLM, serebellum; MK, motor korteks; DA, Dopamin; Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. Mov Disord. 2012 Jan;27(1):8-30.'den uyarlanmıştır)* PH'daki istirahat tremoru, bazal gangliyonlardaki motor döngünün (kırmızı) geçici patolojik sinyallerinin VIM-MK-CBLM döngüsünü (mavi) tetiklemesi ile ortaya çıkmaktadır. Tremor baskın PH hastalarında bazal gangliyonların (GPi, GPe ve putamen) motor korteks üzerinden VIM-MC-CBLM döngüsü ile bağlantısı artmıştır. Bazal gangliyonlardaki bu aktivite değişikliği, özellikle retrorubral alandan (RRA) kaynağını alan ve GPi ve GPe'ye projekte olan dopaminerjik nöronların kaybı ile ilişkili gözükmektedir ve bradikinezi ve rijiditeden sorumlu olan striatumdaki dopaminerjik kayıptan farklıdır.

Hareket bozukluklarının sınıflaması

Hareket bozukluklarını temel olarak hipokinetik ve hiperkinetik hareket bozuklukları olarak iki ana sınıfa ayırarak ele almak uygun olur.[3] Bu iki ana sınıf ekseninde ele alınacak hareket bozuklukları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hareket bozuklukları sınıflaması

I. Hipokinetik Hareket Bozuklukları
A. Dejenereratif Parkinsonizm
1. Parkinson Hastalığı (PH)
2. Parkinson Artı Sendromları
3. Parkinsonizmin Eşlik Edebildiği Diğer Dejeneratif Hastalıklar
B. Semptomatik (Sekonder) Parkinsonizm
II. Hiperkinetik Hareket Bozukluklari
A. Tremor
B. Distoni
C. Kore ve Ballizm
D. Tik Bozuklukları
E. Miyoklonus

I. Hipokinetik hareket bozuklukları

Hipokinetik hareket bozukluklarının temelinde parkinsonizm tabloları yer alır. Parkinsonizmde direkt yolda aktivite kaybı ve indirekt yolda aktivasyon artışı ön plana geçer. İndirekt yol aktivasyonun ön plana geçmesiyle birlikte talamus daha fazla inhibe olur ve talamusdan kortekse giden uyarı azalır **(Şekil 1)**. Bunun sonucunda harekete başlamada ve uygulamada güçlük, yani parkinsonizm tablosu ortaya çıkar.

Parkinsonizm, primer olarak nörodejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, sekonder nedenlere bağlı olarak da görülebilir **(Tablo 2)**. Parkinsonizme en sık yol açan durum Parkinson Hastalığı'dır ve daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Parkinsonizm tabloları geleneksel olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktan başka, patogenetik mekanizmalarına göre alfa-sinükleinopatiler ve taupatiler olarak ya da Parkinson Hastalığı ve atipik parkinsonizm olarak da sınıflandırılabilir **(Tablo 3)**.[4]

Tablo 2: Parkinsonizm tabloları

A. Dejeneratif Parkinsonizm
1. Primer Parkinsonizm
Parkinson Hastalığı (PH) (sporadik, familiyal)
2. Parkinson Artı Sendromlar
Multipl Sistem Atrofi (MSA)
Progressif Supranükleer felç (PSF)
Kortiko-Bazal-Ganglionik Dejenerasyon (KBD)
Lewy Cisimcikli Demans (LCD)
Parkinsonizm-Primer Demans Kompleksi
Guam'ın Parkinsonizm-Demans-ALS kompleksi
3. Parkinsonizmin Eşlik Edebildiği Diğer Dejeneratif Hastalıklar
Huntington Hastalığı (HH)
Wilson Hastalığı (WH)
Pantotenat Kinaz-ilişkili Nörodejenerasyon (PKAN)
Spinoserebellar ataksi tip 3 (SCA3, Machado-Joseph hastalığı)
Familyal Bazal Ganglion Kalsifikasyonu
Nöroakantositozis
B. Sekonder (Semptomatik) Parkinsonizm
İlaçlara bağlı
Enfeksiyöz nedenlere bağlı
Toksik nedenlere bağlı
Metabolik nedenlere bağlı
Vasküler nedenlere bağlı
Hipoksik sebeplerre bağlı
Posttravmatik
Strüktürel lezyonlara bağlı (tümor vs)
NPH
Hemiparkinsonizm-hemiatrofi

Tablo 3: Patogenetik mekanizmalara göre sınıflama

• ALFA-SİNÜKLEİNOPATİLER
▫ Parkinson Hastalığı (PH)
▫ Lewy Cisimcikli Demans (LCD)
▫ Multipl Sistem Atrofi (MSA)
• TAUPATİLER
▫ Progressif supranüklear felç (PSF)
▫ Kortikobazal dejenerasyon (KBD)

I.A. Dejenereratif parkinsonizmler

I.A.1. Parkinson hastalığı

I.A.1.1. Epidemiyoloji ve etyopatogenezi

Parkinson Hastalığı (PH), ilk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından "shaking palsy" olarak tanımlanmıştır.[5] Genellikle orta ve yaşlı kişilerde ortaya çıkan, hipokinetik hareket bozukluğu temelinde bir ekstrapiramidal sistem hastalığıdır. Hareket bozuklukları içinde Esansiyel Tremordan (ET) sonra; nörodejeneratif hastalıklar arasında ise Alzheimer Hastalığı'ndan (AH) sonra en sık rastlanan hastalıktır.

Prevalansı genel popülasyonda binde 2-3; 55 yaş üzerinde ise %1'dir. Başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaştır. Prevalansı ilerleyen yaşla artmakla birlikte, hastalık genç yaşlarda da başlayabilir (tüm hastaların %5'inde). 40 yaşından önce ortaya çıkarsa Genç Başlangıçlı; 20 yaşından önce ortaya çıkarsa Juvenil Parkinson Hastalığı adı verilir.

Parkinson hastalığı patolojisinde substantia nigra pars compacta'daki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı yer alır.[6] Kalan hücrelerin içinde de alfa-sinüklein ve ubiquitin adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimcikleri (Lewy cisimcikleri) saptanır. Klinik belirtiler dopaminerjik hücre kaybının %60-70 seviyelerinde gerçekleşmesi sonucunda ortaya çıkar. İlk patolojik bulgular, daha tipik klinik belirtiler ortaya çıkmadan yıllar önce olfaktor bulbus ve beyinsapında gelişir. Yıllar içerisinde substantia nigra pars compacta'ya yayılım gerçekleşir. Hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılar da etkilenir.

Parkinson hastalığı etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik yatkınlık taşıyan insanlarda çeşitli **çevresel** faktörlerin etkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Temelde h**ücre içinde yıpranmış proteinlerin yıkım sürecinde oluşan aksamalar sorumlu tutulmaktadır.** PH'da yıpranmış proteinlerin yıkımından sorumlu ubiquitin-proteozom yolunun genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğraması ana mekanizmadır.[7] Ayrıca mitokondriyal işlev bozukluğu, lizozomal disfonksiyon ve inflamasyon da, etyopatogenezde yeraldığı düşünülen diğer faktörlerdir. Risk faktörleri olarak, ileri yaş, birinci derecede akrabalarda Parkinson hastalığının varlığı, özgeçmişte kafa travması ve kırsal yaşam; koruyucu faktörler olarak ise sigara kullanımı ve kahve içimi ileri sürülmektedir.

I.A.1.2. Tanı ve klinik bulgular

Parkinson hastalığının tanısı klinik muayene bulguları ile konulur.[8] Son yıllarda artan çalışmalara rağmen henüz hastalığa özgü bir biyobelirteç tespit edilmemiştir. Laboratuvar incelemeleri ve nörogörüntüleme yöntemleri sekonder nedenleri dışlamak için kullanılır. Dopamin transporter SPECT görüntüleme (DaTscan) de nörodejeneratif parkinsonizmi, sekonder parkinsonizmden ayırmakta faydalıdır, ancak PH'yı diğer nörodejeneratif parkinsonizm nedenlerinden ayırmaz ve PH tanısı halihazırda klinik bir tanı olarak kalmaya devam etmektedir. Bu nedenle klinisyenin nörolojik muayeneyi tam ve eksiksiz olarak yapması gerekmektedir.

Tanısal kriterleri motor semptomlara dayanan PH'ya, hastalığın çeşitli evrelerinde bazen gözden kaçan ve bazen de hastalığın bir parçası olduğu fark edilemeyen birçok non-motor bulgu da (otonomik, davranışsal, bilişsel, duyusal) eşlik eder. PH genellikle nonspesifik prodrom dönemi ile genellikle tek taraflı olarak başlar. Bulguların en azından başlangıçta bu şekilde asimetrik olması, PH'yı bazı parkinsonizm tablolarından ayırdetmede önem arzeder.

Parkinson hastalığı'nın 4 ana klinik bulgusu vardır:

- Bradikinezi
- İstirahat tremoru
- Rijidite
- Postüral refleks kaybı

Bradikinezi (Hareketlerde yavaşlama):

Bazal ganglion disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur. Hastalarda hipokinezi-akinezi de olabilir. PH tanısı için varlığı şarttır. Her hastada erken ya da geç dönemde mutlaka görülür. Bradimimi (maske yüz), hipofoni, mikrografi, asosiye hareket kaybı, beceriksizlik, siyalore buna bağlı gelişir. Özürlülük yaratan en temel belirtidir. Hasta oturduğu yerden ayağa doğru güçlükle kalkar. Yürümeyi başlatmada zorlanabilir ve donmalar olabilir.Yürümesi küçük adımlarladır, yürümenin hızı yavaştır ve gövde hafif öne eğik şekildedir. Yürüme sırasında ayaklarını sürtebilir ve kol sallaması azalmıştır.

İstirahat tremoru:

%50-75 oranında ilk motor semptomdur, ancak %15 olguda hiç görülmeyebilir. Tremor 4-6 Hz frekansında, genellikle tek taraflı ve ekstremitelerin distal kısımlarında gözlenir. Hastaların yarısında

postüral tremor da tabloya eklenir. Tremor ellerde, bazen ayaklarda, dil, çene ve dudaklarda olabilir. ET'den farklı olarak nadiren boynu, başı ve sesi etkiler. Bu nedenle baş tremoru ile karşımıza gelen bir hasta, büyük olasılıkla PH'dan ziyade ET ve/veya servikal distonidir. Eldeki istirahat tremoru supinasyon-pronasyon tarzındadır ve 'para sayma' ya da 'hap yapma-pill-rolling' olarak tanımlanır. Tremor tipik olarak istirahatte mevcuttur ve istemli hareketler esnasında kaybolur, belli bir postürün korunması esnasında tekrar ortaya çıkabilir (re-emergent tremor). PH'yı ET'den ayırmaya yarayan özellikler **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Tablo 4: PH'yı ET'den ayıran özellikler (*Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:368-376' den uyarlanmıştır*)

Özellik	**Parkinson hastalığı**	**Esansiyel tremor**
Başlangıç yaşı (y)	55-75	10-80
Aile geçmişi	+/-	++
Tremor frekansı (Hz)	4-6	5-10
Tremorun özelliği	Supinasyon-pronasyon	Fleksiyon-ekstansiyon
Etkileyen faktörler		
İstirahat ile	Artar	Azalır
Hareket ile	Azalır	Artar
Konsantrasyon ile	Azalır	Artar
Yazı ile	Azalır (mikrografi)	Artar (tremorlu)
Yürüme ile	Artar	Azalır
Alkol ile	-	Azalır
Postüral tremor	Tekrar ortaya çıkan (re-emergent)	Latans olmaksızın
Kinetik tremor	+/-	Evet
Ekstremite tremoru	Asimetrik	Simetrik
Ekstremite dışındaki dağılım	Yüz, çene, dudaklar	Baş, ses
Nörogörüntüleme-dopaminerjik sistem	Belirgin dopaminerjik defisit	Hafif dopaminerjik defisit
Mezensefalon sonografisi	Belirgin hiperekojenite	Hafif hiper-ekojenite
Nöropatoloji	Nigrostriatal dejenerasyon, Lewy cisimleri	Hafif serebellar dejenerasyon, bazı vakalarda substantia nigrada, beyin sapı ve serebellumda Lewy cisimleri
Tedavi	Dopaminerjik ilaçlar, antikolinerjikler, amantadin, derin beyin stimülasyonu (DBS)	Alkol, beta blokerler, primidon, topiramat, gabapentin, botulinum toksini, DBS

Rijidite:

Agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı tonus artmasıdır. Proksimal ve distal yerleşimli olabilir.'Dişli çark belirtisi' de denmektedir.Tutulan ekstremitelerin pasif hareketi esnasında rijidite tarzında sürekli bir direnç saptanır. Karşı ekstremiteye aktif hareket yaptırınca belirginleşir (Froment belirtisi). Hastalar sertlik ya da katılık tarzında tanımlayabilirler.

Postüral instabilite:

Hastalığın en az spesifik ancak en fazla özürlülük yaratan kardinal bulgusudur. Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Postüral refleks kaybına bağlı gelişir. Düşmelerin en sık nedenidir. Blok tarzında oturmaya neden olur. Tanıda 'Çekme testi' kullanılır.

Bu 4 ana kardinal bulgunun yanında PH hastalarının yaklaşık tamamında muhtelif kombinasyonlarda ya da tek tek non-motor semptomlar görülebilir ve PH hastalarının yaşam kalitesine, bazen motor bulgulardan daha fazla olumsuz etkide bulunabilir.[9-10]

Non-motor bulgular, hastalık patogenezinden (*intrinsik*) kaynaklanabilir veya dopaminerjik/cerrahi tedaviye bağlı (*iyatrojenik*) olarak gelişebilir **(Tablo 5)**.[11] En sık karşılaşılan intrinsik non-motor bulgular; depresyon, kognitif bozukluk, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyondur. Psikoz ve daha sıklıkla kompulsif ve dürtüsel davranışlar, iyatrojenik tetiklenmeyle karşımıza çıkar. Parkinson hastalığında başta dopamin olmak üzere nörotransmiter sistemler etkilendiğinden, non-motor bulguların büyük bölümünü psikiyatrik bulguların oluşturması da şaşırtıcı değildir.[12]

Tablo 5: Parkinson hastalığı'nda intrinsik ve iyatrojenik Non-Motor bulgular **(***Fernandez HH. Intrinsic and Iatrogenic Non-motor Features in Parkinson's Disease. McKnight Brain Institute. 2008.'den uyarlanmıştır***)**

İntrinsik	**İyatrojenik**
Davranışsal özellikler	**Dürtü kontrol bozuklukları**
Depresyon	Patolojik düzeyde kumar oynama
Anksiyete	Aşırı para harcama
Panik atak	Hiperseksüalite
Sosyal fobi	Aşırı yemek yeme (Binge eating)
Yaygın anksiyete bozukluğu	**Kompulsif davranışlar**
Apati	Punding (amaçsız, ritüalistik stereotipik tekrarlayıcı davranışlar)
Kognitif disfonksiyon	Kompulsif dopaminerjikilaç kullanımı
Eksekütif (Yönetici/Yürütücü) disfonksiyon	**Psikoz**
Hafif kognitif bozukluk	Halüsinasyonlar
Demans	Delüzyonlar
Yorgunluk (Fatigue)	İlüzyonlar
Uyku bozuklukları	**Uyku bozuklukları**
REM uykusu davranış bozukluğu	Canlı rüyalar
İnsomni	Uyku atakları
Gündüz aşırı uykululuğu (GAU)	Gündüz aşırı uykululuğu
Uyku fragmantasyonu	**'Wearing off'un non-motor belirtileri**
Huzursuz bacak sendromu (HBS)	Bradifreni
Uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH)	Anksiyete
Otonomik disfonksiyon	Depresyon
Konstipasyon	Panik atak
Mesane disfonksiyonu	Ağrı
Ortostatik hipotansiyon	**Konfüzyon/deliryum/kognisyonda kötüleşme**
Terleme	**Kilo artışı ve bacaklarda şişlik**
Seksüel disfonksiyon	
Duyusal bozukluklar	
İnternal tremor	
Anozmi	
Ağrı	
Görsel bozukluklar	
Seboreik dermatit	
İskelet anormallikleri	
Kifoskolyoz	
Kronik bel ağrısı	
Psikoz	
Halüsinasyonlar	

PH'lı hastalarda motor bozukluk ve özürlülüğün değerlendirilmesi için bir dizi derecelendirme ölçekleri kullanılmaktadır, ancak bu ölçeklerin çoğu geçerlik ve güvenirlik açısından tam olarak değerlendirilmemiştir.[13,14] Hoehn ve Yahr ölçeği, PH hastalarının Evre 0'dan (hastalığın hiçbir belirtisi yok) Evre 5'e kadar (tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı) evrelerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan ve hastalık progresyonunun genel değerlendirmesini yapan bir ölçektir.[15,16] Birleşik Parkinson Hastalık Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ, orjinal kısaltmasıyla UPDRS ve revize hali MDS-UPDRS) PH'nın özürlülüğünün ve fonksiyonel bozukluğunun değerlendirmesi için en iyi kurgulanmış ve en sık kullanılan ölçektir.[17] Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD BPHDÖ, orjinal adıyla MDS-UPDRS) resmi olarak Türkçe'ye de çevrilmiş ve kullanıma sunulmuştur.[18]

Parkinson hastalığının tanısı için değişik tanı kriterleri önerilmiş olmakla beraber, günümüzde en sık kullanılan kriterler Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası klinik tanı kriterleridir.[19] Bu kriterlere göre tanı için bradikinezi esas olup, bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin mutlak eşlik etmesi koşulu aranmıştır. En az üç veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 adet dışlayıcı kriterin de olmaması gerekmektedir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır:

1. Basamak: Parkinsoniyen sendromun tanısı

1. Bradikinezi

2. Aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması

A. Rijidite

B. 4-6 Hz.lik istirahat tremoru

C. Vizüel, vestibüler, serebellar ve derin duyu disfonksiyonuna bağlı olmayan postural instabilite

2. Basamak: Diğer parkinsonizm nedenlerinin dışlanması

1. Parkinson bulgularının basamaklı ilerleyişi ve tekrarlayan inme öyküsü

2. Tekrarlayan kafa travması öyküsü

3. Kesin ensefalit öyküsü

4. Okülojir krizlerin varlığı

5. Semptomlar başlamadan nöroleptik kullanımı

6. Birden fazla PH olan yakın akraba varlığı (*Not: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası klinik tanı kriterlerinde bu durum dışlayıcı özellik olarak yer almakla birlikte,* günümüzde *PH hastalarının %5-10'unda familial geçiş olduğu unutulmamalıdır*)

7. Devamlı remisyon

8. Bulguların üç seneden uzun süre tek taraflı kalması

9. Supranükleer bakış paralizisi

10. Serebellar bulgular

11. Erken dönemde otonomik bulgular

12. Erken dönemde bellek, konuşma ve praksis bozukluğu ile demans

13. Babinski bulgusu

14. Görüntüleme yöntemlerinde serebellar tümör ve komünike hidrosefali varlığı

15. Levodopa tedavisine yanıt olmaması (*Not: MSA hastalarında da* ılımlı *bir yanıt*ın *hastalık* süresince olabileceği; *diğer yandan bazı PH hastalarında ise tremorun oral tedaviye zor yanıt verebileceği akılda tutulmalıdır*)

16. 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)'ye maruz kalma

3. Basamak: Aşa**ğı**daki kriterlerden en az üçünün desteklenmesi

1. Unilateral başlangıç

2. Progressif seyirli olması

3. Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak daha belirgin devam etmesi (*Not: Bulguların her zaman asimetrik olaral kalması* şart değil*dir*)

4. Levodopaya çok iyi (%70-100) yanıt olması

5. Levodopaya bağlı diskinezilerin ağır olması

6. En az beş sene ya da daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi

7. Klinik seyirin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi (*Not: Uzun survi ile giden atipik parkinsonism tabloları da akılda tutulmalıdır*)

Bu tanı kriterlerine rağmen, genellikle erken dönemlerde Parkinson hastalığını özellikle de diğer parkinsoniyen sendromlardan ayırmakta zorluk olabilmekte ve yanlış tanı konulma oranı artmaktadır.Hastalığın başlangıç yaşı, diğer sistem bulgularının varlığı, prognozu, progresyon hızı, levodopa tedavisine verdiği yanıt ve diğer tanı yöntemleri ile ortaya konan bulgular ayırıcı tanıda oldukça yardımcıdır.

I.A.1.3. Tedavi

PH'da tedavinin amaçları; semptomatik rahatlamayı sağlamak, fonksiyonel dizabiliteyi azaltmak, farmakolojik tedavinin uzun dönem komplikasyonlarını azaltmak veya geciktirmektir.

PH tedavisini medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak iki ana başlıkta toplamak uygun olur. Cerrahi tedavi bu kitabın diğer bölümlerinde anlatılacağından, bu bölümde medikal tedavi seçenekleri üzerinde durulacaktır. Medikal tedavi yaklaşımı da, motor ve non-motor bulguların yönetimi şeklinde alt başlıklar halinde ayrı ayrı sunulacaktır.

I.A.1.3.1 Motor Bulguların yönetimi

Medikal tedavide motor bulguların yönetiminde kullanılan ajanlar şunlardır:

a. Levodopa

b. Dopamin Agonistleri (DA)

c. Antikolinerjikler

d. Monoaminooksidaz-B (MAO-B) İnhibitörleri

e. Amantadin

f. Catechol O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri

Bu ajanlardan hangisi ile başlanacağı konusunda bir konsensus olmasa da, hastanın yaşı bu tercihde rol oynayabilmektedir.

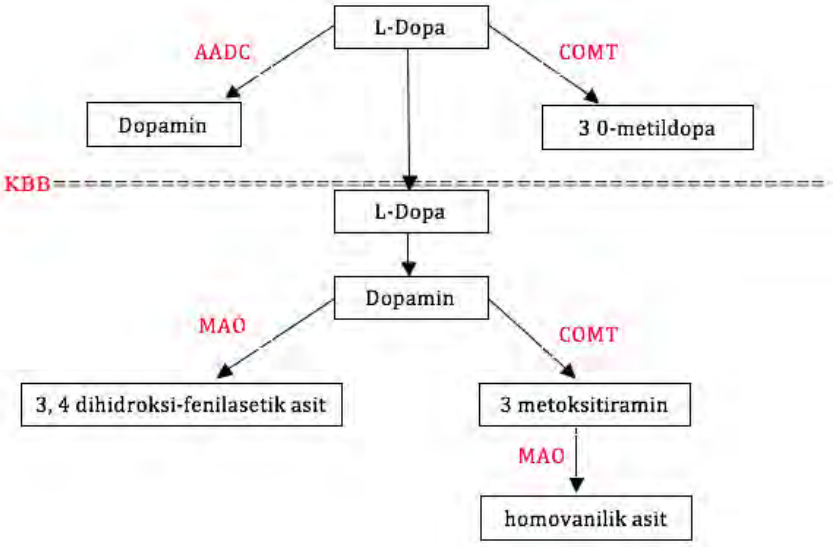
Erken dönem tedavi stratejisi, hastalık başlangıç yaşı başta olmak üzere nöropsikiyatrik özelllikler ve semptom şiddeti gibi çeşitli faktörler ile belirlenmektedir. Oral levodopaya bağlı ilerleyen hastalık sürecinde karşılaşmayı beklediğimiz motor komplikasyonların (motor fluktuasyonlar ve diskineziler) riski yaş ile ilişkilidir. Hastalığın başlangıç yaşı 70 yaşın üzerinde olan hastalarda 5 yıl içerisinde levodopa ile ilişkili diskinezi gelişme insidansı %16 iken; bu oran hastalığı 40-59 yaş aralığında başlayan hastalarda %50 düzeyindedir.[20] Bu nedenle, klinik pratikte genç hastalarda, erken dönemde levodopanın daha az kullanımı ve monoterapi olarak DA'lerinin tercih edilmesi yönünde bir eğilim vardır. DA'leri ile tedaviye başlanan bu grup hastalarda, 3-5 sene içinde semptom kontrolunda yetersiz kalınırsa; oral levodopa tedaviye eklenmelidir. Yaşlı hastalarda ise, gerek psikotik, gerekse dürtü kontrol bozuklukları gibi yan etkileri nedeniyle DA'leri ilk tedavi ajanı olarak tercih edilmemektedir. Ayrca yaşlı hastalarda daha kısa tedavi periyodunun olması, uzun dönem komplikasyon riskinin az olması, birlikte bulunan diğer hastalıkların fazlalığı, levodopaya kıyasla daha şiddetli gördüğümüz DA'lerine bağlı akut yan etkilerin (halüsinasyon, uykululuk, dizotonomik bulgular) daha zor tolere edilmesi nedeniyle DA'lerinden ziyade levodopa tercih edilmektedir. Bu yaş grubunda diğer ilaçlar tedaviye dikkatle eklenmelidir ve sedatif ilaçlar pek tercih edilmemelidir.

I.A.1.3.1.a.Levodopa

Levodopa, PH tedavisinde 'altın standart' tedavidir ve hastalığın semptomatik tedavisinde en etkili ilaçtır.[21] İlk kez 1960'ların sonunda tedaviye girmiştir. Levodopa PH'da birçok belirtiyi, özellikle bradikinezi ve rijiditeyi, hızla ve etkin bir şekilde kontrol eder. Ancak uzun dönemde ortaya çıkabilen motor yan etkileri, özellikle genç hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır.

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden, tedavide prekürsörü olan levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) kullanılır **(Şekil 3)**. Levodopa, semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir. Levodopa tek başına periferde yıkıma uğrayacağından, bu yıkımı önlemek için dopamin dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte verilir (Levodopa+Benserazid ya da Levodopa+Karbidopa şek-

linde). Periferik dekarboksilaz inhibitörleri kan beyin bariyerini geçemezler. Bu sayede kanda bulunan levodopa'nın periferde dopamine dönüşme miktarı azaltılarak, kan beyin bariyerini daha yüksek oranda geçmesi sağlanmış olur.



Şekil 3: Levodopa Metabolizması *(KBB, Kan Beyin Bariyeri; COMT, Catechol O-metil transferaz; MAO, Monoaminooksidaz; AADC, Aromatik L-amino asid dekarboksilaz)*

Levodopa, preparat olarak, standart tabletler, entakapon içeren preparatlar, kontrollu salınımlı L-dopa preparatları, dual salınımlı L-dopa preparatları, eriyebilir L-dopa formülasyonları ve L-dopa infüzyonu şeklinde mevcutur. Ayrıca levodopa tedavisinde henüz piyasada yer almayan, yavaş salınımlı oral formülasyonlar (IPX066, XP21279, "Accordion pil"), transdermal ve subkutan L-dopa (ND0611, ND0612), intrapulmoner (CVT-301) L-dopa gibi yeni yaklaşımlar da mevcuttur.

Standart form levodopa ile daha hızlı etki başlangıcı ve daha kısa etki süresi sağlanırken, kontrollü salınımlı form ile daha geç etki başlangıcı ve daha uzun etki süresi sağlanması amaçlanır. Levodopanın bulantı, başdönmesi, somnolans gibi akut yan etkileri nedeniyle doz titrasyonu önem arz eder. Diğer yandan levodopa, aminoasit yapısı nedeniyle intestinal mukozada proteinlerle yarış haline girer ve bu nedenle aç olarak kullanılması ilacın etkinliğini arttırır. Levodopa D1-D2 reseptörlerini beraber etkiler. Bulantı, kusma gibi periferik yan etkiler için, levodopadan ½ saat önce periferik dopamin reseptör antagonisti domperidon (10-20 mg) verilebilir.

Levodopanın yan etkilerini ve komplikasyonlarını bilmek PH tedavi yönetiminde çok önemlidir. Levodopanın uzun dönem tedavisi sırasında her klinisyen, tedavi ile ilişkili diskinezileri ve motor dalgalanmaları sıklıkla gözlemler. Levodopa bulantı, kusma, anoreksi gibi gastrointestinal; hipotansiyon, aritmi gibi kardiyovasküler; psikotik ataklar, halüsinasyonlar, depresyon, ajitasyon gibi mental yan etkilere de yol açabilir.

Levodopa ile ilk tedaviye başlandığında, hastalar 'Balayı Dönemi' adı verilen günde 3-4 doz ile dramatik düzelmeler gösterirler. Hastalar bu dönemde tek dozun başlangıç ya da bitiş etkisini ve yeni doz ihtiyacını hissetmezler. İlaç kesilince ilk 24-48-72 saatte bulgular tekrar belirginleşir.

Zamanla levodopaya bağlı diskineziler ve doz sonu kötüleşmesi ("wearing off") ortaya çıkar. Levodopa terapötik penceresi yıllar içerisinde daralır ve diskineziler ile motor dalgalanmalar arasında sıkışır. Levodopa ile ilişkili diskineziler, difazik diskineziler, pik doz diskinezileri, off distonileri ve myoklonus şeklinde olabilir. Motor dalgalanmalar, "wearing off" veya doz sonu kötüleşmesi, "noktürnal" veya "erken sabah off"ları, "gecikmiş on", "no-on" "on-off" şeklinde ortaya çıkabilir. "Gecikmiş on" ilaç alındıktan sonra etkinin geç ortaya çıkmasıdır. Klinik etki ilaçtan sonra 30-40 dakika veya daha fazla gecikebilir."No-on" ise klinik etkinin ancak bir sonraki ilaç dozuyla gelmesidir ve hastaları daha

fazla etkiler.Bir meta-analiz sonucuna göre levodopa tedavisinden 4-6 yıl sonra motor dalgalanma ve diskinezi sıklığı yaklaşık olarak %40 oranına ulaşmaktadır.[22] Dopamin agonistleri ile karşılaştırmalı çalışmalarda ve meta-analizlerde levodopa tedavisine erken başlanan hastalarda "wearing off" (doz sonu kötüleşmesi), diskinezi, distoni ve "on"- "off" fenomeni gibi motor komplikasyonların daha sık görüldüğü saptanmıştır.[23] Diskinezi gelişimi için risk faktörleri genç yaş, uzun hastalık süresi ve uzun süre levodopa kullanımıdır.[24] Yaşlı hastalarda levodopa ile motor komplikasyon gelişme riski daha azdır ve yaşlı hastalar diğer anti-parkinsonien ilaçların nöropsikiyatrik yan etkilerine daha duyarlıdır. Bu nedenle yaşlı populasyonda levodopanın erken kullanımı daha uygundur. Tedaviye levodopa ile başlanacaksa standart ya da kontrollü salınımlı levodopa ile başlanabilir. Bu iki formun 5 yıl sonunda PH semptom kontrolündeki etkisi aynı bulunmuştur.[25] Ancak, kontrollü salınımlı formların emilimi düzenli olmayıp, etkinliği de standart tabletin yaklaşık üçte ikisi ile dörtte üçü kadardır. Genel olarak yavaş salınımlı levodopayı gece yatmadan önce kullanma eğilimi mevcuttur. Standart levodopa preparatları, yanıtı daha net gözlemlemek ve ilaç etkinliğini daha iyi izlemek açısından çoğunlukla tercih edilen formdur.

Yeterli doza çıkılmasına ve aç karnına alınmasına rağmen levodopa ile yanıt alınmamışsa PH tanısını gözden geçirmek gerekir. Levodopanın etkin olmadığını söylemek için verilmesi gereken en yüksek doz 2000 mg/gün'dür. Geç dönem komplikasyon riskleri olsa da, levodopa halen PH tedavisinde en etkili ilaç olma özelliğini sürdürmektedir.

I.A.1.3.1.b. Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistleri (DA), PH tedavisinde dopamine benzer yapıları nedeniyle gerek monoterapide, gerekse ek tedavi olarak tercih edilen tedavi ajanlarıdır. Özellikle erken evrede etkinlikleri farklı çalışmalarla kanıtlanmıştır.[26-33] Dopamin reseptör agonistleri, dopamin metabolizmasına girmeden ve böylece nörodejeneratif süreçten bağımsız olarak post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyararak semptomatik etkilerini gösteren ilaçlardır. Levodopadan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluştururlar. Oral, subkutan ya da patch şeklinde kullanılabilirler. Bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin gibi ergot türevi dopamin agonistlerinin kardiyak valvülopati, pulmoner, retroperitoneal ve perikardiyal fibrozis gibi ciddi yan etkileri kullanımlarını kısıtlamıştır. Non-ergot türevi dopamine agonistleri olan pramipeksol, ropinirol, apomorfin, rotigotin ve pribedil gibi ajanların kullanımı ise günümüzde daha yaygındır.

Dopamin agonistlerinin erken dönemde kullanımı ile levodopaya bağlı diskinezi ve motor dalgalanmalar gibi yan etkilerin geciktirilmesi hedeflenmektedir.[34,35] Bulantı, başdönmesi, somnolans, konfüzyon gibi akut yan etkileri nedeniyle DA ile tedaviye başlarken doz düşük başlanmalı ve yavaş artırılmalıdır. **Tablo 6**'da DA'lerin başlangıç ve etkili dozları sunulmuştur.

Tablo 6: Dopamin agonistlerinin dozları

İlaç	**Başlangıç dozu**	**Etkili doz**
Bromokriptin	1.25 mg	7.5-30 mg/gün
Pergolid	0.05 mg	0.75-6.0 mg/gün
Pramipeksol	0.125 mg	0.75-4.5 mg/gün
Ropinirol	0.25 mg	3-24 mg/gün
Kabergolin	0.25 mg	0.5-5 mg/gün
Lisurid	0.2 mg	1-2 mg/gün
Pribedil	50 mg	150-250 mg/gün
Rotigotine	2 mg patch/24 sa	16 mg patch/24 sa

Dopamin agonistleri, monoterapi olarak etkilidirler ve levodopaya olan gereksinimi geciktirirler ve motor dalgalanma riskini azaltırlar. Bu nedenle özellikle genç hastalar için tercih edilirler. DA'lerinin pulmoner ve retroperitoneal fibrozis; plevral efüzyon gibi yan etkilerinin olabileceği, dürtü kontrol bozukluklarına yol açabileceğini, tüm bulgularda etkili olmadığını (donma fenomeni, postural instabilite, demans gibi) akılda tutmak gerekir.

Dopamin agonistleri levodopa ile kombine bir şekilde de kulllanılabilir.Bu durumda agonist eklendiğinde levodopa dozunu azaltmak gerekebilir.

Dopamin agonistleri arasında apomorfine ayrı bir yer açmak uygun olur. Apomorfin, D1/D2 agonisti bir ajandır ve parenteral uygulanabilir (subkutan, intravenöz, sublingual, intranazal, rektal). 2-5 mg subkutan pen injeksiyon sistemi ile hızlı "off" period düzelmesi (yaklaşık 15 dk) sağlar. Tedavisi mümkün olmayan motor fluktuasyonlarda da apomorfinin devamlı subkutan infüzyonu, ileri dönem tedavi seçenekleri arasında önemli bir yer tutar.[36,37]

I.A.1.3.1.c. Antikolinerjikler

PH'da dopaminerjik azalma ile kolinerjik aktivitede artış, antikolinerjiklerin kullanımını akla getirmiştr. İlk kez 1950'lerde kullanılmaya başlanan antikolinerjiklerin asıl etkisi tremor ve daha az olmak üzere rijidite üzerinedir.[38] Ağız kuruluğu, sedasyon, deliryum, konfüzyon, halüsinasyon, konstipasyon, idrar retansiyonu gibi yan etkileri nedeniyle yaşlı hastalardan ziyade genç hastalarda tercih edilir ve doz yavaş yükseltilir. PH'da kullanılan antikolinerjik ajanlar triheksifenidil (2-15 mg/gün), biperiden (1-8 mg/gün) ve bornaprindir (8 mg/gün).

Antikolinerjikler, bazı antiparkinsoniyen etkileri (özellikle tremor üzerinde) ve periferik etkili tiplerinin siyalore tedavisinde etkili olmaları gibi avantajlarına rağmen; birçok semptomda etkisiz olmaları ve kognitif yan etkileri nedeniyle çok sık kullanılmazlar.

I.A.1.3.1.d. MAO İnhibitörleri

Dopamini yıkan ana enzim olan monoaminooksidaz-B'yi (MAO-B) inhibe eden ajanlardır ve dopaminin sinaptik aralıkta daha fazla kalmasını sağlayarak serbest radikallerin formasyonunu bloke ederler. Selejilin (2,5-10 mg/gün) ve rasajilin (1 mg/gün) PH tedavisinde kullanılan MAO inhibitörleridir. Selejilinin amfetamin metabolitleri halüsinasyon, insomnia, kabuslar, canlı rüyalar, postural hipotansiyon, kusma, konfüzyon gibi yan etkilere sebep olduğundan yaşlı hastalarda sakınılması ve bunun yerine rasajilinin tercih edilmesi önerilmektedir. Her iki ajan da hastalığın başlangıcında, az ve hafif bulguları olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak bir süre tek başlarına kullanılabilirler.

I.A.1.3.1.e. Amantadin

Antiviral bir ilaçtır ve PH tedavisinde başta diskineziler olmak üzere tremor, bradikinezi, rijidite üzerine olumlu etkileri vardır.[39] Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte; muhtemelen dopamin salınımını arttırdığı, dopamin geri alınımını inhibe ettiği, dopamin reseptör agonist ve NMDA reseptör antagonist etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Konfüzyon, halüsinasyon, insomnia gibi yan etkileri vardır. 200-300 mg/gün dozunda kullanılır.

I.A.1.3.1.f. COMT İnhibitörleri

Çevre dokularda ve beyinde levodopayı metabolize eden Catechol O-metil transferaz (COMT) enzimini inhibe ederek periferal yıkımı engellerler ve levodopayı potansiyelize ederler. Levodopa yarılanma ömrünü %60-75 arttırdığı, "on" durumuna geçişi %40 arttırdığı, günlük levodopa gereksiniminde %27 azalma sağladığı ve en nihayetinde motor komplikasyon gelişme olasılığını azalttığı gösterilmiştir.[40,41]

COMT inhibitörleri levodopa tedavisi ile birlikte alınmalıdır. PH'da kullanılan COMT inhibitörleri entakapon (200 mg) ve tolkapondur (100 mg). Entakaponun levodopa ve karbidopa ile kombine edildiği bir üçlü kombinasyon da mevcuttur.

Görüldüğü üzere PH tedavisinde dopaminerjik stimülasyon ana tedavidir, ancak oral tedavilerin pulsatilitesinden dolayı sürekli dopaminerjik stimülasyon sağlanamaz. Erken evrelerde kalan dopaminerjik nöronlar fazla dopamini depolayabilir ve düşük dopamin seviyelerinde 'tampon' gibi davranabilir. Ancak özellikle hastalığın ileri evrelerinde daha fazla nöronun ölmesiyle tampon kapasitesi kaybolur. Bu durumda sürekli dopaminerjik stimülasyon gerekebilir. Sürekli dopaminerjik stimülasyon, apomorfin infüzyonu, levodopa-karbidopa intestinal jel ve Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) ile sağlanabilir.

PH hastalarında sakınılması gereken ilaçlar, her türlü dopamin blokajı yapan ajanlar, metoklopramid, proklorperazin gibi anti-emetikler ve klorpromazin, flufenazin ve haloperidol gibi tipik antipsikotiklerdir. Anti-emetik olarak domperidon; eğer gerekliyse antipsikotik olarak atipik antipsikotikler (ketiapin, klozapin) tercih edilmelidir.

I.A.1.3.2.Non-Motor bulgular ve yönetimi

Non-motor bulguların yönetimi; *nöropsikiyatrik bulgular*, *uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyon* şeklinde ana kategoriler altında anlatılacaktır.

I.A.1.3.2.a.Nöropsikiyatrik bulgular

Bu başlık altında depresyon, anksiyete, apati, demans, psikoz, dürtü kontrol bozuklukları ve kompulsif davranışların tedavileri ele alınacaktır.

Depresyon: Depresyon, gerek tamamen bağımsız bir klinik antite olarak, gerekse hareket bozukluğunun psikososyal bir sonucu olarak PH'ya sıklıkla eşlik eder. PH depresyonunun tanısını koymak güçtür, çünkü psikomotor gerilik, sığ duygulanım, uyku bozuklukları ve apati gibi depresyonun somatik özellikleri sıklıkla depresyonu olmayan PH hastalarında da sıklıkla görülebilmektedir.[42] Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu, PH depresyonunda da etkilidir. PH'da depresyon tedavisi *farmakolojik* ya da *nonfarmakolojik* yöntemler ile ele alınmaktadır. Farmakolojik açıdan bakıldığında, özellikle motor kontrol de suboptimal ise, ropinirol ve piramipeksol gibi antidepresan özellikleri olan *dopamin agonistleri* öncelikle düşünülmelidir. *Trisiklik antidepresanların* (nortriptilin 25-75 mg/gün) her ne kadar etkinlikleri kanıtlanmış olsa da,ortostatik hipotansiyon, sedasyon, halüsinasyon ve kognitif bozukluk gibi riskleri kullanımlarını kısıtlar ve klinik pratikte yaklaşım *selektif serotonin/noradrenalin gerialım inhibitörlerinin (SSRI/SNRI)* tercih edilmesi yönündedir.[43,44] Bununla birlikte SSRI kullanımı sırasında MAO-B inhibitörleri kullanan PH hastalarında ortaya çıkabilecek serotonin sendromu gelişme olasılığı da akılda tutulmalıdır. Non-farmakolojik yöntem olarak *Bilişsel Davranış Terapisi* her ne kadar PH depresyonuna spesifik olarak çalışılmamışsa da; genel popülasyondaki depresyonda etkili olduğundan PH hastalarında da uygulanabilir.

Anksiyete: PH hastalarında depresyona sıklıkla anksiyete de eşlik eder. Her ne kadar PH hastalarında anksiyolitik ajanlarla yapılmış randomize kontrollu çalışmalar olmasa da; bu ajanların farmakolojik etkileri ve geniş kullanım alanları PH hastalarındaki anksiyetede de faydalı olduklarını desteklemektedir.

Apati: Apati ve depresyon arasındaki üst üste örtüşme, apatinin tanınmasını zorlaştırabilir. Apati, motivasyon eksikliği ya da hedefe yönelik davranışı başlatma yetersizliği olarak tanımlanabilir. PH'daki apatinin bilinen bir tedavisi yoktur. Şayet depresyonla ilişkili ise antidepresan tedavilere yanıt verebilir.

Demans: Demans, PH'nın intrinsik non-motor bulgularından biri olup, PH hastalarında aynı yaştaki PH olmayan hastalardan 4-6 kez daha fazla görülür. Parkinson hastalığı demansı (PHD), sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici bir demanstır. Yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel işlevlerin bazı alanları etkilenir ve seyri sırasında sıklıkla psikoz gelişir.[45] PHD tanısı koymada genel yaklaşım, herhangi bir hastada demans tanısı koymaktan farklı değildir. İlk olarak demansı taklit edebilen sistemik hastalıkların ve bazı ilaçların sebep olduğu akut-uzamış konfüzyon, depresyon, subdural hematom ve vitamin B12 eksikliği gibi diğer durumların dışlanması gerekir. Demans tanısı koyduktan sonra PHD'nı, parkinsonizm ve demans bulgularının birarada olabileceği Lewy cisimcikli demans (LCD), progresif supranükleer felç, kortikobazal dejenerasyon, vasküler demans ve normal basınçlı hidrosefali gibi diğer durumlardan ayırmak gerekir. Demans parkinsonizmden (eğer varsa) önce veya birlikte ortaya çıkar ise LCD; yerleşmiş Parkinson hastalığı bağlamında oluşan demans varlığında ise PHD'ı öncelikle düşünülmelidir. Ayrıntılı anamnez ve mental muayene ile diğer hastalıkları dışlayan laboratuar incelemeleri tanıda yardımcı olur. PHD tedavisinde ilk iş, hastanın mental bozukluğunu arttırabilecek ilaçlarının gözden geçirilmesi olmalıdır. Eğer hasta antikolinerjik, trisiklik antidepresan veya benzodiazepin kullanıyorsa, bu ilaçlar kesilmelidir. Kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda

500'den fazla PHD olan hastanın incelendiği pivotal çalışmada *rivastigmin* etkili bulunmuş ve PHD'de ilk özgül tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır.[46] Diğer kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, galantamin) de çoğunlukla küçük çaplı çalışmalarda denenmiş olup belirli ölçüde olumlu etkiler tanımlanmıştır. Memantin, LCD çalışmasında PHD grubunda plaseboya üstün bulunmuş olup kullanımı düşünülebilir. Dopaminerjik tedavilerin etkisi olumlu olabileceği gibi, olumsuz da olabilir. Dopaminerjik ilaçlar, halüsinasyon, hezeyan gibi psikotik belirtileri ve konfüzyonu arttırabilecekleri için dikkatli olunmalı; gerektiğinde dozları azaltılmalı ya da kesilmelidir. Diğer yandan dopaminerjik ajanlardan piribedil, bromokriptin ve rasajilin ile yapılan çalışmalarda belli ölçüde düzelme bildirilmiştir.[47]

Psikoz: PH'da psikoz, intrinsik ya da iyatrojenik gelişebilir. Gelişiminde asıl en büyük etyolojik faktör, ilerleyen hastalığın patolojik sürecidir ve bu nedenle PH psikozu sıklıkla süregen seyreder. Dopaminerjik ilaçların daha çok PH psikozunun ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı etkisi vardır. Prodopaminerjik ajanların neden olduğu aşırı dopamin stimülasyonu, kendini diskineziler, halüsinasyonlar ve delüzyonlar ile gösterir. Hastaların çoğu, eğer PH'nın motor belirtileri iyi bir şekilde kontrol altında ise, hafif diskinezileri ve halüsinasyonları tolere edeceklerdir. PH'daki halüsinasyonlar, şizofrenidekinin aksine, işitme değil *görme halüsinasyonları* şeklinde ortaya çıkma eğilimindedir. Genellikle bu görme halüsinasyonları *iyi huyludur* ve insanlar, tüylü hayvanlar ve karmaşık sahnelerden oluşur.[48] PH psikozunun yönetimindeki ilk basamak, enfeksiyon, elektrolit dengesizliği ve yeni başlanan ilaçlar gibi mental durumda değişikliğe sebep olan *diğer sebepleri dışlamaktır*. Anti-parkinson *ilaçları tolere edilebilir ve etkin bir doza ayarlamak,* psikotik komplikasyonların insidansında ve şiddetinde azalma sağlayabilir. Gerekirse, *seçici olarak anti-parkinson ilaçların aşağıda belirtilen sıra ile kesilmesi* denenebilir: antikolinerjikler, amantadin, MAO inhibitörleri, dopamin agonistleri, COMT inhibitörleri ve levodopa.[49] Şayet motor belirtiler bazı ilaçların dozunun azaltılmasını ya da kesilmesini engelliyorsa, *atipik antipsikotik* bir ilacın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar ketiapin ve klozapindir.[44,50,51]

Dürtü kontrol bozuklukları ve kompulsif davranışlar: Dürtü kontrol bozuklukları, hareket etme dürtüsüne karşı koymada yetersizlik ile karakterizedir. Kişide kendi hazzını sürdürmek için mantıksal olmayan bir arzu vardır ve bu durum kişinin sosyal ve mesleki işleyişini bozar. Patolojik düzeyde kumar oynama, hiperseksüalite, kompülsif alışveriş yapma, aşırı para harcama ve aşırı yemek yeme (binge eating) PH'da karşılaşılan sık dürtü kontrol bozukluklarıdır. Dopamin agonisti kullanan hastalar, diğer tedavileri alan PH hastalarına göre 2-3 kat daha fazla dürtü kontrol bozukluğu geliştirme riskine sahiptir.[52] Yüksek levodopa dozları da dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkilidir. Dopamin agonistlerinin indüklediği dürtü kontrol bozukluklarında, dopamin agonisti ve levodopa tedavisinde değişiklikler yapmak gereklidir. Kompulsif bozukluklar, dürtü kontrol bozukluklarından farklı bir sınıf olarak tanımlanmıştır ve hastanın içsel anksiyetesini azaltmak için yaptığı stereotipik tekrarlayıcı ve düzenli davranışlardan oluşur. Punding ve kompulsif aşırı ilaç kullanımı (Dopamin Disregülasyon Sendromu), PH'da karşılaşılan kompulsif bozukluklardır. Punding, teknik aletlerle tekrarlayıcı işler yapma, gereksiz objeleri biriktirme ve sınıflama gibi kompulsif bir şekilde tekrarlayıcı stereotipik davranışlardır.[53] Dopamin disregülasyon sendromu (DDS), kimyasal bağımlılığa benzer şekilde PH hastalarının belirtilerini ortadan kaldırmak için gerekli olanın üzerinde dopaminerjik ilaç almasıdır. DDS gelişme riski açısından hasta ve yakınları önceden bilgilendirilmeli, DDS gelişmişse hızlı etkiyen dopaminerjik formulasyonlarından kaçınılmalı, uygun bir şekilde doz azaltılmalı, psikotik belirtiler varsa antipsikotikler eklenmeli ve gerektiğinde ileri tedavi seçenekleri denenmelidir.[54]

I.A.1.3.2.b. Uyku bozuklukları

PH hastalarının yaklaşık %70'inde noktürnal uyku bozuklukları vardır.[55]

İnsomni, en sık uyku bozukluğudur ve uykuyu başlatmakta sıkıntı, uyku fragmantasyonuve erken uyanma şeklinde sınıflanabilir.[56] PH'daki bozulmuş noktürnal uykunun altında yatan faktörlerin saptanması, tedavi açısından çok önemlidir. Uyku hijyeni (özellikle düzenli olarak yatma ve uyanma saatlerinin sürdürülmesi), uyku apnesi, depresyon ve anksiyete, demans ve kullanılan tüm ilaçların etkileri de dahil olmak üzere tüm faktörler değerlendirilmelidir. Bradikineziden dolayı ortaya çıkan

gece uyanmaları için, yatmadan önce alınan uzun etkili levodopa/karbidopa, entakopan kullanımı (levodopa /karbidopa ile birlikte) ve daha uzun etkili bir dopamin agonisti kullanmak düşünülebilir.

Gündüz aşırı uykululuğu (GAU) ve 'ani dayanılmaz uyku atakları' ileri derecede kaygı vericidir.[57] Uykululuk ile ilişkili olan dopamin agonistleri bu tarz ataklara sebep olmaya levodopaya göre daha yatkındır. GAU tedavisinde ilk basamak tedavi, mümkünse dopamin agonistleri de dahil olmak üzere uykululuğa yol açabilen ilaçları azaltmak ya da kesmek olmalıdır. Günlük aktivitelerin arttırılması ve iyi bir uyku hijyeni de teşvik edilmelidir. *Modafinil* ve metilfenifat ile yapılan ek tedavinin faydalı olabilir (58-59). Ayrıca uykusuzluk yan etkisi nedeniyle amantadin de bir seçenek oluşturabilir.

PH'da uyku bozukları arasında *Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) ve Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri (UPBH)* de sayılmalıdır (10). UPBH tedavisinde levodopa/karbidopa akla gelmelidir. Dopamin agonistlerinin spesifik olarak PH'da görülen HBS'de ve UPBH'de kullanımına dair bilgiler yetersizdir. Orta-şiddetli primer HBS tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı ajanlar sadece dopamin agonistleri olan ropinirol ve pramipeksoldür.

PH'nın uyku-ile-ilişkili başka bir komplikasyonu ise *REM uykusu davranış bozukluğudur*. Bu bozukluk REM uykusu sırasında olması gereken normal iskelet kası atonisinin olmaması; ve bunun sonucunda rahatsız edici rüya görme ile ilişkili güçlü ve yaralayıcı davranışlar ile karakterizedir.[60] Melatonin ve gerekli hallerde düşük doz *klonazepam* ve bazen de her iki ajanın kombinasyonundan hastalar yarar görebilmektedir.[61]

I.A.1.3.2.c. Otonomik disfonksiyon

PH hastalarında görülen otonomik bozukluklar; ortostatik hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, hiperhidrozis, seksüel disfonksiyon, disfaji, konstipasyon ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal bozukluklardır.[58]

PH'da konstipasyon sık görülür ve tedavisi, sıvı alımının arttırılmasını, diyet düzenlenmesini, laksatiflerin kullanımını, egzersizin arttırılmasını ve antikolinerjik ilaçların kesilmesini içermelidir. İzosmotik makrogol (polietilen glikol), PH hastalarındaki konstipasyonda tedavi seçeneği olarak akla gelmelidir.

Ortostatik hipotansiyon, PH'da genellikle geç ortaya çıkan bir bulgudur ve spontan olarak ya da ilaçların etkisiyle ortaya çıkabilir. Ortostatik hipotansiyonun yönetiminde, antihipertansif ilaçlar kesilmeli ve hasta yatak başının kaldırılması, pron pozisyonundan yavaşça kalkması, tuz alımının arttırılması ve varis çorapları gibi non-farmakolojik yöntemler uygulanmalıdır. Fludrokortizon ya da midodrin gibi kan basıncını arttıran farmakolojik ajanlar da faydalı olabilir.[10] FDA tarafından ortostatik hipotansiyon tedavisinde onaylanmış ilaçlar midodrin ve norepinefrinin sentetik prekürsörü olan L-threo-dihidroksifenilserin (L-threo-DOPS; Droxidopa)'dir.

Aşırı terleme ya da hiperhidrozis, PH hastalarında sıklıkla geç dönemde gelişir. Spesifik bir tedavisi yoktur ancak motor fluktuasyonların kontrol altına alınması faydalı olabilir. Fokal terlemesi olan hastalarda Botulinum toksin enjeksiyonları düşünülebilir.

Siyalore ve salya akması, PH hastalarının yaklaşık %70'inde mevcuttur ve %10 kadarında şiddetli olup sosyal yaşamı etkiler. Siyalore yönetimi non-farmakolojik ve farmakolojik yaklaşımlardan oluşur. Non-farmakolojik yaklaşım olarak hastaya yutma hareketlerini tetiklemek için sakız çiğnemesi veya sert şekerler emmesi önerilir. Farmakolojik olarak antikolinerjikler (dil altına günde bir kez 1-2 damla 1%'lik atropin solüsyonu ve günde 2-3 kez, toplam 1-2 mg/gün glikopirolat) denenebilir ancak yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Siyaloresi olan PH hastalarında tükrük bezlerine botulinum toksin enjeksiyonu etkili bir tedavidir. Dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi ile de siyalore düzelebilir.[10]

Mesane disfonksiyonu, noktüri, idrar sıklığında artış ve yetişememe tarzında olabilir. Sistometri ile ürolojik değerlendirme, mesane boynu tıkanıklığını dışlamak için önemlidir. Oksibutilin ya da tolterodin faydalı olabilir.

İmpotans ve cinsel uyarılmada bozukluk, PH hastalarında disotonomi spektrumunun bir parçası olarak görülebilir. Özellikle de hasta dopamin agonisti bir ilaç alıyorsa, sapkın cinsel davranışlar ve hiperseksüalite de meydana gelebilir. Erektil disfonksiyonu olan PH hastalarında, FDA tarafından impotans tedavisinde onaylanmış olan sildenafil sitrat düşünülebilir.[10]

Nöroloji hekimleri PH hastalarında görülen motor ve non-motor bulguları iyi tanımalı, kategorize edebilmelidir. Hastalar, bu bulguların atlanmaması için ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve tam anlamıyla bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki, PH hastalarındamotor ve non-motor bulguların yönetimi belirli şablonlar önerilemeyecek kadar komplekstir ve her hastanın bireysel bazda ele alınması gerekmektedir.

I.A.2. Parkinson artı sendromları

Parkinson artı sendromları, Parkinson sendromunun klasik bulgularının (bradikinezi, rijidite, tremor, postüral refleks bozuklukları) yanına başka bulgu ve belirtilerin eklendiği sendromlardır. Parkinson artı sendromların hiçbirinde biyolojik belirteç olmayıp, tanı kriterleri belirli klinik özelliklerin varlığına dayanır. Hastaların az bir kısmı (yaklaşık üçte biri) levodopa tedavisine cevap verir. Parkinsonizm bulguları olan bir hastada Parkinson-artı sendromları düşündüren bulgular **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Parkinson-artı sendromları düşündüren klinik ipuçları

- Demansın erken başlaması
- Postural instabilitenin erken başlaması
- Düşük dozda levodopa / karbidopa veya dopamin agonistleri ile halüsinasyonların veya psikozun erken başlaması
- Oküler bulgular (vertikal bakış bozukluğu, square-wave jerks, nistagmus, blefarospazm, göz kapağının açılma veya kapanma apraksisi vs)
- Daha önceki inme veya omurilik lezyonları ile açıklanamayan piramidal trakt bulguları
- Postüral hipotansiyon ve inkontinans gibi otonomik semptomların hastalığın erken evresinde ortaya çıkması
- Belirgin motor apraksi
- Yabancı-el fenomeni
- Hastalığın erken safhalarında belirtilerin belirgin derecede simetrik olması
- Trunkal semptomların apandiküler semptomlardan daha belirgin olması
- Yapısal bir etyolojinin bulunmaması (Normal basınçlı hidrosefali gibi)

Parkinson artı sendromlar olarak burada Multi Sistem Atrofi (MSA), Progresif Supranükleer Felç (PSF), Kortikobazal Dejenerasyon (KBD) ve Lewy Cisimcikli Demans (LCD) ele alınacaktır.

I.A.2.1. Multi Sistem Atrofi (MSA)

I.A.2.1.a. Epidemiyoloji ve etyopatogenezi:

Multi sistem atrofi terimi, patolojik bulguları benzer olan ve klinik bulguları örtüşen birkaç klinik durumu tanımlar. Tarihsel olarak striatonigral dejenerasyon (SND), olivopontoserebellar atrofi (OPCA), Shy-Drager sendromu (SDS) isimleri de kullanılmıştı.[62] Geçmişte parkinsonizm bulguları ön planda ise MSA-P (Parkinsoniyen tip-striatonigral dejenerasyon); serebellar ataksi ön planda ise MSA-C (serebellar tip-olivopontoserebellar atrofi); otonomik disfonksiyon ön planda ise MSA-A (Shy-Drager) isimleri kullanılmaktaydı. Günümüzde ise MSA iki kategoriye ayrılmıştır:

- MSA-P: parkinsonizm bulguları baskın olan MSA

- MSA-C: serebellar ataksisi baskın olan MSA

Dizotonomi, hem MSA-P'nin, hem de MSA-C'nin bir parçası olabileceğinden ayrı bir kategoride artık değerlendirilmemektedir.[63]

Yaşa göre düzeltilmiş prevalansı yaklaşık 4/100,000'dir. Genelde PH'dan daha genç yaşta başlar. Ortalama başlangıç yaşı 52.5-55 yıldır. Erkeklerde kadınlara göre çok az daha sık görülür (1.3:1). Batı ülkelerinde MSA-P, (hastaların%66-82'sinde); Doğu ülkelerinde MSA-C daha yaygındır (hastaların %67'sinde).

MSA, glial sitoplazmik inklüzyonları içeren bir α-sinükleinopatidir. Substantia nigra, striatum, inferior oliver nükleus, pons, intermediolateral nükleus ve medulla spinalisdeki Onuf nükleusunda nöronal kayıp ve gliozis gözlenir. Nöropatolojik bu bulgular kesin MSA tanısı için gereklidir, ancak MSA için spesifik değildir. Hangi nükleusların ne derecede etkilendiğine bağlı olarak klinik tablo ortaya çıkar.

I.A.2.1.b. Tanı ve klinik bulgular:

MSA'da klinik major bulgular, parkinsonizm bulguları, serebellar bulgular, otonomik bulgular, kortikospinal disfonksiyon (piramidal bulgular) ve bunların birkaçının kombinasyonu şeklinde olabilir. Başlangıçta genellikle parkinsonizm bulguları (bradikinezi, aksiyel rijidite, postural instabilite) ile serebellar bulgular (ataksi, dismetri, dizartri) ya da parkinsonizm bulguları ile piramidal bulgular (ekstensör plantar yanıtlar, hiperrefleksi) birlikte görülür. Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, erektil disfonksiyon, terleme bozuklukları, üriner inkontinans veya retansiyon gibi otonomik bulgular ise, genellikle motor semptomlar ortaya çıktıktan sonraki iki sene için de belirginleşmeye başlarlar. Otonomik disfonksiyon, bulber etkilenme bulguları, demansın olmaması, düşmelerle birlikte postüral instabilite varlığı, levodopaya yanıtının iyi olmaması gibi kriterler hastalığın tanısı konusunda %90 spesifite ve sensitivite göstermektedir. Asimetrik orofasial distoni, servikal distoni, antekollis, soğuk eller belirtisi 'cold hands sign' ve Pisa sendromu da görülebilir.[62,64]

MSA tanısında spesifik bir test yoktur ve özellikle erken evrelerde çok yakın bir şekilde PH'ya benzeyebileceğinden tanı koymak zor olabilir. Tanı, belirtilere sebep olacak diğer nedenlerin dışlanmasına ve klinik bulgulara dayanır. PH'ın tipik hap yuvarlama tremorunun (pill-rolling tremor) aksine; tremor, postural, irreguler ve sıçrayıcı olma eğilimi gösterir. Hastaların %33'ünde solunumsal stridor görülür ve bu durum nadiren trakeostomi gerektirir. Bilişsel işlev bozukluğu diğer Parkinson artı sendromlarından daha az görülür. Asimetrik semptomlar, istirahat tremoru, erken demans, belirgin oftalmopleji, apraksi ve kortikal duyu kaybı gibi bulguların varlığı klinisyeni MSA'dan çok diğer parkinsonizm nedenlerine yönlendirmelidir.[63,65,66]

MRG'de putaminal hipointensite, hiperintens rim, 'hot cross bun' belirtisi, infratentoriyel atrofi, orta serebellar atrofi gözlenebilir.

I.A.2.1.c. Tedavi:

MSA tedavisi semptomatiktir. Parkinsoniyen beliritiler için levodopa kullanılmaktadır. Ancak yanıtlar PH'dakinden daha az belirgindir ve geçici olabilir. Dopamin agonistleri etkili değildir ve halüsinasyonlar ile psikozlara neden olma olasılıkları daha yüksektir. Ortostatik hipotansiyon için sodyum ve sıvı alımı önerilebilir ve basınçlı çoraplar, midodrin, fludrokortizon kullanılabilir. İdrar sıklığı veya idrar kaçırması için oksibutinin veya tolterodin, impotans için sildenafil, depresyon için seçici serotonin geri alım inhibitörleri tercih edilebilir. Ataksinin farmakolojik tedaviye yanıtı yoktur ve baston veya walker gibi yürümeye yardımcı fiziksel araçlar ile tedavi edilmelidir.[62]

I.A.2.2. Progresif supranüklear felç (PSF)

I.A.2.2.a. Epidemiyoloji ve etyopatogenezi:

Steele-Richardson-Olszewski hastalığı olarak da bilinir. Prevalansı 6/100,000'dir. Ortalama başlangıç yaşı 60-65 yaş olup, ortalama yaşam süresi tanı konulduktan sonra 5-9 yıldır. Hastaların yarısı motor semptomları başladıktan sonra 3-4 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağlı hale gelir. Etyolojisi tam olarak bilinmeyen PSF'nin çeşitli farklı fenotipleri tanımlanmış olup PSF alt tipleri de belirlenmiştir.

PSF, taupatiler grubundandır. Özellikle Meynertin bazal nükleusu, globus pallidus, subtalamik nükleuslar, superior kollikulus, substansia nigra, lokus seruleus, vestibuler nükleus, serebellum gibi subkortikal yapılarda nöronal dejenerasyon bulunmaktadır.[67]

I.A.2.2.b. Tanı ve klinik bulgular

Parkinsonizm, akinetik-rijit tarzda ve simetriktir. Özellikle aksiyal rijidite gözlenir. Boyun ve gövde hareketleri ekstremitelerden daha fazla etkilenir. Tipik olarak erken dönemde düşmeler ortaya çıkar. Düşmeler geriye doğru 'ağaç gövdesi' şeklindedir. Supranükleer bakış felci hastalığın tipik özelliklerindendir. Hastaya komut verildiğinde yukarı veya aşağı bakamaz, ancak erken dönemlerde gözler hareket eden bir hedefi takip edebilir. Kişilik değişiklikleri, apati, sözel akıcılıkta azalmanın olduğu frontolimbik demans, dizartri, disfaji, laringeal stridor ve psödobulber etkilenmenin bir parçası olarak duygusal inkontinans görülür. Muayenede motor perseverasyon saptanabilir. Hastaya sadece üç kez alkışlama yapması gösterildiğinde, hasta 3 kezden daha fazla alkışlama yapar (Alkış işareti). Blefarospazm, göz kapağının açılma apraksisi, retrokollis de gözlenebilir. PSF'li hastaların kızgın yüz ifadesine benzeyen tipik yüz ifadeleri vardır (Procerus işareti).[68]

Nörogörüntülemesinde MRG'de sagittal kesitte ponsun korunduğu, mezensefalonun atrofik olduğu karakteristik 'hummingbird' veya penguen görünümü gözlenir.

I.A.2.2.c. Tedavi

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. PH'ya kıyasla zayıf levadopa yanıtı vardır. Anti-parkinson ilaçların faydaları sınırlıdır ve yan etkilere neden olabilirler. Amantadin ve antikolinerjikler bazı hastalar için yararlı olabilir. Ekstremite distonileri ve blefarospazm için botulinum toksin enjeksiyonu uygulanır. Ayrıca antidepresanlar (depresyon, anksiyete, psödobulbar felç için SSRI, uyku bozukluğuna yardımcı olmak üzere amitriptilin), kuru gözler için suni gözyaşları; aşırı salivasyon için glikopirronium / atropin; aksiyon tremoru, miyoklonus ve REM uykusu davranış bozukluğu için klonazepam; rijidite ve kas spazmları için baklofen ve tizanidin kullanılabilir.[69]

I.A.2.3. Kortikobazal dejenerasyon (KBD)

I.A.2.3.a. Epidemiyoloji ve etyopatogenezi:

Prevalansı yaklaşık 5-7/100,000'dir. Ortalama başlangıç yaşı 60-70 yaşlarıdır. Ortalama yaşam 7 yıldır. Nöropatolojide ise nöronlarda ve gliada tau-immunoreaktif lezyonlar vardır.[70] Serebral korteksin bazal ganglionlarla birlikte tutulması ile karakterizedir. Ekstrapiramidal sistemde dejenerasyona ek olarak asimetrik frontoparietal kortikal atrofi mevcuttur.[71]

I.A.2.3.b. Tanı ve klinik bulgular:

En karakteristik özelliği hem kortikal, hem ekstrapiramidal bulguların belirgin şekilde asimetrik olmasıdır.

Ekstrapiramidal bulgular, asimetrik, distoninin eşlik ettiği bradikinezik, akinetik çok ağır rijid bir sendrom ile karakterizedir. Zamanla, bulgular diğer tarafa da yayılır. Postüral instabilite, yürüme bozukluğu, dizartri ve yavaş horizontal sakkadlar şeklinde göz hareket anormallikleri de gözlenir.

Kortikal bulgular olarak, apraksi, yabancı el sendromu, kortikal myoklonus, kortikal duyu defisiti ve frontal tipte demans gözlenir. En belirgin kortikal bulgu, apraksidir. Bazen apraksi etkilenen taraftaki ağır rijidite ve distoniden dolayı muayene edilemez ve daha az etkilenen tarafta gözlenebilir. Yabancı el sendromu, ekstremitenin "yabancı" olduğu hissinden kaynaklanan elin hareketlerini kontrol edememesi olarak tanımlanır.[72]

Kronik progressif seyir olması, konuşma bozukluğu ile birlikte asimetrik başlangıç olması, apraksi, yabancı el, kortikal duyu bozuklukları gibi yüksek kortikal disfonksiyon bulgularının olması, levodopaya dirençli akinetik rijid sendromun olması, istirahatte ekstremitelerde distonik postürün ortaya çıkması gibi belirtiler klinik tanı için kriter olarak kabul edilebilir.[73] MRG'de asimetrik kortikal atrofi gözlenir.

I.A.2.3.c. Tedavi

Günümüzde KBD'nin etkili bir tedavisi yoktur. Parkinsoniyen özellikler için levodopa kullanılabilir ancak dopaminerjik tedaviye zayıf yanıt verir. Miyoklonus için klonazepam, ekstremite distonisi için botulinum toksin enjeksiyonu, kontraktürleri önlemek için fizik tedavi uygulanabilir. Ekstremite apraksisi, progresif olup belirgin özürlülüğe yol açar ve genellikle tüm rehabilitasyon çabalarına yanıtsız kalır.[71]

I.A.2.4. Lewy cisimcikli demans (LCD)

I.A.2.4.a. Epidemiyoloji ve etyopatogenezi:

Yaşlılarda dejeneratif demansın ikinci en sık nedenidir. Nöropatolojisinde substantia nigra dejenerasyonu, Alzheimer hastalığında görülenlere benzer şekillerde kortikal alanlarda dejenerasyon ve sağlam kalan hücrelerin içinde 'Lewy cisimcikleri' adı verilen anormal yapılar yer alır. Lewy cisimcikleri, alfa-sinüklein, nörofilament ve ubiquitin gibi proteinlerin anormal birikimi ile oluşur.

I.A.2.4.b. Tanı ve klinik bulgular

Ana özellikleri, Alzheimer hastalığıyla örtüşen özelliklere sahip demans, parkinsonizm bulguları, günlük olarak belirtilerin şiddetinde dalgalanma olması ve halüsinasyonların erken dönemde gelişimidir. Erken dönemde psikotik belirtiler (görsel halüsinasyonlar/delüzyonlar), hafif ekstrapiramidal işlev bozukluğu, dikkatte veya uyarılma seviyesinde dalgalanmalar, ortostatik hipotansiyon, senkop, depresyon, davranışlarda diurnal değişiklikler, nöroleptik duyarlılık ve REM uykusu davranış bozukluğu gözlenir.[74] Lewy cisimcikli demansı, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığından ayırıcı tanısında kullanılabilecek özellikler **Tablo 8**'de sunulmuştur.

Tablo 8: Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH) ve Lewy cisimcikli demans (LCD) ayırıcı tanısı

	PH	**LCD**	**AH**
Demans	Daha geç başlangıç, genellikle parkinsonizmin başlangıcından 1 yıl sonra, LCD ve AH'dekinden daha az belirgin	PH'ya kıyasla daha erken başlangıç, parkinsonizmin başlangıcından sonra 1 yıldan daha kısa süre bir süre içinde, AH'ya kıyasla vizyospasyal ve görsel bellek daha şiddetli etkilenmiş	Belirgin özellik
Kognitif bozuklukta fluktuasyon	Yok	Var	Yok
Görsel halüsinasyon	Yaygın değil	Var	Yaygın değil
Parkinsonizm	Belirgin özellik	Nispeten hafif, nadiren asimetrik, tremor belirgin değil	Nadiren var

I.A.2.4.c. Tedavi

Hastalığın spesifik bir tedavisi olmasa da tedavide kolinesteraz inhibitörleri, antipsikotikler ve dopaminerjik ajanlar kullanılır. Kolinesteraz inhibitörleri olarak rivastigmin ve donepezil tercih edilebilir. Çok merkezli, kontrollü, 20 haftalık bir çalışmada rivastigminin (6-12 mg/gün) motor fonksiyonda kötüleşme yapmadan, toplam Nöropsikiyatrik Envanter (NPI) skorunu ve delüzyonu, halüsinasyonu, apatiyi, depresyonu iyileştirdiği saptanmıştır. Donepezil ile açık etiketli bir çalışma mevcuttur. Hastalarda tipik antipsikotiklere nöroleptik duyarlılık olduğundan, antipsikotik ajan olarak klozapin, ketiapin gibi düşük doz atipik antipsikotikler tercih edilir. Dopaminerjik tedaviye parkinsoniyen özellikler cevap verebilir, ancak burada da halüsinasyonlar ve konfüzyon sınırlayıcı faktörlerdir.[75]

I.A.3. Parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar

- Spinoserebellar ataksi tip [2,3,17]
- Huntington hastalığı
- Bilateral striapallidodentat kalsinozis (Fahr Hastalığı)
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi sendromu
- Frontotemporal demans-parkinsonizm kompleksi
- Dentatorubropallidoluysian atrofi
- Pallidal dejenerasyonlar
- Striatal nekrozla giden mitokondriyal hastalıklar
- Pantotenat kinaza eşlik eden nörodejenerasyon
- Nöroakantositoz

I.B. Sekonder (semptomatik) parkinsonizm

'Sekonder ya da semptomatik parkinsonizm' terimi, dejeneratif hastalıklar dışında kalan ve sekonder olarak parkinsonizme yol açan durumlar için kullanılır. İlaçlar, toksik nedenler (karbonmonoksit zehirlenmesi, maden işçilerinde manganez zehirlenmesi gibi), vasküler nedenler, hipoksi, travma, infeksiyonlar, normal basınçlı hidrosefali ve beyin tümörleri gibi yer kaplayıcı lezyonlar semptomatik parkinsonizme yol açabilir.

Parkinsonizme en sık yol açan ilaçlar, dopaminerjik reseptör blokajı yapan tipik antipsikotiklerdir (haloperidol gibi). Bunun dışında dopamin boşaltıcı ilaçlar (tetrabenazin, rezerpin), antiemetikler (metoklopromid), kalsiyum kanal blokerleri ve valproik asit de parkinsonizme yol açabilir. Parkinsonizm bulguları kural olarak ilacın kesilmesiyle birlikte birkaç ay içinde kaybolur.

Vasküler parkinsonizm, özellikle küçük damar hastalığı sonucu bazal ganglionları besleyen perforan arterlerin tıkanmasıyla ortaya çıkar. Vasküler parkinsonizmde, parkinsonizm bulguları daha çok alt ekstremitelerde belirgindir. Yürüme bozukluğu ön plandadır ve dopaminerjik tedaviye yanıt zayıftır.

Normal basınçlı hidrosefali (NBH), kronik olarak lateral ventriküllerin genişlemesi ve yakınından geçen liflere baskı yapması sonucunda gelişen, tipik semptomları üriner inkontinans, diseksekütif tipte demans ve yürüme bozukluğu olan semptomaitk parkinsonizm nedenidir. Parkinsonizm, özellikle vücudun alt yarısını etkiler ve hastalığa özgü manyetik yürüyüş paternini ortaya çıkarır. Tedavisi ventrikülоperitoneal şant ameliyatıdır.[76,77]

II. Hiperkinetik hareket bozuklukları

II.A. Tremor

Tremor, herhangi bir vücut bölümünde ileri-geri şeklinde ritmik olarak ortaya çıkan bir hareket bozukluğu olarak tanımlanır. Tremor, yavaş veya hızlı olabilir. Büyük amplitüdlü ve kaba olabileceği gibi; küçük amplitüdlü ve hatta "ince" bir tremor şeklinde de olabilir. İstirahatte, hareket sırasında veya belirli bir süre postürün devam ettirilmesi sırasında görülebilir. Hareket Bozuklukları Derneği, tremorları klinik açıdan istirahat, postural, kinetik ve intansiyonel tremor şeklinde sınıflamaktadır.[78] Bu şekilde tanımlanan tremor tipleri, anamnez ve nörolojik muayene ile birlikte değerlendirildiğinde, artmış fizyolojik tremor, klasik esansiyel tremor (ET), primer ortostatik tremor, işe-özgü veya pozisyonel tremor, distonik tremor, Parkinson hastalığında görülen tremor, serebellar tremor, Holmes tremoru, palatal tremor, uyuşturucu kaynaklı veya toksik tremor, periferik nöropatilerde görülen tremor veya psikojenik tremor gibi farklı klinik sendromlar şeklinde karşımıza gelmektedir. Tremora neden olabilecek durumlar, en sık görülen formu Esansiyel tremor (ET) esas alınarak ele alınacaktır.

II.A.1. Esansiyel tremor

Esansiyel tremor (ET), en yaygın hareket bozukluklarından biridir ve 40 yaş ve üstü yetişkinlerin %4'ünde görülür.[79] Genellikle ailesinde tremor öyküsü olan hastalarda sık görüldüğünden ''ailesel

tremor'' olarak da anılır. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklardan, özellikle Parkinson hastalığına bağlı tremordan ayırmak için ''benign tremor'' olarak da adlandırılmaktadır; ancak bu durum, günlük yaşam aktivitelerinde önemli işlevsel bozukluklara neden olabileceğinden, bu tremoru 'benign' olarak tanımlamak çok doğru değildir.

"Esansiyel" ve "idiyopatik" terimleri, bozukluğun primer olduğunu belirtmektedir ve farklı bir nörolojik duruma, bir metabolik hastalığa ya da ilaç tedavisine sekonder gelişen tremordan ayırmak için kullanılır. ET yönetiminde ilk basamak yaklaşım, tremora neden olabilecek sekonder nedenlerin dışlanarak uygun ilaç tedavisinin seçilmesidir. Günümüzde ET'yi tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi metodu yoktur; kullanılan tüm tedaviler tamamen semptomatiktir.[80]

II.A.1.a Klinik

Esas olarak istirahatte olan Parkinson tremorunun aksine, ET tipik olarak postüral, kinetik veya her ikisinin birlikte olduğu bir tremor şeklinde karşımıza çıkar.[81] Postüral tremor, hastanın yerçekimine karşı desteksiz bir şekilde ileriye doğru ekstremitesini tuttuğunda görülen tremordur. Kinetik tremor, 'aktif hareket sırasında görülen tremor' anlamına gelir. Bu tip tremor genellikle klinik olarak parmak-burun-parmak testiyle gösterilir. Esansiyel tremoru olan hastalar genellikle postural ve kinetik tremora sahiptirler.

ET'de tremor genellikle kollarda, ellerde ve parmaklarda görülür. Daha seyrek olarak, başta, dudaklarda, dilde, bacaklarda ve ses tremoru şeklinde de görülebilir. Tipik olarak vücudun bir tarafını etkileyen Parkinson tremorunun aksine, esansiyel tremorda genel kural tremorun bilateral olmasıdır. Bununla birlikte, vücudun bir tarafı daha önce veya diğerinden daha fazla etkilenebilir. Tremor frekansı 4 ila 12 Hz arasında değişir. Tremor genellikle orta yaşlarda başlar ve zamanla yavaş ilerler, ancak yaşlılıkta ya da çocukluk çağında başlangıç ta mümkündür.[82] Her iki cinsiyet eşit derecede etkilenmektedir. Genellikle anksiyete, stres ve kafein alımıyla tremor kötüleşir. Az miktarda alkol tüketimi ile genellikle tremor hafifler.

Esansiyel tremorun fonksiyonel etkisi, yazı yazma, yemek yeme, içme, giyinme, el işi ve ev işleri gibi farklı günlük etkinlikler üzerindeki etkisi ile değerlendirilir. Motor fonksiyon bozukluğuna ek olarak, tremor hastada önemli psikolojik ve sosyal sorunlara da neden olabilir, çünkü ET tremoru, sosyal ortamlarda daha da artmaktadır.

Her ne kadar uzun süredir ET'nin tek nörolojik belirtisinin tremor olduğu düşünülse de; son çalışmalar, birçok hastanın tremor dışında hafif yürüme bozukluğu, hafif koordinasyon bozukluğu, hafif kognitif bozukluk ve işitme azalması gibi sinsi bulguları olduğunu da göstermiştir. ET hastalarında anksiyete ve sosyal fobi de daha sık görülmektedir.[83-87]

Farklı çalışmalarda farklı bulgular olmakla birlikte, genel olarak esansiyel tremorlu hastaların yaklaşık %50'sinde pozitif bir aile öyküsü olması, özellikle de çoğunlukla birinci derecede yakınlarda daha sık görülmesi, değişken penetrans ile birlikte otozomal dominant bir kalıtım olduğunu düşündürmektedir.[88]

II.A.1.b. Ayırıcı tanı

Esansiyel tremorun postürel ve kinetik unsurları, diğer tremor şekillerinden, yani istirahat tremorundan ve intansiyonel tremordan ayrılmalıdır. ET'nin teşhisine karar vermeden önce postüral ve kinetik tremorun sekonder nedenleri de dışlanmalıdır.[80]

İstirahat tremoru

İstirahat tremoru tipik olarak ekstrapiramidal bir bulgudur ve rijidite ile bradikinezi eşliğinde genellikle parkinson sendromunun bir parçasıdır. Bu tip tremor, etkilenmiş vücut kısmı tam olarak desteklendiğinde ve hareketsiz kaldığında, istirahat sırasında en çok belirir. Tremor, hareket veya postür ile düzelme eğilimindedir. Genellikle bir "hap yuvarlaması" ''pill-rolling'' karakterine sahiptir ve bahsedildiği gibi rijidite, bradikinezi ve postural instabilite gibi diğer ekstrapiramidal bulgularla ilişkilidir.

Esansiyel tremoru olan hastaların yaklaşık %20'sinde istirahat tremoru bileşeni vardır. Bu gruptaki hastalar genellikle şiddetli veya uzun süredir devam eden hastalıktan muzdariptir.[89] Bununla birlikte, bu gruptaki hastalarda görülen istirahat tremoru, postural ve kinetik bileşenlerden genellikle daha hafiftir ve genellikle ekstrapiramidal diğer belirtilerle ilişkili değildir. Ayrıca, bazı hastalarda esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı birlikteliği olabilir.[90]

İntansiyonel tremor

Saf intansiyonel tremor genellikle tümörler, inme, multipl skleroz, travma ve spinoserebellar dejenerasyon gibi serebellar patolojilerde görülür. Bu tip tremorda tremor amplitüdü, etkilenen ekstremite son hedefe yaklaştıkça artar. En iyi parmak-parmak testiyle gösterilir. İntansiyonel tremorun frekansı düşüktür (2 ila 4 Hz) ve genellikle dismetri ve disdiakokinezi gibi diğer serebellar bulgularla ilişkilidir. Esansiyel tremoru olan hastaların yaklaşık %50'sinde tremorun intansiyonel bir bileşeni vardır.[84] Ancak bununla birlikte esansiyel tremorda serebellar disfonksiyonun diğer özellikleri ya yoktur ya da varsa da çok hafiftir.

Postural-kinetik tremorun sekonder nedenleri

Artmış fizyolojik tremor: Çok hafif derecede postüral tremor neredeyse tüm insanlarda görülür ve klinik bir önemi olmadığından «fizyolojik» olarak kabul edilir. Bu tür bir tremor normal şartlarda genellikle çıplak gözle görülmez, ancak "arttığında", ileri uzatılan ellerin üzerine bir parça kağıt yerleştirerek gözle farkedilebilir. Bazı koşullar bu fizyolojik tremoru daha da ağırlaştırabilir ve semptomatik hale getirebilir. Sık karşılaşılan nedenleri arasında anksiyete, uyku yoksunluğu, hipoglisemi, hipertiroidizm, feokromasitoma, serotonin sendromu ve karsinoid sendrom bulunmaktadır.[80]

Metabolik titreme: Hepatik ensefalopatili hastalarda hiperammonemi, böbrek yetmezliği olan hastalarda ise üremi tremora neden olabilir. Bu metabolik bozukluklar, klasik olarak, yüksek amplitüdlü sıçrayıcı hareketlerle karakterize, postüral tremorun özel bir formu olan "flapping" tremor (asteriksis) ile sonuçlanır. "Flapping" tremor (asteriksis) en iyi şekilde hastanın kolları ileriye uzatıp ve bileklerini ekstansiyona getirdiğinde görülebilir. Ancak tremor gibi görünse de, asteriksin "negatif" miyoklonusun bir formu olduğu düşünülmektedir.

İlaçlara bağlı tremor: Lityum, valproat, amiodaron, merkezi sinir sistemi stimülanları, beta agonistleri (inhalerler dahil) ve bazı antidepresanlar gibi çeşitli ilaçlar postüral ve kinetik tremora neden olabilir. Tremor, alkol çekilmesi sırasında da ortaya çıkabilir.

Psikojenik tremor: Tremor sıklıkla somatoform bozukluğun (sıklıkla konversiyon bozukluğunun) bir parçası olarak görülebilir. Psikojenik tremor, genellikle bir psikososyal stresörün ardından akut başlangıçla karakterizedir. Sıklıkla atipiktir, frekansı, amplitüdü ve tutulan vücut kısmı değişkendir. Hastanın muayene sırasında dikkati başka yöne çekildiğinde tremor kesintiye uğrayabilir.[91]

Nörolojik bozukluklar: Esansiyel tremorun postural ve kinetik unsurları aşağıdaki nörolojik koşullarda da görülebilir:

- *Holmes (rubral) tremor*, düşük frekanslı ve yüksek amplitüdlü intansiyonel, postüral, kinetik ve istirahat tremorunun bir kombinasyonudur. Genellikle proksimal tutulumlu ve tek taraflıdır. Çoğunlukla beyin sapındaki red nükleustaki, inferior olivadaki, serebellumdaki veya talamustaki bir lezyona bağlıdır. Sık karşılaşılan nedenleri inme, uzamış hipoksi ve kafa travmasıdır. Tremora genellikle ataksi eşlik eder.[92]
- *Distonik tremor* ağırlıklı olarak postüral bir tremor olup, etkilenen vücut bölümünde (genelikle baş, eller veya ayaklar) anormal distonik postür eşlik eder. ET'nin ritmik osilasyonlarının aksine, distonik tremorun ritmi genellikle düzensizdir.
- *Multipl skleroz*, postüral, kinetik ve intansiyonel tremor kombinasyonu ile ortaya çıkabilir. Hastaların öyküsünde genellikle tekrarlayan ataklar vardır ve muayenede piramidal, serebellar ve duyusal bulguların kombinasyonu gözlenir.[93]

- *Nöropatik tremor,* periferik nöropatili hastaların küçük bir kısmında (özellikle de demiyelinizan nöropati bulunan hastalarda) görülebilir. Tremor genellikle postüral ve kinetik karakterde olup; eldiven-çorap tarzında hipoestezi, azalmış refleksler ve duyusal ataksisi gibi nöropati bulguları eşlik eder.
- *Posttravmatik tremor*, özellikle çocuklarda, genellikle şiddetli travmalardan sonra ancak bazen hafif kafa travmalarından sonra bile ortaya çıkabilir. Sıklıkla rubral karakterdedir, ancak ET'e benzeyen tremora da neden olabileceği bildirilmiştir.[94]
- *Monosemptomatik veya izole tremor*, belli bir bölgeye spesifik veya işe-özgü (task-spesifik) tremor gibi esansiyel tremor ile ilgili bir dizi durumu tanımlar. Bu grupta ele alınan tremorlar, işe-özgü tremor (örn. yazıcı tremoru), izole baş tremoru, izole ses tremoru ve ortostatik tremordur.[95]

II.A.1.c. Tanı

Esansiyel tremor klinik bir tanıdır. Öncelikle hastanın tıbbi özgeçmişini ve kullandığı ilaçları da içeren kapsamlı bir anamnez alınır. Sekonder nedenleri dışlamak için laboratuar ve görüntüleme incelemeleri yapılabilir. Kan glikozu ve tiroid fonksiyon testleri de dahil olmak üzere eksiksiz bir metabolik panel genellikle yeterlidir. Atipik prezentasyona sahip hastalar için beyin görüntülemesi yapılmalıdır.

II.A.1.d. Tedavi

Esansiyel tremorun tedavisi semptomatiktir. Farklı farmakolojik sınıflara sahip birçok ilaç, tremorun şiddetini azaltabilir ve hastanın işlevselliğini arttırabilir. Uygun tedavinin seçilmesi tremorun türüne ve eşlik eden durumların varlığına bağlıdır.[96] Tedavi yanıtı ve yan etki gelişimine göre, tedavi rejiminde düzenlemeler yapılır. Dirençli tremorlarda kullandığımız cerrahi tedaviler, diğer bölümlerinde anlatılacağından, bu bölümde medikal tedavi seçenekleri üzerinde durulacaktır.

İlk basamak tedavi

Propranolol

Seçici olmayan bir beta bloker olan propranolol en yaygın kullanılan tremor ilacıdır ve ET için FDA tarafından onaylanan tek ilaçtır. Propronolol düşük dozda başlanmalı ve dozu yavaş yavaş arttırılmalıdır. Başlangıç dozu günde üç defa 10 mg'dır. Ortalama etkili doz günde 120 mg'dır. Gerektiğinde ve tolere edildiğinde doz 320 mg'a kadar arttırılabilir. Propranolol, ET'li hastaların%50 ila %70'inde tremoru iyileştirir.[97,98] Yan etkileri bronkokonstriksiyon, bradikardi, hipotansiyon, depresyon, empotans, yorgunluk ve gastrointestinal bozukluklardır. Nadolol ve timolol gibi diğer beta blokerler de tremora karşı etkili olmakla birlikte, etkileri propranololden daha azdır.[99,100] Seçici beta-1-bloker olan metoprolol de ET tedavisinde etkili olabilir ve propranolole göre kalp dışı yan etkisi daha azdır.[101] Yan etkileri nedeniyle propranololü kesen hastalarda kullanılabilir.

Propranolol için kontrendikasyonu bulunmayan, koroner hipertansiyonu, kalp hastalığı veya taşiaritmisi olan ve anksiyete veya sosyal fobisi olan ET'li bir hasta, propranolol tedavisi için en uygun adaydır. Ancak orta ya da ciddi bronşiyal astım, belirgin bradikardi veya kalp bloğu, semptomatik hipotansiyon, son dönem kalp yetmezliği, kalsiyum kanal blokerlerinin eşzamanlı kullanımı gibi durumlar propranolol için mutlak kontrendikasyonlardır. Wheezing (örn., Kronik obstrüktif akciğer hastalığı), depresyon, diabetes mellitus, hipoglisemi ve erkek bir hastada azalmış cinsel potansiyel göreceli kontrendikasyonları oluşturur.[80]

Primidon

Primidon yapısal olarak barbitüratlara benzer antiepileptik bir ilaçtır. Tremora karşı etkisi propranololün etkisine eşittir, hatta bazı çalışmalar biraz daha etkili olduğunu ileri sürmektedir.[102,103] Yatmadan önce günde bir kez 25 mg gibi düşük bir dozda başlanmalıdır. Doz daha sonra tremor kontrolü sağlanıncaya kadar tolere edilebilir bir doza kademeli olarak arttırılmalıdır. Çoğu hasta günde yaklaşık 250 mg dozlara yanıt verir. Gerektiğinde ve tolere edildiğinde doz arttırılabilir. Primidon, tremoru yaklaşık %50-60 oranında azaltır. Sedasyon, baş dönmesi, yorgunluk, bulantı ve depresyon ile ağır vakalarda ataksi ve konfüzyon gibi yan etkileri vardır.

Primidona bilinen bir kontrendikasyonu bulunmayan, propranolol kontrendikasyonları olan, daha genç ve epilepsili bir hasta, primidon tedavisi için uygun bir adaydır. Konfüzyon, demans, INR'nin tam kontrol altına alınmadığı oral antikoagülan tedavi (primidon, güçlü bir enzim indükleyicisidir) primidona karşı mutlak kontrendikasyonları oluşturur. ET'de primidona göreceli kontrendikasyonlar ise depresyon, alkol kötüye kullanımı, sedatif ilaçlarla devam eden tedavi, ataksi ve başdönmesidir.[80]

İkinci basamak tedavi

Topiramat

Esansiyel tremora karşı etkinliği kanıtlanmış geniş spektrumlu antiepileptik bir ilaçtır.[104] Genellikle günlük 25 mg'lık tek bir dozla başlanır ve aşamalı olarak en etkili doza, genellikle 300 mg'a kadar arttırılır. Yan etkileri, iştah azalması, kilo kaybı, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ve parestezidir.

Topiramat tedavisine uygun adaylar, epilepsisi olan veya aşırı kilolu hastalardır. Kontrendikasyonları arasında bilişsel bozukluklar ve düşük vücut ağırlığı bulunur. Ayrıca, bilişsel gelişim üzerinde olası herhangi bir olumsuz etkiden kaçınmak için çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez. Nadiren de olsa, topiramatın görme bozukluklarına neden olabilir.

Gabapentin

Daha sıklıkla nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Bazı çalışmalar esansiyel tremor üzerine yararlı bir etkisinin olduğunu ileri sürmekle birlikte, bu etkinliğini sorgulayan çalışmalar da vardır.[105-107]

Levetirasetam

Yeni kuşak bir antiepileptiktir. Çalışmalar anti-tremor etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 1000 mg levetirasetam ile esansiyel tremorda anlamlı düzelme olduğunu gösterilmiştir.[108] Ancak tremor üzerindeki bu etkisinin kısa süreli olduğu düşünülmekte ve bazı araştırmacılar da etkinliğinin olmadığını savunmaktadır.[109]

Benzodiazepinler

Özellikle ET'e eşlik eden anksiyete veya uykusuzlukta, tremor kontrolü için düşük dozlarda kullanılabilir. Alprazolam, bu endikasyon için en yaygın kullanılan ajandır.[110] Yatmadan bir kez 0.25 mg'lık bir dozda başlanabilir ve aşamalı olarak 0.75 ila 2 mg'a kadar yükselebilir. Klonazepam özellikle ortostatik tremorda etkilidir. Benzodiazepinlerin ortak yan etkileri sedasyon, bilişsel işlev bozukluğu, hipotansiyon, solunum inhibisyonu ve uzun süreli kullanımdan sonra gelişen bağımlılıktır. Yaşlılarda, konfüzyon ve disinhibisyona neden olabilirler ve düşme riskini artırabilirler. Yaşlılarda, alkolik hastalarda ve madde bağımlılığı riski yüksek olanlarda kaçınılmalıdır. Benzodiazepinlerin kesilmesi, tremorun şiddetlenmesi de dahil olmak üzere geri çekilme belirtilerini önlemek için yavaş yavaş yapılmalıdır.

İleri tedaviler

Esansiyel tremor ilaç tedavisine yanıt vermediğinde veya hasta ilaç tedavisini tolere edemediğinde, hasta daha ileri tedaviler (derin beyin stimülasyon cerrahisi, botulinum toksin enjeksiyonu) için hareket bozuklukları konusunda uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirilmelidir. ET için DBS uygulamaları ilgili bölümde ayrıntılı bir şekilde anlatılacağından burada bahsedilmeyecektir.

ET'de uygun tedavi seçimi

Tüm hastalara kafein alımını azaltması, yeterli sürede uyuması ve stresli durumlardan kaçınması önerilmelidir. Tremor eğer hastayı rahatsız etmiyorsa veya hasta aktif tedaviyi sürdürmek istemiyorsa, hafif ve rahatsız edici olmayan tremoru olan hastalar tedavi edilmeden bırakılabilir. Sadece heyecanlı veya bazı sosyal durumlarda sıkıntı yaşayan hastalara, propranolol veya alprazolam (veya her ikisi) ilaçlarını bu gibi durumlara girmeden önce almaları önerilebilir. Relaksasyon teknikleri ve meditasyon da bu hastalar için yararlıdır. Sürekli rahatsızlık verici tremoru olan hastalara, ya propranolol ya da primidon tedavisi hastanın profiline ve bu ilaçların her birinden yan etki geliştirme eğilimine dayalı olarak seçilmelidir. Dozaj, hastanın cevabına ve ilacın tolere edilebilirliğine göre aşamalı olarak optimize edilmelidir.

Esansiyel tremor, birinci basamak ajanlarla (propranolol veya primidon) yeterince kontrol edilemezse, hastanın tolere edebileceğinin düşünülmesi durumunda, bu iki ilk basamak ajanlarının kombine kullanılması denenmelidir. Tremor hala kontrol altına alınamazsa, ikinci basamak tedavi ajanları, birinci basamak ajanların herhangi birine ya da her ikisinin kombinasyonuna eklenebilir. Birinci basamak ajanların her ikisinin de kontrendike olması veya tolere edilememesi durumunda, ikinci basamak ajanlar primer tedavi olarak kullanılabilir. İki veya daha fazla sayıda ikinci basamak ajanları kombine etmek başka bir seçenektir. Dirençli tremor, oral ilaçlara karşı intolerans, ciddi özürlülük ve atipik bulguların olması durumunda hastalar bir hareket bozukluğu uzmanına yönlendirilmelidir. Oral ilaçlara iyi cevap vermediği bilinen tremor türleri (örneğin, baş tremoru, ses tremoru) de hastanın morbiditesine önemli ölçüde katkıda bulunurlarsa hareket bozukluğu uzmanı tarafından botulinum toksin uygulamaları açısından değerlendirilmelidirler. Dirençli ve özürlülük yaratan el tremoru olan hastalarda talamik derin beyin stimülasyonu akla gelmelidir.

II.B. Distoni

II.B.1. Tanım ve epidemiyoloji

Distoniler, bükülme tarzında tekrarlayıcı hareketlere veya anormal postüre sebep olan istemsiz, sürekli kas kontraksiyonlarıdır. Agonist ve antagonist kasların aynı anda kasılması ile oluşurlar. Kore ve miyoklonusa göre daha uzun sürelidir. İstemli hareket ile başlar veya kötüleşirler. Servikal distoni hariç, ağrı yaygın bir bulgu değildir. Duyusal hile (‘sensory trick’ ya da “geste antagoniste’’), distonilerin yaygın bir özelliği olup, distonik semptomların azalmasına ya da kaybolmasına yol açan bir manevra olarak tanımlanabilir ve hastaların yaklaşık %60’ında bulunmaktadır.[111]

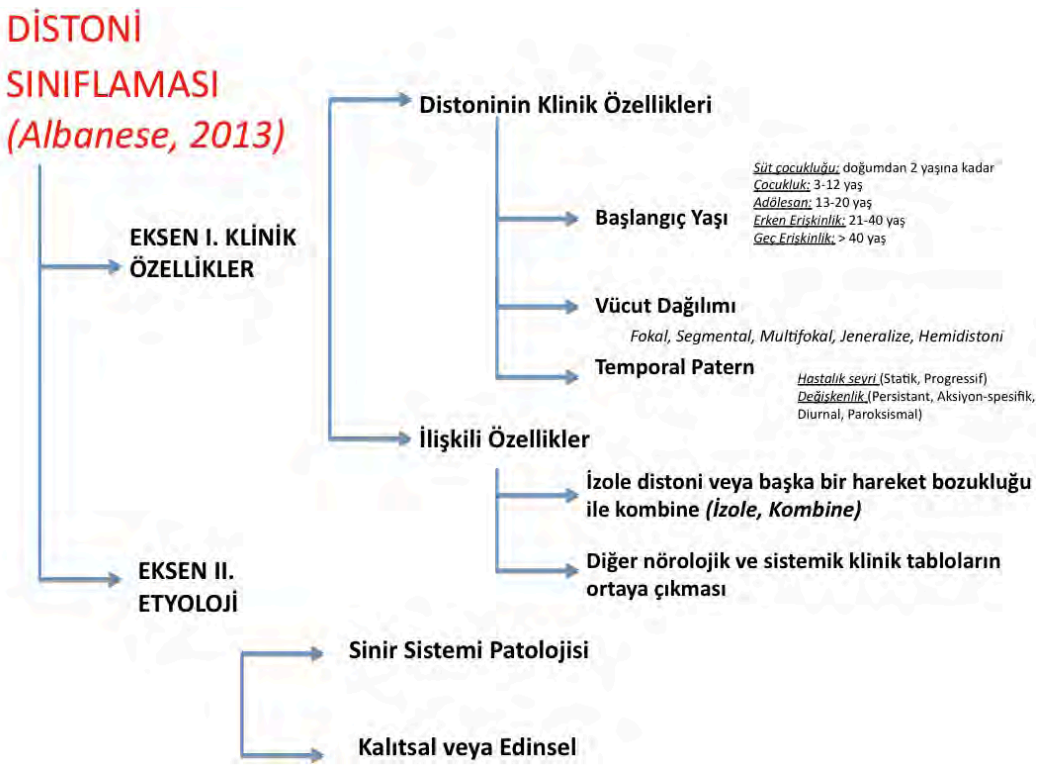
Haziran 2013’te toplanan Uluslararası Konsensus Komitesi, distoni için yeni bir tanım önermiştir:

“Distoni, anormal ve sıklıkla tekrarlayıcı hareketlere, postürlere veya her ikisine birden neden olan, sürekli veya aralıklı kas kontraksiyonlarıyla karakterize bir hareket bozukluğudur. Distonik hareketlerin tipik olarak bir paterni vardır, bükülme tarzındadır ve ‘tremulous’ da olabilir. Distoni sıklıkla istemli bir hareket ile başlatılır veya kötüleşir ve overflow (taşma) kas aktivasyonuyla ilişkilidir’’.[112]

Distoninin sıklığı, farklı çalışmalarda yaklaşık olarak 100.000’de 0.6 ila 732 oranında bildirilmektedir. 2012 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde, primer distoninin prevalansı 100.000’de 16,4 bulunmuştur.[113] Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar, farklı demografik özellikler ve farklı metodolojilerden kaynaklanmaktadır. Tüm çalışmalarda fokal distoninin daha yaygın olduğu gözlenmiştir (jeneralize distoniden 10 kat daha sıklıkta). Servikal distoni, fokal distonilerin en sık tipidir. Distoninin başlangıç yaşı ve anatomik dağılımı distoni hakkında önemli klinik ipuçları verir. Erken başlangıçlı distoni, sıklıkla ekstremitelerde, tipik olarak da bacakta başlar ve %50’sinden fazlasında diğer vücut kısımlarına yayılarak jeneralize olur. Geç başlangıçlı distoni sıklıkla boyunda, kolda veya yüzde başlar ve fokal ya da segmental kalma eğilimindedir. Atipik şekilde prezente olan distonilerde (yani bir çocukta distoninin boyunda veya yüzde başlaması ya da bir erişkinde jeneralize distoninin gelişmesi gibi durumlarda) altta yatan bir sebebin varlığının araştırılması gerekir.

II.B.2. Sınıflama

Uluslararası Konsensus Komitesi, distoni sınıflamasını da yeniden yapmış ve “primer,” “plus” ve “heredodejeneratif” gibi geleneksel terimler yerine, distonilerin iki eksende toplanmasını önermiştir: Buna göre Eksen I: Klinik Özelliklere Göre; Eksen II: Etyolojiye Göre Sınıflamayı içermektedir **(Şekil 4)**.



Şekil 4: Distoni sınıflaması (Albanese, 2013)

Distoniler, geleneksel olarak klinik özelliklerine göre başlangıç yaşı ve tutulan vücut bölgesi temelinde sınıflandırılmışlardır (yeni sınıflamada Eksen I). Distoninin çoğu formunun etyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Yeni etyolojik sınıflama (Eksen II), distonileri saptanabilen *anatomik* değişikliklere ve *kalıtım* olup olmamasına (kalıtsal ve edinsel) göre iki ana sınıfa ayırmıştır **(Şekil 4)**.[112] Anatomik sebepler, beyin görüntülemesi ya da patoloji ile araştırılabilir. Kalıtsal ve edinsel durumlar metabolik, genetik ve diğer testler ile birbirinden ayrılabilir. Distonilerin kalıtsal ve edinsel nedenleri **Tablo 9**'da gösterilmiştir. DYT sınıflaması bir sınıflama sisteminden ziyade distoninin alttiplerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Otozomal resesif distonilerin sayısı her geçen gün artmaya devam etmektedir.

Tablo 9: Distonilerin kalıtsal ve edinsel nedenleri

- **Kalıtsal (genetik orjini kanıtlanmış)**
  - *Otozomal dominant*
    - DYT1
    - DYT5 (DRD, Dopa-responsive dystonia)
    - DYT6
    - DYT11 (Myoklonik Distoni)
    - Rapid-onset dystonia-parkinsonism (DYT12)
    - Nöroferritinopati
    - Dentatorubral-pallidoluysian atrofi
    - Huntington hastalığı
  - *Otozomal resessif*
    - Wilson hastalığı
    - Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon (PKAN) (NBIA1)
    - PLA2G6 ilişkili nörodejenerasyon (PLAN) (NBIA2)
    - Tip 2 juvenil Parkinson hastalığı (PARK2)
    - Çeşitli metabolik bozukluklar
  - *X'e bağımlı resessif*
    - Lubag (DYT3)
    - Lesch-Nyhan sendromu
    - Mohr-Tranebjaerg sendromu

- *Mitokondriyal*
  - Leigh sendromu
  - Leber'in optik atrofisi ve distoni

▫ **Edinsel (bilinen bir spesifik sebepten dolayı)**
- Perinatal beyin hasarı
- Enfeksiyon
- İlaç
- Toksik
- Vasküler
- Neoplastik
- Beyin hasarı
- Psikojenik

▫ **İdiyopatik (sebebi bilinmeyen)**
- Sporadik
- Familyal

Biz burada, distoni sınıflandırmasında klinik özellikleri açısından tutulan vücut bölgesine göre en sık görülen formu olan fokal distoniler ile etyolojik sınıflamada önemli yer tutan kalıtsal distonileri ayrıca ele alacağız.

II.B.2.a Fokal distoniler

Sadece belli bir vücut bölgesinin etkilendiği distonilerdir. Servikal distoni (boyun ve omuz distonisi), blefarospazm (perioküler kasların distonisi), oromandibular, lingual veya fasial distoni (Çene, ağız kasları, dil, yüz kasları distonisi), spazmodik disfoni (laringeal kasların distonisi) ve ekstremite distonisi (kol veya bacak distonisi) bu gruba girer. Ayrıca sadece belirli aktivitelerde ortaya çıkan mesleki (işe-özel, task-specific) distoniler de fokal distoniler içerisinde değerlendirilir. Yazıcı krampı, müzisyen distonisi ya da embouchure distoni, sık görülen mesleki (işe-özel, task-specific) distonilerdir.

Fokal distoniler içerisinde en sık görülen grubu servikal distoniler oluşturur ve bu kısımda öncelikle ele alınacaktır.

Servikal distoni:

Spazmodik tortikolis olarak da bilinen en yaygın fokal distonidir. 4 farklı paternde veya kombine şekilde görülebilir:

Tortikollis - horizontal dönme: "Çene omuza doğru" *"chin-to-shoulder"*

Laterokollis - yana eğilme: "Kulak omuza doğru" *"ear-to-shoulder"*

Anterokolis - fleksiyon: "Çene göğüse doğru" *"chin-to-chest"*

Retrokollis - ekstansiyon: "Çene havada" *"chin-in-the-air"*

Servikal distoni tipik olarak 55 yaş civarında başlar ve kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Yavaş yavaş gittikçe artan boyundaki rahatsızlık hissi şeklindeki başlangıç tablosunu, kafanın belli bir yöne istemsiz çekilmesi izler. Kafayı normal pozisyona çevirme ile kötüleşen tremor eşlik edebilir. Duyusal hile genellikle vardır. Belirtiler genellikle 6-12 aylık bir plato döneminden sonra ilerler.[114,115] Servikal distonide etkilenen kaslar **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Servikal distonide etkilenen kaslar

Klinik Tablo	Primer Kaslar	Sekonder Kaslar
Tortikollis	İpsilateral splenius Kontralateral sternokleidomastoid	İpsilateral semispinalis İpsilateral longissimus Splenius cervicis Levator scapulae İnferior oblique longus capitis
Laterokollis	Splenius capitis İpsilateral skalen kompleks Levator scapula Longissimus	Splenius cervicis
Retrokollis	Bilateral splenius capitis Semispinalis capitis ve longissimus	Splenius cervicis
Anterokollis	Bilateral sternokleidomastoid	Skalen Kompleks

Blefarospazm:

Orbikülaris oküli ve diğer perioküler kasların (procerus and corrugator) anormal kasılmasıdır. Zorlu göz kapanması görmeyi engelleyecek şiddette olabilir ve göz açma apraksisinden ayrılmalıdır. Bazı durumlarda bu iki durum bir arada olabilir. Semptomlar genellikle bilateral, senkronize ve simetriktir, ancak asimetrik de olabilir.

Blefearospazm için önerilen tanı kriteri:[116]

- Göz kapaklarını indükleyen stereotipik, bilateral ve senkronize orbicularis oculi spazmlarının varlığı ve
- Aşağıdakilerden en az biri:
  - Etkili bir duyusal hilenin varlığı (örn., distonik semptomları azaltan veya yok eden etkilenen vücut bölümüne hafifçe dokunma gibi bir manevra)
  - Artmış göz kırpma

Hastalar tipik olarak genellikle, trafikte araba sürmek gibi parlak ışık veya stres koşulları altında artan spazmlardan yakınırlar. Alt yüzün ve/veya çene distoni ile ilişkili olabilir (Meige sendromu).

Oromandibular distoni:

Çene kitlenmesi, çene açma, çenenin kayması ve dil protrüzyonu şeklinde prezente olabilir. Genellikle blefarospazm ve servikal distoni de dahil olmak üzere yakın vücut bölgelerinin distonisi ile kombinasyon gösterir. Belirtiler, konuşma ve yutma güçlüğüne neden olabilir ve kozmetik açıdan da bozukluğa sebep olabilir.

Spazmodik disfoni:

İki tipte görülebilir. Adduksiyon tipi daha yaygın olup, ses gergin, boğulma sesi tarzındadır. Abduksiyon tip spazmodik distonide ise ses fısıltılı ve nefes alıyor gibidir.[117]

Ekstremite distonisi

Ekstremitelerin belirli bir postürde anormal kasılması ile ortaya çıkar. Kolların ileriye doğru uzatılmasıyla belirginleşebilir. İstirahatte genellikle bulunmaz. Distonik spazmlar esansiyel tremoru andırabilir. Esansiyel tremorun aksine, distoni genellikle tek taraflıdır ve elle ya da bilgisayarla yazı yazma gibi spesifik aktiviteler ile tetiklenir.

İşe-özgü distoniler (Task-specific dystonia):

Yalnızca belirli etkinlikler sırasında ortaya çıkarlar. Yazıcı krampı en yaygın formdur. Bunun dışında Daktilocu distonisi, Golfçu distonisi, Müzisyen distonisi şeklinde de görülebilir.

Yazıcı krampı, yazı yazma sırasında oluşan fokal distonidir. Parmakların, el bileğinin ve daha az sıklıkla da dirsek ve omuzun istemsiz fleksiyon, ekstansiyon ve/veya rotasyonu olarak görülür.Yazma hareketi için daha fazla çaba gerekir. El yazısı giderek bozulabilir ve artık okunamaz hale gelebilir.

Embouchure distoni, müzisyenleri sadece üflemeli çalgıları çalarken etkileyen, yemek yeme veya konuşma gibi diğer etkinlikler sırasında bulunmayan dudaklar, çene veya dil distonisidir.

II.B.2.b Kalıtsal distoniler

DYT 1

Otozomal dominant bir distoni olup 9. kromozomun TOR1A geninde mutasyon ve glutamik asidi kodlayan bir çift GAG tripletinin delesyonu vardır. %30 oranında penetransı azalmıştır. Dolayısıyla, çoğu mutasyon taşıyıcısı, klinik olarak belirgin hastalık belirtisi göstermez. Askenazi Yahudilerinde daha yaygın olarak görülür.[118]

Başlangıç yaşı ortalama 17.6 yıldır (3-70 yaş). %94 oranında bir ekstremitede (kol veya bacakta eşit oranda) başlar. Diğer bölgelere yayılması, distoninin başlangıç yaşı ve başlangıç yeri ile ilgilidir. Aksiyon tremoru dışında nörolojik bulgunun olmadığı saf distoni şeklinde görülebilir. Uzun dönemde skolyoz, sinir tuzaklanması, skolyoza bağlı spinal kord kompresyonu ile sonuçlanır.

Patolojisi tam olarak bilinmemektedir. MR görüntüleme normaldir. FDG PET'te artmış direkt striatopallidal aktivite ile uyumlu artmış lentiküler ve azalmış talamik metabolik aktivite saptanır.

DYT 5 (Dopa-yanıtlı distoni, DRD, Segawa hastalığı)

Otozomal dominant bir distoni olup 14. Kromozomda tetrahidrobiopterin (BH4) sentezinde rol alan GTP siklohidrolaz I (GCH) enzimi ile ilişkili gende mutasyon veya delesyon hastalığa sebep olmaktadır. BH4, monoamin sentezleyen enzimlerin (dopamin için tirozin hidroksilaz; serotonin için triptofan hidroksilaz ve tirozin için fenilalanin hidroksilaz enzimlerinin) kofaktörüdür. Hastaların %40-50'sinde bilinen bir mutasyon yoktur.[119]

Hastalık ilk defa 1976 yılında Segawa tarafından çocuklarda diurnal bir patern sergileyen distoni sendromu olarak tanımlanmıştır.[120] Hastada sabahları distoni görülmez; ancak hasta ikindi, akşam ve gece saatlerinde ciddi şekilde distoniden rahatsızlık duyar. "Diürnal varyasyonlu kalıtsal ilerleyici distoni" şeklinde de tanımlanabilir. Distoni levodopaya dramatik şekilde yanıt verir. Bu nedenle net tanı konulamayan çocukluk çağı distonilerinde dopaya yanıt denenmelidir.

Hastalığa distoninin yanısıra parkinsonizm bulguları (rijidite, bradikinezi, fleksiyon postürü ve postüral refleks kaybı gibi) da eşlik eder. Çocukluk çağında her zaman olmasa da genellikle ayak parmaklarında yürüme eğilimi şeklinde özgün bir yürüyüşle başlar. Canlı refleksler, spastisite, ekstansör plantar yanıt gibi bulgularla serebral palsiyi ya da herediter spastik paraplejiyi taklit edebilir. Süt çocukluğu döneminde başlayabilir ve serebral palsiye benzeyebilir. Neonatal başlangıçta rijidite, tremor, distoni görülür. Erişkin başlangıçlı olduğunda ise daha çok parkinsonizm ve fokal distoni bulguları ile Parkinson hastalığını taklit eder.[121]

Düşük doz levodopa (300 mg/gün) ile son derece iyi yanıt alır. Çocukluk çağında ortaya çıkan tüm vakalarda diurnal dalgalanma olmayabilir. Yazıcı krampı ve serebellar belirtiler de gözlenebilir.

Hastalar uzun yıllarca gecikmiş tedaviye rağmen, düşük doz levodopaya hala cevap verirler.

DaTscan incelemesi normal olup patolojik nörodejenerasyon yoktur. Kadınlarda 4 kat daha fazla görülür. Klinik bulguların yanında genetik test, fenillanalin yükleme testi ve BOS'ta pterin analizi tanıda yardımcıdır.

Myoklonik-distoni (DYT 11)

Otozomal dominant bir distoni olup Kromozom 7q21'deki e-sarkoglikan geninin mutasyonu hastalığa sebep olmaktadır. Alkole yanıt vermesi önemli bir özelliğidir. Çocuklukta veya ergenlikte başlar. Başlangıç yaşı büyük oranda cinsiyet ile ilişkilidir (kızlar için 5, erkekler için 8 yaş). Myoklonus ve distoni baskın olarak kollarda ve boyunda belirgindir.

OKB ve alkol bağımlılığı, madde bağımlılığı, anksiyete / panik / fobik bozukluklar ve psikoz ile ilişkilidir. Bazı durumlarda, sözel öğrenme ve hafızada bozuklukları da vardır. Mutasyonu taşıyan ebeveyn anneyse, penetrasyon belirgin derecede azalmıştır (anne için penetrasyon %5-10, baba için %90).

Miyoklonik distoninin, kalıtsal esansiyel miyoklonusdan ayrı bir antite olup olmadığının araştırılmasına devam edilmektedir.[122]

Rapid-onset dystonia-parkinsonism (DYT12)

Otozomal dominant bir distoni olup Na-K-ATPase'in a3 altbiriminden sorumlu ATP1A3 genindeki mutasyon hastalığa sebep olmaktadır. Fiziksel veya psikolojik önemli bir stresör sonucunda persistan distoni ve parkinsonizmin aniden ortaya çıkması ile karakterizedir. Tipik başlangıç yaşı 2.ve 3. dekatlardır. Semptomlar saatler veya günler içinde ortaya çıkar ve genellikle birkaç hafta içerisinde yavaş progresyon göstererek veya progresyon göstermeden stabilize olur. Levodopa veya dopamin agonistlerine hiç yanıt yoktur veya çok az yanıt vardır. Tanıda genetik testler altın standarttır. Bilinen bir tedavisi yoktur.[123]

Wilson hastalığı

Otozomal resesif geçişli bir bakır metabolizma bozukluğudur. 13. kromozomda bakır taşınan ATPaz'ı kodlayan ATP7B geninde mutasyon vardır. Hepatik ve nörolojik tutulum olmak üzere 2 yaygın klinik prezentasyonu vardır:

Hepatik etkilenmenin başlangıç yaşı ortalama 11 yaştır ve serum transaminazlarında hafif artıştan akut karaciğer yetmezliği veya kronik karaciğer hastalığının belirtilerine kadar pek çok bulgu gözlenebilir.

Nörolojik etkilenmenin başlangıç yaşı daha geçtir (ortalama 18 yıl). Tremor ("wing-beating" veya "flapping" tremor tarzında), parkinsonizm, distoni, serebellar bulgular, yürüme bozukluğu ve psikiyatrik problemler görülür. Gözde Kayser-Fleischer halkası dikkati çeker. MRG'de bazal ganglionlarda sinyal değişiklikleri ve nekroz saptanabilir. Tanı düşük serum seruloplazmin, yüksek idrar bakırı, karaciğer biyopsisinde yüksek bakır konsantrasyonu ile konur. Tedavide D-Penisilamin, Çinko ve Trientin kullanılmaktadır.[124,125]

Nöronal Beyin Demir Birikimi Sendromu (Neuronal Brain Iron Accumulation Syndrome, NBIA)

Nöronal beyin demir birikimi sendromu (NBIA) terimi, hareket bozukluğu, entellektüel yıkım ve karakteristik MRG görüntüsünün olduğu bir grup nörogenetik hastalık için kullanılmaktadır. NBIA bozuklukları, MRG'de demir birikimi ile uyumlu olacak şekilde globus pallidusta ve sıklıkla substantial nigrada T2 sekansında düşük sinyal (T1'de izointens görünümü ile birlikte) gösterirler.[126] Burada NBIA bozukluklarından sadece Pantotenat Kinazla İlişkili Nörodejenerasyona (PKAN) ve Nöroferritinopatiye kısaca değinilecektir.

Pantotenat Kinazla İlişkili Nörodejenerasyon (PKAN)

1920 yılında Hallervorden ve Spatz adındaki Alman nörologlar bazal ganglionlarda demir birikimi ile ilişkili progresif hareket bozukluğu olan hastaları tarif ettiler. Başlangıçta Hallervorden-Spatz Sendromu olarak anılan sendromun ismi Nazi dönemindeki etik olmayan deneyler nedeniyle değiştirildi ve Pantotenat Kinazla İlişkili Nörodejenerasyon (PKAN) olarak kullanılmaya başlandı. PKAN'da koenzim A sentezinde rol alan Pantotenat kinaz 2 geninde (PANK 2) mutasyon vardır ve NBIA'ların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Klasik ve atipik olmak üzere 2 fenotipi vardır. Klasik PKAN, yaşamın 1. dekadında başlar (ortalama 3.5 yıl) ve sıklıkla bulbar tutulumun, spastisitenin ve retinal dejenerasyonun eşlik ettiği progresif jeneralize distoni görülür. Atipik PKAN, yaşamın ilk 3 dekatta (ortalama 13 yıl) başlar ve farklı klinik şekillerde prezente olur. Yürüyüş bozuklukları (donma, distoni), davranışsal bozukluklar, progresif jeneralize distoni, tikler ve nadiren retinal dejenerasyon görülür. Her iki formdaki PKAN'da da MRG'de tipik bir "Kaplan gözü" görünümü vardır.[126]

Nöroferritinopati

Otozomal dominant bir hastalık olup ferritin hafif zincir genindeki ("FTL" geni) mutasyon hastalığa sebep olmaktadır. Hastalık 30'lu, 40'lı yıllarda başlar. Progresif jeneralize distoni, parkinsonizm, kore, spastisite ve kognitif yıkımın olduğu geç başlangıç ile karakterizedir. Serum ferritin düzeyleri düşüktür. MRG'de bazal gangliyonda demir birikimi gözlenir.[126]

II.B.3. Tedavi

Distonide nedene yönelik tedavi şansı halen çok zor olsa da; halihazırda mevcut olan semptomatik tedavi stratejileri, istemsiz hareketleri gidermek, anormal postürü düzeltmek, kontraktürleri önlemek, ağrıyı azaltmak ve hastanın işlevselliği ile yaşam kalitesini arttırmak açısından bazı distoniler için oldukça etkilidir. Nedene yönelik spesifik tedavi çok az distoni için geçerlidir. Dopa yanıtlı distoni levodopaya ve Wilson hastalığı bakır birikimine engel olan ilaçlara gibi spesifik tedavilere yanıt verir. Distoni tedavisinde birçok farmakolojik ajan kullanılmışsa da; Botulinum toksin uygulamalarının ve derin beyin stimülasyonunun klinik pratikte kullanılmaya başlanması dönüm noktası olmuştur. Distoni tedavisi, medikal ve cerrahi tedavi olara iki ana başlıkta toplanabilir. Cerrahi tedaviler kitabın diğer bölümlerinde ele alınacağından burada kısaca medikal tedavi seçeneklerinden bahsedilecektir. Fokal distonilerde ilk seçenek Botulinum toksin uygulamalarıdır. Bunun dışında distonilerde medikal tedavi olarak levodopa (özellikle dopa yanıtlı distonide), antikolinerjikler, baklofen, tetrabenazin, antikonvulzanlar (karbamazepin, pregabalin, levetirasetam), kas gevşeticiler, benzodiyazepinler, sodyum oksibat ve klozapin kullanılan diğer medikal ajanlardır. Tedavi seçenekleri, bireysel hastaların ihtiyaçlarına göre ayarlanmalı ve fokal veya segmental distonisi olan hastalar için botulinum toksini enjeksiyonu ile kemodenervasyonu ve jeneralize distonisi olan hastalar için medikal tedaviler veya derin beyin stimülasyonunu içermelidir.[127,128]

II.C. Kore

Ani gelen, düzensiz, aritmik, rastgele yayılan, genellikle ekstremite distalini tutan, küçük amplitüdlü, kısa süreli istemsiz hareketlerdir. Koreye neden olan durumlar **Tablo 11**'de gösterilmiştir. Kore nedenleri arasında Huntington hastalığı daha ayrıntılı ele alınacaktır.

Tablo 11: Kore nedenleri

- I. Kalıtsal nörodejeneratif
  - Otozomal dominant
    - Huntington hastalığı
    - Huntington benzeri hastalık[1,2,4]
    - Fahr hastalığı
    - Selim kalıtsal kore
    - Spinoserebellar ataksiler[1,2,3,17]
    - Paroksismal kinezijenik diskinezi
    - Dentatorubropallidoluysian atrofi
  - Otozomal resesif
    - Ataksi-Telanjiektazi
    - Huntington benzeri hastalık[3]
    - Nöroakantositoz
  - *X*'e Bağlı resesif
    - Mc Leod sendromu
- II. Otoimmun nedenler
  - Behçet
  - Antifosfolipit antikor sendromu
  - Multipl skleroz
  - Poliarteritis nodoza
  - SLE
  - Sydenham koresi

Tablo 11 (*Devamı*): Kore nedenleri

III. Metabolik nedenler
Hipertiroidi-Hipotiroidi
Hiperparatiroidi-Hipoparatiroidi
Hipokalsemi
Hipo-Hipernatremi
Hipo-Hiperglisemi
Hepatoserebral dejenerasyon
Üremi
IV. Kalıtsal metabolik nedenler
Wilson hastalığı
Porfiri
Tiamin-Niasin eksikliği
Homosistinüri
Fenilketonüri
Lipit metabolizma bozuklukları
V. Neoplazmik nedenler
Lenfoma
Paraneoplastik
VI. Toksik nedenler
Etanol
Karbonmonoksit
Manganez
Civa
Talyum
VII. Enfeksiyöz nedenler
AIDS
Difteri
Lyme
Nörosifiliz
Sarkoidoz
SSPE
Creuzfeldt-Jacob hastalığı
Toksoplazma
VIII. Vasküler kaynaklı
Arteriyovenöz malformasyon
Serebrovasküler hastalıklar
Migren
IX. İlaçlara bağlı
Antiepileptikler
Ca kanal blokerleri
Antikolinerjikler
Östrojen, oral kontraseptifler
Trisiklik antidepresanlar
Metadon

II.C.1. Huntington hastalığı

Huntington Hastalığı (HH), genetik korelerin en sık nedenidir. Otozomal dominant geçişli, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Ortalama başlangıç yaşı 30-50 yaştır. Ortalama sağ kalım süresi 15-20 yıldır. Hastalık 4. kromozomun kısa kolunda Huntingtin (HTT) proteinini kodlayan IT15 geninde anormal CAG artışı sonucu oluşur.[129] Oluşan mutant HTT özellikle kaudat çekirdek ve putamende nöron kaybı, gliozis ve yaygın serebral atrofiye neden olur. CAG tekrar sayısı ile hastalık başlangıç yaşı arasında ters orantı vardır.

Hastalık belirtileri temel olarak 3 komponentten oluşur:

- Motor belirtiler
- Psikiyatrik belirtiler
- Kognitif belirtiler

Motor bozukluklar olarak kore, myoklonus, parkinsonizm, dizartri, disfaji, distoni, ataksi, tik, postür bozukluğu, inkoordinasyon, yürüyüş ve denge bozukluğu ile motor impersistans vardır. Psikiyatrik bulgularıdisfori, ajitasyon, irritabilite, depresyon, anksiyete, psikoz, obsesif kompülsif bozukluk, uyku bozuklukları, sosyal içe çekilme ve intihar eğilimi oluşturur. Kognitif bulgular olarak yürütücü işlev bozuklukları, planlama bozuklukları ve demans dikkati çeker.[130]

Hastalığın klinik progresyonunda ilk önce sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama saptanır. Hastalar ilk dönemlerde genelde beceriksizlikten yakınırlar. Sıklıkla ellerindeki cisimleri düşürürler. Muayene sırasında yapmaları istenen bir hareketi sürdürmede zorluk yaşarlar (motor impersistans). Örneğin dillerini uzun süre dışarda tutamazlar ve sabit bakışı sürdüremezler. Ayrıca hastaya iki parmak uzatılıp sıkması istendiğinde, hasta peşpeşe sıkıp gevşetir (Milkmaid's grip). Koreik hareketler stresle artar, uykuda kaybolur. Hastalarda intihar riski diğer nörodejeneratif hastalıklara oranla daha fazladır. İntihar düşüncesi depresyon, anksiyete ve agresyonla ilişkilidir. Suisid oranı normal populasyondan 4-6 kat daha fazladır.[131]

Erken evrede sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama, sakarlık, yerinde duramama, kore, dizartri, hiperrefleksi, dikkatsizlik, yürütücü işlev bozukluğu varken; orta evrede kore, distoni, dizartri, disfaji, bradikinezi, rijidite, motor impersistans, dengesizlik, unutkanlık, yürüme bozukluğu, uyku bozuklukları, kilo kaybı gibi bulgular ortaya çıkar. İleri evrede kore, bradikinezi, rijidite, sık düşmeler, ağır yürüme bozukluğu, ağır disfaji, dizartri, demans, inkontinans ön plana geçerek belirgin özürlülüğe neden olur.

Juvenil HH ise olguların %10'unu oluşturur. Bu formda başlangıç yaşı 20 yaşın altındadır. CAG tekrar sayısı genelde 60'tan fazladır. Nöbetler, distoni, rijidite, dizartri, disfaji, ataksi ön plandadır. Kore yaygın değildir. Hızlı progresyon gösterir ve tedaviye daha dirençlidir.[132]

HH tanısı, aile öyküsü, klinik bulgular ve genetik analiz eşliğinde konulur. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle sekonder nedenler dışlanır. Bu amaçla tam kan sayımı, periferik kan yayması, kreatinin fosfokinaz, tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum, PTH, serum ve idrar bakırı, serulolazmin, ASO, CRP, vaskülit belirteçleri ve kranial MR yapılır. Hastalığın kesin tanısı gen analizi ile artmış CAG tekrarının gösterilmesidir. Normalde tekrar sayısı 26'dan azdır. 27-35 tekrar, ara bölgeyi oluşturur. 36-39 tekrar, düşük penetransı; 40'tan fazla tekrar, tam penetransı gösterir.[129]

HH tedavisi günümüzde sadece semptomatiktir. Kore tedavisinde ilk seçilecek ilaç, psikoz, aktif depresyon ve agresif davranışların eşlik ettiği durumlarda *antipsikotiklerdir*. Bu durumda tetrabenazinden kaçınılmalıdır. Antipsikotikler düşük dozda başlanır ve yavaşça arttırılır. Tedavide antipsikotikler olarak genelde atipik olanlar tercih edilmektir. Kullanılan antipsikotikler olanzapin (2,5-10 mg), risperidon (0,5-2 mg), haloperidol (0,5-2 mg), ketiapin (25-250 mg), aripiprazol (2-15 mg), sulpiriddir (100-600 mg). Yan etkileri azaltmak için günde iki kez verilmesi önerilir. Doz artırımı en az 2 haftalık aralarla yapılır.[133]

Psikoz, aktif depresyon ve agresif davranışların olmadığı durumlarda kore tedavisinde *tetrabenazin* kullanılabilir. Hedef korenin şiddetinin azaltılmasıdır. Günlük 2-4 dozda 12.5 mg kullanılır. Paroksetin ve fluoksetin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Tetrabenazin, presinaptik nöronlarda VMAT2 inhibisyonu yaparak dopamin, serotonin ve norepinefrini azaltır. Tetrabenazinin yan etkileri, depresyon, intihar riski, sedasyon, parkinsonism, uyuşukluk, hipotansiyon, hipotermi ve nöroleptik malign sendrom sayılabilir.

HH'da obsesif kompulsif tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI). Kullanılan ajanlar, sitalopram (20 mg), sertralin (50 mg), paroksetin (20 mg), fluoksetin

(20 mg), essitalopramdır (10 mg). Eğer SSRI tedavisine yeterli yanıt alınamazsa, başka bir SSRI ajana geçmek, klomipramin eklemek, SNRI tedavisine geçmek, antipsikotik tedavisine geçmek ve benzodiazepin eklemek denenebilir.

II.D. Tik bozuklukları

Tikler ani başlangıçlı, kısa süreli, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, çoğunlukla normal davranışı taklit eden, normal hareket zemininde bir veya birkaç kas grubunu tutan, stereotipik amaçsız hareketler veya seslerdir. Tikler genellikle spesifik hareketi gerçekleştirmek için öncesinde duyulan istek ve genellikle gerçekleştirildikten sonra da rahatlama hissiyle ilişkilendirilir. Genellikle çocukluk çağında ve adölasan dönemde sıktırlar. Hastalar istemli olarak kısa bir süre de olsa tiklerini bastırılabilirler, ancak bir süre sonra tikler daha şiddetli bir şekilde geri dönerler.

Temelde motor ve vokal tikler olmak üzere iki ana tip tik vardır ve bunlar da kabaca basit ve kompleks tikler olarak ikiye ayrılırlar. Basit motor tikler göz kırpma, göz kayması, sırıtma, ağız açma, omuz silkme gibi izole hareketlerdir. Kompleks motor tikler dokunma, hafifçe vurma, koklama, el çırpma, ekopraksi (aynı hareketi tekrarlama), kopropraksi (küfür şeklinde hareketler) gibi daha koordine ve karışık bazen amaçlı gibi görünen hareketlerdir.[134]

Tik bozuklarına yol açan nedenler sınıflama yapılarak **Tablo 12**'de gösterilmiştir.[135,136]

Tablo 12: Tik sınıflaması

Fizyolojik tikler
Mannerizmler
Patolojik tikler
Primer
Sporadik
Geçici motor veya vokal tikler (<1 yıl)
Kronik motor veya fokal tikler (>1 yıl)
Erişkin-başlangıçlı (rekürren) tikler
Tourette sendromu
Sekonder ("Tourettizm")
Kalıtsal
Huntington hastalığı
Primer distoni
Nöroakantositozis
Beyin demir birikimli nörodejenerasyon
Tuberoskleroz
Wilson hastalığı
Enfeksiyonlar: Ensefalit, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Sydenham koresi
İlaçlar: Stimulanlar, levodopa, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, antipsikotikler
Toksinler: Karbonmonoksid
Gelişimsel: Statik ensefalopati, mental retardasyon sendromları, kromozomal anormallikler
Diğer: Kafa travması, inme, nörokutanöz sendromlar, şizofreni, nörodejeneratif bozukluklar
İlişkili bozukluklar
Stereotipiler
Kendini-yaralayıcı davranışlar
Hiperaktivite sendromu
Kompulsiyonlar
Aşırı startle

Biz burada Tourette sendromundan kısaca bahsedeceğiz.

II.D.1. Tourette sendromu

Tourette sendromu (TS), çeşitli motor ve vokal tikler ile karakterize, çocukluk çağında sık görülen hareket ve davranış bozukluğudur. TS'nin genetik temeli henüz tam anlaşılamamıştır, ancak birkaç lokus (SLITRK1 ve HDC geni gibi) duyarlılık bölgesi olarak tanımlanmıştır. Başlangıcı tipik olarak

2 ila 15 yaş arasındadır ve hastaların %96'sında klinik tablo 11 yaşına kadar ortaya çıkar. Ancak bazı vakalarda tanı 21 yaşına kadar gecikebilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve diğer davranışsal problemler sıklıkla eşlik eder.

Tanı

TS tanısı, klinik özelliklere, özellikle de birçok motor ve vokal tiklerin varlığı ile hastalığın 21 yaşından önce başlamasına dayanır. Tanı genellikle DEHB ve/veya OKB gibi birlikte varolan davranış bozukluklarının varlığı ve ailede benzer belirtilerin olması ile desteklenir. TS için doğrulayıcı bir laboratuar testi yoktur. Tourette Sendromu Sınıflaması Çalışma Grubunun TS kesin tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:[137,138]

- Her ne kadar eşzamanlı olması zorunlu değilse de, hastalık süresince herhangi bir zamanda çoklu motorlu tikler ve bir veya daha fazla vokal tikleri bulunmalıdır.
- Tikler bir günde bir çok kez, hemen hemen her gün veya bir yıldan daha fazla bir süre boyunca aralıklarla ortaya çıkmalıdır.
- Tiklerin anatomik yerleşimi, sayısı, sıklığı, tipi, karmaşıklığı veya şiddeti zaman içinde değişmelidir.
- Tiklerin 21 yaşından önce başlaması (DSM-5 kriterlerinde, 18 yaşından önce)
- İstemsiz hareketler ve sesler, başka bir tıbbi durumla (DSM-5'e göre maddelerin fizyolojik etkileri nedeniyle) açıklanmamalıdır.
- Hastalık süresince motor tikler, vokal tikler veya her ikisi birlikte güvenilir bir klinisyen tarafından gözlenmeli veya videoya kaydedilmelidir.

Tedavi

Tikleri hafif ve rahatsız edici olmayan TS hastalarında, tikleri baskılamaya yönelik farmakolojik tedavi başlamaktan ziyade eğitim ve danışmanlık ön plana çıkmaktadır. Rahatsız edici tikleri olan TS hastaları için, günde 12.5 mg'dan başlanarak tetrabenazin tedavisi düşünülmelidir. Sadece fokal motor veya vokal tikleri olan TS'li hastalar için etkilenen kaslara botulinum toksini enjeksiyonu uygun bir yaklaşımdır. Farmakolojik tedaviyi tercih etmeyen ya da tolere edemeyen ya da yanıt vermeyen ve rahatsız edici tikleri bulunanTS'li hastalarda alışkanlığın tersine çevrilmesi eğitimi temelli davranışsal terapi önerilmektedir.

DEHB'si olan TS hastaları için, farmakolojik tedaviye ek olarak davranışsal müdahaleler tercih edilir. Hem tikleri hem de DEHB'yi tedavi eden ilaç seçenekleri arasında alfa adrenerjik agonistler (günde 1 mg'dan başlayarak guanfasin veya günlük 0.1 mg'dan başlayarak klonidin) bulunur. DEHB tedavisinde spesifik olarak özellikle yararlı olan ilaç seçenekleri metilfenidat ve atomoksetindir.

Hafif-orta OKB'si olan çocuk TS hastaları için, başlangıç tedavisi olarak davranışsal terapi önerilmektedir. Daha şiddetli OKB durumlarında, başlangıç tedavisi olarak davranışsal terapi ile birlikte günde 20 mg'dan başlayarak fluoksetin gibi bir selektif serotonin geri-alım inhibitörü kullanılmalıdır.[139]

II.E. Miyoklonus

II.E.1. Tanım ve sınıflama

Miyoklonus, kas kasılmaları veya inhibisyonlarından kaynaklanan kısa, şok benzeri istemsiz hareketlerle karakterizedir. Kas kasılmaları pozitif miyoklonus üretirken, kas inhibisyonları negatif miyoklonüs üretir (asteriksis).

Miyoklonuslar klinik ve etyolojik olarak (fizyolojik, esansiyel, epileptik, sekonder şeklinde) ya da anatomik ve fizyolojik olarak (kortikal, kortikal-subkortikal, subkortikal-nonsegmental, segmental, periferik şeklinde) sınıflandırılabilir.[140] Bunların arasında en sık sekonder miyoklonus görülür. Sekonder (semptomatik) miyoklonus, nörolojik veya nöroloji dışında bir rahatsızlığın sekonder bir semptomu olarak ortaya çıkar. Fizyolojik miyoklonus, sağlıklı insanlarda oluşabilecek özellikle uyku sırasında ve uyku geçişleri sırasındaki gözlenen normal bir durumdur. Esansiyel miyoklonusda, miyoklonus en

belirgin veya tek klinik bulgudur. Epileptik miyoklonus ise, epilepsi varlığında olan miyoklonusu tarif eder ve klinik tabloya nöbetler hakimdir.

II.E.2. Yaklaşım

Miyoklonuslu bir hastaya yaklaşımda ilk basamak miyoklonik sendromun tanımlanmasıdır. Miyoklonik hareketler kolaylıkla klinik gözlem ile tanınabilir. Hareket bozukluğunun miyoklonus olduğuna kanaat getirdikten sonra, miyoklonusun dağılımı, zamansal profili ve aktivasyon özelliklerini tanımlamalıdır. Miyoklonusun etyolojisi belirlenemezse ya da klinik gözlem ile kore, distoni ve tremor gibi diğer hareket bozukluklarından ayırdedilemezse, bu durumda EEG ve EMG gibi nörofizyolojik testler yardımcı olur.

Miyoklonusun tedavi stratejisi, anatomik ve fizyolojik sınıflandırmaya göre (kortikal, kortikal-subkortikal, subkortikal-nonsegmental, segmental, periferik miyoklonus) belirlenir. Levetirasetam kortikal miyoklonus için birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir, ancak valproik asit ve klonazepam klinik pratikte daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Kortikal-subkortikal miyoklonus, primer epileptik miyoklonus (örn. Juvenil miyoklonik epilepsi) gibi miyoklonik nöbetlerle ortaya çıkar. Valproik asit, bu gibi epileptik sendromlarda etkilidir. Klonazepam, subkortikal-nonsegmental miyoklonus için kullanılır. Segmental miyoklonusun tedavisi zordur, ancak klonazepam ve botulinum toksini kullanılan ajanlardandır. Periferik miyoklonus için botulinum toksini uygulamaları yapılabilir. Miyoklonus tedavisi genellikle tam olarak etkili olamamakta veya yan etkilerle sınırlı kalmaktadır.[141]

III. Ataksiler

III.A. Ataksi tanımı ve etyoloji

Ataksi, serebellum ve bağlantılarından, omurilik tutulumundan veya periferik duyusal kayıplardan kaynaklanan denge ve koordinasyon kaybı olarak tanımlanır. Ataksilerin bir çok nedeni olabilir. Ataksileri akut, subakut ve kronik progresif olarak zamansal açıdan ele almak ataksi nedenini saptamada uygun bir yaklaşımdır **(Tablo 13)**.[142] Örneğin, n**ör**oloji pratiğinde sık g**örülen s**erebellar ataksi, akut serebrovasküler hastalığa bağlı olarak acil nörolojik bir durum şeklinde ortaya çıkabileceği gibi; serebellar dejenerasyon kronik ve yavaş ilerleyici tarzda da olabilir.

Tablo 13: Ataksi nedenleri

Akut (ataksinin başlangıcı birkaç dakika ila birkaç saat arasında sürer, acil bir durumdur)
- Vasküler hastalıklar (Serebellar iskemi ve kanama)
- Enfeksiyöz etyolojiler (meningoensefalit, postinfeksiyöz serebellit)
- Toksinler/ilaçlar (antiepileptik ilaçlar, kemoterapötikler, alkol, karbon tetraklorür, ağır metaller, fenilsidin, tolüen)
Subakut (başlangıcı tipik olarak günler-haftalar; aylar-yıllar içinde ilerleme)
Atipik enfeksiyöz ajanlar (progresif multifokal lökoensefalopati, prion hastalığı ve Whipple hastalığı)
Otoimmun bozukluklar (Multipl skleroz, akut dissemine ensefalomiyelit, Miller Fisher sendromu, Bickerstaff ensefaliti, Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoruna bağlı ataksi, Çölyak hastalığı (ataksi ile gluten enteropati), Hashimoto tiroiditi/ensefalopati, Sarkoidoz, Histiositoz X, vaskülit (Sistemik lupus eritematosus, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu)
Primer veya metastatik tümorler
Paraneoplastik serebellar dejenerasyon
Alkol kötüye kullanımı ve vitamin eksiklikleri (Wernicke ensefalopati, E vitamini eksikliği, B12 vitamini ve bakır eksikliği)
Sistemik hastalıklar (elektrolit anormallikleri, hormonal dengesizlik, karaciğer yetmezliği)
Kronik Progresif
Otozomal dominant ataksiler
Otozomal resesif ataksiler
X'e bağımlı ataksiler
Mitokondrial ataksiler
Sporadik nörodejeneratif bozukluklar
Diğer hastalıklar (sensoriyal ataksi, normal basınçlı hidrosefali, baziler migren, psikojenik ataksi)

Ne yazık ki, ataksisi mevcut olan hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir neden saptanamamaktadır. Görünüşte sporadik ilerleyici ataksi ile başvuran hastaların yaklaşık %10-15'inde, araştırmalar sonucunda kalıtsal bir neden ortaya konabilmektedir. Diğer yandan, akut veya subakut başlangıçlı etyolojilerin birçoğu bazen daha uzun süreli seyir gösterebilir ve bu nedenle de kronik ilerleyici ataksi ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında hala düşünülmelidir.

Bu kısımda ataksinin akut ve subakut nedenlere değinilmeyecek olup kronik progresif ataksiler ele alınacaktır.

III.B. Kronik progresif ataksiler

Kalıtsal serebellar ataksilerin ve nörodejeneratif serebellar disfonksiyonun en sık görüldüğü klinik tablodur. Kronik progresif ataksiler, kalıtsal modele göre sınıflandırma yapılarak anlatılacaktır.

III.B.1. Otozomal dominant ataksiler

Bu grupta, spinoserebellar ataksi, dentatorubral pallidoluysian atrofi ve epizodik ataksiler yer alır.

III.B.1.a. Spinoserebellar ataksiler (SCA)

Spinoserebellar ataksiler (SCA), çeşitli okülomotor, retinal, piramidal, eksrapramidal, duyu ve etkilenen genin çeşitliliğine göre değişen bilişsel/davranışsal belirtilerle birlikte yavaş ilerleyen bir serebellar sendrom ile karakterize genetik ve klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur. SCA'lar etkilenen genetik lokusuna göre sınıflandırılır ve tanımlanma sırasına göre SCA1'den SCA37'ye kadar numaralandırılmıştır. Serebellar ataksi klinik tablosu her SCA tipinde görülür. Diğer ayırt edici özellikler SCA'lar arasındaki farklılıkları oluşturur ancak klinik özellikler büyük oranda örtüştüğü için klinik olarak tanı koymak zordur ve genetik inceleme önem kazanır. Yaygın görülen spinoserebellar ataksiler (SCA1, 2, 3, 6, 7 ve 17), protein ürünlerinde poliglutamin yollarını kodlayan bölgedeki CAG tekrarlarının genişlemesi ile ilişkilidir. Genellikle orta yaşlarda, ilerleyici ataksi, nöronal işlev bozukluğu ve takip eden 10-20 yıl içinde nihai nöronal kayıp ile birlikte bulunurlar. Çoğu hasta semptom başlangıcından 10-15 yıl sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. SCA'ların etkili bir tedavisi mevcut değildir.

III.B.1.b. Dentatorubral-pallidoluysian atrofi (DRPLA)

Klinik olarak miyoklonik epilepsi, demans, ataksi ve koreoatetoz ile karakterizedir. Bir transkripsiyon baskılayıcı protein olan Atrophin 1 mutasyonundan kaynaklanır.

III.B.1.c. Epizodik ataksiler (EA)

EA1'den EA7'ye kadar yedi çeşit epizodik ataksi tanımlansa da; bunların çoğunluğunu EA1 ve EA2 oluşturmaktadır. EA1'de potasyum kanal geninde, EA2'de voltaja bağlı kalsiyum kanal geninin mutasyon vardır. EA1'de gün içinde defalarca tekrarlayan, dakikalar veya saniyeler süren ataksi, dizartri, tremor, kramplar ve interiktal miyokimi atakları gözlenir. EA2'de ise saatler veya günler süren ataksi atakları ve bunun dışında nistagmus ve hafif serebellar bulgular vardır. Epizodik ataksi tanısı tipik olarak öykü ve klinik özelliklere dayanarak yapılır. Moleküler genetik testler bu hastalıkların bazılarında klinik olarak mevcuttur. Hem EA1 hem de EA2, asetazolamid ile tedaviye cevap verebilir.

III.B.2. Otozomal resesif ataksiler

Bir çok hastalık otozomal resesif ataksiye sebep olabilse de bu grupta en yaygın olan ataksiler, Friedreich ataksisi ve ataksi-telenjiektazi'dir.

III.B.2.a. Friedreich ataksisi (FRDA)

En yaygın kalıtsal ataksidir. Hastalığın başlangıcı genellikle 25 yaşından öncedir, ancak bazı hastalarda daha geç de başlayabilir. FRDA, frataksin genindeki GAA trinükleotid tekrarındaki artış (66 ile 1000 tekrar) ile ilgilidir. Başlıca nörolojik özelliği ilerleyici yürüme ve ekstremite ataksisidir. Buna ek olarak optik atrofi, yutma bozukluğu, derin duyu kaybı, periferik nöropati, ekstansör taban derisi cevabı, nistagmus, skolyoz, bacaklarda arefleksi, kardiyomiyopati ve diyabet bulunur. Çoğu hasta 30 ila 40 yaş arasında kardiyomiyopati ve bulber disfonksiyonuna bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle ölür. FRDA'nin etkili bir tedavisi yoktur.

III.B.2.b. ***Ataksi-telenjiektazi (AT)***

Genelde erken çocuklukta kendini gösterir. AT'li çocuklarda ilerleyici serebellar ataksi, anormal göz hareketleri, okülokutanöz telenjiektaziler ve immün yetmezlik görülür. Bu bulgulara ek olarak akciğer hastalığı, insülin direncinin neden olduğu artmış malignite insidansı, radyasyon hassasiyeti ve diabetes mellitus mevcuttur. AT'nin tedavisi zordur ve çoklu sistem tutulumu nedeniyle kötü prognoza sahiptir.

III.B.2.c. Ataksi-okülomotor apraksi (AOA)

Otozomal resesif serebellar ataksilerin %20'sini oluşturur. Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki tipi vardır. Klinik bulgular olarak ataksi, okülomotor apraksi, yüz ve ekstremite distonileri, sensorimotor polinöropati ve kognitif bozukluk görülür. "Erken başlangıçlı AOA" olarak da bilinen AOA Tip 1, genellikle ilk on yılda başlar. Hiperkolesterolemi ve hipoalbüminemi ile ilişkilidir. APTX geninde, tek katlı DNA kopmalarının onarımında rol oynayan bir protein olan aprataksini kodlayan mutasyondan kaynaklanır. AOA Tip 2, tip 1'den daha yaygındır ve genellikle adölesan dönemde başlar. Serebellar atrofi ve periferal nöropati ile karakterize olup kognitif bozuklukla daha sık ilişkilidir. Alfa-fetoprotein düzeylerinde yükselme saptanır. AOA Tip 2, SETX geninde DNA ve RNA helikazını kodlayan senataksin mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.

III.B.2.d. Aseruloplazminemi

Seruloplazmin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon sendromunu oluşturan nadir bir hastalıktır. Aşırı demir yüklenmesine bağlı olarak anemi, pankreas ve karaciğer yetmezliği, retinal dejenerasyon, ataksi ve demans görülür. Demir şelasyon ajanları ile yapılan tedavi, karaciğer toksisitesi için yararlıdır ancak nörolojik sendroma etkisi azdır.

III.B.2.e. Herediter E vitamini eksikliği

Alfa-tokoferol aktarım proteinindeki bir mutasyondan kaynaklanan izole vitamin E eksikliğinden veya yağda çözünen vitaminlerin anormal emilimine neden olan abetalipoproteinemiden (Bassen-Kornzweig hastalığı) kaynaklanabilir. Friedreich ataksisine benzer klinik tablo oluştururlar. Bu hastalıkların her ikisinde de, yüksek doz E vitamini ile erken takviye daha iyi sonuç ile ilişkilidir.

III.B.2.f. Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi

Erken spastisite, serebellar ataksi ve sensorimotor periferik nöropatinin klasik üçlüsü olan nadir, erken başlangıçlı bir hastalıktır. SACS genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Tedavi semptomatiktir.

III.B.2.g. Otozomal resesif serebellar ataksi tip 1

SCAR8 veya SYNE1'e bağlı otozomal resesif serebellar ataksi olarak da bilinir. Kromozom 6'daki SYNE1 genindeki mutasyonlara bağlıdır. Nispeten yavaş ilerleyen serebellar ataksiye ek olarak üst ve alt motor nöron hastalığı, solunum yetmezliği ve zeka geriliği gibi özelliklere sahip multisistemik nörodejeneratif bir hastalıktır. Ortalama başlangıç yaşı üçüncü dekattır. Nörogörüntülemede belirgin serebellar atrofi saptanır.

III.B.2.h. Otozomal resesif serebellar ataksi tip 3

Serebellar atrofi ile yavaş yavaş ilerleyici ataksi ile karakterizedir. Bozukluğa ANO10 genindeki mutasyonlar neden olur.

III.B.2.i. Refsum hastalığı

Retinitis pigmentosa, iktiyozis, sensorimotor polinöropati ve serebellar ataksi ile karakterize, nadir görülen bir otozomal resesif geçişli peroksizomal bozukluktur. Buna ek olarak, kardiyak tutulum ve sensorinöral işitme kaybı da görülür. Beslenmede fitanik asit alımında kısıtlılık yapmak hem nöropati hem de ataksi açısından önemli bir iyileşme sağlar.

III.B.2.j. Serebrotendinöz ksantomatoz

CYP27A1 geninde genetik bir bozukluğun neden olduğu ender otozomal resesif bir safra asidi sentezi hastalığıdır. Juvenil katarakt ve ishal gibi bulguları takiben ateroskleroz, tendon ksantomları, ilerleyici serebellar yürüme ataksisi, üst motor nöron bulguları, psödobulbar etkilenme ve progresif kognitif bozukluk görülür. Tanı, serum kolestanol düzeyinin ve serumun ve idrar safra alkollerinin yükselmesi ve genetik test iledir. Standart tedavi kenodeoksikolik asit tedavisidir.

III.B.3. X'e bağlı ataksi

Nedenleri arasında adrenomiyelonöropati, frajil X ile ilişkili tremor / ataksi sendromu, ornitin transkarbamilaz eksikliği, piruvat dehidrogenaz eksikliği, X'e bağlı adrenoleukodistrofi ve ataksi ile birlikte X'e bağlı sideroblastik anemi sayılabilir.

III.B.3.a. Frajil X ile ilişkili tremor/ataksi sendromu (FXTAS)

Esas olarak X mental retardasyon 1 geninde (FMR1) premutasyon taşıyıcı olan yaşlı erkeklerde görülür. Premutasyon, FMR1 geninde 50 ila 200 arasında değişen bir trinükleotid CGG tekrar uzunluğundan oluşur. Tipik olarak 50 yaşından sonra başlayan progresif ataksi ve belirgin intansiyonel tremoru ile birlikte kognitif yıkım, parkinsonizm, disotonomi ve periferik nöropati görülür. MRG'de T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda, orta serebellar pedinkül ve korpus kallozumun spleniumunda karakteristik hiperintens lezyonlar görülebilir. Tedavisi semptomatiktir.

III.B.4. Mitokondrial ataksiler

Mitokondriyal bozukluklar genellikle multisistemik bir hastalığa neden olurlar ve aynı zamanda serebellar, spinoserebellar veya duysal ataksiye de neden olabilirler. Bunun dışında nörolojik olarak pitozise, progresif eksternal oftalmoplejiye, miyopatiye, kognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklara ve nöbetlere neden olabilirler. Ataksi ile ilişkili olabilecek mitokondriyal bozukluklar şunlardır:

Çatlak kırmızı liflerve miyoklonik epilepsi (MERRF), Nörojenik ataksi retinitis pigmentosa (NARP) sendromu, Leigh sendromu (MILS), Kearns-Sayre sendromu (KSS), Mitokondrial miyopati, ensefalomiyelopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar (MELAS), Leber'in kalıtsal optik nöropatisi (LHON), Pearson sendromu (PS), Multipl simetrik lipomatoz (MSL), Mitokondriyal diyabet ve sağırlık (MIDD), Dizartri ve oftalmoparezi olan duyusal ataksik nöropati (SANDO), Spinoserebellar ataksi ve epilepsi (SCAE), Alpers-Huttenlocher hastalığı (AHS), İnfantil başlangıçlı spinoserebellar ataksi (IOSCA), Mitokondrial resesif ataksi sendromu (MIRAS), Myoklonus, epilepsi, miyopati ve duyusal ataksi (MEMSA), Beyin sapı ve omurilik tutulumlu lökoensefalopati ve laktik asidoz (LBSL), Kronik ilerleyici eksternal oftalmopleji (CPEO), Mitokondrial nörogastrointestinal ensefalomiyopati (MNGIE), Koenzim Q10 eksikliği, Otozomal dominant optik atrofi ve sağırlık sendromu (ADOAD), Ataksi ile dilate kardiyomiyopati (DCMA), Pirüvat dehidrogenaz kompleks eksikliği.

III.C. Ataksi yönetimi

İlk adım, ataksinin primer serebellar anormalliğin bir sonucu olup olmadığını belirlemektir. Özellikle, propriyoseptif duyu kaybı veya merkezi olmayan vestibüler disfonksiyona neden olan periferik nöropati dışlanmalıdır. Bir sonraki aşama, nörolojik semptomların başlangıç zamanını ve progresyonunu saptamaktır. Erişkinlerde akut gelişen ataksi durumunda, kanama, iskemi / infarkt veya ciddi serebellar ödem açısından acil müdahale gerekir. Hastalarda etyolojik olarak tedavi edilebilir bir nedeni aramak gerekir. Serebellar ataksi ile başvuran hastalarda, klinik ve nörogörüntüleme ile tanı hemen konulamadığında sekonder nedenlere yönelik laboratuvar testleri istenmelidir.

Ataksinin tedavi edilebilir nedenleri için yapılan incelemelerde etyoloji saptanamamışsa, öncelikle SCA tip 1, 2, 3, 6 ve Friedreich ataksisi olmak üzere genetik tarama yapılmalıdır. Pigmente retinopatili hastalarda, testlere SCA7 ile başlanmalıdır. Bu adımda tanı ortaya çıkmazsa, frajil X ile ilişkili tremor/ataksi sendromu ile ilişkili FMR1 gen premutasyonları ve okülomotor apraksi tip 1 ve 2'nin yanı sıra ataksi-telenjektazi ve ataksi-telenjektazi varyantlarını taramak için alfa-fetoprotein ve kolesterol seviyelerine bakılmalıdır.

Ne yazık ki, serebellar ataksinin sayısız nedeni olmasına rağmen, şu anda etkili bir tedavisi yoktur. Fizik tedavi serebellar ataksili tüm hastalar için endike olup fiziksel ve psikolojik olarak önemli miktarda yardımcı olabilir.

IV. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

Hareket bozukluklarının büyük çoğunluğu uykuda kaybolurken bazı hareket bozuklukları sadece uyku esnasında ortaya çıkarlar. Bu bölümde bu tip hareket bozukluklarından olan Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) üzerinde duracağız.

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bacaklarda (ve bazen kollarda) hoş olmayan bir hisle karakterize, hareket ettirme isteğinin eşlik ettiği, hareketsizlik dönemlerinde ortaya çıkan yaygın bir hastalıktır. Patofizyolojisinde hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde çeşitli anormallikler ileri sürülmüşse de en kabul gören yaklaşım merkezi demir depolarında azalma olduğudur. Olguların %40-60'ının ailesi öyküsü olmasına rağmen gen mutasyonu tespit edilmemiştir. Çoğu HBS hastası primer veya idiyopatik olarak kabul edilmesine rağmen, sistemik düşük demir depoları, üremi, nöropati, omurilik hastalığı ve gebelik de dahil olmak üzere bazı komorbid durumlar HBS ile sıklıkla ilişkilendirilir.

Periyodik bacak hareketleri (PLMS), polisomnografide HBS hastalarının yüzde 80'inden fazlasında görülür. Bununla birlikte, bunlar hastalığa özgü değildir. Genel popülasyonda PLMS prevalansı yaşla birlikte artmakta ve yaşlı erişkinlerin yaklaşık yüzde 60'ında ortaya çıktığı bildirilmektedir. HBS belirtileri ağırlıklı olarak akşamları ortaya çıkar. Yatağa yatarken veya otururken bacaklarından çekilme isteğinden şikayetçi olan hastalarda şüphelenilmesi gereken bir klinik tanıdır.

Periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PLMD) için tanı ölçütleri yetişkinlerde saatte bir periyodik ekstremite hareketleri gerektirir (çocuklarda 5'den fazla) ve bu da klinik olarak önemli derecede uyku bozukluğu veya zihinsel, fiziksel, sosyal, mesleki, eğitimde bozulmaya neden olmalı ve bu durum başka davranışsal tarafından açıklanmamalıdır.[143]

HBS tedavisinde öncelikle nedene yönelik tedavi yapılmaldır. Primer HBS durumunda dopaminerjik ilaçlar kullanılmaktadır ve oldukça etkilidir. HBS tedavisinde artık yaygın kabul görmüş dopaminerjik ilaçları ilk kez Prof. Dr. Şevket Akpınar Hocamız kullanmıştır.[144] Dopaminerjik ilaçlar dışında HBS'de antikonvülzanlar (gabapentin), opiodler, sedatif hipnotikler de kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Marsden, C. D. and Fahn, S. (1988), Dr. S. A. Kinnier Wilson (1887-1937). Mov. Disord., 3: 1. doi:10.1002/mds.870030101.
2. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. Mov Disord. 2012 Jan;27(1):8-30.
3. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. 2nd edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
4. Jankovic J. Parkinson's disease and movement disorders: moving forward. Lancet Neurol 2008;7(1):9-11.
5. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14:223-36.
6. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. J Neural Transm 2006;70:9-15.
7. Jankovic J, Tolosa E, McNaught KSP, Jenner P, Olanow CW. Protein mishandling: Role of the ubiquitin proteasome system in the pathogenesis of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's disease and movement disorders. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007:33-49.
8. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:368-376.
9. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Exp Rev Neurother 2006;6:1811-22.
10. Chaudhuri KR, Henly D, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol.2006;5:235-245.
11. Fernandez HH.. Intrinsic and Iatrogenic Non-motor Features in Parkinson's Disease. McKnight Brain Institute. 2008.
12. Bernal-Pacheco O1, Limotai N, Go CL, Fernandez HH. Nonmotor manifestations in Parkinson disease. Neurologist. 2012;18(1):1-16.
13. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. Mov Disord 2002;17:867-76.
14. Ebersbach G, Baas H, Csoti I, et al. Scales in Parkinson's disease. J Neurol 2006;253:iv32-5.
15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology. 1967;17:427-42.

16. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Mov Disord. 2004;19:1020-8.
17. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. Mov Disord 2007;22:41-7.
18. http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS_Turkish_OfficialTranslation_FINAL.pdf
19. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:745-52.
20. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE.Levodopa- dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. Mov Disord 2005;20(3):342-4.
21. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease.New England Journal of Medicine 2004b; 351:2498-2508.
22. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Movement Disorders 2001; 16: 448-458.
23. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008: 16;(2):CD006564.
24. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early(uncomplicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2006; 13(11):1170-1185.
25. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5 year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology. 1999; 53: 1012-1019.
26. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. Neurology 1997; 49: 724-728.
27. Kieburtz K, Shoulson I, McDermott M, et al. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease: A randomized dose ranging study. JAMA 1997; 278:125-130.
28. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease.Neurology 1997; 49: 393-399.
29. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D-2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1998; 21: 101-107.
30. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow-up. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1994; 57: 1034-1038.
31. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. The PKDS009 Study Group. Drugs 1998; 55(Suppl. 1): 23-30.
32. Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease.Neurology 1989; 39: 336-339.
33. Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. Journal of Neurology 1992; 239(Suppl. 1): 28-34.
34. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 284: 1931-1938.
35. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al.A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa.New England Journal of Medicine 2000; 342: 1484-1491.
36. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on subcutaneously injected apomorphine for parkinisonian off-state events. Archives of Neurology 2001; 58: 1385-1392.
37. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: A double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 681-687.
38. Jankovic J, Aguilar LG. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;4(4):743-57.
39. Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. Arch Neurol. 1999 Nov;56(11):1383-6.
40. Nutt JG, Woodward WR, Becker RM, et al. Effects of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. Neurology 1994; 44:913-919.
41. Kurth MC, Adler CH, St-Hilaire M, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirements in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicentres, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Neurology 1997; 48: 81-87.
42. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease—a review. Acta Neurol Scan. 2006;113:18.
43. Sawabini KA, Watts RL. Treatment of depression in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2004;10:S37-S41.
44. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology.2006;66 (7):996-1002.
45. Emre M. Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. Curr Opin Neurol. 2004;17:399-404.
46. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2509-18.
47. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006; 66(7):996-1002.
48. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. Brain. 2000;123(Pt4): 733-745.
49. Fernandez HH, Friedman JH. The role of atypical antipsychotics in the treatment of movement disorders. CNS Drugs. 1999;11(6)467-483.
50. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term quetiapine use for drug-induced psychosis amongParkinsonian patients. Mov Disord. 2003;18(5):510-514.
51. Fernandez HH, Donnelly EM, Friedman JH. Long-term outcome of clozapine use for psychosis in parkinsonian patients. Mov Disord. 2004 Jul;19(7):831-3.
52. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. Arch Neurol. 2007;64(8):1089-96.
53. Fernandez HH, Friedman JH. Punding on L-dopa. Mov Disord. 1999;14(5):836-8.
54. Ertan S, Benbir G. Dopamine Dysregulation Syndrome and other psychiatric problems in Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment. Turk J Neurol. 2011; 17(2): 65-75

55. Barone P, Amboni M, Vitale C, Bonavita V. Treatment of nocturnal disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. Neurology. 2004;63:S35-S38.
56. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:476-479.
57. Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, et al. Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. Arch Neurol. 2005;62:1242-1248.
58. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20 (Suppl 11):S23-S29.
59. Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, et al. Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. Arch Neurol. 2005;62:1242-8.
60. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13:323-332.
61. Aurora RN; Zak RS; Maganti RK; Auerbach SH; Casey KR; Chowdhuri S; Karippot A; Ramar K; Kristo DA; Morgenthaler TI. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). J Clin Sleep Med 2010;6(1):85-95.
62. Pfeiffer R. Multiple system atrophy. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (series eds), Handbook of Clinical Neurology. Vol 84, Koller WC, Melamed E (eds), Parkinson's Disease and Related Disorders, Part II. Edinburgh: Elsevier, 2007: 307 26.
63. Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. Mov Disord 2005;20(suppl 12):S5 10.
64. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS study. Brain 2009; 132:156 171.
65. Wenning GK, Shlomo YB, Hughes A, Daniel SE, Le es A, Qu inn NP. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:434-40.
66. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiplesystem atrophy. J Neurol Sci 1999;163:94 98.
67. Collins SJ, Ahlskog JE, Parisi JE, Maraganore DM. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:167-73.
68. Burn DJ, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (series eds), Handbook of Clinical Neurology. Vol 84, Koller WC, Melamed E (eds), Parkinson's Disease and Related Disorders, Part II. Edinburgh: Elsevier, 2007: 327 50.
69. Ling H. Clinical Approach to Progressive Supranuclear Palsy. J Mov Disord. 2016 Jan; 9(1): 3-13.
70. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. Nat Rev Neurol. 2011;7(5):263-72.
71. Stover NP, Walker HC, Watts RL. Corticobasal degeneration. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (series eds), Handbook of Clinical Neurology. Vol 84, Koller WC, Melamed E (eds), Parkinson's Disease and Related Disorders, Part II. Edinburgh: Elsevier, 2007: 351 72.
72. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relations hip to progressive supranuclear palsy and fronto temporal dementia. Ann Neurol 2003;54(Suppl. 5):15-9.
73. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al.Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration.Neurology. 2013;80(5):496-503.
74. McKeith I. Dementia with Lewy bodies. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (series eds), Handbook of Clinical Neurology. Vol 84, Koller WC, Melamed E (eds), Parkinson's Disease and Related Disorders, Part II. Edinburgh: Elsevier, 2007: 531 548.
75. McKeith I, Dickson D, Emre M, et al. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management: Third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65:1863-72.
76. Ahlskog JE. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord 2000;7:63-70.
77. Kutukcu Y. The differential diagnosis of Parkinson's disease. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2008;1(4):35-45.
78. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord. 1998;13 Suppl 3:2-23.
79. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, et al. Overview of essential tremor. Neuropsychiatr Dis Treat 2010; 6:401-408.
80. Abboud H, Ahmed A, Fernandez HH. Essential tremor: choosing the right management plan for your patient. Cleve Clin J Med. 2011;78(12):821-8.
81. Louis ED. Essential tremor. Lancet Neurol. 2005;4(2):100-10.
82. Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. Mov Disord 1998; 13:5-10.
83. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. Mov Disord 1994; 9:193-196.
84. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction. Clinical and kinematic analysis of intention tremor. Brain 2000; 123:1568-1580.
85. Louis ED. Functional correlates of lower cognitive test scores in essential tremor. Mov Disord 2010; 25:481-485.
86. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, et al. Hearing impairment in essential tremor. Neurology 2003; 61:1093-1097.
87. Schneier FR, Barnes LF, Albert SM, et al. Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. J Clin Psychiatry 2001; 62:367-372.
88. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. Brain 2007;130:1456-1464.
89. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, et al. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. Arch Neurol 2003; 60:405-410.
90. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13:67-76.
91. Ertan S, Uluduz D, Ozekmekçi S, Kiziltan G, Ertan T, Yalçinkaya C, Ozkara C. Clinical characteristics of 49 patients with psychogenic movement disorders in a tertiary clinic in Turkey. Mov Disord. 2009 Apr 15;24(5):759-62.
92. Zeuner KE, Deuschl G. An update on tremors. Curr Opin Neurol. 2012;25:475-82.
93. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, et al. A study of tremor in multiple sclerosis. Brain 2001; 124:720-730.
94. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. Mov Disord 1989; 4:20-36.
95. Jankovic J. Essential tremor: a heterogenous disorder. Mov Disord 2002;17:638-644.
96. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. Lancet Neurol. 2011;10(2):148-61.
97. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005; 64:2008-2020.
98. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. N Engl J Med 2001; 345:887-891.
99. Koller WC. Nadolol in essential tremor. Neurology 1983; 33:1076-1077.

100. Dietrichson P, Espen E. Effects of timolol and atenolol on benign essential tremor: placebo-controlled studies based on quantitative tremor recording. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44:677-683.

101. Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, et al. Metoprolol and propranolol in essential tremor: a double-blind, controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44:814-819.

102. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, et al. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49:64-68.

103. Koller WC, Royse VL.Efficacy of primidone in essential tremor. Neurology 1986; 36:121-124.

104. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. Neurology 2002; 59:132-134.

105. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanoj M, et al. A randomized placebo controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. Arch Neurol 1999; 56:475-480.

106. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, et al. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. Mov Disord 2000;15:678-682.

107. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blind controlled trial of gabapentinin essential tremor. Mov Disord 1998; 13:465-467.

108. Bushara KO, Malik T, Exconde RE. The effect of levetiracetam on essential tremor. Neurology 2005; 64:1078-1080.

109. Sullivan KL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Levetiracetam for the treatment of essential tremor. Mov Disord 2005; 20:640.

110. Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. Neurology 1988;38:241-243.

111. Greene PE, Bressman S. Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. Mov Disord 1998;13(3):549-551.

112. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013; 28(7): 863-873.

113. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2012 Dec;27(14):1789-96.

114. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord 1991; 6(2):119-26.

115. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology 1991; 41(7):1088-91.

116. Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Berardelli A. Development and validation of a clinical guideline for diagnosing blepharospasm. Neurology 2013; 81:236.

117. Brin MF, Blitzer A, Stewart C. Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): observations of 901 patients and treatment with botulinum toxin. Adv Neurol 1998; 78:237.

118. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. Adv Neurol 2004; 94:101-7.

119. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. Nat Rev Neurol. 2015 Jul;11(7):414-24.

120. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Adv Neurol. 1976. 14:215-33.

121. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. Curr Opin Neurol. 1995 Aug. 8(4):310-3.

122. 10. Raymond D, Ozelius L (2003) Myoclonus-dystonia. GeneReviews®. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1414.

123. Dobyns WB, Ozelius LJ, Kramer PL, Brashear A, Farlow MR, Perry TR, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. Neurology. 1993;43:2596-602.

124. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2(9):482-93.

125. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol. 2015;14(1):103-13.

126. McNeill A, Chinnery PF. Neurodegeneration with brain iron accumulation. Handb Clin Neurol. 2011;100:161-72.

127. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. Mov Disord. 2013;28(7):1001-12.

128. Jankovic J. Treatment of dystonia. Lancet Neurol. 2006 Oct;5(10):864-72.

129. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Lancet Neurol. 2011 Jan;10(1):83-98.

130. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, Nance M, Ross CA, Scahill RI, Wetzel R, Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington disease. Nat Rev Dis Primers. 2015 Apr 23;1:15005.

131. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2010 Dec 20;5:40.

132. Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease: A Review of the Literature and Meta-Analysis. PLoS Curr. 2012 Jul 20;4:e4f8606b742ef3.

133. Frank S. Treatment of Huntington's disease. Neurotherapeutics. 2014 Jan;11(1):153-60.

134. Hareket Bozuklukları. Emre M, Hanağası H, Şahin H, Yazıcı J. Ed. A. Emre Öge, Betül Baykan. Nöroloji e-Ders Kitabı, 2009.

135. Jankovic J. Differential diagnosis and etiology of tics. Adv Neurol 2001; 85:15-29.

136. Jankovic J, Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. Mov Disord 2011; 26:1149-56.

137. Definitions and classification of tic disorders. The Tourette Syndrome Classification Study Group. Arch Neurol 1993; 50:1013-6

138. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.

139. Jankovic J. (2017).Tourette sendromu. In: Dashe JF (Ed), UpToDate. Retrieved May 15, 2017, from https://www.uptodate.com/contents/tourette-syndrome.

140. Caviness JN. (2017).Classification and evaluation of myoclonus. In: Dashe JF (Ed), UpToDate. Retrieved April 15, 2017, from https://www.uptodate.com/contents/classification-and-evaluation-of-myoclonus

141. Caviness JN. Treatment of Myoclonus. Neurotherapeutics. 2014 Jan; 11(1): 188-200.

142. Todd PK, Shakkottai VG. (2017).Overview of cerebellar ataxia in adults. In: Dashe JF (Ed), UpToDate. Retrieved April 15, 2017, from http://www.uptodate.com/contents/overview-of-cerebellar-ataxia-in-adults.

143. Ondo WG. (2017).Clinical features and diagnosis of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease and periodic limb movement disorder in adults. In: Dashe JF (Ed), UpToDate. Retrieved May 15, 2017, from https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-restless-legs-syndrome-willis-ekbom-disease-and-periodic-limb-movement-disorder-in-adults.

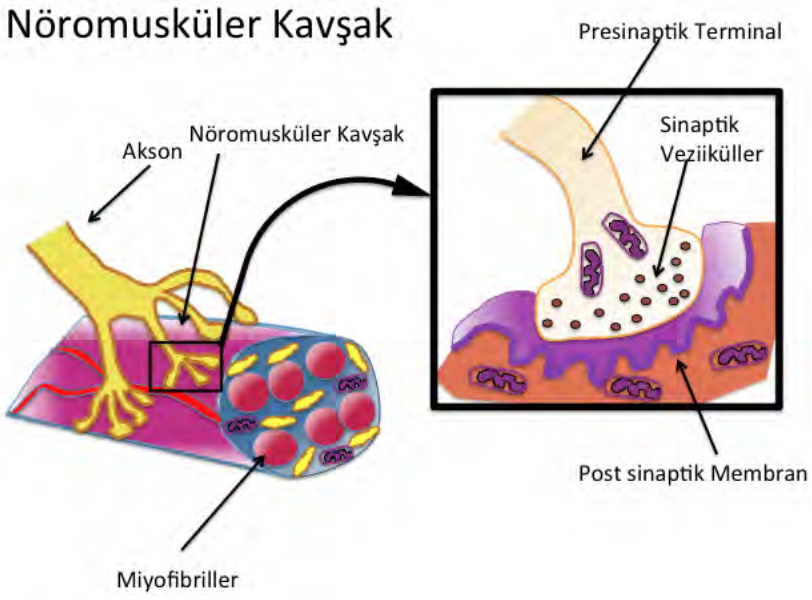
144. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Arch Neurol. 1982;39(11):739.

124

Kas ve Nöromusküler Kavşak Hastalıkları Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel Özellikler

Ecem Özyaprak, Yasemin Gürsoy Özdemir

İskelet kasları hareket etmemizi sağlayan ana organdır. Erişkin bir kişide vücut ağırlığının yaklaşık %60'ını oluşturur ve metabolik olarak oldukça aktiftir. Spinal kordda yerleşen ön boynuz motor nöronlardan alınan sinyalin, gerekli işlevin yapılması için, kas dokusuna iletilmesi gereklidir ve periferik sinirler bu işlevi görürler. Periferik sinirler ile kas dokusunun birleşim bölgesi nöromusküler kavşağı oluşturur (Principles of Neurology, Adams and Victor). Nöromusküler kavşak bir kimyasal sinapstır. Bu sinapsta iletim motor nöronlardan salınan Asetilkolin (Ach) ile sağlanır. Asetil kolinin etki ettiği reseptörleri ise sinapsın post-sinaptik tarafı olan kas hücrelerinde yer alır **(Şekil 1)**.



Şekil 1- Nöromüsküler kavşak şematik olarak gösterilmiştir.

Post-sinaptik membran ise kas hücresinin katlanışlarından oluşur. Asetil kolin reseptörleri bu katlantıların tepe kısımlarında yer alırken çukurlara voltaj bağımlı sodyum kanalları yeşleşmiştir. Ach'i yıkmakla görevli asetilkolinesteraz (AchE) enzimi ise sinaptik aralıkta bulunmaktadır.

Motor nöronun taşıdığı aksiyon potansiyelinin, presinaptik bölgede yer alan voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açıp hücre içine kalsiyum akışını salgılaması presinaptik membrandan asetilkolin salınımına neden olur. Böylece sinaptik aralıkta serbest kalan Ach molekülleri AchE'nin yıkımından kaçabilirlerse post-sinaptik membrandaki asetilkolin reseptörlerine (AchR) bağlanırlar. Ach ile buluşan reseptörler içeri iyon geçişine izin verir hale gelerek kas lifinde depolarizasyona neden olurlar. Oluşan deşarj, ancak belli bir seviyeye ulaştığında voltaj bağımlı sodyum kanalları açılarak aksiyon potansiyeli yaratılabilir. Bu arada AChR'ler kapanır, Ach'ler sinaptik membrana geri salınır. Bu sırada sinaptik aralıkta miktarı artan Ach molekülleri AchE'nin yıkımına uğrayacaklardır.

Nöromusküler kavşak kan beyin bariyeri tarafından korunmadığından birçok etkiye açıktır. Örneğin yılan, örümcek veya akrep gibi canlıların zehri, bazı tarım ilaçları ve botoks nöromusküler iletimi engelleyerek etki eder. Yine de nöromusküler kavşağın en sık rastlanan hastalığı AchR'lere karşı olan otoantikorlar tarafından oluşturulan hastalıklardır. En sık rastlanan durum iyon kanalları veya reseptörlerin antikor aracılı hasarlanmasıdır. Miyastenia Gravis, Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu ve akkiz nöromyotoni bunlara örnek verilebilir. İkinci önemli grup ise konjenital myastenik sendromlardır ve bunlar nöromusküler bileşke proteinlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.

1. Myastania Gravis

Etyoloji ve patogenez

Myastania Gravis hastalığı kas lifi üzerindeki nikotinik AchR'lerine karşı oluşan otoantikorların yarattığı ve reseptörlern yıkımına yol açan immunojenik reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Anti AchR antikor aracılı MG hastalığında otoantikorlar AchR hedefleyerek reseptör blokajı, azalmış ekspresyonu ve kompleman aracılı yıkımına neden olur. Böylece post-sinaptik bölgede AchR miktarı azalır. Otoantikorlar çoğunlukla IgG alt tiplerinden oluşur ve genellikle reseptörün alfa alt ünitesi üzerinde etki gösterir. Bu, oto-antikorlarla birlikte post-sinaptik membranın da zarar görerek kıvrımlarını ve kıvrımlarda yerleşmiş olan sodyum kanallarını kaybetmesi de meydana gelir. Azalan reseptör sayısı deşarjların aksiyon potansiyel oluşturma süresini geciktirir bu da kasılmayı azaltır. Bu durum çok sayıda kas lifini etkilediğinde klinikte güçsüzlük olarak gözlenir. Anti-AchR antikor negatif olan MG'inde antikor aracılı bir hastalık olduğu düşünülmekle birlikte, ancak son zamanlarda kas spesifik kinaz (MuSK) bir hedef protein olarak tanımlanmıştır.

Güçsüzlük hastanın belli bir kas grubuna lokalize olabileceği gibi (oküler miyasteni), birçok kas grubunu aynı anda da etkileyebilir (jeneralize miyasteni).

Klinik prezentasyon

MG prevalansı 100.000'de 15 ve insidansı 1.1/100 000'dir. Kadınlarda hastalık multi modal bir dağılım ile 16-35 yaş ve 65 yaş sonrasında rastlanırken, erkeklerde esas olarak geç yaşlarda rastlanan bir hastalıktır. Klinik izlemde sıklıkla göz kaslarında tutulum ile seyreden oküler miyasteni olarak prezente olur (%80), yaygın, neonatal, konjenital ve ilaca bağlı olmak üzere diğer alt grupları vardır. Genellikle hastalar diplopi, pitoz, göz, yüz, çiğneme veya ekstremite kaslarında gelip giden güçsüzlük şikayetiyle başvurur. Hastaların %80-90'ında genel güçsüzlük 1-2 yıl içinde gelişir. Genellikle progresyon oküler, bulber (yüz ve çiğneme kasları), yaygın tutulum şeklinde olur.

Miyasteninin en belirgin özelliği güçsüzlüğün giderek artmasıdır. Öyle ki hastalar sabah saatlerinde daha iyiyken akşama doğru semptomların artış gösterdiği görülür. Fizik muayenede oküler yorgunluk hastaya uzun süreli yukarı veya yana bakması söylenerek test edilebilir.

Anti-MuSK ilişkili Myastania Gravis

MuSK nöromüsküler kavşak gelişiminde rol alan önemli bir proteindir ve seronegatif olan %10-15 oranındaki generalize MGlerin bir kısmının MuSK'a karşı olan oto antikorlar nedeniyle olduğu sanılmaktadır. Bu vakaların daha ziyade bulber veya fasial oldukları dikkat çekmiştir. Anti MuSK antikorlar, anti AchR'ler aksine IgG3-1gG1 alt tiplerinde değil genellikle IgG4 alt tipindeki antikorlardan oluşur ve komplement sistemini aktive etmezler. Bu oto antikorların ne şekilde nöromusküler iletimi bozdukları tam olarak bilinmemektedir.

Tanı

Her ne kadar kendine has bir prezentasyonu olsa da, kliniğe göre ayırıcı tanıda multiple skleroz, botulizm, neoplazma, beyinsapı iskemisi, anevrizma, diyabet, tiroid orbitopati, kranial nöropatiler, Miller Fisher tipi Guillian-Bar sendromu, Lambert-Eaton miyastenik sendromu, polimiyozit veya musküler distrofi düşünülebilir.

Hikaye ve muayene yönlendirici olsa da kesin tanı için kanda anti-AchR otoantikorları gösterilmelidir. Yaygın tutulumla seyreden miyasteni için %85 oranında antikorlar gösterilebilmektedir. Bu oran saf oküler miyasteni için %50'ye düşer ve %8 kadar da seronegatif miyasteni gözlenmektedir. Bunun dışında neostigmin enjeksiyonu ile yapılan ve nörolojik muayeneden oluşan tensilon testi de kullanılabilir. %100 tanı koydurucu olmasa da pozitiflik anti-AchR antikor varlığında destekleyicidir. Bu testin acil müdahale imkanın olduğu merkezlerde yapılması gereklidir. Test sırasında kardiyak arrest ve solunum sıkıntısı gelişebilir. Ayrıca motor nöron hastalığı gibi durumlarda da yanlışlık pozitiflik olasılığı vardır.

Bunun dışında elektro fizyolojik incelemeler de yol gösterici olabilir. Bir periferik sinirden 3 Hz frekansında supramaksimal uyaran ile sinirin uyarılması ve o sinirin inerve ettiği kastan yanıtın alınmasından oluşan bir test yapılır. Ardışık uyaran ile yanıtın amplitütünde %10'dan fazla düşme olması tanı ile uyumludur. Ancak oküler miyasteni olgularında, Ach esteraz inhibitör tedavisi alanlarda normal yanıtlara rastlanabilir. Daha spesifik olan elektro fizyolojik bir test ise tek lif EMG'sidir. Burada tek bir motor ünite uyarılarak bu motor ünitenin uyardığı iki ayrı kastan eş zamanlı kayıtlama yapılarak yanıtlar arasındaki aralık incelenir. Buna "jitter" denilir ve artmış jitter tanı koydurucudur. Ancak testin yapılabilmesi ciddi bir uzmanlık gerektirir.

MG'ye %10-15 oranında timomanın eşlik ettiği ve bunun dışındaki hastaların %70'inin timik lenfoid hiperpilezi görülebileceği bilinmektedir. Bu nedenle mediastinal görüntüleme de önerilmektedir.

Tedavi

Sistemik tutuluşun olmadığı oküler MG vakalarında semptomatik tedavi de bir asetil kolin esteraz inhibitörü olan pyridostigmine kullanılır. İlaç sinaptik aralıktaki AchE'leri etkisiz hale getirerek AchR'lere ulaşan Ach sayısını arttırarak semptomatik olarak sinaptik iletimi arttırır. Ancak gerek bilinen vakalarda semptomların akut artması veya yeni tanımlanan sistemik tutuluşu olan vakalar ile bulbar kas tutuluşu nedeni ile yutma ve solunum etkilenmesi olduğu durumlarda hasta hastaneye yatırılarak yakın takip edilmelidir. Ayrıca steroid tedavisi ile hastalıkta remisyon sağlanabilir. Steroid tedavisinin ilk aşamasında semptomlar artabileceği için yine bu tedavinin başlangıç döneminde de hastanın hastanede izlenmesi gereklidir. Gerek gecikmiş tanı konan ilk olgularda veya tanı almış olgularda enfeksiyon ve bazı ilaçların etkisi ile klinik tabloda hızlı bir bozulma ve yutma ve solunum bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu durum miyastenik kriz olarak adlandırılır ve acil bir durumdur. Bu aşamada hasta hemen yoğun bakıma alınarak takip edilir. Ağızdan beslenme kesilerek gerekirse solunum desteği sağlanır. Ardından steroid tedavisi başlanır. Ancak steroidin etkisinin ortaya çıkması 3-4 hafta alacağından bu acil dönemde plazma değişimi ve/veya intravenöz immünoglobulin tedavisi uygulanmalıdır.

Bunun yanında anti-AchR antikor varlığı ve timüs anormalliklerinin bir arada gittiği iyi bilinmektedir. Bu yüzden timektomi, timoması olmayan hastalarda da semptomları azaltabildiği ve remisyon ihtimalini arttırdığından bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

2. Lambert-Eaton Myastenik sendromu

Etyoloji ve patofizyoloji

MG ile klinik olarak benzer seyreden bu sendromda, MG'nin aksine problem post-sinaptik değil presinaptiktir. Bu sefer oto antikorlar presinaptik yerleşimli voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına karşı gelişmiştir. Bu kanallar aksiyon potansiyeli varlığında presinaptik uçtan Ach salınımından sorumludurlar. Bu nedenle kalsiyum kanalları otoantikor ile etkilendiğinde presinaptik motor nörondan salgılanan Ach sayısında bir azalma söz konusudur. Ancak tekrarlayan stimülasyonlarla presinaptik uçta kalsiyum birikimi ile bu salınım artmaktadır. LEMS'u MG'den ayıran bir diğer özellik ise MG daha ziyade nikotinik asetilkolin reseptörlerine sahip olan iskelet kaslarını etkilerken, LEMS'nin otonom sinirleri de etkilediğinin görülmesidir. LEMS vakalarının yarısını küçük hücreli akciğer kanseri hastaları oluşturmaktadır. Bu da LEMS'nin bir çeşit paraneoplastik sendrom olduğunu düşündürmektedir. Bunun dışındaki diğer %50'yi otoimmün LEMS oluşturur.

Klinik prezentasyon

LEMS daha önce belirtildiği gibi primer otoimmün veya sekonder paraneoplastik olabilir. LEMS hastaları genellikle proksimal kas zafiyeti ile başvururlar. Refleksler çoğunlukla azalmış veya yok olmuştur ancak egzersiz sonrası reflekslerin artışı saptanabilir. Eşlik eden otonomik semptomlar akla LEMS'yi getirmelidir.

Tanı EMG'de ardışık uyarana yanıt olarak kas aksiyon potansiyellerinin amplitüdünün tekrar eden stimülüslerle artışı gösterilerek konulur ve serum anti-voltaj bağımlı kalsiyum kanalı antikorlarının gösterilmesi ile kesinleşir. Ancak antikorlar tek başına LEMS tanısı koydurmaz. Zira LEMS olmayan küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının da %20-40 kadarında bu antikorlar görülmektedir. Paraneoplastik LEMS'de anti SOX1 antikorları da tanıya yardımcı olmaktadır. Tanının ardından ayrıntılı akciğer kanseri taraması yapılmalıdır.

Tedavi

Paraneoplastik formun tedavisi esas olark neoplazmanın tedavisidir. Bunun yanında asetilkolinesteraz inhibitörleri semptomatik olarak kullanılabilir. 3,4-diaminopridin, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açık kalma süresini arttırdığından kullanılabilir ancak yan etkileri göz ardı edilmemelidir. İmmünomodulatuar tedavi primer otoimmün form için tercih edilen destek tedavilerden biridir ancak paraneoplastik için primer neoplazmanın tedavisini olumsuz etkileyeceğinden tercih edilmez.

3. Kazanılmış nöromiotoni

Nöromiotoni veya Isaac sendromu olarak da bilinir. Ani ve devamlı kasılmalar ile seyreder. Hastalarda kas sertliği, kramplar, miyokimi, psödomiotoni ve güçsüzlük görülür. Miokimi uykuda, hatta genel anestezi altında bile devam eder. Kazanılmış nöromioroni de periferik sinir terminalinde yer alan voltaja bağımlı potasyum kanallarına karşı otoantikor varlığı ve bu nedenle azalmış ekspresyonu patofizyolojiden sorumlu tutulur. Bu presinaptik terminalde uzamış depolarizasyon ve artmış Ach salınımına neden olur. Her yaşta görülebilecek nadir bir hastalık olmasına karşın ortalama görülme yaşı 30-40'dır. Çoğu idyopatik olmakla birlikte %15 kadar vakada timoma ve nadiren küçük hücreli akciğer kanseri rol oynar.

Klinik ve EMG ile tanı konulur. Elektro fizyolojik incelemede spontan motor nöron deşarjleri gözlenir. Voltaj bağımlı potasyum kanallarına karşı antikor varlığı kesin tanı koydurur. Tedavisinde depolarizasyonu azaltan antiepileptik ilaçlar ve plazmaferez kullanılır. Dirençli durumlarda immünsupresyon denenmelidir.

Kas hastalıkları

1) Musküler distrofiler

Musküler distrofiler herediter veya dejeneratif olarak kas liflerinde nekroz, rejenerasyon, inflamasyon ve son olarak fibroz ve adipoz doku ile yer değiştirme ile seyreden bir grup hastalıktır. Bu hastalıklar birbirlerinden klinik prezentasyon, kalıtım şekli ve genetik olarak ayrılır. En sık rastlananları,

çocukluk çağında Duchenne ve Becker; erişkinde ise miyotonik musküler distorfilerdir. Bu hastalıklarda klinik sınıflama etkilenen kas gruplarına göre yapılır. Genetik problemler sadece kaslarda yer alan genleri içerdiği için kas zaafiyeti dışında sinir ve duyu kaybı görülmez. Bu yüzden refleksler normaldir ve his duyusunda bozukluk yoktur.

Duchenne-Becker musküler sistrofileri

Duchenne ve daha hafif formu olan Becker musküler distrofiler, X'e bağlı resesif kalıtılan hastalıklardır. Bu yüzden erkek çocuklarda görülür. Duchenne'li çocuklar doğuşta normaldir ancak motor gelişimlerine geri kaldıkları gözlenir ve baldır kaslarında psödohipertrofi dikkati çeker. Proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden bu hastalık, 12 yaş civarında hastayı tekerlekli sandalyeye bağlar. 30'lu yaşlarda nefes ve kalp kaslarının da etkilenmesiyle hastanın ölümüne neden olur. Her iki hastalıkta da kanda artmış kreatin kinaz seviyesi mevcuttur. Duchenne Musküler distrofisinde hafif bir mental retardasyon gözlenir. Kalp ve nefes kaslarının tutulumu daha sıktır.

Becker Müsküler Distrofisi (BMD) ise benzer bir hastalık seyrinin daha uzun zamana yayılmış halidir. Güçsüzlük ve tekerlekli sandalye bağımlılığı daha uzun zamanda gelişirken mental retardasyon gözlenmez.

İki hastalık da Xp21 lokasyonunda kodlanan distrofin genindeki delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonlarına bağlı olarak bu genin ürünü olan distrofin proteinindeki anormalliklerle ortaya çıkan hastalıklardır. Bu mutasyonlar DMD'de kas hücrelerinde yer alan distorfin proteinin total kaybına neden olurken BMD'de azalmış ekspresyonuna neden olur. Bu da iki tür arasındaki klinik farkın nedenini açıklar. Bu hastalıklar ve ara formları bu nedenle distrofinopatiler olarak da adlandırılır.

Distrofin üzerinde dört adet fonksiyonel bağlanma noktası bulunur. Bunlar sırasıyla f-aktin, Beta-distroglikan ve diğer intrasellüler sinyal proteinleri ile bağlantı kurmasına yarayan yapılardır. Distroglikan bir çeşit transmembran glikoproteindir ve distrofin ile birleşerek distrofin-glikoprotein kompleksini (DGC) oluştururlar. Distrofin olmadığında DGC'de ya oluşmaz ya da yanlış lokalize olur. DCG'nin eksikliği hücre iskeleti ve ekstrasellüler matriks proteinleri arasındaki bağın eksikliği demektir. Bunun yanında distrofine bağlı sinyal proteinlerinin eksikliği de patolojinin bir başka etkeni olarak düşünülmektedir. Distofini eksik kas hücresi hipoksi ve oksidatif strese karşı da daha savunmasızdır. Bütün bunlar kas gelişiminde etkili olmayacak ama zaman içinde kas yıkımına neden olacaklardır. Böylece kronikleşen dejenerasyon ve buna bağlı rejenerasyonlar klasik distrofi fenotipini oluşturur.

Limb Girdle Muscular Distrofi (LGMD)

Otozomal geçişli olan bu grup distrofik hastalık genellikle omuz ve pelvis kaslarını etkileyip distal kasları etkilememesiyle ayrılır. Ortaya çıkma yaşı ve prognozu son derece değişkendir. Otozomal dominant olan formları LGMD-1 grubu olarak adlandırılırken otozomal resesif olanlar LGMD-2 grubu olarak adlandırırlır.

LGMD2C-F

Sarkoglikanopatiler olarak da adlandırılırlar. DCG'nin önemli bir komponenti olan sarkoglikanların distrofin ile direkt bağlantıları yoktur. Ayrıca ilgili genlerindeki mutasyonlar da son derece heterojendir. Bu nedenle bu gruptaki hastalıkların klinikleri de son derece heterojendir. Bunun yanında mutasyonlar gamma veya delta sarkoglikanlarını etkilediğinde sadece iskelet kaslarını değil kalp kaslarını da etkileyebilir. Distrofin ve distroglikan sağlamken sarkoglikan eksikliğiyle seyreden bu hastalık patolojik olarak DMD gibi bir seyir izler. Bunlar, membran yıkımı, artmış hücre içi kalsiyum ve sonuç olarak da miyofiber nekrozudur.

LGMD1C ve 2B

Diğer sarkolemmal proteinlerin mutasyonuyla oluşan musküler distrofi türüdür. Bunlar LGMD1C için kaveolin-3 ve LGMD2B için disferlindir.

Kaveolin-3, kaveolin protein aliesinin kasa spesifik olan üyesidir ve kaveole adı verilen membran invajinasyonlarını oluştururlar. Bunlar sinyal transdüksüyonu ve transves tübül formasyonu için

önemlidir. Mutasyonu normal sinyal transdüksüyon yollarına zarar verir ve hücre ölüm yolaklarını aktive eder.

Disferlin ismi fertilite faktörü fer-1'den gelir. Fer-1 membran ile intrasellüler organellerin birleşiminden sorumludur ve eksikliği infertilite yapar. Ferlin protein ailesi hücre içi trafiğinde görevlidir. Disferlinin hasardan sonra sarkolemmanın iyileştirilmesini sağladığı düşünülmektedir.

LGMD1A, 2A, 2G ve 2H

LGMD'nin bu nadir grubunda hasar sarkomerik proteinlerdedir. Bunlar miyotilin, tilin, telethonin ve calpain-3 gibi eksikliğinde sarkomerik organizasyonun bozulduğu proteinlerdir.

Nükleer Membran proteinlerine bağlı LGMD

Son zamanlarda nükleer zar disfonksiyonuna bağlı birtakım musküler distrofiler de tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi emerin eksikliğine bağlı gelişen x-linked Emery-Dreifuss musküler distrofidir (XEDMD). EDMD ilerleyici kas kaybı, eklem kontüraktürleri ve kardiyomiyopati ile karakterizedir.

Konjenital musküler distrofiler

Konjenital musküler distrofiler de son derece heterojen bir gruptur. Genellikle güçsüzlük doğumda veya ilk birkaç ay içinde ortaya çıkar. Bu bebekler "gevşek bebek" olarak da bilinir. Hastalığa nörolojik gelişimde gerilik ve mental retardasyon da eşlik eder. Altta yatan patolojik mekanizmaya göre sınıflandırılırlar.

a) Merosin-eksikliği ile seyreden konjenital musküler distrofi

En sık konjenital musküler distrofi türüdür. Bu bebekler hipotoniktir ve çok kısa zamanda yetersiz beslenme ve solunum güçsüzlüğü gösterirler. Doğuştan kontraktürler gelişebilir. Ayrıca bilişsel bozukluk ve epilepsi gibi santral sinir sistemi bulguları da olabilir.

Merosin (laminin 2) bir çeşit bazal membran proteinidir ve DGC kompleksinde görev alır. Eksikliği tipik musküler distrofi bulgularına yol açar. Bunun yanında bu hastalarda beyaz cevher anomalileri de görülmektedir. Çünkü laminin kan beyin bariyerinin de önemli bir öğesidir. Oksipital agiri ve serebellar hipopilazi de diğer bulgulardandır.

b) Ullrich hastalığı

Proksimal kontraktürler, distal eklem gevşekliği ve normal zeka ile seyreden bir konjenital musküler distrofi alt grubudur. Kollajen 4'ün alfa 2 ve alfa 3 alt ünitelerindeki mutasyonlar nedeniyle gelişir. Direkt olarak DGC ile etkileşimde olmasa da kollajen 4'te bazal membranın bir üyesidir.

c) Glikozilasyon bozukluklar

Alfa distroglikan DGC'nin önemli bir komponentidir ve oluşumu için glikozilasyon gereklidir. Bu nedenle glikozilasyon proteinlerindeki defektler de DGC yapısını bozarak musküler distrofiye neden olur. Bunun yanında bu mutasyonlar karakteristik göz ve beyin anomalilerine de yol açarlar.

Bu grupta yer alan Fukuyama konjenital musküler distrofi, Japonyada ikinci en sık musküler distrofi türüdür. Fukuyama konjenital musküler distrofide kas güçsüzlüğünün yanında mental reterdasyon, nöbet ve retinal displazi de görülür.

Aynı kategoride olan Walker-Warburg sendromu ise lissensefali, korpus kallozum agenezisi, pontoserebellar hipopilazi ve gözde yapısal anomaliler ile seyreder.

Miyotonik distrofi

a) Miyotonik distrofi tip 1

Diğer adıyla distrofia miyotonica tip 1 (DM1), erişkinde görülen en sık kalıtımsal kas hastalığıdır. Otozomal dominanttır. Genellikle ikinci ile beşinci dekat arasında kas kaybı ile seyreden bu hastalık, iskelet kasının yanı sıra düz kasları, kalp kaslarını, nöronları, lensi ve testisleri de etkileyebilir. Hastalık prenatal dönemde başlarsa bebek iskelet kası ve beyinde yapısal bozukluklarla doğabilir ve yenidoğan döneminde solunum bozukluklarına neden olabilir.

Hastalığın ortaya çıkma yaşı antisipasyon fenomenine bağlıdır. DM1, dystrophia myotonica protein kinase genindeki CTG tekrarlarına neden olan bir mutasyon sonucu gelişir. Her kalıtılan nesil ile tekrar sayısı artar. CTG tekrarı ne kadar artmışsa hastalığın ortaya çıkma yaşı o kadar erken ve hastalığın şiddeti de o kadar fazla olur. Buna antisipasyon fenomeni denir.

b) Miyotonik distrofi tip 2

DM2, DM1'in daha hafif formu olarak düşünülebilir. Daha ziyade proksimal kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan bu hastalık çocukluk çağı veya adolesan dönemde ortaya çıkmaz. Bunun haricinde tamamen DM1 gibidir. Bir nükleik asit bağlanma proteini olan "zinc-finger" protein 9'u kodlayan gende CCTG tekrarları nedeniyle ortaya çıkar.

Fascioscapulohumeral Musküler Distrofi (FSHD)

Musküler distrofilerin üçüncü en sık nedeni olan FSHD otozomal dominant bir hastalıktır. Yüz, skapular ve üst kol kaslarında progresif ve asimetrik güçsüzlük ile kendini gösterir. Erken başlangıçlı ve daha şiddetli vakalarda bunlara retinal vaskülopati ve sensörinöral işitme kaybı da eşlik edebilir.

Hastalığın şiddetini belirleyen faktör olarak subtelomer tekrarlardan biri olan D4Z4 dizisindeki tekrar sayısı öne sürülmüştür. 4. ve 10. kromozomların sonlarında bulunan bu dizinin tekrar sayısı ile hastalığın şiddeti arasında ters orantı olduğu düşünülmektedir.

Tedavi

Musküler Distrofilerde spesifik bir tedavi yaklaşımı maalesef yoktur. Duchenne MD'de steroid uygulamasının hastalık seyrini yavaşlattığı bilinmektedir. Daha çok solunum desteği ve fizik tedavi ile hastanın yaşam kalitesini artırmaya yönelik yaklaşımlar uygulanmaktadır.

2) İnflamatuvar miyopatiler

Kas lifleri ve/veya çevresindeki dokularda (endomizyum, perimizyum, fasya) inflamasyon ile seyreden miyopatilerdir. Kas dokusunun otoimmün mekanizmalarla hasarlandığı miyopatiler inflamatuvar miyopatiler olarak adlandırılır. Nöroloji pratiğinde en sık görülen grup olan idiyopatik inflamatuvar miyopatiler başlıca polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM) ve inklüzyon cismi miyozitinden (ICM) oluşmaktadır.

Klinik ve patolojik özellikler

Genellikle subakut simetrik ağrısız proksimal kas güçsüzlüğüyle ortaya çıkarlar ve serumda Kreatin Kinaz, ALT, AST artışı gözlenir. Çoğunlukla ateş ve halsizlik gibi sistemik inflamatuvar semptomlar da eşlik eder. Hastalığın erken evresinde endomizial sahada yerleşen kapillerlerde endotel hücrelerinin kompleman aracılı hasarlanması ve membran yıkıcı atak komplekslerinin oluştuğu, bunun da endotel yıkımı, kapiller hasarlanma ve kas iskemisine neden olur. Ayrıca son yapılan çalışmalarda KAL-1 adezyon molekülünün patofizyolojide rolü olabileceğine dair ipuçları mevcuttur. Bu molekülün ekspresyonu hastalık sırasında artmakta ve tedavi sonrası azalmaktadır.

DM hem çocukları hem de erişkinleri etkiler ve kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanır. Dermatomiyozitte inflamatuvar miyopatiye birtakım deri bulguları da eşlik eder. Bunlar: yüz ve göz kapaklarında Heliotrop döküntü; el eklemleri üzerinde pulsu döküntüler olan Gottron papülleri; boyun, göğüs, böğür veya uyluklarda morumsu erüpsiyonlar; nadiren deri ülserleri gibi selim bulgulardır. PM ise ikinci dekattan sonra görülür. ICM ise erkeklerde daha sıktır ve 50 yaşından sonra görülür.

Hem PM hem de DM'de yavaş gelişen (haftalardan aylara) kuvvet kaybı ana semptomtur. Proksimal kaslar da kuvvet kaybı belirgin iken ince motor hareket için gerekli distal kaslar etkilenmez. Buna karşın sporadik ICM'de erken evrede distal kas tutuluşu olduğu için ince motor beceriler etkilenebilir. Hiç birinde ekstra oküler kaslar etkilenmez. MG'de oküler tutulumun ön planda olması bu nedenle ayırıcı tanıda ip ucu olabilir.

DM'nin ayrıca kanser ile de ilişkili olduğu görülmüştür. Erişkinlerde DM sonrasında kanser tespit edilme olasılığı ilk 3-5 yıl içinde %9-32 oranında artmış bulunmuştur. En sık rastlanan kanser türleri ise

over, meme, kolon kanseri, melanoma, nazofarenjial kanser ve non-Hodkin lenfomasıdır. Bu yüzden bu hastalarda kanser araştırması yapılmalıdır.

ICM ise erkeklerde 50 yaştan sonra ortaya çıkan en sık miyopatidir. Hastalık sinsice başlar ve yıllar içerisinde ilerle. Asimetrik özellikte seyretmesi nedeni ile yavaş ilerleyici motor nöron hastalığı veya musküler distrofilerle karışabilir. Distal kasların erken tutuluşu dışında hastaların %50'sinde disfaji görülür.

Tanı

Hastalık seyri ve öyküsü dışında, bu hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında serum kas enzim düzeyleri (CPK), elektro fizyolojik inceleme ve kas biyopsisi ile bazı durumlarda otoantikor düzeyleri yardımcı olur. DM vakalarının bazılarında deri biyopsisi de alınabilir. PM'i DM'den ayırt etmede karakteristik patolojik bulgusu olan lenfositler tarafından sarılmış kas hücrelerinden oluşan infra fasiküler inflamasyondur. Bu görüntü ile perifasiküler atrofi ve perivasküler inflamasyonla giden DM'den histolojik olarak ayrılır. EMG incelemesinde aktif miyopatiye ait bulgular saptanır.

Tedavi

DM ve PM tedavisinde ilk olarak steroid tedavisi uygulanır. Steroide yanıt vermeyen hastalarda ikinci aşama olarak azatiopurin ve metotraksat gibi immünsupresyon sağlayan ajanlara geçilebilir. En son olarak intravenöz immünoglobulin tedavisi uygulanır. DM, PM'e göre genelde tedaviye daha iyi yanıt verir. Bazı dirençli hastalarda Rituximab tedavisini etkili olabileceğine dair klinik gözlemler vardır.

ICM için ise gerek steroidler, gerekse immünsuprsif ajanların etkisi yoktur. Intravenöz immünoglobulin tedavisi başlangıçta hafif fayda sağlamakla beraber etkin değildir. Alemtuzumab denenebilir ancak kontrollü çalışmalar ihtiyaç vardır. Bimagrumab, kasta sinyalini yok etmeye yarayan bir antikor olup ön çalışmalarda umut vaat edici sonuçlar vermiştir. Ancak şu aşamada semptomatik tedaviler dışında bir yaklaşım henüz yoktur.

KAYNAKLAR

1. Veit Witzemann, Frédéric Chevessier, Pier Giorgio Pacifici, Pessah Yampolsky. The neuromuscular junction: Selective remodeling of synaptic regulators at the nerve/muscle interface. Mechanisms of Development, Volume 130, Issues 6-8, June-August 2013, Pages 402-411
2. Hill M. THE NEUROMUSCULAR JUNCTION DISORDERS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(Suppl II):ii32-ii37
3. Myopathies and Neuromuscular junction disorders in Neurobiology of Disease. Editör: Sid Gilman. Elsevier, 2007.
4. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med. 2001;7:365-8
5. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. J Neurol Neurosurg Psychiatry.1998 Oct;65(4):492-6.
6. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, et al. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:764-7.
7. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the qualitystandards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;55:7-15.
8. Hart IK. Autoimmune neuromyotonia. In: Rose MR, Griggs RC, eds. Channelopathies of the nervous system. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2001:214-26.
9. Marinos C. Dalakas, MD. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. JAMA. 2004;291(19):2367-2375. doi:10.1001/jama.291.19.2367
10. Andrew Engel, Kinji Ohno, Steven M. Sine. Neurological diseases: Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. Nature Reviews Neuroscience volume 4, pages 339-352(2003)
11. Alan E H Emery . The muscular dystrophies . Lancet 2002; 359: 687-95
12. Türk Nöroloji Derneği, Nöromüsküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi; http://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/NÖROMÜSKÜLER. pdf
13. Marinos C Dalakas. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. Current Opinion in Pharmacology 2010, 10:1-7
14. Marinos C Dalakas, Reinhard Hohlfeld. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003; 362: 971-82
15. MC Dalakas. Inflammatory muscle diseases. - New England Journal of Medicine, 2015
16. Inflammatory Myopathies and Musculer Dystrophies in Adams and Victor's Principles of Neurology, McGraw-Hill, 2005.
17. Marinos C Dalakas. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. Current Opinion in Pharmacology 2010, 10:1-7

125

Periferik Sinir Hastalıkları Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel Özellikler

Turgut Adatepe, Nurten Uzun

Sağlık Bakanlığı tarafından Nöroloji ile ilgili tanı ve tedavi protokolleri oluşturmak üzere getirilen öneri doğrultusunda Türk Nöroloji Derneği Nöromusküler Çalışma Grubu tarafından "Nöromüsküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi" adı ile bir rapor hazırlanmış ve güncelleştirilmiştir.[1,2,3,4] Bu rapor iki ana bölümden oluşmaktadır. İlki, nöromüsküler hastalıklar listesi, diğeri ise nöromusküler hastalıkların irdelenmesi bölümleridir. Bu rehberde nöromusküler hastalıklar; nöronopatiler/nöropatiler, sinir-kas kavşağı hastalıkları ve kas hastalıkları olarak üç bölümde incelenmiş, her bir hastalık grubu için genel tanı ve tedavi protokolleri ile hastalıklarından bahsedilmiştir. Bu yazıda önce "Nöromüsküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi"inden (2006, 2018) yararlanılarak konumuz olan periferik sinir hastalıklarının (Nöropatiler) sınıflaması ve ardından genel tanı ve tedavi protokolleri ile önemli hastalıklardan bahsedilecek, daha sonra da periferik sinir hasarlanmaları anlatılacaktır.

Nöropatilerin sınıflaması[1]

(Yeni bilimsel verilerin bu sınıflamayı oldukça hızlı etkilemesi ve yeni hastalıkların katılması kaçınılmazdır. Bu nedenle listenin belli aralıklarla güncellenmesi önerilir).

A- Kalıtımsal nöropatiler

1. Herediter motor ve duysal nöropatiler (HMSN), Charcot-MarieTooth hastalığı (CMT)

- CMT1A: PMP-22; 17p11
- CMT1B: $P_{0;}$ 1q22
- CMT1C: LITAF; 16p13
- CMT1D: EGR2; 10q21
- CMT1E (sağırlıkla birlikte): $P_{0;}$ 1q22
- CMT1F: Neurofilament hafif zincir; 8p21
- CMTX: Connexin32; Xq13
- CMT2A1: KIF1B; 1p36

- CMT2A2: MFN2; 1p36
- CMT2B: RAB7; 3q13-22
- CMT2C: 12q23-24
- CMT2D: GARS; 7p14
- CMT2E: Neurofilament hafif zincir; 8p21
- CMT2F: HSPB1; 7q11-21
- CMT2G: 12q12
- CMT2H (piramidal işaretler): 8q21.3
- CMT2I (geç başlangıçlı): $P_{0;}$ 1q22
- CMT2J (işitme kaybı ve pupilla anormallikleriyle birlikte): $P_{0;}$ 1q22
- CMT2K (vokal kord paralizisiyle birlikte): GDAP1; 8q21
- CMT2L: HSPB8; 12q24
- HMSN3 (Déjerine-Sottas):
  PMP-22; 17p11
  P_0; 1q22
  EGR2; 10q21
  8q23
- CMT4A: GDAP1; 8q21
- CMT4B: MTMR2; 11q23
- CMT4B2: SBF2; 11p15
- CMT4C: KIAA1985; 5q23-33
- CMT4D (Lom): NDRG1; 8q24
- CMT4E: EGR2; 10q21 CMT4F: Periaxin; 19q13
- CMT4H: 12q12
- HMSN-Russe: 10q23
- Konjenital hipomyelinizan nöropati: $P_{0;}$ 1q22
- HMSN5 (piramidal işaretler)
- HMSN6 (işitme ve görme bozukluğu)
- CMTDIA: 10q24
- CMTDIB: DNM2; 19p12
- CMTDIC: 1p34
- CMTDI3 (Sinir iletimlerinde ılımlı yavaşlama): $P_{0;}$ 1q22
- CMTRIA (sinir iletimlerinde ılımlı yavaşlama): GDAP1; 8q21.1
- Streoide yanıtlı nöropati: $P_{0;}$ 1q22
- Akrodistrofi
- Andermann sendromu: KCC3 (SLC12A6); 15q13-15

2. Herediter basınca duyarlılık nöropatisi (HNPP): PMP-22; 17p11

3. Herediter nevraljik amiyotrofi: SEPT9; 17q25

4. Herediter duyusal ve otonomik nöropatiler (HSAN)

- HSAN1: SPTLC1; 9q22
- HSAN2: HSN2; 12p13
- HSAN3: IKBKAP; 9q31

- HSAN4: TRKA/NGF reseptörü; 1q21
- HSAN5

5. Ailesel amiloid nöropati

ATTR; 18q11
ApoA1; 18q23
Gelsolin; 9q32

6. Herediter metabolik hastalıklar

- Porfiri:
  Porphobilinogen deaminase; 11q24.1-24.2
  Coproporphyrinogen; 3q12
  3 oxidase
  Protoporphyrinogen oxidase; 1q22
- Tangier Hastalığı: ABC1; 9q31
- Metakromatik lökodistrofi: Arylsulfatase A; 22q13.31
- Fabry Hastalığı: α-Galactosidase; Xq22
- Krabbe Hastalığı
- Galactosylceramide; 14q31
- β-galactosidase
- Refsum Hastalığı:
  PHYH; 10pter-p11.2
  PEX7; 6q22
  PEX1; 7q21
- Niemann-Pick Hastalığı: NPC1; 18q11-12
- Adrenomyelonöropati: ALDP; Xq28
- Glikojenöz tip 3: AGL; 1p21
- Tirozinemi: Fumarylacetoacetase; 15q23-25

7. Merkezi sinir sistemi tutulumuyla birlikte giden herediter nöropatiler

- Friedreich Ataksisi:
  FRDA (Frataxin); 9q13-q21.1
  FRDA2; 9p23-p11
- Nöroakantositoz: Chorein; 9q21
- Dev aksonal nöropati: Gigaxonin; 16q24
- Nöroaksonal distrofi
- Ataxia telenjiektazi: ATM; 11q22-q23
- Konjenital muskuler distrofi: Laminin α2; 6q22
- SCA1: Ataxin-1; 6p23
- SCA2: Ataxin-2; 12q 24.1
- SCA3 (Machado-Joseph): Ataxin-3; 14q32.1
- SCA4: PLEKHG4; 16q22.1
- SCAN1: TDP1; 14q31-q32
- CADASIL: NOTCH3; 19q12
- CEDNIK: SNAP29; 22q11.2

- IOSCA: Twinkle; 10q24
- CCFDN: CTDP1; 18q23
- Poliglukosan cisim hastalığı; Glikojen branching enzim
- Serebrotendinöz ksantomatozis: Cytochrome 450; 2q33-qter
- Chediac-Higachi sendromu: CHS1 (LYST); 1q42.1-42.2
- Farber hastalığı: Acid ceramidase; 8p22-p21.3
- Salla hastalığı: SLC17A5 (Sialin); 6q14-15
- Cockayne sendromu
- Navajo nöropati

8. Mitokondriyal hastalıklar

- NARP: ATPase 6; MtDNA nokta mutasyonları
- MNGIE: Thymidine phosphorylase; 22q13.32
- MERRF; MtDNA nokta mutasyonları
- MELAS: MtDNA nokta mutasyonları
- Kearns-Sayre Sendromu: MtDNA delesyon
- PEO: C10ORF2; 10q23.3-24.3
- PEOA1: POLG1; 15q25
- Leigh Sendromu: MtDNA delesyon
- Madelung Sendromu: MttRNA mutasyonu
- SANDO: POLG1; 15q25
- HADHA: Trifunctional protein alpha subunitesi; 2p23
- Alpers-Huttenlocher Hastalığı: POLG; 15q25
- MIRAS: POLG1; 15q25

9. Diğer

B- Edinsel Nöropatiler

1. Beslenme bozuklukları

- Vitamin yetmezlikleri
- Celiac hastalığı

2. Enfeksiyonlar

- İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV)
- Lepra
- Lyme hastalığı
- Sitomegalovirüs

3. İnflamatuvar

- Akut inflamatuvar demiyelinizan nöropati (Guillain-Barré sendromu) (GBS)
- Duysal GBS
- Akut duysal ataksik nöropati (ASAN)
- Akut aksonal motor nöropati (AMAN)
- Akut aksonal duysal-motor nöropati (AMSAN)
- Miller-Fisher sendromu
- Subakut inflamatuar demyelinizan polinöropati (SIDP)
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)

- Distal edinsel demyelinizan simetrik nöropati (DADS)
- Kronik immün duysal poliradikülopati (CISP)
- Multifokal edinsel demyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM)
- Multifokal motor nöropati (MMN)
- Vaskülit
  a. Poliarteritis nodoza (PAN)
  b. Churg-Strauss sendromu
  c. Wegener granülomatozu
  d. Kollajen doku hastalıkları
  e. Behçet hastalığı
  f. Hipersensitivite vasküliti
  g. Dev hücreli arterit
  h. Đzole periferik sinir sistemi vasküliti
  i. Kriyoglobulinemi
  j. Kalsinozis, Raynaud fenomeni, eosofageal dismotilite, sklerodaktili, telenjiektaziler (CREST)
  k. Enfeksiyöz
  l. Paraproteinemi
  m. Nevraljik amiyotrofi

4. Metabolik hastalıklar

- Diabetes mellitus
  a. Distal simetrik periferik nöropati
  b. Otonom nöropati
  c. Diabetik radikülopleksopati
  d. İnsülin nöropatisi
  e. Mononöropati (Kranial, dorsal, ekstremite)
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer hastalığı
- Tiroid hastalıkları

5. Paraneoplastik

- Polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-proteini, deri değişiklikleri (POEMS)
- Karsinomatöz nöropati

6. Toksik nöropatiler (İlaçlar, endüstriyel toksinler, alkol, vs)

- *İlaçlar*

  Vinka alkaloidleri (Vincristine)
  Cisplatinum
  Doxorubicin
  Almitrine
  Amiodarone Chloramphenicol Colchicine
  Dapsone
  Disulfiram
  Altın
  Isoniazid (INH) Ethambutol Hexachlorophene

FK506 (Tacrolimus) Lithium
Taxol
Statinler
İnterferon-α
Metronidazole Misonidazole Nitrofurantoin
Perhexiline
Phenytoin
Suramin
Thalidomide
Zimeldine
Diğer

- *Endüstriyel toksinler*
  - Akrilamid
  - Allil klorid (3-Kloropropen)
  - Heksakarbonlar
  - Karbon disülfid
  - Dimetil aminopropiyonnitril
  - Etilen oksit
  - Metil bromid
  - Organofosfor esterleri
  - Poliklorinli bifeniller
  - Trikloretilen
  - Vacor (PNU)
- *Ağır metal zehirlenmelerinde görülen nöropatiler*
  - Kurşun nöropatisi
  - Arsenik nöropatisi
  - Civa nöropatisi
  - Talyum nöropatisi
  - Altın nöropatisi
  - Platin nöropatisi
- *Biyolojik toksinler*

a. Difteri
b. Tik paralizisi

7. Yoğun bakım (kritik hastalık) nöropatisi

8. Mononöropati

- Tuzak
- Kompresyon
- İskemik

9. Diğer

Nöromüsküler hastalıklar

Rehberin, nöromüsküler hastalıklar bölümü, nöron hastalıkları (nöronopatiler), periferik sinir hastalıkları (nöropatiler), sinir-kas kavşağı (nöromüsküler kavşak) hastalıkları ve kas hastalıkları (miyopatiler) ana başlıkları altında irdelenmiştir, burada önemli periferik sinir hastalıklarının (nöropatiler), tanı ve tedavilerine değinilmiştir.[1,2,3,4]

Nöropatilerde genel tanı protokolleri[1]

1- Kalıtımsal nöropatilerde inceleme protokolleri

A- İlk basamak incelemeler

- Elektromiyografi (EMG)

B- İkinci basamak incelemeler (gereğinde)

- Biyopsi (deri, sinir-gereğinde-, karın cildi yağ aspirasyon, kas, rektal)
- Genetik inceleme (demiyelinizan ve aksonal OD, OR CMT ve HNPP için)
- İdrarda delta-aminolevulonik asit, porfobilinojen
- Lomber ponksiyon
- Serum veya lökositlerde arilsülfataz, idrar sülfatid ekskresyon düzeyi
- Serum veya lökositlerde α-galaktozidaz aktivitesi
- Serum veya lökosit ß-galaktozidaz aktivitesi
- Serum fitanik asit düzeyi
- Serum kolesterol ve lipid düzeyleri, lipoprotein elektroforezi
- Serum veya hücre kültüründe sfingomiyelinaz aktivitesi
- Serum uzun zincirli yağ asitleri
- Serum vitamin E düzeyi

2- Edinsel nöropatilerde inceleme protokolleri

A- İlk basamak incelemeler (zorunlu)

- EMG

B- İkinci basamak incelemeler (gereğinde)

- Hemogram
- Kan biyokimyası
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Glikolize hemoglobin
- İdrar tahlili
- Akciğer grafisi
- Bilgisayarlı tomografi (batın, toraks)
- Serolojik testler (anti-gangliosid antikorları, anti-HIV, anti-hu, anti-MAG, ANA, RF, ANCA, anti-La, anti-Ro, RF, CMV, EBV, hepatit B ve C paneli)
- Kriyoglobulin
- Protein elektroforezi
- Serum ve idrar kalitatif immunfiksasyon elektroforezi
- Tiroid fonksiyon testleri
- Vitamin B12 düzeyi
- BOS incelemesi (protein, şeker, hücre, sitoloji)
- Biyopsi (deri, sinir biyopsisi)

- Direkt grafiler
- ACE (anjiyotensin converting enzyme)
- Ağır metal analizi
- FTA-ABS (sifilis)
- Kantitatif duyusal testler
- Manyetik resonans görüntüleme (kranial, spinal, vb)

Nöropatilerde genel tedavi protokolleri[1]

Tanı olabildiğince kesinleştirildikten sonra nöronopatilerin izlenmesi sırasında, gerek tedavi veya iyileştirilmeleri açısından, gerekse toplumun ve gelecek kuşakların korunması açısından izlenmesi gereken ortak bir yol vardır. Aşağıda bu ortak prensipler verilecek, ayrıntılar ve farklılıklar özgün konu başlıkları içinde irdelenecektir.

A- Zorunlu

- Fizyoterapi

  i. Fizyoterapide uzmanlaşmış bir ekibin gözlemi altında ve/veya

  ii. Evde, düzenli ve uzman yardımı olmaksızın

B- Gerektiğinde

- İlaç tedavisi
- Ortez ve protez kullanımı

  Gece ve gündüz atelleri

  Ayakkabı

  Korse (Özel yapım)

  Kısa bacak cihazı (Hafif malzemeden özel yapım)

  Uzun bacak cihazı (Hafif malzemeden özel yapım, pelvis ve bel destekli veya desteksiz)
- Cerrahi girişimler

  Ortopedik cerrahi düzeltimler (Kontraktür, skolyoz gibi deformitelerin düzeltilmesi için)

  Plastik cerrahi düzeltimler

  Beslenme amacı ile gastrostomi (Perkütan Endoskopik Gastrostomi PEG)
- Tekerlekli sandalye (skolyoz ve/veya başka deformite geliştirmemek için hastanın boyutlarına uygun ve kolların da güçsüz olduğu dikkate alınarak tekerlekleri kolay dönebilir biçimde yapılmış olmalıdır. Uygun olmayan bir tekerlekli sandalye deformite geliştirebilir ve bulguların progresyonunu çok hızlandırır).
- Akülü tekerlekli sandalye (özellikle çalışan ve ev dışında zaman geçiren hastalarda sosyal yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir)
- Özürlüler için düzenlenmiş otomobil (özellikle çalışan ve ev dışında zaman geçiren hastalarda sosyal yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir)
- Diyetisyen yardımı

  Hareketsizliğin artması ile ortaya çıkan kilo artışını önlemek amacı ile,

  Yutma bozukluğu gösteren hastalarda gerekli beslenmenin sağlanabilmesi için (nazogastrik sonda uygulaması dahil)
- Evde bakım (hastanın hastanede kalma süresi ve masraflarını azaltmak üzere kullanılabilecek ideal bir yöntemdir. Hastaneye ulaştığı günden başlayan taburculuk işlemi ile hasta ve bakım verenler hastalık ve yapılması gerekenler konusunda bilinçlendirilir, daha sonra profesyonel bir olgu yöneticisi denetiminde ev içi düzenlenme ve evde çözülebilecek sorunların çözülmesi yoluna gidilir. Böylece hasta, aynı özürlülük durumunda çok daha az bağımlılıkla yaşamını

sürdürür. Profesyonel olgu yöneticisi konu hakkında eğitilmiş olmalı ve gerektiğinde başvurabileceği bir uzman ekiple işbirliği içinde çalışmalıdır).

- İnfeksiyon ve bası yaralarının tedavisi (ilaç veya operasyonlarla)
- Portatif (ev tipi) solunum cihazları (BİPAP) uygulaması (uygulama ve cihaza adaptasyon mutlaka uzman bir ünitede yapılmalı ve hasta zaman zaman kontrol edilmeli)
- İletişim cihazları (konuşması durmuş olan hastaların çevre ile iletişimlerini sağlamak amacı ile)
- Psikoterapi (uzman psikolog veya psikiyatrist denetiminde)
- Sosyal destek

  Sosyal hizmet uygulamaları (iş bulma, yeteneklerini verimli biçime dönüştürme, değişen bedensel yetilerine uygun olarak sosyal yaşamını düzenleme)

  Benzer deneyimi ve sürekli beden imajı değişimini yaşayan diğer hastalara ulaşmalarını sağlama.

- Kalıtımsal nöropatilerde genetik danışma

  Hasta, hastalığı ve hastalığın kalıtımsal özelliği konusunda bilgilendirilmeli

  Hasta ailesi hastalık ve hastalığın kalıtımsal özelliği özelliği konusunda bilgilendirilmeli

  Gerektiğinde aile içinde taşıyıcı bireyler saptanmalı (taşıyıcı tanısı)

  Gerektiğinde hasta veya taşıyıcı bireylerin doğacak bebeklerinde, gebelik sırasında (prenatal) tanı yapılmalı.

Aşağıdaki bölümde nöropatilere ait birkaç örnekle, tanı ve tedavi protokollerinden ve o hastalık grubuna özgü olanlar verilecektir.

Nöropatiler

"Nöropati", periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Sözü edilen fizyopatolojik süreçler öncelikle hücre gövdesini etkiliyorsa "*nöronopati*", akson kaybına yol açıyorsa "*aksonopati*", başlıca sinir kılıfını tutuyorsa (demiyelinizasyon) "*miyelinopati*" denir. Nöropatik süreç tek bir siniri ilgilendiriyor ise "mononöropati"den bahsedilir. Polinöropatiler genellikle simetrik bulgularla kendini gösterir. Mononöropati mültiplekste ise patolojik süreç zaman içinde periferik sinirleri "multifokal" özellikte etkilediği için, klinikte asimetrik bulgulara rastlanır. Polinöropatilerde klinik tanı, bir hastada polinöropati tablosunun varlığının gösterilmesi ve daha sonra etyolojinin ortaya konması için gerekli araştırmaların yapılmasıyla konur. Yöntem öncelikle EMG ve klinik muayene ile öngörülen nöropati tanısını doğrulamaktadır. Böylece ayırıcı tanı için daraltılmış bir listeye göre diğer laboratuvar incelemelerini istemek mümkün hale gelmektedir. En sık rastlanılan nöropatiler kalıtımsal, inflamatuvar demiyelinizan ve diğer hastalıklara bağlı olan polinöropatilerdir (diabet, nütrisyonel, toksik, kanser).

1- Kalıtımsal ve kalıtımsal metabolik nöropatiler[1]

- *Tanı protokolu*

  EMG

  Genetik inceleme

  Gerektiğinde metabolik biyokimyasal inceleme

  Herediter amiloidoz (rektal biyopsi, karın cildi yağ aspirasyon biyopsisi)

  Porfiri (Aminolevulonik asit, porfobilinojen)

  Tangier, abetalipoproteinemi (Kolesterol ve lipid düzeyleri, lipoprotein elektroforezi)

  Malabsorpsiyon, abetalipoproteinemi (Vitamin E düzeyi)

  Metakromatik lökodistrofi (Serum veya lökositlerde arilsülfataz, idrar sülfatid ekskresyon düzeyi)

Krabbe (Serum veya lökosit ß-galaktozidaz aktivitesi)

Fabry (Serum veya α-galaktozidaz A)

Niemann-Pick I (Serum veya hücre kültüründe sfingomyelinaz aktivitesi)

Adrenolökodistrofi (Serum uzun zincirli yağ asitleri)

Refsum (Serum fitanik asidi)

• ***Tedavi protokolü;*** Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken tedavilerin tümü

2- Edinsel nöropatiler

A- Metabolik nöropatiler

Diyabetik nöropatiler*:* Klinik özellikleri açısından distal simetrik ve fokal veya multifokal olabilirler, ayrıca CIDP de eklenebilir.

Üremik nöropati: Demiyelinizan özelliklere akson kaybının da eşlik ettiği bir nöropatidir. Muhtemelen böbrekle atılamayan sistemik toksinlerin birikimine bağlı ***olarak gelişir.***

• ***Tanı protokolu***

EMG

Her iki metabolik nöropatide metabolik bozukluğa yönelik tetkikler (kan şekeri, glikolize hemoglobin, üre, BUN, idrar vs) yapılmalıdır.

• ***Tedavi protokolu***

Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken tedavilerin tümü

Mevcut metabolik bozukluğun tedavisi

Nöropatik ağrılar için trisiklik antidepresanlar, membran stabilizatörleri, opioid ajanlar

B- İmmun Kökenli Nöropatiler

Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülonöropati veya Guillain-Barré Sendromu (AIDP-GBS)[2]

İstenmeyen otoimmünitenin bir örneği olan GBS, ciddi akut paralitik nöropatinin en sık nedenidir. İnsidansı 0,8-1,9/100 bin olup, yaştaki her on artış için yaklaşık %20 artmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 1,5 kat daha yüksektir. İstenmeyen immün yanıtı ortaya çıkaran öncül olaylar hastaların 2/3´ünde görülebilmektedir **(Tablo 1)**.[5]

Tablo 1: Olası öncül olaylar

İnfeksiyon	Bakteri	C. Jejuni, M. pnömonia
	Virüs	CMV, EBV, infl. A, enterovirüs D68, Zikavirüs
Aşı	Kuduz, infl A/H1N1	
Diğer	Cerrahi, travma, transplantasyon	

Tarihte ilk olarak 1859´da Fransız hekim Landry asendan paraliziden bahsetmiştir. 1916 yılında, Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré ve Andre Strohl arefleksi ve albüminositolojik dissosiasyonun olduğu olgular bildirmişler ve bu sendromu, polimiyelit kaynaklı felçten ayırt etmişlerdir. Zaman zaman Landry-Guillain-Barré-Strohl Sendromu olarak anılmasına rağmen, daha sıklıkla Guillain-Barré sendromu olarak adlandırılır. Geçmişte demiyelinizan bir hastalık olarak görülmesine rağmen, 1980'lerden itibaren primer olarak aksonları tutan formlarının olduğu da bulunmuştur.

Genel olarak klinik varyantları ve elektrofizyolojik alt tipleri şöyledir:

- *Akut İnflamatuar Demiyelinizan Poliradikülonöropati (AIDP):* En sık görülen formdur (%80-90). Sensorimotor sinirlerin demyelinizan tutulumu söz konusudur.

- *Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN):* Çin, Japonya ve Meksika'da daha sık görülür. Öncesinde Campylobacter jejuni, Haemophilus influenza ve Zika virüs infeksiyonları bildirilmiştir. Distallerde belirgin güçsüzlük ve aksonal tutulum ön plandadır.
- *Akut Motor Sensoryel Aksonal Nöropati (AMSAN):* Sensorimotor aksonal tutulum söz konusudur. Daha ağır klinik seyir beklenir.
- *Miller Fisher Sendromu (MFS):* Oftalmoparezi, ataksi ve arefleksi triadı ile karakterizedir. %85-90 hastada GQ1b ye karşı antikor saptanabilir. MFS yi Bickerstaff beyinsapı ensefaliti ve diğer inkomplet formlar ile birlikte anti GQ1b antikor sendromu başlığı altında sınıflayan görüşler de mevcuttur. Elektrofizyolojik (EF) incelemelerde duysal amplitüd kaybı gösterilebilir. Klasik MFS´de 6 ay içinde yüksek oranda iyileşme beklenir. Bir kısım hastada ise ekstremitelerde güçsüzlük tabloya eklenebilir (MFS-GBS overlap sendromu).
- Faringo-serviko-brakial varyant
- Paraparetik varyant
- Akut pandisotonomi
- Fasiyal dipleji ve parestezi
- Duysal nöropati….

Tanı için farklı kriterler öne sürülmüştür. Ausbury kriterleri, GBS tanısını düşündüren klinik bulgular ve destekleyen laboratuvar bulguları ile tanı için şüphe uyandıracak klinik bulguları içerir. Brighton kriterleri ise klinik, elektrofizyolojik ve BOS bulguları birlikteliğine göre tanısal seviye kesinliği sağlar. Genel olarak tanı kriterleri, klinik ve ek destekleyici tetkiklerin birlikteliğine dayanır.

A-) Klinik:

Güçsüzlük: 4 hafta içinde (genellikle maksimuma 2. haftada ulaşır); tipik olarak alt ekstremiteden başlayan, asendan ilerleyen bir tutulum söz konusudur. Ancak %10 üst ekstremite- yüz başlangıcı görülebilir. İlerleyen dönemde ise hastaların yaklaşık %50sinde fasiyal- orofaringeal güçsüzlük gelişir. Hastalığın tipik klinik seyrinde, monofazik olarak, öncü bir olay sonrası 2-4 hafta süren bir kötüleşme, sonrasında bir plato fazı ve takip eden iyileşme süreçleri gözlenir **(Şekil 1)**.

Şekil 1: Hastalığın tipik klinik seyri

İki taraflı başlangıç-görece simetri: İster alt ekstremite, ister diğer bölgelerden başlasın genellikle görece simetrik bir tutulum beklenir.

Tendon reflekslerinde azalma: Başvuruda %90, takipte tama yakın hastada gözlenebilir. Eğer afferent ve efferent ark birlikte tutulmuşsa erken dönemde ve daha ağırdır. Saf motor tutulumda paralizi derecesi ile ilişkilidir (MRC 3´e kadar normal saptanabilir).

Benzer klinik yaratabilecek diğer olası nedenler dışlanmalıdır **(Tabo 2)**.[6]

Tablo 2: Hızlı progresif ekstremite güçsüzlüğü ayırıcı tanı listesi

Santral sinir sistemi	Ensefalit, transvers myelit, beyinsapı lezyonu, leptomeningeal tutulum…
Motor nöron	Polio, batı Nil ön myeliti, ALS, SMA
Pleksus	Nöraljikamiyotrofi, Diyabet
Sinir kökü	Akut başlangıçlı KİDP, Lyme, CMV radiküliti, HIV ilişkili radikülit, leptomeningealmalignansi
Periferik sinir	İatrojenik, toksik, kritik hastalık nöropatisi, vaskülit, difteri, porfiri, tiamin eksikliği, Lyme, metabolik hastalıklar, elektrolit bozuklukları (potasyum vb…)
Nöromuskuler bileşke	MG, botulizm, intoksikasyon
Kas	Kritik hastalık miyopatisi, mitokondriyal hastalıklar, rabdomiyoliz, polimiyozit, dermatomiyozit

Bu ilk 4 kriterin yanısıra[7];

- Sensorimotor tutulum için: parestezi yardımcıdır, ama tanısal değildir. Güçsüzlük genellikle saf motor tutuluma göre daha ağır ve proksimal ağırlıklı olabilir. Otonomik tutulum daha sıktır. Tanı için ilk 4 kriter + duysal tutulumun gösterilmesi gerekir.
- Saf motor tutulum için: ilk 4 kriter + duysal tutulumun olmadığının gösterilmesi gerekir.
- MFS için: ilk 4 kriter (göz kaslarında güçsüzlük) + ataksi/anti GQ1b antikor varlığı
- Bulber/üst ekstremite başlangıçlı formlar için: ilk 4 kriter karşılanır iken güçsüzlüğün fasiyal kaslarda ve üst ekstremitelerde başlaması beklenir. Demiyelinizan / aksonal ayrımı: elektrofizyoloji ve patoloji yardımı ile ortaya konabilir.

B- Ek tetkikler:

- BOS incelemesi: hücre yok/az iken, protein yüksekliği (albüminositolojik dissosiasyon (ASD)) görülebilir. Hücre sayısının mm^3 50'den az olması beklenir, genellikle mm^3'de 5'ten azdır. Protein genellikle 45-200 mg/dL arasındadır ancak daha yüksek değerler de bildirilmiştir. ASD 1. haftada %80 iken 3. haftada %88 oranında saptanabilir.[8]
- Elektrofizyolojik inceleme: Farklı dönemler için farklı EF kriterler belirlenmiş olmakla birlikte genel mantık F yanıtının uzaması, iletim hızı azalması, distal latans uzaması, temporal dispersiyon ve iletim bloğu gibi demiyelinizasyonu destekleyen ya da amplitüt düşmesi, F yanıt kaybı gibi aksonal tutulum lehine olan bulguların aranmasıdır.[9] Genel olarak tüm ekstremitelerde en az bir motor, bir duysal sinir iletimi ve F yanıtları çalışmaya dahil edilmelidir. Erken dönemde sural sinirin korunmuş olması, EF çalışmalarda GBS tanısını destekleyen bir özellik olarak kabul edilebilir. Yine aksonal GBS'de, klasik aksonal dejenerasyon beklenmekle birlikte, daha nadir olarak geçici iletim bloğu gözlenebileceği ve bu hastalarda aksonal hasardan beklenmeyecek kısa sürede iletim parametrelerinde düzelme ve AIDP'ye benzer prognoz gözlenebileceği de bilinmelidir.
- MRG ile sinir köklerinde kalınlaşma ve kontrast tutulumu gözlenebilir

Diğer klinik bulgular:

- Disotonomi: %50-70 hastada gözlenebilir. En sık taşikardi görülür. Ayrıca üriner retansiyon, hipertansiyon, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, bradikardi, aritmi, ileus, terleme bozuklukları görülebilir.
- Ağrı: 2/3 hastada değişken şiddette ağrı tabloya eşlik edebilir.
- Solunum sıkıntısı: %10-30 hasta solunum desteğine ihtiyaç duyabilir.
- İmmobilite gelişen hastalar yatak yarası ve venöz tromboz açısından risk altındadır.
- Eklemlerde hareket açıklığı kaybı ve kas atrofisi gelişebilir
- Daha nadir: Sodyum problemleri, hipertansiyona bağlı baş ağrısı, papilla ödemi bildirilmiştir.

Prognoz; %3-7 mortaldir. %80 hasta 6 ay içerisinde yardımsız yürür. İyileşme süreci 1-3 yıl sürebilir. Farklı klinik, elektrofizyolojik ve biyolojik parametrelerin kötü prognoz ile birlikteliği gösterilmiştir **(Tablo 3)**.[10]

Tablo 3: Klinik, elektrofizyolojik ve biyolojik parametrelerin kötü prognoz ile birlikteliği

Klinik	İleri yaş, ilk hafta düşük MRC skoru, 2. hafta yüksek GBS özürlülük skoru, diyare, ventilasyon ihtiyacı olması…
Elektrofizyolojik	Commonperoneal sinirde iletim bloğu, distal BKAPín alt limitin %20 sinin altında olması…
Biyolojik	Hiperglisemi, IgG1 alttipi antiGM1 Ab, IL reseptör artışı, IVIg tedavisine rağmen düşük IgG düzeyleri, uygunsuz ADH sendromu

ERASMUS GBS Outcome Score (EGOS): yaş, diyare varlığı, GBS özürlülük ölçek skorları baz alınarak 1-7 arası puanlamanın yapıldığı bir skorlamadır. Başvurunun 2. haftasında önerilir. Modifiye EGOS (mEGOS) ise ilk 1 hafta uygulanabilen, yaş, diyare yanında MRC skorlarının kullanıldığı bir 0-12 arası puanlama yapan skorlamadır. Bu skorlamalarda hesaplanan puan yükseldikçe prognozun daha kötü olacağı öngörülür. Bu skalaları kullananarak hastanın görece olarak 6 ay sonra yürüyememe riskini ortaya koyabilmek için, https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool sitesi kullanılabilir. Siteye girildiğinde 2 başlık, başvurunun 1. haftası solunum yetmezliği riski ve başvurunun 6. ayında yürüyememe riski olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak "hastalık yoktur hasta vardır" sözü tüm tıp alanında olduğu gibi GBS için de geçerlidir. Dolayısıyla bu hesaplamalar kesin matematiksel sonuç olarak değil, olası bir durum açısından öngörü olarak kabul edilmelidir. Son dönemde outcome ve prediktörleri konusunda kapsamlı ve detaylı bir çalışma; International GBS Outcome Study (IGOS) devam etmektedir.[10]

Tedavi

GBS tedavisi ana hatları ile 3 başlık altında toplanabilir.

1. Destek ve bakım
2. Hastalık modifiye edici tedavi
3. İlerleyen dönemde ortaya çıkabilecek sorunların tedavisi / yönetimi

1-) Destek ve bakım:

GBS seyrinde güçsüzlük yanısıra birçok klinik problem hastalığa bağlı ya da hastalığın klinik etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bunlardan bazıları hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkilerken bazıları prognozu ve mortaliteyi etkileyebilmektedir. Klinik ve başvuru süresi gibi değişkenlere bağlı olarak kimi hasta ayaktan takip edilebilir iken, kimi hastanın yoğun bakım koşullarında tedavisi gerekmektedir **(Tablo 4)**. Yatırılarak izlenen tüm hastalar mümkünse monitörize edilmeli ve tansiyon, nabız, solunum, ateş, kas gücü yakın takip edilmelidir.

Tablo 4: Tedavi protokolü

İlk 4 hafta geçmiş; yürüme korunmuş, solunum sıkıntısı yok, klinik kötüleşme devam etmiyor ise;	klinik izlem ve FTR ile hasta takip edilebilir
İlk 4 haftada başvuran; klinik düzelmenin başlamadığı tüm hastalar	yatırılarak izlenmelidir
İlk 2 haftada olan, *İlk 4 haftada olan ancak;* - Solunum güçlüğü şüphesi olan - Belirgin otonom tutulumu olan hastalar	yoğun bakım ya da yoğun bakım şartları garanti altına alınarak serviste izlenmelidir

Hastaların önemli bir kısmında başvuruda veya takipte *solunum problemleri* ortaya çıkabilir. Hangi hastada solunumun kötü gidebileceğini öngörmek adına yapılan farklı çalışmalar vardır. Başlangıç tarihinden itibaren ilk 7 gün içinde başvuru, öksürme güçlüğü, ayakta duramama, el bileği güçsüzlüğü, başı kaldıramama ve KCFT yüksekliğini içeren 6 maddenin 4'ü varsa mekanik ventilasyon ihtiyacının %85 olabileceği gösterilmiştir.[11] Vital kapasite ölçülebiliyor ise: ilk 7 günde başvuru, başı kaldırmada güçlük ve VC'nin normalin %60'ının altına düşmesi maddelerinin 3'ü de varsa yine mekanik ventilasyon ihtiyacının %85 olabileceği gösterilmiştir. Solunum yetmezliği açısından risk faktörleri yine klinik, elektrofizyolojik ve biyolojik başlıkları altında incelenebilir **(Tablo 5)**.

Tablo 5: Solunum yetmezliği açısından risk faktörleri

Klinik	diyare, vital kapasite de düşme, başvuru süresi(<1 hafta), öksürememe, ayakta duramama, el bileği güçsüzlüğü, başı kaldıramama, fasiyal- bulber tutulum…
Elektrofizyolojik	peroneal sinirde iletim bloğu, demiyelinizan tip
Biyolojik	karaciğer enzimlerinin yüksekliği

Ventilasyon ihtiyacı, başlı başına prognozu kötü etkileyen etmenler arasında olduğu, tedavi sürecini doğrudan etkilediği, hasta izlemi ve mortalitesini etkilediği için önemlidir. Prognoz başlığı altında da belirtildiği gibi (https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool) sitesinden online olarak solunum güçlüğü ve ventilasyon gereksinimi öngörüsü için de yardım alınabilmektedir. Solunum yetmezliği için: başlangıçtan itibaren geçen süre, fasiyal/bulber güçsüzlüğün olup olmaması ve farklı kas grupları için sorulan MRC skorları bilgileri girildikten sonra sistem 0-7 arası bir EGRIS skoru ve olası solunum yetmezliği riskinin yüzdesini tahmini olarak vermektedir. Yine yüzde, alında aşırı terleme, takipne, abdominal paradoks solunum, artmış sternokleidomastoid kas aktivitesi de solunum yetmezliğinin göstergeleridir. Mekanik ventilasyon için gerekli entübasyon kriterlerinde kabaca 20-30-40 kuralı kulanılabilir,

- FVC < 20 mL/kg,
- Maksimum inspiryum P < 30 cmH20,
- Maksimum ekspiryum P < 40 cm H20. (12).

2 hafta içinde düzelme sağlanamaz ise trakeostomi açılabilir. Hastada klinik olarak düzelme beklentisi var ise trakeostomi hasta bazında değerlendirilerek gerekirse 1 hafta ertelenebilir.

Otonom/kardiyovasküler: En sık görülen problem taşikardidir, ancak genellikle 120/dk'yı geçmedikçe tedavi gerekmeyebilir. Hipotansiyondan kaçınmak gerekir. Dolayısıyla hipotansiyon riski olan hastalarda uzun etkili antihipertansiflerden kaçınmak ya da zorunda kalınır ise dikkatli kullanmak gerekir. Hipertansiyon için ortalama arteriyel basınç > 125 mmHg olmadıkça tedavi gerekmeyebilir. Gerekli durumlarda labetolol, esmolol, nitroprussid kulanılabilir. AV blok ve asistoli gelişir ise atropin ve pacing uygulanabilir. DVT riskine karşı yeteri kadar mobil olmadığı düşünülen tüm hastalarda SC heparin (düşük molekül ağırlıklı) uygulanmalıdır.

Elektrolit bozuklukları: Uygunsuz ADH sendromuna ya da natriüreze bağlı hiponatremi olabilir. İkisinin ayrımı önemlidir. Tedavide; sodyum replasmanı yanısıra uyugunsuz ADH´da sıvı kısıtlaması natriürezde ise sıvı ekspansiyonu gerekir.

Nutrisyon: Yüksek enerjili (40 kcal/kg) ve yüksek proteinli (2-2.5 gr/kg) diyetin kas kaybını azaltabileceği ve ekstübasyona yardımcı olabileceği düşünülür.[13] Yutma güçlüğü olan hastalarda enteral beslenmeye geçilmelidir.

Fizik tedavi: Hastalığın erken döneminden itibaren başlatılmalıdır. İlk dönemde eklem hareket açıklığını koruyacak egzersizler, pozisyon (kas kısalığı ve kontraktüre karşı) ve solunum egzersizleri ön planda olmalıdır. İlerleyen dönemde hastanın kas gücünü arttırma ve varsa ataksisine yönelik yürüme ve denge egzersizleri plana eklenebilir. Hastanın takibinde kas gücünün yanısıra, belirli zamanda yapabildikleri iş miktarının ya da belirli iş miktarını yapabildikleri sürenin kaydedilmesi de klinik izlem açısından faydalı olabilir.

Ağrı: Hastaların büyük bölümü ağrıdan şikayetçidir. Ağrı tedavisinde NSAI, opioidler, gabapentinoidler kullanılabilir. Yine karbamazepinin faydalı olabileceğine dair yayınlar vardır.[14]

2-) Hastalık modifiye edici tedavi

- Plazma değişimi (PEx)

GBS´de etkili olduğu gösterilen ilk tedavi rejimidir. Yürüme, motor fonksiyonlar, özürlülük, ventilasyon, 1 yıl sonra kas gücü parametrelerinin hepsi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.[15] İlk 7 günde kullanıldığında en etkili olmak ile birlikte, ilk 30 güne kadar uygulandığında da etkilidir. İlk 4 hafta içinde olan, yardımsız yürüyemeyen hastada (GBS özürlülük skoru >2) kullanımı önerilir. Altı kez yapılan plazma değişiminin 4'e göre (hasta ventilatöre bağlı bile olsa) üstün olmadığı gösterilmiştir, o nedenle genel uygulamada 4-6 plazma değişiminin toplamda 8-12 günde (günaşırı uygulama) uygulanması önerilir. Daha hafif olgularda da (özürlülük skoru 2 ve altı) 2 plazma değişimi yapmanın iyileşmeyi hızlandırabildiği gösterilmiştir. AAN'nin GBS için immünoterapi rehberinde[15], ilk 4 hafta içindeki yardımsız yürüyemeyen hastalarda ve ilk 2 hafta içindeki yürümenin korunduğu hastalarda etkili olduğu belirtilmiştir. Yine AAN'nin nörolojik hastalıklarda plazma değişimi konulu rehberinde [16], ağır GBS tedavisinde önerilir, hafif olgularda düşünülebilir olarak kendine yer bulmuştur. Klinik pratikte 5 kür, gün aşırı, 50 mL/kg/kür ya da 200-250 mL/kg total olarak uygulanır. Replasman için albümin kullanımının TDP' ye göre daha az yan etki ile birlikte olabileceği öne sürülmüştür.

İntravenöz immunglobulin (IVIg)

GBS tedavisinde IVIg ile ilgili çalışmalar incelendiğinde: IVIg ile destek tedavisi karşılaştırıldığında, IVIg' in daha etkili olduğu, IVIg ile plazma değişimi karşılaştırıldığında, etkinliğin benzer olduğu gösterilmiştir. Yan etki, uygulama, erişim kolaylığı, ücret ve relaps sıklığı açısından plazma değişimine göre daha avantajlı olabilir.[17] AAN'nin GBS için immünoterapi rehberinde; yardımsız yürüyemeyen 2 haftalık hastalarda güçlü kanıt düzeyine, 4 haftalık hastalarda iyi kanıt düzeyine sahip olarak nitelendirilmiştir.[18] Yine AAN' nin ve EFNS'nin nöromüskuler hastalıklarda IVIg rehberlerinde, GBS tedavisinde önerilmektedir.[19,20]

Klinik uygulamada 2 gr/kg total doz önerilir. Total dozun 2 günde ve 5 günde uygulanması karşılaştırıldığında etki benzer olmak ile birlikte 2 günde uygulandığında yan etkinin daha fazla olabileceği, relapsın daha sık görülebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle yaygın uygulama total dozun 0.4 gr/kg/gün olarak 5 günde verilmesidir. IgA eksikliği olan hastalarda uygulama sırasında gelişebilecek olası problemleri öngörebilmek amacı ile mümkünse uygulama öncesi IgA seviyelerine bakılması önerilir. Uygulama sonrası 2. haftada IgG düzeylerinde anlamlı yükselmenin olmamasının, tedaviden beklenen etkinin gözlenmemesi için bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür.[19,20]

Kortikosteroidler

Oral kortikosteroid tedavisinin denendiği 4 çalışmanın meta-analizi, oral steroid kullanan hastaların 4 hafta sonunda, özürlülük bulgularında daha az değişiklik olduğu, dolayısı ile daha kötü iyileşmeye sahip olduğunu göstermiştir. İntravenöz yüksek doz kullanımın denendiği çalışmalar, erken dönem olumlu kabul edilebilecek etkileri öne sürmek ile birlikte, ventilasyon süresi, ölüm, gerek 4 hafta- gerek 1 yıl sonra düzelme oranlarına bakıldığında lehine bulgu elde edilememiştir.[21]

Diğer tedavi ajanları/uygulamaları

İnterferon beta 1a: etkili olabileceğini öne süren bazı olgu sunumlarının aksine SC uygulamanın plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada anlamlı fark saptanmamıştır.

BDNF: deneysel çalışmalarda nöroprotektif etki gösterilmek ile birlikte plasebo karşılaştırmalı klinik çalışmaları anlamlı sonuç vermemiştir.

BOS filtrasyonu ile plazma değişimini karşılaştıran çalışmalarda, etkinin benzer olabileceği öne sürmek ile birlikte, BOS'ta inflamatuvar reaksiyonu tetikleyebildiği gösterildiği için tekrarı yapılmamıştır.[22]

Eculizumab (kompleman faktör 5'e karşı monoklonal antikor): Membran atak kompleksi formasyonunu önleyip sinir hasarını azaltabileceği öne sürülmüştür. Bu mekanizma ile gerek tek başına, gerek diğer tedavi rejimlerine ek olarak, GBS tedavisindeki olası etkileri son dönemde dikkat çekici sayıda araştırmaya konu olmuştur (Inhibition of complement activation (ICA-GBS), Japon eculizumabtrial (JET-GBS).)

Sonuç olarak bugün etkiniği kanıtlanmış iki tedavi şekli IVIg ve plazma değişimi olarak görünmektedir. Ancak bu alandaki birçok çalışmaya rağmen GBS tedavisi ile ilgili birçok net olmayan konu vardır. Bunların başında tedavi seçimi ve zamanlaması, klinik olarak hafif formlarda ne yapılması gerektiği gelmektedir. Bu bağlamda bazı sorular ve olası yanıtları, geçtiğimiz günlerde yayınlanan bir makalede detaylı irdelenmiştir.[23] Bazı örnekler verilecek olur ise;

Uygun tedavi başlama süresi nedir?

Literatür gözden geçirildiğinde, tedaviye ne kadar kısa sürede başlanır ise yanıtın o kadar iyi olabileceği görülmektedir. Yine plazma değişimi ile yapılan çalışmalarda, ilk hafta da en etkili olmakla birlikte, işlem ilk 4 hafta içinde başlandığında da etkili olabileceği gösterilmiştir. IVIg ile ilgili çalışmalar ise, genellikle ilk 2 hafta içinde başlanıldığında gösterdiği etkiyi hedef almış ve etkili olduğu gösterilmiştir. İki tedavi rejimini karşılaştıran çalışmalar etkinliklerinin benzer olduğunu göstermiştir. Bu nedenle IVIg içinde etkinliğin erken dönemde daha fazla olmak ile birlikte ilk 4 haftada da etki gösterebileceği öngörülebilir.

Hafif hastalarda ne yapılmalı?

Çoğu çalışma ve rehber GBS özürlülük ölçeği skoru 3 ve üstü olan hastalarda tedavi gerekliliğinin net olduğunu göstermiştir. Daha iyi durumda olan hastalar ile ilgili ise çok çalışmaya rastlanmaz. Bunun olası nedenleri, durumu hafif olan hastalarda, hastalığın doğal seyri bilindiğinden, hafif olarak monofazik süreci tamamlarlar ise iyileşmenin başlayacağının bilinmesi ve tedavi rejimlerinin oldukça maliyetli olmasıdır. Ancak skoru 1-2 olan hastaların %38'inin 6 ay sonunda el fonksiyonlarında, koşmada sıkıntı yaşayabildiği ve bazılarının yaşam tarzı değişikliği yapmak zorunda kaldıkları bilinmektedir. Ayrıca çoğu çalışmada olduğu gibi hastalık ağırlığını sadece GBS özürlülük skoruna indirgemek, hastaların durumunu tam yansıtmamaktadır. Hastalar, yürümeleri korunmuş olmasına rağmen, günlük aktivitelerinde oldukça kısıtlanmış, ek otonom bulgu ya da yüz/bulber tutulum nedeniyle sıkıntı yaşıyor olabilirler. Yine, hasta o an yürüyebilse de hastalığın progresyonu devam ediyor olabilir. Hafif olgularda plazma değişiminin 2 seansın faydalı olabileceği daha önce gösterilmiştir. Hafif olgularda IVIg için ise, erişkin yaş grubunda bir çalışma yoktur ancak mantık olarak etkinliğinin benzer olduğu defalarca gösterilmiş olan bu iki tedavi rejiminin hafif olgularda da benzer etkinlik gösterebileceği öngörülebilir. Ayrıca çocuklarda hafif olgularda IVIg'nin faydalı olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla, hafif olgularda, eğer hızlı progresyon süreci devam ediyor ise, ek bulgu (otonom, bulber…) var ise, bu hastaların da tedavi edilmesi yönünde görüş bildirilebilir.

Klinik varyantlarda tedavi stratejisinde fark olmalı mı?

MFS genellikle iyi prognozlu olduğundan, destek ve takip yeterlidir ancak %20-30 hastada MFS-GBS overlap görülebilir ve tedavi gerekebilir. Saf motor ve anti-GM1 antikor (+) olgularda, IVIg'nin plazma değişimine göre daha iyi sonuç verebileceğini düşündürür yayınlar vardır. Duysal, ataksik, faringeal-brakial başlangıçlı hastaları sadece GBS özürlülük ölçeği ile değerlendirmek uygun olmayabilir. Hızlı ilerleme varsa, özürlülük yaratıyorsa tedavi verilebilir. Demiyelinizan ve aksonal formların tedavisi benzer şekilde yürütülmelidir.

Çocuklarda tedavi planında değişiklik olmalı mı?

Çocuklarda erişkinler ile ana hatlarıyla benzer tedavi önerilmektedir. Ancak IVIg daha kolay uygulanabilirliği ve daha iyi tolere edilebilirliği ile bir adım öne çıkmaktadır.

Gebelikte GBS nasıl tedavi edilir?

Gebe olmayan hastalar ile aynı prensiplerle tedavi edilmelidir.[24]

İlerleyen dönemde ortaya çıkabilecek sorunların tedavisi/yönetimi

- Tedaviye rağmen kötüleşme:

Bu durumda öncelikle tanı gözden geçirilmelidir. Sonrasında eğer tedavinin 2. Haftasında halen düzelme yoksa, ya da kötüleşme devam ediyorsa tedaviye müdahale düşünülmelidir. Plazma değişimi sonrası IVIg tedavisinin, sadece IVIg ya da plazma değişimine göre bir üstünlüğü olmadığı, IVIg sonrası plazma değişiminin, ek bir katkı sağlamadığı hatta arınma etkisi ile dolaşımdaki IVIg düzeyini etkileyebileceği ve hastanede kalım süresini uzatabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla böyle hastalarda genellikle bir önceki tedavinin aynısını tekrarlama yönünde klinik eğilim vardır. IVIg sonrası iki haftada IgG düzeyinin yeterince yükselmemesi kötü prognoz ve IVIg tedavisine yanıtsızlık ile birlikte olabilir.

- Relaps/tedavi bağımlı dalgalanma:

%8-16 görülebilir. GBS özürlülük ölçeğinde en az 1 puan kötüleşme olması ya da total MRC skorunun azalmasıdır. Genellikle ilk 8 hafta (ort. 21 günde) içinde olur ve en fazla 2 atak gözlenir **(Şekil 2)**. Öncesinde görece bir düzelme ya da kontrol altına alınma sonrası tekrar klinik kötüleşmedir. Dolayısıyla tedavinin başta iyi geldiği ama etkisinin geçici olduğu düşünülebilir ve bu nedenle genel eğilim tedavi tekrarı şeklindedir.[6] Bu tabloda; antesedan olaylar, otonomik ve fasiyal tutulum, mekanik ventilasyon ihtiyacı akut başlangıçlı KİDP'ye göre daha sıktır.

- Akut başlangıçlı KİDP:

%2-5 gözlenebilir. Üçten fazla relaps olması/8 haftadan sonra kötüleşme durumunda düşünülür **(Şekil 2)**. Hastada baştan beri yürümenin korunması, kranial sinir tutulumunun olmaması, duysal bulguların belirgin olması, lehine bulgulardır. Bu tablo düşünülür ise kortikosteroid/IVIg ile tedaviye devam planlanır.

Şekil 2: GBS, tedaviye bağlı dalgalanma ve akut başlangıçlı KİDP klinik öngörüsü

- Tüm hastalar 1-3 yıl takip edilmeli. *FTR ve gerekirse psikiyatrik destek* sağlanmalıdır.

- Aşı konusu*:*

İnfluenza enfeksiyonu sonrası GBS gelişme riski, aşı sonrası riske göre daha yüksektir, bu sebeple influenza aşısından kaçınmak için bir neden yoktur. (www.cdc.gov/flu/professionals/vaccation/vaccine_safety.htm.). GBS geçirmiş bir bireyde, hastalık sonrası 1 yıl aşı önerilmez. 1 yıldan sonra ise hasta bazında bireysel değerlendirme önerilir. Hastanın daha önce herhangi bir aşı sonrası 6 hafta içinde GBS öyküsü var ise o aşıdan kaçınılır. Yoksa bireysel değerlendirilerek izin verilebilir.[23]

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülopati (KİDP)

Periferik sinir ve sinir köklerinin edinsel hastalığıdır. 1958'de Austin klinik olarak, 1975'de ise Dyck ayrıntılı tanımını yapmışlardır. İki aydan daha uzun süreli ilerleyici kas güçsüzlüğü, duyu kaybı ve derin tendon reflekslerinde azalma veya kayıp ile karakterize kronik sensorimotor polinöropatidir. Klinik progresyon, ataklar ve düzelmeler, progresif ataklar ve sürekli progresif şekillerindedir.[3,6,9,10]

Akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati (AIDP) ile farkları önemlidir,

- AIDP; monofazik, subakut, 3-4 hafta içinde yerleşim gösterir, CIDP'de ise ilerleme veya ataklar 8 haftadan sonra da devam eder. 4-8 hafta arası progresyonda, subakut inflamatuar demiyelinizan polinöropatiden söz edilir.
- CIDP'de başlangıç net değildir.
- 3-4 hafta öncesinde infeksiyon, aşılama, cerrahi,.. gibi olaylar CIDP'de azdır (%30).
- Duysal bulgular CIDP'de daha sıktır.
- Solunum desteği ihtiyacı AIDP' de sıktır

Patogenez

CIDP ve varyantları immünolojik temelli, çok sayıda tetikleyiciye sahiptir. Hem hücresel hem de hümoral immünitenin etkilendiğini destekleyen bulgular saptanmıştır. Neurofascin-155 veya contactin'e karşı antikorlar paranodal proteinleri hedef alır.

Epidemiyoloji

Prevalans 0,8-8.9/100,000'dır, insidans yaş ile artar, en sık 5-6. dekadlarda gözlenir, ataklar ve düzelmelerle giden formu en sık 3-4. dekaddadır. Çocukluk çağında da görülebilir, erkeklerde sıklığı biraz daha yüksektir. Belirgin predispozan faktör yoktur.

Klinik

Klasik form CIDP'de klinik bulgular simetrik, motor bulgular duysallardan daha fazla, güçsüzlük proksimal ve distal dağılım gösterir, kranial sinir ve bulber tutulum %10-20 oranında da olsa görülebilir. Tremor, DTR'de yaygın azalma/kayıp, vibrasyon/pozisyon duyusunda daha belirgin etkilenme vardır. Duysal bulgular distalde daha ağırdır. Ağrılı dizesteziler, sırt ağrısı vardır. Otonom etkilenme hafif ve sınırlı olup konstipasyon ve idrar retansiyonu ağır vakalarda görülebilir Çoğu hastada yavaş ilerleyici seyir görülür iken, 1/3'ünde atak ve düzelmeler şeklinde gider.

Varyantları

- Multifokal edinsel demiyelinizan sensorimotor polinöropati (Lewis-Sumner Sendromu MADSAM)
- Duysal ağırlıklı CIDP
- Distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati (DADS) (yavaş ilerleyici, IgM paraproteini +/-)
- Saf motor CIDP
- Neurofascin antkor ilişkili CIDP (daha genç başlangıç, duysal ataksi, tremor, rituksimab yanıtli)
- Contactin 1 antikor ilişkili CIDP (ağır, motor ağırlıklı, erken aksonal tutulum, rituksimab yanıtlı)
- Santral sinir sistemi tutulumu ile birlikte CIDP (optik sinir, refleks artışı, patolojik refleks, MR SSS demiyelinasyon bulguları)

Elektrofizyoloji

Parsiyel ileti bloğu, ileti hızı yavaşlaması gecikmiş distal latanslar, geç veya kayıp F yanıtları, dispersiyon ve uzunluğa bağlı CMAP amplitüd azalması saptanır.

Patoloji

Sinir biyopsisinde segmental demiyelinasyon, remiyelinasyon, soğan zarı görünümü ve sekonder aksonal dejenerasyon gösterir.

Değerlendirme ve tanı

- Klinik bulgular; Başlangıç tanısı kliniktir, pozitif duysal semptomlar, güçsüzlük, arefleksi ile giden iki aydan uzun süreli ilerleyici veya ataklar/düzelmeler ile giden simetrik veya asimetrik polinöropati saptanır.
- Tanı, periferik sinirde demiyelinasyonun, elektrodiagnostik bulgular veya biyopsi ile gösterilmesi ile doğrulanır.
- Tanı kriterleri ile tanısal doğrulama yapılır, yanlış tanıdan kaçınılır
- Şüphe edilen tüm hastalarda elektrodiagnostik testler yapılmalıdır
- Gereken hastalarda ilave incelemeler

SSS incelemesi (Yüksek protein, normal hücre sayımı)

Sinir biyopsisi (Sınırlayıcılıkları fazla, ayırıcı tanıda daha değerli)

Spinal kökler, brakial, lumbosakral pleksus MR (*Sinirlerde genişleme, kontrastlanma destekleyici bulgu)*

- Laboratuar incelemeleri
- Herediter nöropatiler açısından değerlendirme
- Tanının konamadığı durumlarda immünoterapiye objektif, pozitif yanıt ta tanıda destekleyici bulgudur

Klasik form tanı kriterleri

- 2 ay üzerinde ilerleme
- Güçsüzlk > duysal bulgular
- Ekstremitelerde simetrik tutulum
- Proksimal kas etkilenimi > distal
- DTR azalma
- SSS protein artışı, hücre sayısı normal
- Sinir ileti incelemelerinde demiyelinasyon bulguları
- Sinir biyopsisinde segmental demiyelinasyon

Ayırıcı tanı

Aksonal polinöropatiler, herediter polinöropatiler, diğer demiyelinizan polinöropatiler ile yapılmalıdır.[3,6,9,10]

Tedavi[3]

Tedaviye başlama,

1. KİDP olan olgularda tedaviye başlamadan önce paraproteinemi araştırılmalıdır. Gammopati saptanırsa hematolojik değerlendirme sonrası malin monoklonal gammopatisi olanlar dışlanarak önemi bilinmeyen monoklonal gammopatiler tedavi açısından değerlendirilir. IgG/A türünde nedeni bilinmeyen gammopatiler KİDP gibi tedavi edilebilir.
2. Günlük aktivitelerini etkilemeyen hafif semptomu olan hastalar tedavisiz takip edilebilir. Orta veya ağır fonksiyon kaybı olan duyusal ve motor KİDP hastalarına tedavi başlanmalıdır. Başlangıç tedavileri IVIg, kortikosteroidler ve plazma değişimidir. Çalışmalarda bu üç tedavi arasında etkinlik açısından anlamlı fark görülmemiştir. Başlangıç için seçim; yan etki profili, uygulama kolaylığı ve maliyet değerlendirilerek yapılır.
3. Plazma değişimine bağlı yan etki riskinin yüksek olması, invazif olması ve ulaşılabilirliğinin güç olması nedeni ile tedaviye IVIg veya kortikosteroidler ile başlanması önerilir. Düzelme daha hızlı olduğundan ilk tercih IVIg olabilir ancak hem etkisi kısa sürüp idame tedavisi gerektiği hem de maliyetinin yüksekliği nedeniyle ülkemizde sağlık otoritesi öncelikle kortikosteroid ile tedaviye

başlanmasını şart tutmakta ve 6 ay kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan veya steroide bağlı komplikasyon ve/veya kontraendikasyon durumlarında IVIg kullanımını onaylamaktadır.

4. Başlangıç IVIg dozu 2-5 gün için toplam 2g/kg'dır. Başlangıç kortikosteroid dozu için önerilen genellikle oral prednizolon olarak 1-1,5 mg/kg/gün'dür. Pulse intravenöz metilprednizolon (IVMP) ve pulse oral deksametazon tedavileri de kullanılabilir. Pulse IVMP için ayda 4 gün 500mg/gün veya 1000mg 3-10 gün içinde verdikten sonra 1000mg/hf, pulse oral deksametazon için ayda 4 gün 40 mg/g verilmesi önerilmektedir. Günlük veya alternan tedavi, prednizolon ve diğer steroidler, aylık yüksek doz intravenöz tedavi veya oral preparat kullanımının birbirine üstünlüğü açısından kesin bir kanıt veya görüş birliği yoktur.
5. IVIg ve kortikosteroidlere yanıt etkisiz ise veya semptomlar hızla kötüleşiyorsa plazma değişimi düşünülür.
6. MADSAM'lı (multifokal edinsel demiyelinizan sensorimotor nöropati) olgular, klasik KİDP gibi tedavi edilirler ancak tedaviye direnç daha sıktır. Plazma değişimi genellikle etkisiz bulunmuştur.
7. DADS (distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati) IgM anti-MAG antikoru ile ilişkili olabilir. Gammopatisi olmayan DADS olguları KİDP gibi tedavi edilebilir. Gammopatisi olan olguların tedavisi daha zordur ve tedavide kanıtlar yetersizdir. Bireysel olgularda kortikosteroid, plazmaferez, IVIg, sitotoksik alkilleyici ajanlar ve rituksimab yarar sağlayabilir.

İdame tedavi

1. IVIg ile tedaviye başlanan hastaların %15 ila 30'u için tek uygulama yeterli olabilmektedir ve idame tedavi gerekmeyebilir. İdame tedavi gereken hastalarda 3 hafta aralarla 1 g/kg IVIg tedavisine devam edilir. İdame tedaviye yanıt veren hastalarda ihtiyacı olan dozu belirlemek için önce doz sonra frekans periyodik olarak azaltılır. Uzun dönem IVIg tedavisinden yarar gören ancak direnç gelişen hastalar kısa bir periyod plazma değişiminden sonra tekrar IVIg'e cevap verebilirler. Subkutan Ig kullanımı mevcut sonuçlara bakılarak tercih edilebilir bir seçenek gibi gözükmekle beraber çalışmalar devam etmektedir.
2. Prednizolon ile tedaviye başlanan ve tedaviden yararlanan olgularda günaşırı tedaviye geçilir ve en az bir aylık plato döneminden sonra doz azaltılmaya başlanır. Doz azaltımı 1-2 yıl süresince etkili en düşük idame doza düşülecek şekilde 3-4 haftada bir 5-10mg olarak yavaşça yapılır ve ilaç kesimi değerlendirilir.

Başlangıç tedavilerinden birine (IVIg veya steroid) yanıt yetersiz, idame tedavide başlangıç tedavisinin yüksek dozlarına ihtiyaç duyuluyor ve başlangıç tedavisine bağlı yan etkiler ortaya çıkmışsa başka bir başlangıç tedavi seçeneği öncelikle değerlendirilir. Tedaviye yanıt yetersiz ise kombine tedavi ve bu da yarar sağlamaz ise immunsüpresan/immunmodülator bir ilacın (Alemtuzemab, Azathiopirin, Siklofosfamid, Siklosiporin, Etanercept, Interferon-α, Interferon-β1a, Mikofenolat mofetil, Metotreksat, Rituksimab, Kök hücre transplantasyonu) eklenmesi önerilir ancak etkinlikleri konusunda kesin bir yorum için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. Nöropatik ağrı için semptomatik tedavi yapılır.
4. Ayak bakımı, egzersiz, diyet, yaşam tarzı düzenlemesi konusunda tavsiyede bulunulur.
5. Gerekli durumlarda fizyoterapi ve psikolojik destek sağlanır.

Vaskülitik nöropati

Kas ve sinirlerdeki damarların çapları 50 ila 300 μm arasında değiştiğinden vaskülitik nöropatiler çoğunlukla küçük ve orta çaplı damarları tutan vaskülitlerde ortaya çıkar. İmmün komplekslerinin birikimi, hücresel immünite, damar oklüzyonu ve iskemi patogenezde en önemli mekanizmalardır.

Nöropatinin gözlendiği vaskülitler[25]

- Primer sistemik vaskülitler
- Ağırlıklı olarak küçük çaplı damarları tutan vaskülitler

- Mikroskobik polianjitis
- Churg-Strauss Sendromu
- Wegener Granulomatozu
- Esansiyel mikst kriyoglobulinemi
- Henoch-Schönlein purpurası

- Ağırlıklı olarak orta çaplı damarları tutan vaskülitler
  - Poliarteritis nodosa (PAN)
- Ağırlıklı olarak büyük çaplı damarları tutan vaskülitler
  - Dev hücreli arterit
- Sekonder sistemik vaskülitler (Aşağıdakilerden biriyle ilişkili olan sekonder vaskülitler)
  - Bağ dokusu hastalıkları
    - Romatoid artrit (RA)
    - Sistemik lupus eritematosus (SLE)
    - Sjögren Sendromu
    - Sistemik skleroz
    - Dermatomiyozit
    - Mikst bağ dokusu hastalıkları
  - Sarkoidoz
  - Behçet hastalığı
  - Enfeksiyonlar (HBV, HCV, CMV, HIV, Lepra, Lyme, HTLV-1)
  - İlaçlar (Minosiklin, montelukast, infliksimab, valasiklovir)
  - Maliniteler
  - İnflamatuar bağırsak hastalıkları
  - Hipokomplemantemik ürtikeryal vaskülit sendromu
- Sistemik olmayan/lokalize vaskülitler
  - Sistemik olmayan vaskülitik nöropati (Diyabetik olmayan radikülopleksus nöropatisini ve bazı Wartenberg duyusal nöropatilerini de kapsar)
  - Diyabetik radikülopleksus nöropatisi
  - Lokalize kutanöz/nöropatikvaskülitler
  - Kutanöz PAN
- Diğer

Vaskülitik nöropatinin en sık görüldüğü vaskülitler PAN (%35-70), mikroskobik polianjitis (%60-70), Churg-Strauss Sendromu (%60-80)'dir.

Klinik özellikler: Vaskülitik nöropatilerin klasik biçimi aksonal tutulumun hakim olduğu mononöritis mültipleks olmakla birlikte bu paternin hastalarda sıklığı %10-15 kadardır. En sık görülen tablo ise asimetrik polinöropatidir (%70-80). Genellikle duyu ve motor lifler bir arada tutulurken nadiren izole duyu tutulumu gözlenebilir. Sinir tutulumu sıklığı sırasıyla peroneal, sural, tibial, ulnar, radial, femoral ve siyatik sinirdir. Vaskülitik nöropatinin en önemli klinik bulgularından biri nöropatik ağrı varlığıdır. Hastaların neredeyse tamamında nöropatik ağrı gözlenmekte olup ağrılı nöropatilerin ayırıcı tanısında vaskülitik nöropatiler öncelikle araştırılmalıdır. Sistemik olmayan vaskülitik nöropatili hastalarda bulgular sistemik vaskülitik nöropatili hastalara göre yavaş ilerleyici, asimetrik, multifokal nörolojik defisitler içerir. Bu nedenle tanı konulması semptomların başlangıcından 8 yıl sonrasına kadar uzayabilir. Hastaların %30'unda kilo kaybı; %10-15'inde ateş gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir.

Tanı: Tanıda elektronöromiyografi, (ENMG) vaskülit belirteçleri ve akut faz reaktanları önem taşırken tanıda altın standart sinir ve kas biyopsisidir.

ENMG bulguları:

- Aksonal tutulum bulguları
- Bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) ve duyusal aksiyon potansiyellerinin amplitütlerinde düşme gözlenirken distal latanslar ve sinir iletim hızları göreceli olarak korunur. F dalgalarının ve H refleksinin amplitütünde azalma veya kayıp gözlenir
- İğne elektromiyografi (EMG) çalışmalarında ise etkilenen sinirlerin inerve ettiği kaslarda fibrilasyon ve tam kası sırasında azalmış katılım gözlenir. Fibrilasyon potansiyelleri genellikle distal kaslarda belirgin olmakla birlikte uzunlukla ilişkili değildir.
- ”Psödo” iletim bloğu: Akut iskemi sonrasında oluşan Wallerian dejenerasyon sonucunda sinirin distal uyarımıyla motor uyaranları iletme yeteneği devam ederken proksimal uyarımla cevap alınamaz ya da amplitüd düşüktür. Bu durum 9 gün süreyle devam eder. Bu süre içerisinde sinir iletim çalışmaları yapıldığında distal BKAP proksimale göre daha yüksektir.

Tanıda kullanılan vaskülit belirteçleri ve akut faz reaktanları

- Tam kan sayımı
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)
- C-reaktif portein (CRP)
- Serum protein immünfiksasyon elektroforezi
- Kompleman C3, C4
- HBV, HCV ve HIV serolojisi
- Anti-nükleer antikor (ANA)
- Anti nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA)
- Ekstraktabl nükleer antikorlar (ENA)
- Romatoid faktör (RF)
- Anti-CCP antikorları
- Kriyoglobulinler

Kas ve sinir biyopsisinin eş zamanlı yapılacağı durumlarda superfisiyal peroneal sinir ve peroneus brevis kası tercih edilmelidir. Biyopside damar duvarında inflamatuvar hücre infiltrasyonun ve damar hasarını gösteren bulgular (örn: fibrinoid nekroz, endotel hasarı, internal elastik laminanın kaybı, akut tromboz, vasküler ve perivasküler hemoraji, lökositoklazya) varlığı tanı koydurucudur. Buna ek olarak ağırlıklı olarak aksonal tutulumun gözlenmesi, asimetrik ve multifokal sinir lifi kaybı da vaskülitik nöropatiyi destekleyen bulgulardır.

Bunların dışında primer demiyelinizan nöropatiler, pür motor tutulum, üst ekstremite dominant tutulum, BOS'ta pleositoz ve protein artışı varlığında vaskülitik nöropati dışındaki tanılar düşünülmelidir.

Tedavi:

Sistemik vaskülitik nöropati: Tedavisiz izlenen sistemik vaskülitik nöropati hastalarında bir yıl içinde mortalite oranı %80'e ulaşmaktadır. Tedavi ile bu oran %12-20'e kadar düşebilmektedir. Tedavide ilk seçenek kortikosteroidlerdir. Standart tedavi dozu 1 mg/kg/g oral prednizondur. Altı-sekiz hafta süreyle doz azaltımı yapılmadan tedaviye devam edilmelidir. Sonrasında doz azaltılarak 6-12 ay tedavi sürdürülmelidir. Siklofosfamid vaskülitik nöropatilerde steroidden sonra en sık kullanılan tedavi seçeneğidir Siklofosfamid oral prednizon ile kombine bir şekilde oral 1-2 mg/kg/g dozunda veya yükleme intravenöz yolla verilebilir. Tedaviye genellikle 3-6 ay devam edilmelidir. Yanıtsız hastalarda

plazmaferez tedavisi denenmelidir. Vaskülitik nöropatide kullanılabilecek diğer bir ajan rituksimab olup özellikle ANCA ilişkili vaskülitlerde düzelme sağladığı gösterilmiştir. İdame tedavide en sık kullanılan ve güvenilir ajan azatioprindir. Tedaviye 50 mg/g oral başlanır; 2-3 mg/kg/g'a kadar doz arttırılır. Metotreksat idame tedavide kullanılan diğer bir ajan olup tedaviye 2,5 mg/hafta başlanıp doz 25 mg/haftaya kadar arttırılır. İdame tedavilere genellikle 18-24 ay devam edilmelidir.

Sistemik olmayan vaskülitik nöropatiler: Hızlı ilerleyen ve ağır kliniği olmayan hastalarda ilk tedavi prednizondur. Kliniği ağır hastalara ise prednizon ve siklofosfamid kombinasyonu önerilmektedir. Tedaviye yanıtsız hastalarda rituksimab, intravenöz immünglobulin ve plazmaferez önerilir. İdame tedavide sistemik vaskülitik nöropatilere benzer şekilde azatioprin ve metotreksat kullanılmadır.[4]

C- İnfeksiyona bağlı nöropatiler[2]

Lepra: En sık nöropati yapan nedenlerin başında yer alır. Halen tropikal ve subtropikal bölgelerde rastlanan bir enfeksiyondur. Duysal mononevritis mültipleks tablosuna yol açar. Genellikle derin tendon refleksleri korunur.

- ***Tanı protokolu***

  EMG

  Deri biyopsisi

  Sinir biyopsisi

- ***Tedavi protokolu***

  Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü

  İlaçlar

  İnfeksiyona yönelik tedavi[1]

D- Non-enfeksiyöz, inflamatuvar nöropati

Sarkoidoz: Sistemik granülomatöz bir hastalıktır, periferik sinirler tutulduğunda mononevritis mültipleks tablosu ortaya çıkar. Merkezi sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir**.**

- ***Tanı protokolu***

  EMG

  Akciğer grafisi, BT

  Kranyal BT ve/veya MR

  Göz muayenesi

  BOS incelemesi

  ACE

  Sinir ve kas biyopsisi

  Tükürük bezi biyopsisi

- ***Tedavi protokolu***

  Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü

  İlaçlar

  Kortikosteroidler**,** gerekirse diğer immunsupresifler

E- Toksik nöropatiler

Nöropati oluşturan toksik maddeler üç grupta incelenebilir: İlaçlar, endüstriyel toksinler ve çevresel toksinler.

İlaçlara bağlı nöropatilere oldukça sık rastlanır. İlaçlara bağlı polinöropatiler genellikle aksonal dejenerasyonla seyreder. Bazı ilaçlar ise distal aksonopati yerine arka kök gangliyonlarını etkileyerek ataksik duysal bir nöropati (cisplatin ve piridoksin megadozu) yapar. Endüstride kullanılan bir kim-

yasal maddenin nörotoksik etkisi genellikle aynı işyerinde çalışan birçok işçinin aynı zamanda hastalanması ile ortaya çıkar.

Endüstriyel ortamda polinöropati yapmış olan başlıca maddeler akrilamid, allil klorid, karbon disülfid, dimetilaminopropionitril ve heksakarbon bileşikleridir (N-heksan ve metil N-butil keton)

- ***Tanı protokolu***

  EMG

  Sinir biyopsisi (n-heksan nöropatisi için)

- ***Tedavi protokolu***

  Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü

  Toksik ajandan uzaklaştırma[2]

Travmatik periferik sinir hastalıkları

Periferik sinirlerin anatomi, fizyoloji ve fizyopatolojisi

Periferik sinirler, duysal, motor ve otonomik sinir liflerini içerirler. Omuriliğin ön boynuzunda yerleşmiş olan alt motor nöronların aksonları, ön kökten omuriliği terkederler ve periferik motor sinir liflerini oluştururlar. Periferik duysal aksonların hücre gövdeleri ise omuriliğin dışında, intervertebral foramende yerleşen arka kök ganglionu içindedir. Buradaki duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde seyreder iken santral uzantıları ise arka kök yolu ile omuriliğe girerler. Periferik motor sinirler kasları innerve ederler, motor sinir terminalinde nöromüsküler kavşakta innerve ettiği kasla bağlantı kurar. Duysal sinirler ise derideki çeşitli reseptörlerde son bulurlar. Bir spinal segmentin innerve ettiği tüm *kaslar* "miyotom" adını alırken, bu segmentin duyusundan sorumlu olduğu deri alanı ise "dermatom" adını alır. Genellikle bir kas birden fazla miyotoma ait olur, "birden fazla spinal segmentten sinir alır", bir deri bölgesi de birden fazla dermatoma aittir, "komşu dermatomlar birbirleriyle örtüşürler". Bu nedenle, bir periferik motor-duysal sinirin innerve ettiği deri alanı tam anestezi halinde olurken, tek bir spinal segment, radiks veya spinal sinir hasarında motor hasar kısmi olur, his kusuru ise belirgin değildir.

Her bir segmentte ön ve arka kökler omurilik dışında birleşip spinal siniri oluşturur. 8 servikal, 12 torasik, 5 lumbar, 5 sakral, 1 koksigeal olmak üzere otuz bir çift spinal sinir vardır. Spinal sinirler, dorsal ve ventral rami olarak arka ve ön dallara ayrılırlar. Arka dallar, omurganın üzerindeki cildin duyusunu ve paraspinal kasların innervasyonunu sağlar, ön dallar ise interkostal sinirleri, ayrıca boyunda ve ekstremitelerde servikal, brakial ve lumbosakral pleksusları oluşturur. Brakial pleksusu oluşturan sinir lifleri önce üst, orta *ve* alt *trunkusları*, daha *sonra* anterior ve posterior divizyonları oluşturur, sonunda lateral, posterior *ve* mediyal kordlar olarak son bulur. Kordlardan üst ekstremitenin periferik sinirleri çıkar. Lumbosakral pleksus, önce dorsal ve ventral divizyonlara ayrılır, daha sonra alt ekstremitelerin periferik sinirlerini oluşturur.[26]

Sinir hücresinin yarı geçirgen olan zarı, hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasında membran potansiyel farkının oluşumuna sebep olur. Zar sodyum iyonuna karşı geçirgen değildir. Sodyumun transferi aktif olarak zardaki sodyum-potasyum pompası yoluyla olur. Bu yolla hücre içi sıvıda yüksek yoğunlukta potasyum (K^+) iyonu ve diğer anyonlar, düşük yoğunlukta sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) iyonu bulunur. Zarın denge halindeki potansiyeli -70 mV'dur. Zar elektrik uyaranla uyarıldığında, depolarizasyon olur. Zardaki sodyum kanallarının sodyuma geçirgenliği artar, sodyum dengelenir ve zar potansiyeli +30 mV'a ulaşarak aksiyon potansiyeli açığa çıkar. Bu potansiyel sinir lifi boyunca yayılım gösterir. Miyelinsiz sinir liflerinde potansiyelin yayılımı zar boyunca kesintisiz iletim şeklinde olurken, miyelinli sinirlerde depolarizasyon yalnızca Ranvier nodlarında olur ve akım, bir noddan diğerine sıçrayarak iletilir. Miyelinli lifler bu sıçrayıcı ileti sayesinde elektriği miyelinsiz liflerden çok daha hızlı iletirler.[26,27,28,29]

Periferik sinir özellikleri

Periferik sinir lifleri kalınlık ve ileti özelliklerine göre A, B ve C lifleri olarak üç gruba ayrılır. A lifleri en hızlı ileten ve en kalın miyelinli liflerdir. Kas iğciklerinden gelen aferent lifler, derinin kalın miyelinli duysal aferentleri ve omurilik ön boynuzunda yer alan motor hücrelerin kaslara giden eferent lifleri bu gruptadır. B lifleri daha ince miyelinlidirler, preganglionik otonomik eferent lifleri içerirler. C lifleri ise küçük çaplı miyelinsiz lifleri içerir. Postganglionik otonomik eferent lifler ve ağrı, ısı duyumundan sorumlu somatik aferent liflerin çoğu bu gruptadır. Periferik mikst bir sinirin enine kesitinde en dışta, epinöryum tabakası, bunun altında ise gruplar halinde motor ve duysal aksonları içeren fasiküller yer alır, fasikülü ise perinöryum çevreler. Fasikülün içinde aksonların arasındaki bağ dokusuna endonöryum adı verilir. Periferik sinir içindeki kapiller damar sistemi vasa nervorum adını alır. Bir periferik sinir hücre gövdesi ve aksonundan oluşur. Hücre gövdesi arka kök ganglionunda veya omurilik ön boynuzunda yerleşir. Miyelinli liflerde aksonun etrafını hızlı ileten sinir liflerinde iletim fonksiyonunda rol oynayan miyelin örter. Miyelin, schwann hücrelerinin akson çevresinde kıvrılması ile oluşur. Her bir schwann hücresinin arasında Ranvier nodu adı verilen kısa bir aralık bulunur. Akson çapı ne kadar kalınsa Ranvier nodları arası mesafe de o kadar uzun ve miyelin tabakası da o kadar kalındır. Aksonun içinde, hücre gövdesinden perifere ve periferden hücre gövdesine doğru değişik hızlarda taşıma mekanizmaları bulunmaktadır. Yavaş taşıma sisteminin hızı, aksonun rejenerasyon hızına eşittir. Hızlı taşıma sisteminde transmitter sentezleyen enzimler, glikoproteinler ve membran bileşenlerini taşınır. Periferden gövdeye doğru olan transport hızlı işleyen bir sistem olup bu mekanizmayla membranöz prelizozomal yapılar ve akson terminalinden içeri alınan sinir büyüme faktörü gibi ekstrasellüler materyaller taşınır.

Periferik sinir hücresinin başlıca üç tip hasarlanma modelinden söz edilir. Bunlar; Waller dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyondur.[26,28]

Waller dejenerasyonu

Periferik sinirin aksonunun bir yerinde, travma, infarktüs, uzun süreli veya şiddetli bası gibi bir nedenle etkilenmesi ve bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşan hasarlanmadır. Aksonun hasarlandığı yerin distalinde akson ve sonra miyelin kılıfı dejenere olur. Aksonun hasarlandığı yerin proksimalinde kalan kısmı ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Periferik sinir aksonu kesintiye uğradığında Waller dejenerasyonunun gelişimi 4-11 gün arasında değişir. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa Waller dejenerasyonu o kadar erken gelişir. İlk günlerde aksonun hasar yerinin distalinde kalan kısmı normal olarak uyartılabilir. Daha sonra hasar yerinin akson ucuna mesafesine göre, sinirin uyarılabilirliği azalır, duysal lifler için en çok 11 gün içinde sinir uyarılamaz hale gelir. Motor sinirlerde ise sinir uyarımını takiben kastan alınan yanıt, nöromüsküler kavşağın periferik sinirden iki gün daha önce dejenere olması nedeniyle hasarın en geç dokuzuncu gününde kaybolur. Sinir kılıfının devamlılığının korunmuş olması halinde dejenerasyonu takiben sinir, hasarlandığı yerden distale doğru günde yaklaşık 1 mm hızla rejenere olur.[26,28,30]

Aksonal dejenerasyon

Periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonunun hasarı vardır. Sebep genellikle metabolik veya toksiktir. Hasar periferik sinir hücre gövdesini etkileyen veya aksonun bütününü etkileyen bir nedenle olabilir. Periferik sinir hücresi canlılığını kaybetti ise geri dönüş söz konusu değildir. Sorun, aksonun bütünlüğü bozulmadan ortadan kaldırılırsa akson haftalar veya aylar içinde fonksiyonuna kavuşabilir. Eğer aksonun bütünlüğü bozulduysa Waller dejenerasyonunda olduğu gibi, yavaş bir rejenerasyon süreci başlar. Aksonal dejenerasyonda sinir ileti incelemelerinde sinir hala uyarılabilir durumda ise, ileti hızı normal veya normale yakın bulunurken, motor sinirde birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, duysal sinirde ise duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü düşük bulunur. Daha ileri durumlarda ise, motor veya duysal sinir uyarımıyla potansiyel kaydedilmez. İğne EMG incelemesinde, aksonal dejenerasyonun yaklaşık 10 gün sonrasında denervasyonun neden olduğu spontan potansiyeller kaydedilir. Parsiyel dejenerasyonun olduğu durumlarda birkaç ay sonra nörojenik motor ünite potansiyelleri kaydedilir. Daha ileri dönemde bu potansiyeller daha büyük amplitüdlü olurlar,

maksimal kasıda seyrelme paterni izlenir. Aksonal dejenerasyon, prognozu en kötü olan periferik sinir hasarlanma tipidir.[26,28,30]

Segmental demiyelinizasyon

Miyelinli sinir liflerinde, periferik sinir aksonunda hasar olmaksızın Schwann hücresinde ve/veya miyelin kılıfında hasarlanma söz konusudur. Demiyelinizasyon, herediter nöropatilerde olduğu gibi sinirin tümünün seyri boyunca veya edinsel demiyelinizan durumlarda olduğu gibi bir sinir segmentinde söz konusu olabilir. Miyelin, yenilenebilir bir yapı olduğundan hasarlanma nedeni ortadan kalktığında demiyelinizasyon tümüyle geri döner. Demiyelinizasyonu takiben haftalar-aylar içinde remiyelinizasyon tamamlanır. Demiyelinize segmentte ileti hızı yavaşlamıştır, duysal sinir ileti incelemesinde duysal sinir aksiyon potansiyeli sıklıkla elde edilemez, motor ileti incelemesinde ise sıklıkla normal ya da normale yakın amplitüdde birleşik kas aksiyon potansiyeli elde edilir, ancak demiyelinize segmentte sinir ileti hızı yavaşlamıştır. Eğer demiyelinizasyon, sınırlı bir bölümde ise, lezyonun distalinden uyarımla normal motor ya da duysal yanıt kaydedilir, lezyonun proksimalinden uyarımla ise, demiyelinizasyonun ağırlığına göre yanıt düşük olarak kaydedilir veya hiç kaydedilemez. Bu bulguya ileti bloğu adı verilir. İğne EMG incelemesinde sıklıkla spontan denervasyon aktivitesi kaydedilmez, motor ünite potansiyelleri normal dalga formundadır, maksimal kası çabasında, seyrelme paterni izlenir.[26,28,30]

Travmatik periferik sinir hasarlanmaları

Periferik sinirlere en hafifinden en ağrına her tür travma (ateşli silah yaralanması, kesici aletle yaralanma, elektrik çarpması, yanıklar, ezilmeler gibi), değişik derecelerde sinir zararlanmasına yol açar. Periferik sinir içindeki tüm sinir lifleri aynı derecede zararlanmaya uğrayabileceği gibi, zararlanmanın şiddetine ya da tipine göre, aynı sinir içindeki farklı lifler farklı türde zararlanmaya da uğrayabilir. Seddon (1943) ve Sunderland (1951) bu tür zararlanmalar için sınıflamalar önermişlerdir.[31]

Seddon sınıflamasına göre en hafif zararlanma türü "nörapraksi" olup motor ve duysal kayıp olabilmekle birlikte Waller dejenerasyonu bulgusu yoktur. Zararlanma distalinde sinir normal iletir. İleti bloğu söz konusudur. Saatler, günler, haftalar veya aylar içinde düzelir. "Aksonotmezis" trafik kazalarında veya silahlı yaralanmalarda daha yaygın görülen bir zararlanmadır. Akson ve miyelin kılıfı hasarlıdır fakat çevreleyen doku kısmen veya tamamen sağlamdır. Waller dejenerasyonu oluşur fakat düzelme, çevre dokulardaki hasara ve kasa uzaklığa göre değişir. Sunderland sınıflamasına göre daha ayrıntılı prognoz belirlenmesi yapılabilir. "Nörotmezis" ise, sinirin ya tümüyle kopması, ya da aksonal rejenerasyonu olanaksız kılacak denli bir nedbe dokusu oluşumunu tanımlar. Cerrahi tamir olmadıkça düzelme olanaksızdır **(Tablo 1)**.[26,30,31,32]

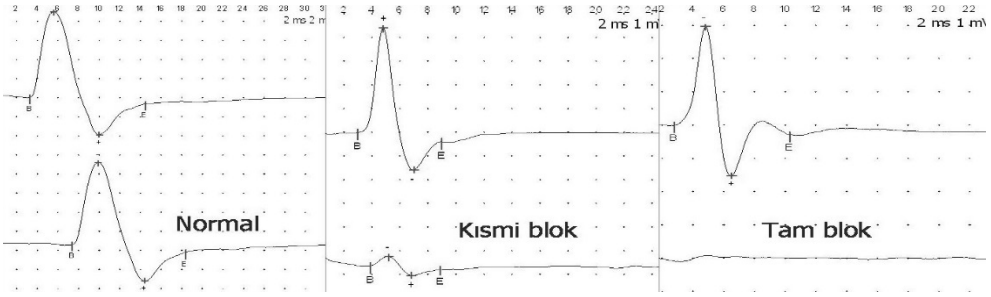
Tablo 1: Periferik sinir yaralanmalarının sınıflaması

Seddon sınıflaması	Sunderland sınıflaması	Patoloji	Prognoz
Nöropraksi	Birinci derece	Miyelin hasarı	Haftalar, aylar içinde mükemmel düzelme
Aksonotmesis		Akson kaybı, Değişik derecede bağ doku hasarı	Destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz
	İkinci derece	Akson kaybı, Endonöral tüpler sağlam, Perinöryum sağlam, Epinöryum sağlam	Kasa olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz
	Üçüncü derece	Akson kaybı, Endonöral tüpler hasarlı, Perinöryum sağlam, Epinöryum sağlam	Kötü prognoz, Aksonlar hatalı yöne gidebilir, Cerrahi gerekebilir
	Dördüncü derece	Akson kaybı, Endonöral tüpler hasarlı, Perinöryum hasarlı, Epinöryum sağlam	Kötü prognoz, Aksonlar hatalı yöne gidebilir, Cerrahi sıklıkla gerekir
Nörotmesis	Beşinci derece	Akson kaybı, Endonöral tüpler ağır hasarlı, Perinöryum ağır hasarlı, Endonöryum ağır hasarlı	Spontan iyilik olmaz, Cerrahi gereklidir, Cerrahiden sonra prognoz belirlenir

Lezyon seviyesine göre periferik sinir hasarlanmaları

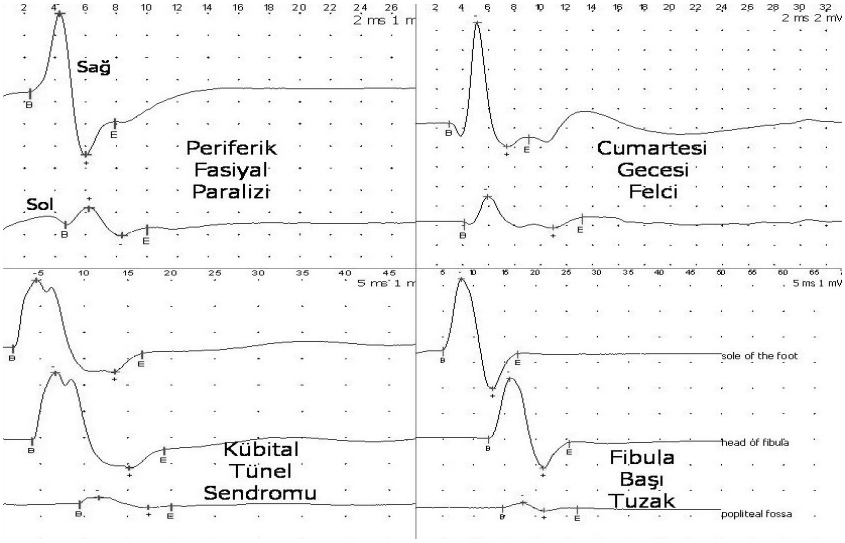
Lezyon periferik sinirde ise

Seddon sınıflamasını esas alarak anlatacak olursak, bir periferik sinir zedelenmesinde, motor ve duysal distal yanıtlar ilk günlerde normaldir. Nöropraksik bir lezyonda distal yanıtlar daima korunmuştur. Distal yanıtların normal olmasına karşılık lezyon yerinin proksimalinden uyarım ile motor ve duysal yanıtlar bozulmaya başlar. Daha düşük amplitüdlü yanıtlar elde edilir veya yanıt alınamaz. Buna "iletim bloğu" denir. Daha çok akut bası veya künt travma sonrası görülen, fokal demiyelinizasyon ve iskeminin neden olduğu bu nöropraksi tablosu kısa sürede düzelir, bazen ileti bloğu haftalar veya aylarca sürebilir[26,30,31,32,33] **(Şekil 1)**.



Şekil 1: Motor sinir ileti çalışmasında normal, kısmi ve tam ileti bloğu örnekleri görülmektedir.

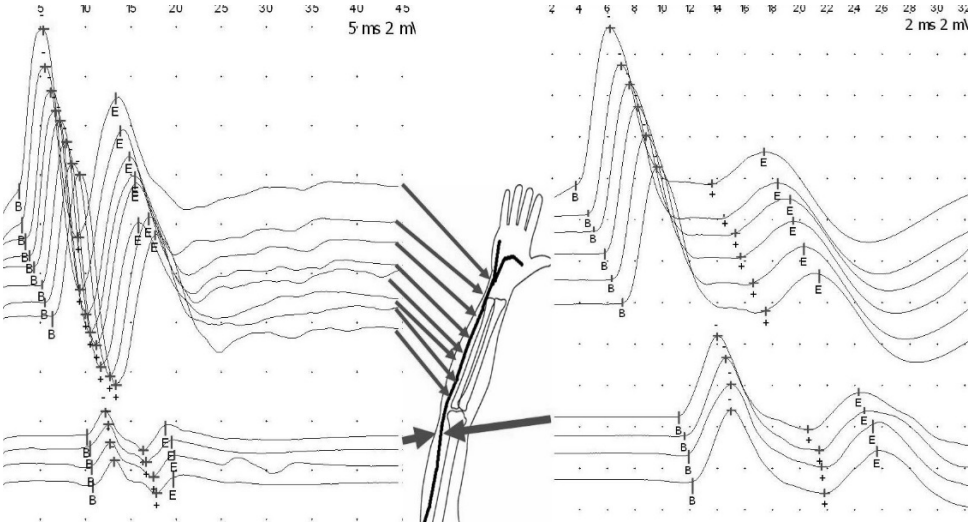
İlerleyen günlerde distal motor yanıtlar bozulmaya başlar veya kaybolursa bu durumda artık nöropraksi düşünülmez. Aksonotmezis ve nörotmezisde de ilk günlerde distal yanıtlar korunur ancak motor yanıtlar en çok 4-5. gün, duysal yanıtlar ise en çok 8. gün kaybolacaktır. O halde periferik sinir zedelenmesini takip eden ilk birkaç gün içinde lezyonun nöropraksi mi yoksa aksonotmezis mi olduğunu anlamak mümkün değildir. Zira ilk günler içinde distal yanıtlar normaldir, lezyon yeri proksimalinden uyarı ile ise iletim bloğu vardır veya yanıt alınamaz. Aksonotmezis ve nörotmeziste, 4-5. günlerden sonra distal yanıtlar bozulur. Yanıt amplitüdlerine bakarak ne oranda aksonun zedelendiği kabaca şöyle hesaplanır: Örneğin sağ ön kol travmasında ileti bloğu gözlendikten sonra, sağ median sinir bilek uyarımı ile 1 mV, sol median sinir bilek uyarımı ile 5 mV amplitüdlü yanıt alınıyor ise, beşte bir yani %80 akson hasarı var demektir **(Şekil 2)**.[26,30,31,32,33]



Şekil 2: Bazı periferik sinir tutulumlarında iletim bloğu örnekleri görülmektedir.

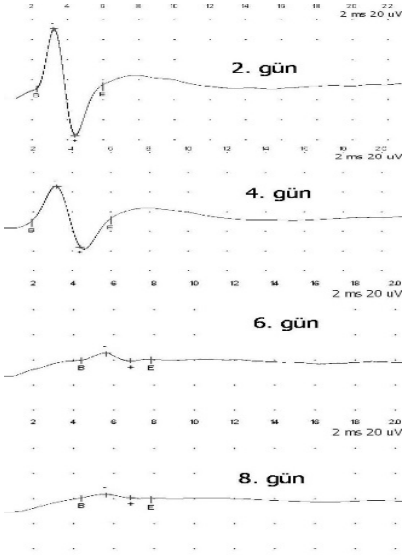
Lezyon seviyesini belirlemede "iletim bloğu" önemlidir. Periferik sinir hasarlanmasının ilk günlerinde lezyon distalinden normal motor ve duysal yanıtlar alınacaktır. Uyarım yerini proksimale doğru

kaydırarak iletim bloğunun ortaya çıktığı yeri saptayabiliriz **(Şekil 3)**. Prognozun tayini için ise iğne EMG'sinde denervasyon ve reinnervasyon potansiyellerinin ortaya çıkmasını beklemek gerekir.[26,30,31,32,33]

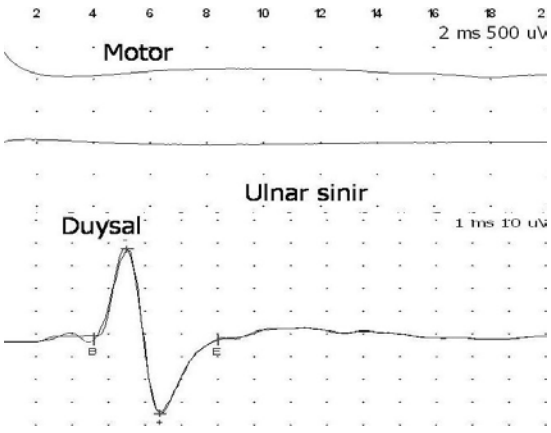


Şekil 3: İki ayrı hastada uzun süre dirseği dayamaya bağlı medial epikondilin 2 cm proksimalinde akut tuzaklanma. Beşinci parmakta hipoestezi şikayetinin 6. gününde ulnar sinirde medial epikondilin 2 cm. proksimalinde inching (santimleme) yöntemi ile belirgin ileti bloğu görülmektedir. Soldaki hastada %75, sağdaki hastada ise %40 oranında ileti bloğu görülmektedir. İlerleyen günlerde bu ileti bloğu görülemeyebileceğinden incelemeyi erken dönemde yapmak, lezyon yerini belirlemek açısından, faydalı olacaktır.

Duysal yanıtlar da lezyon seviyesini belirlemede çok önemlidir. Bir sinir kesisinde distal uyarımla alınan duysal yanıtlar genellikle motor yanıtların kaybolmasından sonra birkaç gün daha elde edilebilmektedir. Duysal yanıtlar 8. günden sonra da normal olarak elde edilirse, bu durum periferik sinirde ve pleksusta bir hasar olmadığının göstergesidir. Ancak dorsal kök gangliyonunun korunmuş olması nedeniyle kök lezyonlarında da duysal yanıtlar normal olarak alınacaktır **(Şekil 4)**. Ancak **Şekil 5**'deki gibi, travmatik C_8 kök kopmasında, ulnar sinir motor yanıtları elde edilememesine karşılık, duysal yanıtlar normaldir. Sadece bu özelliğe bakarak lezyonun pleksusta mı yoksa kökte mi olduğu kolayca saptanabilir. Aynı şekilde, klinik tablonun S_1 kök basısı mı yoksa siyatik sinir zedelenmesi mi olduğu konusunda şüpheye düşüldüğünde, sural sinir yanıtına bakarak kolayca karar verilebilir. Sural sinir duysal yanıtlarının elde edilebilmesi kök lezyonunu işaret edecektir.[26,30,31,32,33]

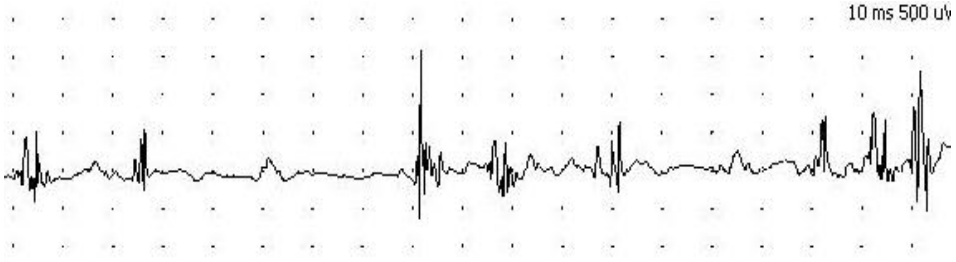


Şekil 4: Ön kolda median sinir kesisinde bilekten uyarım ile kaydedilen duysal yanıtların 8. günde giderek kayboluşu görülmektedir.



Şekil 5: Ön kolda median sinir kesisinde bilekten uyarımla kaydedilen duysal yanıtların 8. günde kaybolması

Periferik sinir hasarı sonrası, parsiyel akson hasarı varsa, 4-6. haftadan sonra istemli kasılma ile reinnervasyon potansiyelleri ortaya çıkar. Reinnervasyon potansiyelleri iğne elektromiyografisinde seyrek, düşük amplitüdlü, kısa süreli motor ünit potansiyelleri şeklinde görülür **(Şekil 6)**. Bunlar zamanla uzun süreli, polifazik nörojen motor ünit potansiyellere dönüşür. Reinnervasyon potansiyelleri, klinikte saptanabilen düzelme bulgusundan 1-2 ay önce EMG ile saptanabilir **(Şekil 7)**. İğne EMG'sinde geç dönemde uzun süreli, yüksek amplitüdlü, kronik nörojen polifazik motor ünit potansiyeller görülür **(Şekil 7)**.[26,30,31,32,33]



Şekil 6: Reinnervasyonda görülen motor ünit potansiyel örnekleri görülmektedir.

Şekil 7: Kronik dönemde görülen motor ünit potansiyeller

Hedef dokunun reinnervasyonu

Rejenere olan aksonlar uygun hedefe ulaştıklarında onları reinnerve etme yetisine sahiptir. Motor akson kasa, duysal akson uygun duysal yapılara ulaşır. Bu özellik bir moleküler tanıma bilgisi ile mümkündür. Önceki innervasyon geride bir takım moleküler parmak izleri bırakmıştır ve rejenere olan akson bunları tanır.[34]

Rejenerasyon 2 mekanizma ile olur:

1. Bazı sinir lifleri yaşıyorsa, bu yaşayan aksonlar hem kas dışında diğer yakın nöronlara kolleteral filizlenmeler verir, hem de parsiyel denerve olan kasların içinde denerve olan kas liflerini innerve etmek üzere aksonal filizlenmeler verir (kollateral reinnervasyon).

2. Zedelenme aksonotmesis tipinde ise, sinirin aksonunun proksimal parçasından distale doğru yeni ince ve miyelinsiz rejenere sinir lifleri oluşmaya başlar (proksimal-distal rejenerasyon).

Rejenerasyon her zaman başarı ile sonuçlanmaz. İleri aksonotmesis lezyonlarında proksimal aksonlar nedbe dokusuna rağmen büyüyerek bu dokuyu aşmaya çalışırlar. Yeni bir rejenere lif grubu bu nedbeyi aşıp aşağı inse bile kendilerine ait son organlara ulaşmaları güçleşir ve başka kaslarla bağlantı kurabilirler (sinkineziler). Bazen de bu yenilenen uçlar hiçbir yere varamazlar, böylece travmatik nöroma gelişir. Bu durumda, lezyon proksimalinden uyarma ile reinnerve kaslardan motor yanıtlar alınır. Bu motor yanıtlar geç latensli, düşük amplitüdlü ve dispers'tir. Reinnervasyon distal kaslara varmışsa, sinir ileti hızının belirgin yavaşladığı görülür.[26,29,30,31,32,33,35,36]

Periferik sinir yaralanmalarında saptanan elektrofizyolojik bulgular, bilinen sınıflamalar ile tam olarak açıklanamaz. Bir periferik sinir yaralanmasından sonra bazı liflerde nöropraksi, bazı liflerde aksonotmesis, bazılarında da nörotmesis bulunur. Çok kısa süren akut sinir basılarında iskemiye bağlı çok çabuk düzelen ileti bloğu oluşur. Bası bir süre devam ederse, miyelin kılıfı invaginasyonu nedeniyle, haftalar bazen aylar süren kısmi ileti bloğu görülür. Ağır derecede bir basıda ise, segmenter demiyelinizasyon ve akson dejenerasyonuna bağlı tam ileti bloğu ortaya çıkar.[26,29,30,31,32,33,35,36] Seddon sınıflamasını esas alarak özetleyecek olursak:

Nöropraksi

Akson bütünlüğü bozulmamış, ancak fokal demiyelinasyon nedeniyle ileti kusurludur. Motor ve duysal yanıtlarda distal uyarı ile normal yanıtlar elde edilir. İlk birkaç gün içinde aksonotmesisten ayrımı imkansızdır. Motor ve duysal yanıtlarda proksimal uyarı ile ileti bloğu gözlenir. F yanıtları, H refleks, göz kırpma refleksi gibi yanıtlarda tam ileti bloğu varsa yanıt elde edilemez, ancak yanıt elde edilmesi olumlu yönde anlamlıdır. İğne EMG'sinde spontan denervasyon yoktur, istemli kasılma yapılamazsa (tam blok) motor ünit potansiyeller elde edilemez (26, 31).

Aksonotmesis

Akson zedelenmiştir, çeşitli destek dokuların lezyonu vardır, hücre gövdesinin bütünlüğü korunmaktadır. Motor ve duysal yanıtlarda distal uyarı ile ilk 5 gün normal yanıtlar alınır, 5. günden itibaren motor yanıtlar, 8. günden sonra da duysal yanıtlar bozulur veya alınamaz. Motor ve duysal yanıtlarda proksimal uyarı ile ileti bloğu gözlenir. F yanıtları, H refleks, göz kırpma refleksi gibi yanıtlar travma anından itibaren alınamaz. İğne EMG'sinde fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar, rejenerasyon fazında reinnervasyon potansiyelleri (bu döneme kadar nörotmesisten ayırımı imkansızdır), nörojen motor ünitler gözlenir.[26,31]

Nörotmesis

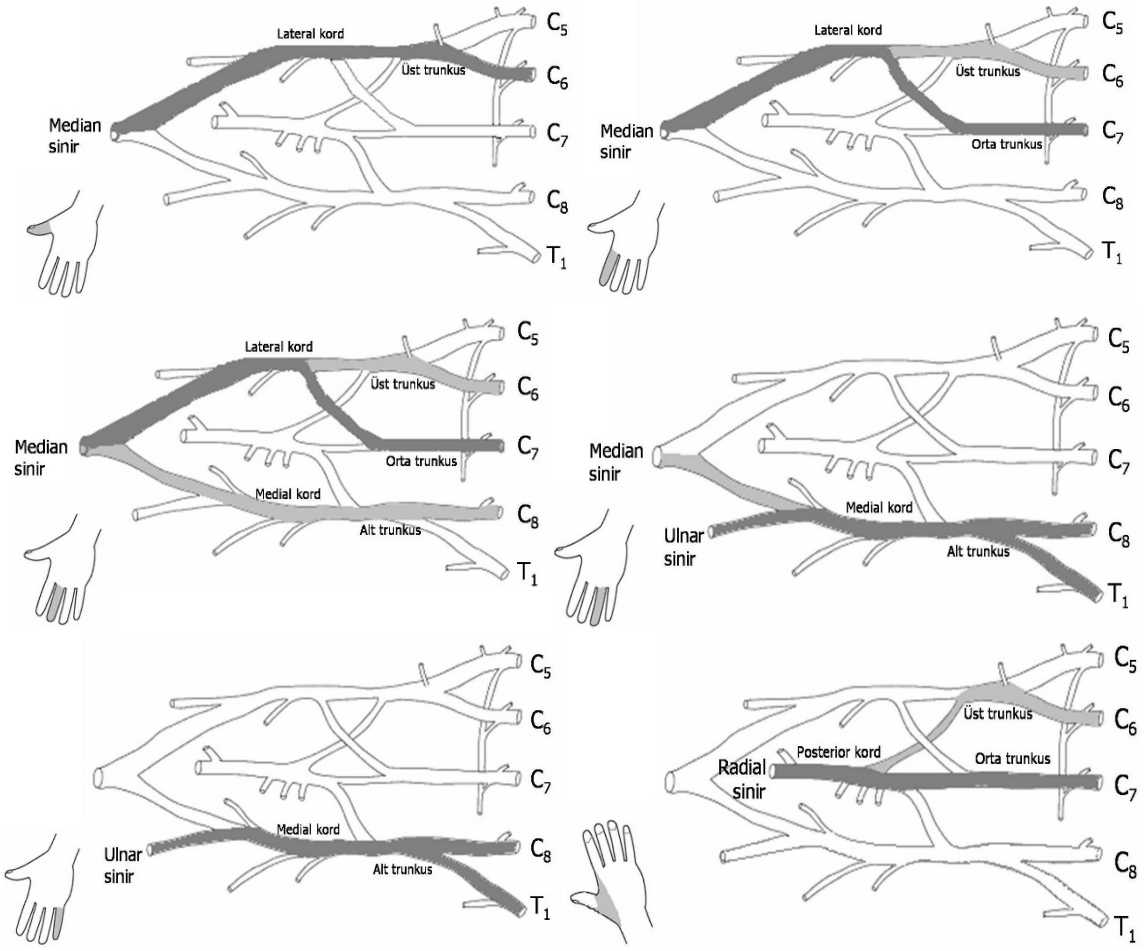
Aksonotmesisten farklı olarak, sinirin koruyucu kılıfları ve destek dokusu da parçalanmıştır. Motor ve duysal yanıtlarda distal uyarı ile ilk 5 gün normal yanıtlar alınır, 5. günden itibaren motor yanıtlar, 8. günden sonra da duysal yanıtlar alınamaz. Motor ve duysal yanıtlarda proksimal uyarı ile ileti bloğu (ilk günlerde) gözlenir. F yanıtları, H refleks, göz kırpma refleksi gibi yanıtlar travma anından itibaren alınamaz. İğne EMG'sinde fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar gözlenir, rejenerasyon bulgusu yoktur, operasyon yapılmazsa kaslar fibrozise uğrayarak 2 yıl içinde kaybedilir.[26,31]

Lezyon pleksusta ise

Bütün dünyada pleksuslar, hem tıp öğrencilerinin, hem klinisyenlerin hem de cerrahi ekibin zorlandığı ve tedaviye yanıtın yetersiz kaldığı bir konudur. Çeşitli nedenleri olmasına karşılık, en önemli nedeninin anatomik zorluk olduğunu düşünmekteyiz. İyi elektrofizyolojik inceleme ancak iyi anatomi

bilgisi ile mümkündür. Şekil 8'de görüldüğü gibi, 1. parmağın duysal innervasyonu, median sinir-lateral kord-anterior divizyon-üst trunkus yolu ile C_6 dorsal kök ganglionuna varır. Bu parmaktan elde edeceğimiz normal duysal yanıtlar, ilk 8 günden sonra, saydığımız yolların sağlam olduğunu gösterecektir. Daha önce bahsedildiği gibi, dorsal kök ganglionu proksimalinde kalan kök ve ön boynuz seviyelerinin ise sadece duysal yanıtların normal oluşuna bakarak sağlam olduğunu söyleyemeyiz. Halbuki kök hasarında da, tıpkı periferik sinir ve pleksus hasarında olduğu gibi, hasta el parmaklarında duyu kaybı olduğunu belirtecektir.[26,29,30,31,32,33,35,36]

Duyu kusuru tanımlayan hastada, elektrofizyolojik olarak duysal yanıtların normal olarak alınması, periferik sinir ve pleksus lezyonunu ekarte ettirir. Kök hasarı düşünülen her hastada, ilave başka bir periferik sinir sistemini etkileyen hastalık yoksa, mutlaka duysal yanıtların normal olarak kaydedilerek lezyonun kökte olduğunun ispatlanması gerekir. Bu durumda cerrah, EMG raporunu değerlendirirken, duysal yanıtların normal olduğunu kontrol etmelidir. Örneğin, 5. parmak duysal yanıtları elde edilemeyen bir hastaya C_7-T_1 disk operasyonu planlanmamalıdır. Tersi olarak, 5. parmak hipoestezisi olan ve C_7-T_1 diskektomi planlanan hastanın duysal yanıtlarının normal olduğunu görerek operasyona başlamak uygun olur. Özetle akılda kalıcı olması açısından, hastanın hissetmediğini hekim EMG cihazı ile onaylamazsa lezyon dorsal kök ganglionunun proksimalindedir. Hasta hissetmez, hekim bunu cihaz ile saptar ise lezyon periferik sinir veya pleksustadır.[26]



Şekil 8: El parmaklarının duysal anatomik yolları

Şekildeki örnekler üzerinden el parmaklarının duysal anatomik yolları gösterilmiştir. Kısaca özetleyecek olursak, 1. parmak üst trunkusu, 3. parmak orta trunkusu, 5. parmak ise alt trunkusu göstermektedir. Benzer şekilde, 1. ve 2. parmaklar lateral kordu, 4. ve 5. parmaklar medial kordu, süperfisi-

yal radial sinir duysal yanıtları ise posterior kordu göstermektedir. Örneğin, travma sonrası sadece 1. parmak duysal yanıtları bozulmuş ise üst trunkus lezyonu akla gelir. Eğer, 1., 2. ve 3. parmak duysal yanıtları bozulmuş ama üst trunkus innervasyonlu aksiller sinir motor yanıtları normal ise bu defa lezyon seviyesi lateral kord olarak tespit edilir. Çünkü aksiller sinir, lateral değil, posterior kord yolu ile üst trunkusa ulaşmaktadır.[26]

Lezyon spinal köklerde ise

EMG, radikülopatilerin incelenmesinde halen en değerli yöntemdir. Monoradikülopatide, motor sinir ileti ve yanıtları normaldir. Sinir lifleri dejenere oldukça yanıt amplitüdleri düşer. Multiplradikülopatide, motor yanıt amplitüdleri düşer veya alınamaz. Duysal yanıtlar ise her zaman normaldir. Eğer duysal yanıtlar patolojik olarak alınıyorsa, muhakkak tanı yeniden gözden geçirilmelidir. Denervasyon potansiyelleri, motor akson kaybı için en duyarlı parametredir. Zamana bağlı olarak ortaya çıkar ve kaybolur. Radiks etkilenmesinden 7-8 gün sonra paraspinal kaslarda aktif spontan denervasyon bulguları görülür. 13-14. günlerde proksimal kaslarda, 18-21 gün sonra radiksin dağılım gösterdiği tüm proksimal ve distal kaslarda izlenir. Sadece periferik sinir ve pleksus etkilenmesinde değil, aynı zamanda ekstramedüller patolojilerde de, genellikle birden çok radiksin tutulmasına bağlı olarak, yaygın denervasyon görülür. Servikal ekstramedüller tümörlerde genellikle birden çok radiksin tutulmasına bağlı olarak yaygın denervasyon görülür. Kauda equina tümörlerinde alt lomber ve bütün sakral köklere bası olacağından her iki bacakta ilişkili miyotomlarda yaygın denervasyon gözlenir.

Kalıcı akson hasarı varsa, 4-6. haftadan sonra istemli kasılma ile uzun süreli polifazik motor ünit potansiyellerin görüldüğü reinnervasyon potansiyelleri ortaya çıkar. Rejenerasyonun gelişimi yukarda "periferik sinir etkilenmesi" bölümünde anlatıldığı şekildedir.[26,29,30,31,32,33,35,36]

KAYNAKLAR

1. Nöromusküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi (2006). http://www.noroloji.org.tr/menu/74/noromuskuler-hastaliklar.
2. Erdoğan Ç, Uluç K, Akalın M A. Guillain Barre Sendromu Tedavi Rehberi. Nöromusküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi (2018). http://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/GBS%20Tedavi%20Rehberi.pdf
3. Bayrak O, Kuruoğlu R, Soysal A, Odabaşı Z. Kronik Otoimmün Nöropatilerde Tedavi. Nöromusküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi (2018). http://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/KIDP%20Tedavi%20Rehberi.pdf
4. Kurt C E, Parman Y, Tan E. Vaskülitik Nöropatilerde Tedavi Rehberi. Nöromusküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi (2018). http://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/Vask%C3%BClitik%20N%C3%B6ropati%20Tedavi%20Rehberi.pdf
5. Esposito S, Longo MR. Guillain-Barré syndrome.Autoimmun Rev. 2017 Jan;16(1):96-101. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.022
6. Willison HJ, Jacobs BC, vanDoorn PA. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016Aug 13;388(10045):717-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1
7. Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Suppor Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. EurNeurol. 2001;45(3):133-9.
8. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, vanDoorn PA, Jacobs BC.Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria.Brain. 2014 Jan;137(Pt 1):33-43. doi: 10.1093/brain/awt285.
9. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barrè syndrome: a critical revision and the need for an update.ClinNeurophysiol. 2012 Aug;123(8):1487-95. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.025.
10. Yusuf A Rajabally,1 AntoninoUncini. Outcome and its predictors in GuillaineBarre ´syndrome.J NeurolNeurosurgPsychiatry 2012;83:711e718. doi:10.1136/jnnp-2011-30188.
11. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphaël JC; French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome.CritCareMed. 2003 Jan;31(1):278-83.
12. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Sladky JT, Barohn RJ, Stevens JC; Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome.ArchNeurol. 2005 Aug;62(8):1194-8
13. Meena AK, Khadilkar SV, Murthy JM. Treatment guidelines for Guillain-Barré Syndrome. Ann Indian Acad Neurol. 2011 Jul;14(Suppl 1):S73-81. doi: 10.4103/0972-2327.83087.
14. Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database SystRev. 2015 Apr 9;(4):CD009950. doi: 10.1002/14651858.CD009950.pub3
15. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database SystRev. 2017 Feb 27;2:CD001798.doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3.
16. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Miller RG, Sladky JT, Stevens JC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2003 Sep 23;61(6):736-40

17. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A.

Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.Neurology. 2011 Jan 18;76(3):294-300. doi: 10.1212/WNL.0b013e318207b1f6

18. Hughes RA1, Swan AV, vanDoorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database SystRev. 2014 Sep 19;(9):CD002063. doi: 10.1002/14651858.CD002063.pub6.

19. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012 Mar 27;78(13):1009-15. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824de293.

20. Elovaara I, Apostolski S, vanDoorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, vanSchaik IN, Scolding N, SoelbergSørensen P, Udd B; EFNS. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases.Eur J Neurol. 2008 Sep;15(9):893-908. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x. Erratum in: Eur J Neurol. 2009 Apr;16(4):547.

21. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, vanDoorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database SystRev. 2016 Oct 24;10:CD001446.

22. Pritchard J, Hughes RA, Hadden RD, Brassington R. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma Exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database SystRev. 2016 Nov 15;11:CD008630.

23. Verboon C, vanDoorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. J NeurolNeurosurgPsychiatry. 2017 Apr;88(4):346-352. doi: 10.1136/jnnp-2016-314862.

24. Pacheco LD, Saad AF, Hankins GD, Chiosi G, Saade G.Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy. ObstetGynecol. 2016 Nov;128(5):1105-1110.

25. Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D, Léger JM, Notermans NC, Pollard JD, Said G, Sobue G, Vrancken AF, Kissel JT; Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. J Peripher Nerv Syst. 2010 Sep;15(3):176-84. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00281.x.

26. Adatepe T. Periferik sinirlerde elektrofizyolojik incelemeler, Demircan N, Zileli M, Ed, Periferik sinir cerrahisi. Türk Nöroşirürji Derneği Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu Yayınları No:6. Ankara, 2008.

27. Baslo M B. Membran potansiyelleri ve kayıtlanması. Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayın No:13, İstanbul, 2014.

28. Guyton A C, Hall J E, Zar fizyolojisi: Sinir ve Kas (Ünite 2), Tıbbi fizyoloji, Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B, Çev ed. Sayfa 45-91, Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2007.

29. Baslo M B. Sinir ileti incelemeleri ve elektromiyografi, Öge A E, Baykan B, Ed. Nöroloji, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2011.

30. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders. Elsevier. Philadelphia, 2005.

31. Robinson L R. Traumatic Injury to Peripheral Nerves. Muscle Nerve. 23,863-873. 2000.

32. Ertekin C. Sentral ve Periferik EMG. Meta Basım. İzmir, 2006.

33. Mumenthaler M., Schliack H. Peripheral Nerve Lesions. Thieme Medical Pub. New York, 1991.

34. Navarro X. Functional Evaluation of Peripheral Nerve Regeneration and Target Reinnervationin Animal Models: A Critical Overview. European Journal of Neuroscience, 43,271-286,2016.

35. Kimura J. Peripheral Nevre Diseases. Elsevier. Edinburg, 2006.

36. Oh SJ. Clinical Electromyography. Lippincott Williams &Wilkins. Baltimore, 1993.

126

Demiyelinizan Hastalıklar Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Muhammed Emin Özcan

"Demiyelinizan" terimi göreceli olarak aksonun korunduğu miyelin kaybıyla seyreden tabloyu tarif etmektedir. Bu durum, miyelin kılıfının hasarına veya miyelin kılıfın kaynaklandığı hücrenin harabiyetine bağlı olarak gelişebilir. Miyelin kaybına uğrayan aksonun zamanla atrofiye uğrayacağı ve sonunda dejenere olacağı ön görülebilir. Ancak bu durumun akson kaybının ilk etapta olduğu, buna bağlı olarak miyelin dejenerasyonu ve kaybının geliştiği durumlardan farklı olduğu not edilmelidir. Ayrıca miyelinin normal gelişiminin bozulduğu ve "dismiyelinizan" olarak adlandırılan hastalıklar yine farklı bir kategoride değerlendirilmektedir.[1]

Demiyelinizan hastalıklar başlığı altında incelenen hastalıklar sıklıkla merkezi sinir sisteminde miyelin kaybıyla seyreden hastalıklara işaret etmektedir. Periferik sinir sisteminin demiyelinizan hastalıkları genellikle nöropatik hastalıklar başlığı altında irdelenmektedir. Bu nedenle demiyelinizan hastalıklar başlığı altında sadece merkezi sinir sisteminin demiyelinizan hastalıklarından bahsedilecektir. Demiyelinizan hastalıklar çeşitli etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkmakta ve bu etyolojilere bağlı olarak sınıflandırılmaktadır.

Sınıflama

Demiyelinizan hastalıklar patogenezlerine göre farklı kategorilere ayrılmaktadır. Bunlar; otoimmun/enflamatuar demiyelinizan hastalıklar, enfeksiyöz demiyelinizan hastalıklar, toksik/metabolik demiyelinizan hastalıklar ve hipoksik-iskemik demiyelinizan hastalıklar olarak sınıflandırılabilir.[2]

Otoimmun/enflamatuar Demiyelinizan hastalıklar

- Multipl skleroz
- Nöromiyelitis optika spektrum bozukluklar
- Akut dissemine ensefalomiyelit
- Akut hemorajik lökoensefalit

Enfeksiyöz demiyelinizan hastalıklar

- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Subakut sklerozan panensefalit
- HIV ilişkili ensefalopati
- Tropikal spastik paraparezi/HTLV-1 ilişkili miyelopati

Toksik/metabolik demiyelinizan hastalıklar

- Ozmotik demiyelinizan sendrom (santral pontin myelinozis)
- Vitamin B12 eksikliği
- Marchiafava-Bignami hastalığı
- Alkolizm

Hipoksik-iskemik demiyelinizan hastalıklar

- Karbon monoksit zehirlenmesi
- Progresif subkortikal iskemik demiyelinizasyon

Otoimmun enflamatuar demiyelinizan hastalıklar içinde kuşkusuz en çok bilineni MS'dir. MS, özellikle genç erişkinlerde travmadan sonraki en sık özürlülük nedenini oluşturması, hastalığı tamamen ortadan kaldıracak bir tedavinin bulunmaması ve yarattığı ciddi fiziksel, kognitif ve psikiyatrik özürlülük neticesinde toplumda önemli sosyal problemlere yol açması nedeniyle ayrıca önem arz etmektedir. Bu bölümde demiyelinizan hastalıklar tek tek ele alınmayacak, en sık görülmesi ve toplumda en ciddi etkilenime yol açması nedeniyle ayrıntılı olarak yalnızca MS hastalığı irdelenecektir.

Multipl Skleroz (MS)

MS, merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik, otoimmun, enflamatuar demiyelinizan hastalığıdır.[3] Enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybı hastalığın erken safhalarından itibaren görülmektedir. Beyinde, optik sinirlerde ve medulla spinaliste diffüz ve fokal enflamasyon, demiyelinizasyon, gliozis ve nöronal hasar MS'in başlıca patolojik bulguları arasında sayılabilir. Ak madde hasarına ek olarak MS hastalarında kortikal ve derin gri madde hasarı da görülebilmektedir. Hastaların yaşadığı nörolojik semptomlar ve özürlülük bu patolojik süreçlerin direk yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır.[4]

Epidemiyoloji

MS, 40 yaşın altındaki genç erişkinlerde travmadan sonra özürlülüğün en sık sebebidir.[5] Çocukluk çağında düşük düzeyde olan insidans, 18 yaşından sonra giderek artar ve maksimum seviyeye 20-40 yaş arasında ulaşır. Kadınlar, erkeklerden 2-5 yıl kadar erken hastalığa yakalanırlar.[6] İnsidans, yaşın ilerlemesiyle beraber azalmakta ve 50 yaş üstünde nadir görülmeye başlamaktadır. Coğrafi olarak etkilediği insan sayısı çok değişkenlik göstermekle beraber Amerika Birleşik Devletleri'nde 400.000, tüm dünyada ise yaklaşık 2,5 milyon kadar kişiyi etkilediği bildirilmektedir.[7] Türkiye'de yapılmış kapsamlı prevalans çalışmaları bulunmamakla beraber 100000'de 43-100 civarında olduğu küçük çaplı çalışmalarda gösterilmiştir.[8,9] Kadınlarda erkeklere oranla 3:1 oranında daha sık görülmektedir. Yaşam boyu görülme riski kadınlarda %2,5 erkeklerde %1,4 düzeyindedir. MS hastalarında yaşam beklentisi 7-10 yıl kadar azalır. Standardize mortalite oranı son dönemde kısmen azalmakla beraber yaklaşık 3 kat arttığı gösterilmiştir.[10,11]

Etyoloji

MS'in etyolojisi bilinmemektedir. MS'in sebebi muhtemelen multifaktöryeldir ve genetik olarak yatkın bireylerde tam olarak belirlenememiş çevresel faktörlerin etkilemesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Çevresel faktörler

Ekvatordan kuzeye ve güneye doğru uzaklaştıkça MS insidans ve prevelansı artmaktadır. Ancak bu korelasyon son yıllarda azalmaya başlamaktadır.[11,12] Bu coğrafi korelasyon bazı çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Bunlardan en çok tartışılanı güneş ışığı maruziyetidir. Güneş ışığı maruziyeti ile MS riski negatif bir korelasyon göstermektedir ve muhtemelen sorumlu koruyucu ajan D vitaminidir. D vitamininin MS'te koruyucu rolü olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak MS hastalarında D vitamini desteğinin hastalığın seyrini değiştirdiğine dair net kanıtlar henüz bulunamamıştır.[13]

Sigara içmek, MS riskini doza bağımlı bir biçimde artırmaktadır. (Odd oranı, OR 1,2-1,8) Ek olarak sigara içimi hastalığın daha agresif seyretmesine, progresyonu hızlandırmaya ve "relapsing remitting" tipinden "sekonder progresif" tipe geçişin hızlanmasına yol açmaktadır.[14]

Tek bir enfeksiyöz ajanın MS'e neden olduğuna dair bir kanıt gösterilememiştir ve bu pek mümkün de görünmemektedir. Çeşitli mikroorganizmaların genetik olarak yatkın bireylerde otoimmun mekanizmayı tetiklediği görüşü daha akla yatkın görünmektedir. Bununla birlikte hangi enfeksiyonların MS riskini artırdığı, azalttığı ya da etki etmediği henüz bilinmemektedir.[15] Bununla birlikte yeni yapılan hayvan çalışmaları kommensal bağırsak florasının patojenik ajanların yokluğunda immun sürecin tetiklenmesinde önemli rol oynayabileceğini göstermiştir.[16]

MS riski ile ilişkilendirilmiş en önemli enfeksiyöz ajan Epstein-Barr virüsü (EBV) dür. Serumda EBV antikoru negatif olan bireylerde hastalık gelişme riski son derece düşüktür. EBV'nin yol açtığı bir hastalık olan enfeksiyöz mononükleoz geçirmiş olan bireyler özellikle adölesan çağdan sonra geçirmişlerse MS riski bu hastalığı geçirmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur.[17]

Çevresel risk faktörlerine maruziyet zamanı da kritik rol oyanamaktadır. Özellikle çocukluk çağı ve adölesan çağ önemli zaman aralıklarıdır. Bu durum yüksek riskli ve düşük riskli bölgeler arasındaki göç çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bir göçmen adölesan çağdan önce göç etmişse yeni yerin riskiyle aynı risk düzeyine sahipken adölesan çağdan sonra göç ettiğinde MS riskininin ayrıldığı bölgenin MS riskiyle aynı olduğu gösterilmiştir.[18]

MS riski doğum ayıyla da ilişkilidir. Kuzey yarıkürede, mayıs ayında doğanlarda en yüksek MS riski kaydedilmişken kasım ayında doğanlarda bu risk en düşüktür. Çevresel faktörlerin intrauterin dönemde de bireyi etkilediği ve ileri yaşamdaki MS gelişim riskine katkıda bulunduğunu bu durum açıkça göstermektedir.[19]

Genetik faktörler

MS herediter bir hastalık olarak düşünülmemektedir. Ancak bazı genetik faktörlerin MS riskine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Birinci derece akrabalarında MS olanlarda MS görülme riski %2,77 [Rölatif risk (RR)=9,29], ikinci derece akrabada MS varsa bu oran %1,02'ye (RR=3,4), üçüncü derece akrabada MS varsa bu oran %0,88'e (RR=2,9) düşmektedir. Genel popülasyonda bu oran %0,3 düzeyindedir.[20] İkiz çalışmalarında bir kardeşte MS varsa diğer kardeşte MS görülme riski monozigotik ikizlerde %20-%30, dizigotik ikizlerde ise %2-3 civarındadır.[21] Üvey akrabalarda risk artışı söz konusu değildir.

Farklı etnik gruplarda farklı MS riskinin kaydedilmesi, farklı çevresel faktörlere bağlanabileceği gibi genetik etkilenmenin de hesaba katılmasını gerektirmektedir.[22] İnsan lökosit antijeni (HLA)'nin kodlandığı 6. kromozomun kısa kolundaki genetik bölge (6p21) MS'e duyarlılıkta rol oynamaktadır. Bu genetik bölgedeki varyasyonlar hastalık riski ve hastalığın seyri açısından negatif veya pozitif değişikliklere yol açabilmektedir. HLA klas II bölgesi en geniş etkinliğe sahiptir. Aynı bölgede bilinen tek ve en güçlü duyarlılık lokusu HLA_DRB1*15.01'dir. MS riskinde 3 kat artışa yol açmaktadır. Bağımsız HLA klas I ve HLA dışı genetik bölgeler de tanımlanmıştır. Ancak bunlarla MS riski arasında zayıf bir korelasyon gözlenmiştir. MS'e spesifik bir genetik varyant tanımlanmamıştır. Bu nedenle günümüzde herhangi bir insanın MS hastalığına yakalanıp yakalanmayacağını değerlendirmek için genetik test yapmanın anlamı yoktur.[23,24]

Patofizyoloji

MS, otoimmun hastalık olarak bilinmesine karşılık, immun cevabın antijen özgünlüğü bilinmemektedir.[25] MS'in "relapsing remitting" formunda, baskın olan patolojik süreç fokal enflamatuar ak madde lezyonlarıdır ve bu lezyonlara "plak" adı verilmektedir. Bu süreç esas olarak demiyelinizasyon ve değişen oranlarda akson kaybı ve reaktif gliozis ile karakterizedir.[26]

Otoreaktif T hücreleri merkezi sinir sistemi dışında aktive olurlar ve kan-beyin bariyerini aşarlar. Burada bulunan lokal antijen sunucu hücreler tarafından tekrar aktive edilirler. Mikroglia hücreleri ve astrositler tarafından salgılanan proenflamatuar sitokinler olaya daha fazla immun hücresinin dahil olmasına ve plazma hücreleri tarafından antikor üretilmesine yol açar. Bu enflamatuar süreç en nihayetinde plak içerisinde doku hasarına sebebiyet verir. Bu olaylara paralel olarak remiyelinizasyon mümkündür ve doku hasarının bir noktaya kadar düzeltilmesini sağlar. Baskın olan patofizyolojik mekanizmalara göre değişen çeşitli "demiyelinizasyon paternleri" tanımlanmıştır.[27,28]

Hastalığın erken dönemlerinde serebral korteksin de etkilendiği gösterilmiştir. Kortikal enflamasyon ve demiyelinizasyon, nöronal, nöritik ve oligodentroglial hasar sonucu gelişen kortikal nörodejenerasyon ve en sonunda kortikal atrofi korteksin etkilenme aşamalarıdır.[29] Akson hasarı genellikle miyelin hasarı sonrası gelişen bir süreç olarak kabul edilir ve lezyonun miyelinden aksona uzandığı bu modele "dıştan-içe" modeli adı verilir. Ancak primer akson hasarının miyelin kaybına yol açtığı bir model de "içten-dışa" sürece dahil oluyor olabilir. Bugün sadece bir mekanizmanın mı yoksa her ikisinin mi eş zamanlı bir biçimde MS patolojisinde rol oynadığı tartışma konusudur.[30]

MS'in progresif tiplerinde klasik aktif ak madde plakları nadir görülür. Patofizyolojik sürece daha çok diffüz gri madde ve ak madde atrofisi hakimdir. Var olan plaklar yavaş ve kısmi genişleme gösterirler. Bu, plak sınırında düşük düzeyde enflamasyon ve mikroglial aktivasyon ile karakterizedir. Ek olarak plak dışındaki normal görünümlü ak maddede enflamasyonun ve mikroglial aktivasyonun yol açtığı akson ve miyelin hasarı ve bunu izleyen demiyelinizasyonu içeren diffüz hasarlanma devam etmektedir.[26]

Klinik özellikler ve tanı

MS'in klinik seyri ataklar ve/veya hastalık progresyonu ile karakterizedir. MS'te atak, enfeksiyon veya ateş olmaksızın yeni ortaya çıkan nörolojik semptomun 24 saatten uzun sürmesi olarak tanımlanabilir. Atak, günler veya haftalar içinde tamamen düzelebilir veya kısmen veya hiç düzelme göstermeksizin kalıcı hasara yol açabilir. Hastalık progresyonu ise semptomların yavaş yavaş ama sürekli bir biçimde en az 6 aylık süre boyunca ilerlemesi durumunu ifade eder. Tipik bir atak optik nörit (Hastaların %20 kadarında başlangıç semptomudur), duyu kaybı ya da serebeller bozukluk şeklinde ortaya çıkabilir. Progresif seyirli tiplerde ise semptomlar genellikle yürüyüş ataksisi, parezi veya spastisite gibi spinal kord semptomları şeklindedir.[31] Özürlülük yaygın olarak "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) adı verilen bir ölçekle değerlendirilir.[32]

MS klinik olarak 3 alt gruba ayrılabilir. Bunlar; MS öncesi klinik tablolar, atak ve remisyonla seyreden klinik tablolar ve progresif seyreden klinik tablolardır.

MS öncesi klinik tablolar;

1- Klinik izole sendrom (KİS)

2- Radyolojik izole sendrom (RİS)

Ataklar ve remisyonla seyreden klinik tablolar;

1- Relapsing remitting MS (RRMS)

2- Progresif relapsing MS (PRMS)

Progresif seyreden klinik tablolar;

1-Primer progresif MS (PPMS)

2- Sekonder progresif MS (SPMS)

3- Progresif relapsing MS (PRMS)

Klinik izole sendrom

Uzun zamandır bilinmesine, klinik araştırmalarda ve günlük pratikte kullanılıyor olmasına rağmen klinik izole sendrom MS klinik tiplerinin sınıflamasındaki yerini yeni almıştır. Klinik izole sendrom, demiyelinizan olay için tipik olan klinik semptomların ilk başladığı tabloyu ifade eder. Bir hastada MS'i düşündüren klinik bir atağın var olduğu ancak MR kriterlerinin MS tanısını karşılamadığı durumlarda bu sendromdan söz edilir.[33] Klinik izole sendrom hastalarının büyük bölümü RRMS'e dönüşecektir. Bu dönüşüm için bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Beyin omurilik sıvısında oligoklonal band varlığı, tanı anında düşük D vitamini seviyeleri ve optik koherans tomografisinde (OCT) retina kalınlığında azalma bu risk faktörleri arasında sayılabilir.[34]

Radyolojik izole sendrom

Radyolojik izole sendrom 2009'da tanımlanmıştır ve MS ile uyumlu hiçbir klinik tablo olmaksızın rastlantısal olarak başka bir nedenle çekilmiş MR görüntülerinde MS ile uyumlu demiyelinizan lezyonların tespit edilmesi durumunu ifade etmektedir.[35] 2009'da ki tanımı ile beraber tanı kriterleri de geliştirilmiş ve halen bu tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre lezyonların ovoid ve sınırları belirgin olması gerekmektedir. Vasküler lezyon paterni ile uyumlu olmamalıdır. Barkhof kriterleri[36] adı verilen 4 kriterden 3'ünü karşılamalıdır. Bu kriterler; 1- Bir adet gadolinyum tutan lezyon veya 9 adet T2 hiperintens lezyon 2- Bir jukstakortikal lezyon 3- Bir adet infratentorial lezyon 4- Üç adet periventriküler lezyon mevcudiyetidir. Bulgular rastlantısal olmalı ve herhangi nörolojik semptoma yol açmamış olmalıdır.

Bir çalışmada, ortalama 4,4 yıl takip edilen radyolojik izole sendrom hastalarının %34'ünde MS'e dönüşüm gözlenmiştir. MS'e dönüşüm için öngördürücü bulgular erken yaş, erkek cinsiyet ve medulla spinalis lezyonu varlığı olarak belirtilmektedir.[37] Klinik veri yetersizliği nedeniyle radyolojik izole sendrom hastalarının tam olarak nasıl ele alınacağı değişik kliniklere göre farklılık arz etmektedir.

Relapsing Remitting MS (RRMS)

%85 kadar hasta RRMS tipindedir ve bu tipte hastalık bir atakla başlar. Atak sıklıkla sekelsiz iyileşir. Hasta diğer atağa kadar genellikle normaldir. Bazen ataklar tam olarak iyileşmez ve nörolojik sekel bırakır. Yıllar içinde bu sekellerin birikmesi özürlülüğün ortaya çıkmasına neden olur.

RRMS tanısı, uygun klinik bulguların varlığında MS için tipik olan merkezi sinir sistemi lezyonlarının zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi temeline dayanır. İlki 2001 yılında yayınlanan McDonald tanı kriterleri 2010 yılında ikinci kez revize edilmiştir ve halen bu tanı kriterleri kullanılmaktadır.[38] Mekanda yayılım için Manyetik Rezonans (MR) incelemede MS için tipik 4 tutulum bölgesinden (periventriküler ak madde, juxtakortikal ak madde, beyinsapı, medulla spinalis) en az ikisinde bir veya daha fazla T2 hiperintens lezyon varlığının gösterilmesi gerekmektedir. Zamanda yayılım için ise ilk MR dan sonra herhangi bir zamanda çekilen MR da yeni T2 hiperintens ya da bir kontrast madde olan gadolinyum tutulumu gösteren T1 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir. Ayrıca ilk çekilen MR'da asemptomatik Gadolinyum tutan ve tutmayan lezyonun gösterilmesi (Eski ve yeni lezyonun ispatı) yine zamanda yayılımın kanıtı olarak ortaya konabilir. Sonuç olarak McDonald 2010 revizyonu ile MR ile dört tipik bölgenin ikisinde T2 hiperintens lezyonun varlığı gösterilebiliyor ise ve asemptomatik kontrast madde tutan ve tutmayan lezyonlar bulunuyorsa tek bir MR ile dahi tanı konabilmekte bu da hızlı tanı konabilmesine ve mümkün olan en erken şekilde tedaviye başlanabilmesine olanak sağlamaktadır.

McDonald 2010 kriterlerine göre RRMS tanısı için beyin omurilik sıvısının değerlendirilmesi zorunlu değildir. Ancak tanının tam olarak net olmadığı tablolarda tanıyı desteklemek amacıyla çok kıy-

metli bilgiler vermesi açısından göz ardı edilmemelidir. Beyin omurilik sıvısında özellikle İzoelektrik Fokuslama Yöntemiyle yapılan oligoklonal band pozitifliği MS açısından oldukça destekleyicidir. IgG tipindeki antikorların oluşturduğu oligoklonal bandların sadece BOS'ta görülmesi, serumda bulunmaması pozitif paterne işaret eder. Oligoklonal band MS hastasında bir kere pozitif tespit edilirse hastalık süresince pozitif devam eder.[39] MS hastalarının %95'inde oligoklonal band pozitif saptanır. Bu oran çocuk yaş grubunda daha düşüktür.

MS tanısında bir diğer destekleyici tanı yöntemi elektrofizyolojik testlerdir. Elektrofizyolojik testler içinde en sık kullanılanı vizüel uyandırılmış potansiyel (Visual Evoked Potential-VEP) olmakla beraber daha nadir olarak somatosensöryel uyandırılmış potansiyel (Somatosensory Evoked Potential-SEP) de kullanılmaktadır. VEP ile özellikle klinik olarak sessiz geçirilmiş bir optik nörit atağın izlerine rastlanabilir ve bu tanı kriterlerinde geçen zamana yayılım açısından tabloyu anlamlı hale getirebilir. Bu nedenle görme ile ilgili şikayeti olsun olmasın tanıda şüphe olan veya daha fazla kanıt ihtiyacı duyulan tüm durumlarda VEP tetkikinin değerlendirilmesi gerekir.[40]

Sekonder Progresif MS

RRMS hastalarının yaklaşık %75 kadarı hastalık başlangıcından ortalama 19 sene kadar sonra (Ortalama yaş 40) Sekonder Progresif MS (SPMS) adı verilen tipe dönüşür. Bu dönüşüm süresi ileri yaşta RRMS gelişen hastalarında daha kısadır.[41] SPMS'de baskın klinik tablo sabit progresyon ile özürlülüğün ilerlemesidir. Bir RRMS hastasında sabit bir biçimde ilerleyen klinik kötüleşme tespit edildiğinde SPMS denilmeden önce servikal spondiloz gibi benzer tabloya yol açacak durumlar değerlendirilmelidir. RRMS tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılan hastalık modifiye ajanların, sekonder progresif tabloda özürlülüğün ilerlemesini engelleyici etkileri ne yazık ki bulunmamaktadır.[42]

Primer Progresif MS

Tüm MS hastalarının %15 kadarında progresyon, hastalığın başından bu yana devam eder ve atak hastalık seyri boyunca hiç gözlenmez. Primer Progresif MS (PPMS) adı verilen bu MS tipinde ortalama başlangıç yaşı 40'tır. PPMS'te baskın klinik tabloyu kortikospinal traktusun disfonksiyonu oluşturur. Hastalık seyri de atakla başlayan tipe göre daha ağırdır. Örneğin; 100 metreyi yürüyebilmek için tek taraflı koltuk değneğine ihtiyaç duyma durumuna gelme (EDSS=6), PPMS hastalarında yaklaşık 7 yılı almaktayken bu süre SPMS hastalarında yaklaşık 12,5 yıldır.[43] Yine de bir bireyde hastalığın nasıl seyredeceğini ön görmek mümkün değildir.[44]

McDonald 2010 tanı kriterlerine PPMS tanısı için hastalığın başlangıcından bu yana hiç atak olmamalı ve en az 1 yıldır progresif tablo var olmalıdır. Ayrıca şu üç kriterden en az ikisinin varlığı gösterilmelidir;

1. Beyinde mekana yayılımın gösterilmesi (periventriküler, juxtakortikal veya infratentorial bölgelerden en az birinde en az bir T2 hiperintens lezyon varlığı)
2. Medulla spinaliste mekana yayılımın gösterilmesi (spinal kordda en iki T2 hiperintens lezyonun varlığı)
3. Beyin omurilik sıvısında pozitif oligoklonal band varlığı ve/veya yüksek IgG indeks (>0,7)

Progresif relapsing MS

Tüm MS hastalarının yaklaşık %5 kadarında PPMS'de görüldüğü gibi başlangıçtan itibaren progresif seyir görülür ve ayrıca bu progresif seyire ataklar eşlik eder. Progresif Relapsing MS (PRMS) adı verilen bu klinik seyir tipi en nadir görülen MS formudur.[45]

Klinik bulgular

Spinal kord sendromu

Transvers miyelit; enflamatuar hasar sonucunda motor, duyusal ve mesane veya rektum disfonksiyonuna yol açan tablo olarak tanımlanır. Bu bulguların bir veya daha fazlasının olması ancak tamamının olmaması durumunda Parsiyel transvers miyelit tablosundan söz edilir.[46] Abdomen veya göğüs

bölgesinde band tarzı çekilme hissi miyelitin tipik bulgusudur ve spinal kordun posterior kolonlarının tutulduğunun habercisidir. Bu duruma sıklıkla seviye veren duyu kusuru da eşlik eder. MS'de görülen miyelit tablosu tipik olarak parsiyeldir ve genellikle subakut ortaya çıkar.[47] Bu, medulla spinalisin MR görüntülerinde karşılaşılan, yama tarzındaki asimetrik, aralıklı tutulumu ile uyumludur. Eğer klinik olarak hiperakut başlangıçlı, longitidunal olarak uzun (T2 ağırlıklı MR sekansında 3 vertebra segmentinden daha uzun) tutulum mevcutsa, aşikar radiküler ağrı varsa veya refleks kaybı varsa komplet transvers miyelit tablolarında MS dışı nedenler de akla gelmeli ve araştırılmalıdır.[48]

Lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak semptomlar unilateral veya bilateral olabilir. MS hastalarına en sık tutulan medulla spinalis bölgesi servikal alandır. Daha sinsi başlangıçlı medulla spinalis sendromu tablosunda PPMS olma olasılığı akla gelmelidir. Çünkü PPMS vakalarının yaklaşık %80'i progresif miyelopati olarak başlamaktadır.[49]

Beyinsapı ve serebeller sendrom

MS'in en sık görülen beyinsapı etkilenme şekli çift görmedir. Bu genellikle internükleer oftalmoplejiye bağlı olarak ortaya çıkar. Altıncı kranial sinir paralizisine bağlı da çift görme ortaya çıkabilir.[33] Fasial güçsüzlük veya his kaybı genellikle göz bulgularıyla birlikte çıkarsa da izole olarak da görülebilir. Vestibüler yolağın herhangi bir yerindeki lezyon vertigoya, serebeller lezyonlar ise ataksi tablosuna yol açabilmektedir. İzole trigeminal nevralji özellikle başlangıç bulgusu olarak çok sık karşımıza çıkmaz. Trigeminal nevralji MS seyrinde sık görülür. Bir hastada çift taraflı trigeminal nevralji tablosu varsa MS ilk akla gelecek hastalıklardan biri olmalıdır. Üçüncü kranial sinir paralizisi veya komplet oftalmopleji başka hastalıkları düşündürmelidir. MS'de diğer semptomlar gibi beyinsapı ve serebeller semptomlar da saatler ve günler içerisinde yerleşir. Eğer bu semptomlar hiperakut bir biçimde başlıyor ve semptom dağılımı damar sulama alanına da uyuyorsa mutlaka vasküler hastalık akla gelmeli ve bu yönden ayrıntılı araştırılmalıdır. PPMS hastalarının yaklaşık %15 kadarı progresif beyinsapı ve serebeller bulgular ile başlar. Özellikle bu hastalarda progresif ataksi tablosu tipik klinik prezentasyonu oluşturur.[49]

Optik nörit

Akut demiyelinizan optik nörit MS hastaların yaklaşık %20 kadarında başlangıç tablosudur ve hastaların hemen hemen yarısı bu tabloyla hastalık süresince bir noktada karşılaşır.[50] Optik nörit tanısı klinik olarak konur ve saatler ve günler içerisinde tablonun oturduğu ağrılı, subakut görme kaybı veya bulanık görme ile karakterizedir.[51] En sık renkli görme (Özellikle kırmızı desaturasyonu) ve düşük kontrastlı görme etkilenir. Hastalar görme alanında bulanık nokta veya kör noktadan yakınabilirler. Optik nöritin akut fazında 2/3 hastada fundoskopik muayene retrobulber optik nöritle uyumlu olarak normal bulunur. Geri kalan 1/3 hastada optik sinirde şişme ve papillada şişme gözlenir ki bu duruma da papillit denilmektedir. Rölatif afferent pupil defekti (Marcus Gunn Pupili) genellikle bulunur.[52]

Akut optik nöritin MR görüntülemesinde, genellikle etkilenen optik sinirde T2 hiperintens lezyon ve gadolinyum kontrast tutan lezyon gözlenir. Bu MR bulguları daha belirgin olarak orbitanın yağ baskılı sekanslarının alınması ile görülebilir. Bu nedenle optik nöritten şüphelenilen durumlarda mutlaka standart MR çekimine "yağ baskılı sekansların" da eklenmesi gerekmektedir.[53] VEP incelemesi P100 dalgasında etkilenen gözde uzama kaydetmektedir. Bu pattern optik sinirin demiyelinizan hasarını göstermesi açısından klinisyene önemli bilgiler verir. Optik nörit atağından sonra retinal sinir lifi tabakasında (Retinal Nerve Fiber Layer-RNFL) çeşitli derecelerde kayıp meydana gelir ve bu fundoskopik muayenede optik disk solukluğu olarak gözlenir.[54] Retinal sinir lifi tabakasındaki kaybın derecesi Optic Coherence Tomografisi (OCT) kullanılarak değerlendirilebilir.[55]

Kognitif bozukluk

MS'in erken safhalarında kognitif bozukluk çok belirgin değildir. Ancak hastalık ilerledikçe yaygınlaşır ve sonuçta hastaların %40-70 kadarında görülür.[56] En sık etkilenen tipik kognitif bileşenler arasında bilgi işleme hızı, hafıza (işleyen, vizüel ve verbal) ve yürütücü işlevler sayılabilir.[57] Kognitif bozukluk hemen bütün MS tiplerinde görülmekle beraber en belirgin olarak sekonder progresif MS'te görülür. Bununla birlikte MS öncesi bir tablo olan radyolojik izole sendromda dahi kognitif etkilenme-

nin olduğu gösterilmiştir.[58] Kognitif bozukluğun ciddi komplikasyonları vardır. Hastanın iş yaşamını ve günlük hayatını olumsuz etkiler. Kompleks tedavi ve rehabilitasyon programlarına uyumu bozar ve motor fonksiyonların önemli derecede bozulmamış olmasına karşın ciddi dizabiliteye yol açabilir.

Kognitif bozukluk ile MR bulguları örtüşmektedir. Kognitif kaybın nöropatolojisinde mikroskopik ve makroskopik hasar, kortikal plaklar ve gri madde atrofisi rol oynar. Ak madde plaklarıyla kognitif bozukluk arasında belirgin bir korelasyon yoktur.[59] Fonksiyonel MR çalışmaları kognisyonla ilgili bir görevi yerine getirebilmek için MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha çok devrenin işlemesi gerektiğini göstermiştir.[60]

Kognitif yakınmalar her zaman aşikar değildir. Bu yakınmaların genellikle subjektif olmasının nedenleri arasında depresyon, anksiete ve uyku bozuklukları sayılabilir. Kognitif bozukluğun objektif bir biçimde ortaya konabilmesi için altın standart yöntem, genellikle birkaç saat sürebilen ve bir nöropsikolog tarafından uygulanan detaylı bir nöropsikolojik test yapılmasıdır.[61] Ancak çok daha kısa süren, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış test bataryaları da bulunmaktadır (Örneğin brief repeatable battery-BRB).[62]

Kognitif semptomları olan MS hastalarında kognisyonu olumsuz etkileyecek diğer faktörlerin dışlanması ve yapılabiliyorsa tedavi edilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu faktörlere örnek olarak, depresyon, anksiyete, ağrı, fatigue ve uyku bozuklukları sayılabilir. Ayrıca sedatize edici ilaçlar, yine kognitif fonksiyonları kötüleştirebildiği bilinen antikolinerjik ilaçların da mümkünse tedavi planından çıkarılması gerekmektedir. Yine sigaranın da kognitif bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[63] Bütün bu değerlendirmeler yapıldıktan ve objektif testlerle kognitif bozukluk net bir biçimde ortaya konulduktan sonra hastanın yakınları konuyla ilgili bilgilendirilmeli ve uygun rehabilitasyon programı düzenlenmelidir.

Kognitif bozukluğu tedavisinde kognitif rehabilitasyon ve davranışçı terapi programları temel yaklaşımı oluşturur. Bu rehabilitasyon programları arasında hastanın kendi kendine uyguladığı bilgisayar destekli programlar oldukça faydalı olmaktadır.[64] Diğer tedavi seçenekleri arasında yoga, egzersiz, entellektüel açıdan zengin bir yaşam biçimi ve ilaç tedavisi sayılabilir. İlaç tedavisi olarak merkezi sinir sistemi stimulanları (amfetamin, metilfenidat, modafinil), kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, galantamin, rivastigmin) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti Memantin kullanılabilecek seçenekler arasındadır.[65] Yapılan bir çalışma bu ilaçlardan hiçbirinin belirgin etkinliğinin olmadığını göstermiştir.[66] Tedavinin bir diğer ve belki de en önemli basamağı koruyucu tedavidir. MS'in etkin tedavisi ile atak sıklığının azaltılması, diğer vasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması, egzersiz ve entellektüel kapasiteyi artırıcı yaşam biçimi bu kognitif bozukluğun ortaya çıkmasının engellenmesine veya en azından ileri aşamalarda ortaya çıkmasına katkıda bulunur.

Fatigue (bitkinlik, yorgunluk)

Fatigue, belki de MS'in hastalar açısından yaşam kalitesini en çok bozan semptomlarından biridir. Geniş çaplı bir araştırmaya göre hastaların %83 kadarında bir dereceye kadar fatigue bulunmaktadır.[67] Hastalar sıklıkla fatigueyi genel olarak düşük enerjili hissetmek olarak tanımlarlar. Hastaların fatigue ile ilgili şikayetlerini motor disfonksiyona bağlı semptomlardan ayırt etmek gerekir. Fatigue ataklar arasında da devam etmektedir ancak hastalık aktivitesinin artışına bağlı olarak şiddeti artabilir. Fatigue, MS'in diğer hastalıklardan farklı bir özelliğidir ve muhtemelen kronik merkezi sinir sistemi enflamasyonuna bağlıdır.[68] Fatigueyi değerlendirirken buna benzer tablolara yol açan depresyon, hipotiroidizm, anemi, adrenal yetmezlik ve uyku bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi varsa tedavi edilmesi önem arz etmektedir.

Tedavi

MS tedavisinde son yıllarda çok sayıda gelişme olmuş, birçok yeni ilaç klinisyenlerin kullanımına sunulmuştur. Artan tedavi seçeneklerine karşın hastalığı tamamen ortadan kaldıracak bir tedavinin ne yazık ki çok uzağında bulunmaktayız. Bunun nedenleri arasında hastalığın kompleks patofizyolojik

alt yapısı kadar kesin bir neden sonuç ilişkisi kurulmuş etyolojik bir nedene ulaşılamamış olması da sayılabilir. Her ne kadar yeni tedaviler daha az atak ve yatağa bağımlılığa kadar geçen sürenin daha uzun olması gibi ümit vaad edici hedefleri kısmen de olsa gerçekleştirebiliyorlarsa da, progresif tiplerde özürlülüğün ilerlemesini durduran veya yavaşlatan tedavi seçenekleri son derece sınırlıdır. Hatta PPMS tipinde özürlülüğü durduğu veye yavaşlattığı gösterilmiş FDA onaylı tek bir tedavi seçeneği yoktur.[69]

MS'de tedavi yaklaşımları, yeni tedavilerle birlikte çok kompleks bir hale gelmiş her bir ilacın başlama kriterleri, yan etki profili ve yönetimi başlı başına irdelenmesi gereken konular haline gelmiştir. Bu bölümde MS'in ayrıntılı tedavisine girilmeyecek başlıca tedavi seçenekleri gözden geçirilecektir.

MS'te genel olarak tedavi yaklaşımı üç ana başlık altında toplanabilir.

1. Atak tedavisi
2. Hastalık seyrini değiştirici tedaviler ve
3. Semptomların tedavisidir.

Atak tedavisi

Daha önce de bahsedildiği gibi MS'de atak denince, 24 saatten uzun süren yeni ortaya çıkmış nörolojik semptom akla gelir. Bu semptomlara herhangi bir enfeksiyon ya da yüksek ateş eşlik etmemelidir. MR'da ilgili nörolojik semptoma yol açan yeni demiyelinizan plak görülmesi ve bu plağın gadolinyum-kontrast tutulumu göstermesi mevcut tablonun yeni ortaya çıktığı ve atak ile uyumlu olduğunun kuvvetli bir delilini oluşturur. Ancak yeni ortaya çıkmış bir nörolojik semptomu olan hastanın MR görüntülemesinde yeni lezyon görülmemesi veya gadolinyum-kontrast tutan lezyon gözlenmemesi mevcut durumun atak olmadığı anlamına gelmez. Yine de böyle bir MR delili yoksa mevcut tablo yalancı atak açısından daha ayrıntılı değerlendirmeyi hak eder.[70]

Her atak ayrıca tedavi gerektirmez. Belirgin özürlülüğe yol açmayan, birkaç gün içinde düzelme eğiliminde olan atakların tedavisine gerek yoktur. Eğer atak fonksiyonel kapasitede orta veya ciddi bir kötüleşmeye yol açmışsa yüksek doz metil prednisolon ile tedavi edilmelidir. Günlük 500-1000 mg metil prednisolon 3-5 gün süresince verilebilir.[71] Yeterli veri olmasa da bazı klinikler tedavi süresini 7 güne hatta 10 güne kadar uzatabilmektedir. Son çalışmalar yeterli günlük doza ulaşıldığı sürece Metilprednisolonun oral veya IV verilmesi açısından fark olmadığını göstermektedir.[72] Bu tedavi ile atağın daha kısa sürdüğü ve oluşturduğu enflamatuar hasarın azaldığı düşünülmektedir.

Hastalık seyrini değiştirici tedaviler

Son 20 yılda MS tedavisinde devrim niteliğinde gelişmeler olmuştur. Özellikle interferonların keşfi bu devrimi başlatmıştır. "Hastalık seyrini değiştirici tedaviler" (Disease Modifying Treatments-DMT) başlığı altında özellikle son 5 yılda çok daha güçlü çok daha etkili ilaçlar geliştirilmiş ancak bunun yanında ölümcül olabilen ciddi sistemik komplikasyon görülme oranı da paralel olarak artmıştır.[73] Bu tedavilerin nihai hedefi, klinik ve MR bulgularının dahil edilmesiyle oluşturulan ve "Hastalık aktivitesine dair kanıt olmaması" (No Evidence of Disease Activity-NEDA) ile tanımlanan durumdur. Bu durumun geçerli olabilmesi için klinik olarak atak olmaması ve klinik olarak progresyon kaydedilmemesi gerekiyorken, MR bulguları olarak yeni T2 hiperintens lezyon ve atrofi gözlenmemesi gerekmektedir.[74] 1990'ların başında hastalık modifiye edici tedavi olarak yalnızca β-interferon ve Glatiramer asetat bulunurken bugün FDA onaylı çok sayıda ilaç kullanılmakta ve bir o kadar ilaç da kullanım için onay beklemektedir.

RRMS tedavisi

Hastalık modifiye edici ilaçların özellikle bu MS tipi için etkinliği net bir biçimde gösterilmiştir. İlaç başlanması uluslararası kriterler doğrultusunda yapılmaktadır. Özellikle atak sayısı, progresyon durumu, cinsiyet, gebelik durumu ve potansiyeli gibi kriterler göz önüne alınmaktadır. Her ne kadar tedavi seçimi konusunda geliştirilmiş bir takım algoritmalar yardımcı olsa da tedavi kararını bireysel

özellikler gözeterek hasta bazında vermek uygun olur.[75] Genel olarak MS hastasında hastalık modifiye edici tedavi seçimini yaparken iki yol izlenebilmekte ve bu iki seçeneğin herbirini savunan hatırı sayılır sayıda taraftar bulunmaktadır.

Bunlar;

1. Güçlendirici tedavi: Ciddi yan etki profili olmasına rağmen yüksek etki gücüne sahip ilaçları ilk başlarda kullanma böylece potansiyel özürlülük gelişimini baştan engellemenin daha önemli olduğunu savunan görüş,
2. Basamaklı tedavi: Hastalığın ilk başlarında daha düşük etkili ancak yüksek güvenilirlik profiline sahip ilaçların kullanılması, yanıt alınamadığı durumlarda daha yüksek etki potansiyeline sahip ilaçlara geçilmesi ve böylece olası ciddi yan etkilerin en aza indirgeneceğini savunan görüştür.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde elbette klinik ve MR izlemi kardinal takip parametrelerini oluşturmaktadır. Güçlendirici tedavi ile basamaklı tedavi yaklaşımı arasındaki farkı ortaya koyan geniş çaplı veri maalesef yoktur. Ayrıca birçok hastalık modifiye edici ajanın kafa kafaya karşılaştırıldığı çalışma da bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi kararında klinisyenin kişisel deneyimi ve hastaya ait kişisel faktörler etkin rol oynamaktadır.[76]

Hastalık modifiye edici ajanlar genel olarak iki ayrı gruba ayrılabilir. Bu gruplardan ilkine (Grup 1) yıllık atak sıklığını yaklaşık %30-50 düzeyinde azaltan ilaçlar dahil edilebilir. Atak sıklığını %50 ve daha fazla azaltan yüksek etkili ilaçlar da Grup 2'yi oluşturur.[77]

Grup 1: β-interferon, Glatiramer asetat, Teriflunomid, Dimetil fumarat, Fingolimod.

Grup 2: Natalizumab, Alemtuzumab

Yaklaşık 10 yıl kadar önce atak sıklığında ciddi düşüşe yol açan ve bu nedenle büyük umutlarla klinisyenlerin kullanımına giren Natalizumabın kullanımı ölümcül olabilen ciddi yan etkileri nedeniyle sınırlanmıştır. Natalizumab bir İnsan Monoklonal Antikorudur ve bir hücre adhezyon molekülü olan α4-integrine bağlanarak etkisiz hale getirir. Ölümcül olabilen komplikasyonu Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML), merkezi sinir sisteminde latent olarak bulunan John Cunningham Virüsü (JCV) nin aktivasyonuyla ortaya çıkar. Bu komplikasyonun merkezi sinir sisteminde klinik atağa yol açabilecek T lenfositlerin Natalizumab ile engellenmesinin aynı zamanda JCV virüsünün temizlenmesinin de sekteye uğramasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde Natalizumab, belirlenmiş bir takım kriterler eşliğinde JCV virüs antikor miktarının değerlendirilmesi, yakın MR ve klinik izlem ile uygun hastalarda verilmektedir.[78] PML, çok daha nadir olarak dimetyl fumarat[79] ve fingolimod[80] tedavileri sırıasında da gözlenmiştir.

Hastalık modifiye edici ajanların birbiriyle değişimi yine klinik ve radyolojik kriterler temelinde olmalıdır. Bu konuda dünyaca kabul görmüş kriterler yoktur. Temel olarak atak sıklığı, yeni gelişen T2 hiperintens lezyon, gadolinyum-kontrast tutan lezyon değerlendirilerek ilacın yan etki profili de hesaba katılarak yapılmaktadır. Genel yaklaşım hastalık modifiye edici tedavilerin belirgin özürlülük gelişmeden mümkün olan en erken zamanda başlanması, uygun klinik ve radyolojik kriterlerlerle izlemi ve etkisizliğin tespit edilmesi halinde de uygun başka bir ajana gecikmeden geçişten ibarettir.[81]

Klinik izole sendrom tedavisi

Klinik çalışmalar hastalık modifiye edici tedavilerin klinik izole sendromdan MS'e dönüşümü yaklaşık 1 yıl kadar geciktirdiklerini göstermiştir. Bu aşamada etkinliği gösterilmiş ve onay almış tedaviler şimdilik sadece β-interferonlar ve glatiramer asetat ile sınırlıdır.[82,83] McDonald 2010 revizyonuna göre bulgular MS ile uyumlu ise ve mevcut tablonun tekrarlayacağına dair deliller bulunuyorsa ilk ataktan sonraki 12 ay içinde bu tedavilerin başlanabileceği önerilmektedir.[84] Klinik izole sendrom hastalarının yaklaşık %30-50 kadarında kognitif bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Yeni bir klinik çalışmada, klinik izole sendrom aşamasında başlanan hastalık modifiye edici ajanların kognitif bozukluğun ilerlemesini geciktirdiğini göstermiştir.[85]

Progresif MS tedavisi

Günümüzde progresif MS tipleri için son derece sınırlı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. SPMS de progresyonu yavaşlattığı gösterilen ve FDA tarafından onaylanan tek ilaç "Mitoxantron" dur. Ancak ciddi kardiyak yan etkiler ve akut miyeloid lösemiye yol açma riski nedeniyle kullanımı son derece sınırlıdır. PPMS'te progresyonu yavaşlattığı gösterilmiş ve ruhsat almış tek bir tedavi seçeneği halen bulunmamaktadır.[86]

Son 25 senede çok sayıda faz III çalışma ile çeşitli ajanların progresyona etkileri değerlendirilmiş ancak bütün sonuçlar negatif bulunmuştur.[87] Bu ajanlar arasında Azatiopurin, Siklosporin, β-interferon, İmunglobulinler, Kladribine ve diğer hastalık modifiye edici ilaçlar sayılabilir. Bütün bu olumsuz sonuçlara karşın son zamanlarda geliştirilen iki yeni ilaç bu konuda umut vaad etmektedir. Bu ilaçlardan ilki "Ocrelizumab" adı verilen ve B lenfositlerdeki CD20 molekülüne bağlanarak B hücre deplesyonuna yol açan bir ajandır. ORATORIO çalışmasıyla etkinliği değerlendirilen bu ilacın PPMS'de özürlülüğü 2-3 yıllık bir süreçte yaklaşık %20-30 düzeyinde yavaşlattığı gösterilmiştir.[88] Fingolimod gibi bir Sfingozin-1-fosfat reseptör modülatörü olan "Siponimod"'unda SPMS'te progresyonu yavaşlattığı EXPAND çalışmasıyla gösterilmiştir.[89]

Progresif MS tiplerinde özürlülüğün değerlendirilmesi oldukça güç olabilmektedir. Güncel olarak çalışmalarda ve klinik pratikte EDSS kullanılmaktadır. Ancak bu ölçek özellikle motor özürlülüğe odaklanmakta dolayısıyla kognitif bozukluk gibi diğer parametreler gözden kaçabilmektedir. Faz II çalışmalar için daha belirleyici parametrelere ihtiyaç olduğu açıktır. MR'da beyin ve spinal kord atrofisinin değerlendirilmesi bu anlamda önemli bir değişken olarak öne çıkmaktadır. Özellikle spinal kord atrofisi, klinik progresyonla anlamlı korelasyon göstermektedir.[90]

Semptomatik tedaviler

MS hastalarında özürlülüğe yol açan semptomlar çok çeşitlilik arz etmektedir. Bunlar arasında fatigue, kognitif bozukluk, mesane kontrol bozuklukları, ağrı ve spastisite sayılabilir. Bu semptomların hepsi için tedavi seçenekleri bulunmakla beraber etkinlikleri hastadan hastaya çok değişmekte çoğunlukla da etkisiz kalabilmektedir. Bu semptomların her birine temel yaklaşım, bunları kötüleştirebilecek anemi, enfeksiyon, uyku bozukluğu gibi durumların varlığını değerlendirmek ve yapılabiliyorsa tedavilerini sağlamak olmalıdır. Ayrıca mevcut semptomlara yol açabilecek servikal ya da lomber spondiloz, tuzak nöropati gibi eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi varsa bunlara yönelik etkin tedavilerin düzenlenmesi de gerekmektedir. Hastanın ve yakınlarının doğru bilgilendirilmesi MS hastalığının hangi şikayetlere yol açabileceği hangilerine yol açmasının beklenmediği doğru bir biçimde anlatılmalıdır. Ayrıca hastanın yakınmalarını not etmesi, derecelendirebiliyorsa derecelendirmesi ve bir sonraki vizitte kendisini takip eden nöroloji uzmanına bildirmesi hekimin mevcut şikayete daha objektif yaklaşmasını dolayısıyla daha etkin tedavi düzenlemesini sağlayacaktır.[91]

Özellikle progresif seyirli tiplerinde olmak üzere bütün MS hastalarında semptomatik tedavinin en önemli ayaklarından birini fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları oluşturmaktadır.[92] Özellikle MS konusunda deneyimli fizyoterapistle yakın temas halinde olunmalı, hastaların ihtiyaçları doğrultusunda fizyoterapi ve rehabilitasyon programları düzenlenmelidir. Fizyoterapinin yaşam kalitesini arttırdığı ve özellikle spastisite[93] ve fatigue[94] gibi semptomlarda anlamlı iyileşmelere yol açtığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Love S. Demyelinating diseases. J Clin Pathol. 2006 Nov;59(11):1151-9.
2. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. J Autoimmun. 2014 Feb-Mar;48-49:134-42. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022.
3. Compston A., McDonald I., Noseworthy J., Lassmann H., Miller D., Smith K., Wekerle H. & Confavreux C. (2005) McAlpine's Multiple Sclerosis (4th ed.) Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier
4. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. Eur Neurol. 2014;72(3-4):132-41. doi: 10.1159/000360528.
5. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000 Sep 28;343(13):938-52.
6. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16.
7. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2016 Jan;172(1):3-13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006.
8. Türk Börü U, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. Neuroepidemiology. 2006;27(1):17-21.
9. Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. Noro Psikiyatr Ars. 2017 Mar;54(1):11-14. doi: 10.5152/npa.2016.12451.
10. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology. 2008 Jul 8;71(2):129-35. doi: 10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34.
11. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010 May;9(5):520-32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.
12. Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, Koch M, Makhani N, Morrow S, Fisk J, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. Neuroepidemiology. 2013;40(3):195-210. doi: 10.1159/000342779.
13. Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. Curr Opin Neurol. 2012 Jun;25(3):246-51. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283533a7e.
14. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. Ther Adv Neurol Disord. 2012 Jan;5(1):13-22. doi: 10.1177/1756285611425694.
15. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Ann Neurol. 2007 Apr;61(4):288-99.
16. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M ve ark. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. Nature. 2011 Oct 26;479(7374):538-41. doi: 10.1038/nature10554.
17. Ascherio A, Munger KL. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. J Neuroimmune Pharmacol. 2010 Sep;5(3):271-7. doi: 10.1007/s11481-010-9201-3.
18. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Oct;53(10):906-11.
19. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ ve ark. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. BMJ. 2005 Jan 15;330(7483):120.
20. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N ve ark. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. Brain. 1996 Apr;119 (Pt 2):449-55.
21. Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen HC, Brønnum-Hansen H, Kyvik KO.Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. Mult Scler. 2005 Oct;11(5):504-10.
22. Svenson LW, Warren S, Warren KG, Metz LM, Patten SB, Schopflocher DP. Prevalence of multiple sclerosis in First Nations people of Alberta. Can J Neurol Sci. 2007 May;34(2):175-80.
23. Lin R, Charlesworth J, van der Mei I, Taylor BV. The genetics of multiple sclerosis. Pract Neurol. 2012 Oct;12(5):279-88. doi: 10.1136/practneurol-2012-000276.
24. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. Trends Genet. 2017 Dec;33(12):960-970. doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004.
25. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015 Jun;28(3):206-19. doi:10.1097/WCO.0000000000000205.
26. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol. 2007 Apr;17(2):210-8.
27. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Pluchino S. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. Prog Neurobiol. 2015 Apr;127-128:1-22. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.02.003.
28. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. Trends Mol Med. 2001 Mar;7(3):115-21.
29. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF ve ark. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2188-97. doi: 10.1056/NEJMoa1100648.
30. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? Nat Rev Neurosci. 2012 Jun 20;13(7):507-14. doi: 10.1038/nrn3275.
31. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014;122:343-69. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00014-5.
32. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52.
33. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012 Feb;11(2):157-69. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5.
34. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L ve ark. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. Mult Scler. 2015 Jul;21(8):1013-24. doi: 10.1177/1352458514568827.
35. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE ve ark. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009 Mar 3;72(9):800-5. doi:10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.
36. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A ve ark. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain. 1997 Nov;120 (Pt 11):2059-69.
37. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I ve ark. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS One. 2014 Mar 5;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509.

38. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA ve ark. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
39. Álvarez-Cermeño JC, Villar LM. Multiple sclerosis: Oligoclonal bands--a useful tool to avoid MS misdiagnosis. Nat Rev Neurol. 2013 Jun;9 (6):303-4. doi: 10.1038/nrneurol.2013.74.
40. Fuhr P, Borggrefe-Chappuis A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. Brain. 2001 Nov; 124(Pt 11):2162-8.
41. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G ve ark. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurol. 2006 Apr;5(4):343-54.
42. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E. Defining secondary progressive multiple sclerosis. Brain. 2016 Sep;139(Pt 9): 2395-405. doi: 10.1093/brain/aww173.
43. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
44. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Oct;84(10):1100-6. doi: 10.1136/jnnp-2012-304140.
45. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000 Nov 16;343(20): 1430-8.
46. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. Handb Clin Neurol. 2014;122:269-90. doi: 10.1016/ B978-0-444-52001-2.00011-X.
47. Cordonnier C, de Seze J, Breteau G, Ferriby D, Michelin E ve ark. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. J Neurol. 2003 Dec;250(12):1447-52.
48. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015 Jun;28(3):193-205. doi: 10.1097/ WCO.0000000000000206.
49. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2007 Oct;6(10):903-12.
50. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. Eye Brain. 2016 Oct 26;8:195-202. doi: 10.2147/EB.S54131.
51. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. Lancet Neurol. 2014 Jan;13(1):83-99. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70259-X.
52. Graham SL, Klistorner A. Afferent visual pathways in multiple sclerosis: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2017 Jan;45(1):62-72. doi: 10.1111/ ceo.12751.
53. Mukhi SV, Lincoln CM. MRI in the Evaluation of Acute Visual Syndromes. Top Magn Reson Imaging. 2015 Dec;24(6):309-24. doi: 10.1097/ RMR.0000000000000070.
54. Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. Dtsch Arztebl Int. 2015 Sep 11;112(37):616-25; quiz 626. doi: 10.3238/ arztebl.2015.0616.
55. Costello F. Optical Coherence Tomography in Neuro-ophthalmology. Neurol Clin. 2017 Feb;35(1):153-163. doi: 10.1016/j.ncl.2016.08.012.
56. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. Brain Pathol. 2015 Jan;25(1):79-98. doi: 10.1111/bpa.12220.
57. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Aksentieva JB, Miteva LD ve ark. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. Folia Med (Plovdiv). 2016 Sep 1;58(3):157-163. doi: 10.1515/folmed-2016-0029.
58. Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ ve ark. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. Mult Scler. 2016 Feb;22(2):250-3. doi: 10.1177/1352458515591072.
59. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ ve ark. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015 Mar;14(3):302-17. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70250-9.
60. Staffen W, Zauner H, Mair A, Kutzelnigg A, Kapeller P ve ark. Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005 Summer;17(3):357-63.
61. Korakas N, Tsolaki M. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. Cogn Behav Neurol. 2016 Jun;29(2):55-67. doi: 10.1097/WNN.0000000000000097.
62. Strober L, Englert J, Munchauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S ve ark. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. Mult Scler 2009;15: 1077-1084.
63. Ozcan ME, Ince B, Bingöl A, Ertürk S, Altnöz MA ve ark. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Sep 10;10:1715-9. doi: 10.2147/NDT.S68389.
64. Bonavita S, Sacco R, Della Corte M, Esposito S, Sparaco M ve ark. Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: an exploratory study. J Neurol. 2015 Jan;262(1):91-100. doi: 10.1007/s00415-014-7528-z.
65. Miller E, Morel A, Redlicka J, Miller I, Saluk J. Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis. Curr Neuropharmacol. 2017 Nov 9. doi: 10.2174/1570159X15666171109132650.
66. He D, Zhang Y, Dong S, Wang D, Gao X ve ark. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 17;(12):CD008876. doi: 10.1002/14651858.CD008876.pub3.
67. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis - Insights into evaluation and management. Neurophysiol Clin. 2017 Apr;47(2):139-171. doi: 10.1016/j.neucli.2017.02.004.
68. Malekzadeh A, Van de Geer-Peeters W, De Groot V, Teunissen CE, Beckerman H; TREFAMS-ACE Study Group. Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro- and anti-inflammatory cytokines? Dis Markers. 2015;2015:758314. doi: 10.1155/2015/758314.
69. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clin Med (Lond).2016 Dec;16(Suppl 6):s53-s59.
70. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. Neuroepidemiology. 2015;44(4):199-214. doi: 10.1159/000382130.
71. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2013 Jan;10(1):97-105. doi: 10.1007/s13311-012-0160-7.
72. Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M, Provinciali L, Silvestrini M. Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017 Aug;264(8):1697-1704. doi: 10.1007/s00415-017-8505-0.
73. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. Neuroimaging Clin N Am. 2017 May;27(2): 195-204. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.001.
74. Matta AP, Nascimento OJ, Ferreira AC, Magalhães TN, Benevides TP ve ark. No evidence of disease activity in multiple sclerosis patients. Expert Rev Neurother. 2016 Nov;16(11):1279-1284.
75. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2014 Jun;27(3):246-59. doi: 10.1097/WCO.0000000000000096.

76. Vidal-Jordana A. New Advances in Disease-Modifying Therapies for Relapsing and Progressive Forms of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2018 Feb;36(1):173-183. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.011.
77. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A ve ark. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. Pract Neurol. 2015 Aug;15(4):273-9. doi: 10.1136/practneurol-2015-001139.
78. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 Jun 28;13:1691-1702. doi: 10.2147/NDT.S114636.
79. Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, Koralnik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016 Aug 23;3(5):e274. doi: 10.1212/NXI.0000000000000274.
80. Gyang TV, Hamel J, Goodman AD, Gross RA, Samkoff L. Fingolimod-associated PML in a patient with prior immunosuppression. Neurology. 2016 May 10;86(19):1843-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000002654.
81. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G ve ark. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
82. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP ve ark. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2006 Oct 10;67(7):1242-9.
83. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O ve ark. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009 Oct 31;374(9700):1503-11. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61259-9.
84. Tornatore C, Phillips JT, Khan O, Miller AE, Hughes M. Consensus opinion of US neurologists on practice patterns in RIS, CIS, and RRMS: Evolution of treatment practices. Neurol Clin Pract. 2016 Aug;6(4):329-338.
85. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP ve ark. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. Neurology. 2016 Sep 6;87(10):978-87. doi:10.1212/WNL.0000000000003078.
86. Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015 Jun;28(3):237-43. doi: 10.1097/WCO.0000000000000195.
87. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):194-207. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70231-5.
88. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A ve ark. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
89. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics. 2017 Oct;14(4):859-873. doi: 10.1007/s13311-017-0565-4.
90. Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):208-23. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70264-9.
91. Coyle PK. Symptom Management and Lifestyle Modifications in Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2016 Aug;22(3):815-36. doi: 10.1212/CON.0000000000000325.
92. Kubsik-Gidlewska AM, Klimkiewicz P, Klimkiewicz R, Janczewska K, Woldańska-Okońska M. Rehabilitation in multiple sclerosis. Adv Clin Exp Med. 2017 Jul;26(4):709-715. doi: 10.17219/acem/62329.
93. Hughes C, Howard IM. Spasticity management in multiple sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2013 Nov;24(4):593-604. doi: 10.1016/j.pmr.2013.07.003.
94. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 11;(9):CD009956. doi: 10.1002/14651858.CD009956.pub2.

127

Şizofreni Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Mehmet Kerem Doksat, Neslim Güvendeğer Doksat

Tanısal özellikler ve tarihçe

Şizofreni; dünyada genel popülasyonda görülme oranı %0.3-0.7 olan, ağır bir nörogelişimsel hastalıktır (Dean, 2012). Hayat boyu görülme oranı %0.5-1'dir. Kronikleşme eğilimi göstermesi, negatif belirtileri ve yarattığı kognitif (bilişsel) kayıplar sebebiyle ilerleyen senelerde bilişsel fonksiyonlar açısından yıkımlarla seyreden, aileye ve topluma gerek ekonomik gerekse de sosyal açıdan ağır yükler bindiren bir hastalıktır (Stefan ve ark. 2002).

Şizofreninin ilk modern tanımlaması, 20. yy'a girerken Emil Kraepelin tarafından yapılmıştır. Kraepelin, şiddetli akıl hastalıklarında iki kutup tanımlamıştır. Bunlardan bir tanesi duygu durum ataklarıyla seyreden ve döngüsel bir şekilde relapslar (alevlenme) ve kısmî remisyonlar (düzelme) gösteren "manik depresif hastalık", diğeri ise sıklıkla ergenlikte başlayıp sosyal ve işlevsel yeti kaybıyla uzayan ve bilişsel yıkım gösteren bir "demansiya prekoks" tur. Bu durumu, endojen, gençlikte başlayan ve seneler içinde demansla seyreden hastalıklı bir süreç olarak tanımlamıştır. Zaman içerisinde Kraepelin'in kendisi de bu hastalığın her zaman bunamaya uzanmadığını, bazı durumlarda iyileşme halinin olduğunu ve mutlaka gençlikte başlamayacağını fark etmiştir (Stefan ve ark.2002).

Eugen Bleuler 1911 senesinde bu hastalığını ismini "şizofreni" olarak tanımlamış olup bu tanım hızla kabul görmüştür. Kraepelin'den farklı olarak Bleuler şizofreninin sebeplerinin nöropatolojik olmaktan ziyade psikolojik kökenli olduğunu düşünmüştür (Stefan ve ark 2002).

1959'da Kurt Schneider, şizofreni hastalarında teşhisi kolaylaştıracak "birinci mertebe belirtilerini" listelemiştir. Bunlar aşağıdaki gibidir:

Düşüncelerin işitilmesi

Kavga eden sesler

Birisinin eylemleriyle ilgili yorumda bulunan sesler

Beden üzerinde etkileri olan tecrübelerin yaşanması

Düşünce çekilmesi

Düşünce yayılması

Delüzyonel idraklar

Başkalarının etkisiyle tecrübe edilen duygular, dürtüler ve istemli eylemler (Stefan ve ark. 2002).

Klinik özellikler

Son tanımlamalara göre, şizofreniye ait belirti kümeleri 3 ana gruba ayrılır (Stefan ve ark. 2002):

1. Delüzyon ve hallüsinasyonlarla karakterize pozitif belirtiler.
2. Pozitif düşünce bozukluğu veya "dezorganizasyon".
3. Sosyal çekilme, apati, kendini ihmâl etme, konuşma hızı ve konuşma içeriğinde fakirlik ile karakterize negatif belirtiler.

Hallüsinasyonlar:

Dışarıdan gelen bir uyaran olmadığı halde, yaşanan yanlış idraklere hallüsinasyon adı verilir. Bunlar gerçekmiş gibi idrak edilir ve bilinçli olarak yönetilemez.

Şizofrenide görülen hallüsinasyonlar her çeşit duyuya yönelik olabilir. En sık görüleni işitsel hallüsinasyondur ve hastaların %60-70'inde ortaya çıkar. İkinci bir kişinin sesini duymak çok tipiktir. Bununla beraber, "Schneiderian hallüsinasyonlar", kişilerin birbirleriyle sohbet ettiği ve hastanın davranışlarına yönelik yapılan yorumlar, emir veren sesler, hastanın davranışlarıyla ilgili tartışmalar veya hastanın düşüncelerinin tekrar edilmesi şeklinde kendini gösterir. Sesler kendine veya başkalarına zarar verme komutlarını içerebilir. Görsel hallüsinasyon %10 oranında ortaya çıkar. Dokunma hallüsinasyonları görülebilir. Şizofreniye özgün bir hallüsinasyon çeşidi yoktur. Bunların süresi ve şiddeti tanısal açıdan büyük önem taşır (Stefan ve ark. 2002).

Hezeyanlar:

Aksinin geçerli olduğuna dair öne sürülen tüm delillere rağmen, kişisel olarak bir hatalı inanca saplanıp kalarak, tamamen doğru olduğu kanaatinde olma haline "hezeyan" adı verilir.

İçeriğine göre hezeyanlar:

Perseküsyon: Dışarıda bir güç veya bir kişinin hayatına zarar verecek şekilde müdahale etmesi şeklinde olan inançlardır. Örneğin, "karşı komşular beni kameralarla takip ediyor ve suyuma zehir atıyorlar".

Referans: Televizyon yayınlarının veya başkalarının fikir ve davranışlarının özel olarak kişiyle ilgili olması veya özel bir anlam taşıması şeklinde olan inançlardır. Örneğin, "radyo, Mehdinin dünyada olduğunu ilan etti. Bu şekilde, ben Mehdiyim."

Kontrol edilme: Yabancı ve dışarıdan gelen kontrol ve müdahale edici bir ajanın pasif alıcısı olduğunu hissetme. Bu ajan, pasivite tecrübesi üzerinden kişinin düşünce, his ve eylemlerini kontrol edebilir. Örneğin, " sanki, yüzümün yukarı çekildiğini ve bir şeylerin ben üzgünken beni güldürdüğünü düşünüyorum".

Grandiyozite (büyüklük): Kişinin kendi gücü ve önemine dair abartılı bir inancının olması. Örneğin, " ellerimi oynatarak karşıdaki binayı yıkabilirim".

Nihilizim: Kendisinin, başkalarının veya dünyanın mevcut olmadığını veya yok olmak üzere olduğunu düşünmek. Örneğin, "göbeğimin içi çürüdü. Barsaklarım yok oldu".

İnfidelity: Partnerinin kendisini aldattığına inanma.

Çift olma hali: Hastanın tanıdığı bir kişinin, sıklıkla eşinin bir ikizi tarafından yer değiştirdiğine inanması.

Eratomani: Belirli bir kişinin kendisine âşık olduğuna inanma.

Somatik: Kişinin bedeninin bir bölümüne özgü hezeyani inanca sahip olması. Örneğin, "kollarım erimiş gibi duruyor".

Aşırı değerlendirilmiş fikir: Hezeyanî yoğunlukta olmayıp, mantıksız olan, ısrar eden, kuvvetli bir duygusal yük yaratan, takıntılı düşüncelerdir. Bu düşünce net olarak yanlıştır ve aynı alt kültürde olan kişiler tarafından rağbet görmemektedir (Stefan ve ark. 2002).

Dezorganizasyon:

Uygunsuz affekt, konuşma içeriğindeki anormallikleri içerir.

Katatonik belirtiler:

Bunlar şizofreninin her alt tipinde ortaya çıkabilir olmakla beraber, özellikle katatonik alt-tiple ilişkilidir.

Ambitandans: Tezat hareketler arasında ikirciklenme, gel-git yaşama.

Ekopraksi: Yapmaması istendiğinde dahi, bir başka kişinin hareketlerinin otomatik olarak taklit edilmesi.

Stereotipi: Amaca yönelik olmayan belirli hareket ve konuşma tekrarları.

Negativizm: Hareket etmesi için yapılan girişimlere ve yönergelere rağmen dirençli şekilde hareketsiz kalma veya söylenin aksini yapma.

Pozisyon alma: Uygunsuz veya tuhaf pozisyonu sürekli olarak veya bir süre sürdürme

Balmumu esnekliği: Hastanın ekstremiteleri belli bir kalıp halinde uzun süre sabit kalabilir.

Düşüncenin yabancılaşması belirtileri:

Düşünce sokulması: Hasta düşüncelerinin kendisine ait olmadığını, dışarıdan gelen güçlerle zihnine sokulduğuna inanır.

Düşünce çekilmesi: Hasta, dışarıdan kaynaklanan güçler tarafından düşüncelerinin çekildiğine, yer değiştirdiğine inanır.

Düşünce yayınlanması: Hasta, düşüncelerinin başkaları tarafından adeta yayınlanmış gibi okunduğuna inanır.

Düşünce bloklanması: Hasta aniden konuşmayı keser ve ne dediğini veya düşündüğünü hatırlayamaz.

Düşünce bozuklukları:

Çağrışımlarda gevşeme: Hasta bir düşünceden mevcut konuyla ilişkisi olmayan bir diğerine geçer.

Neolojizm: Hasta yeni kelimeler icat eder.

Sözel stereotipi: Tek kelime veya kelime gruplarının tekrar edilmesi.

Konuşma fakirleşmesi: Konuşma miktarı ve ifade edilen şey azalır (Stefan ve ark. 2002).

Negatif belirtiler:

Konuşma fakirleşmesi: Kendiliğinden konuşma miktarı ve konuşmada aktarılan bilginin miktarında azalma vardır.

Affektin düzleşmesi: Mimikle duyguların ifade edilmesinde kısıtlama vardır.

Anhedoni-asosyallik: Mutluluk hissini yaşayamama, sosyalleşmede zayıflık vardır.

Avolisyon-apati: Dürtü, enerji ve ilgide azalma vardır. (Stefan ve ark. 2002).

Kognitif (bilişsel) belirtiler:

Bunlar, yönetici işlevlerdeki zayıflamayı (bilgiyi anlamada zorluk, bilgiyi karar verme amacıyla kullanma vb.) ve dikkat odaklama sorunlarını kapsar (Dean, 2012).

Şizofreni prodromal belirtileri

"Prodrom"kelimesi yunanca *prodromos*'tan gelir ve bir olaydan önce gelen duruma işaret eder. Son çalışmalarda, "psikoz riski belirtileri" olarak da tanımlanmaktadır (Mc Glashan, 2010).

Şizofreni geliştiren kişilerde tipik olarak prodromal bir dönem görülür. Bu dönem, sosyal ve akademik işlevsellikte yavaş ve belirgin bir düşüşle karakterize olup, bu durumu aktif psikotik belirtileri başlangıcı takip eder. Çocuk ve ergenlerde şizofreni tipik olarak psikozun başlangıcından önce sinsi bir kötüleşmeyle kendini gösterir ve bu durum şizofrenide bipolar bozukluğa oranla daha sıktır. Bu belirtiler; sosyal içe çekilme, okul başarısında düşme, tuhaf davranışların ortaya çıkması, tuhaf fikirler, ekzantrik ilgi alanları, affektif değişiklikler, tuhaf idrak deneyimleri ve beklenmedik yaşantılar şeklinde olup, pozitif belirtilerin görülmesinden yaklaşık bir sene önce ortaya çıkar (Hollis 2011).

Özetlersek; hastalık öncesi dönemde kişiler genellikle normal gibidir çünkü kayıplar sıklıkla doğum sırasında oraya çıkar ve sinsi olup belirgin değildir. Bunu takip eden prodromal dönemde işlevsellik belirgin olarak düşmeye başlar. Zamanlama genellikle ergenlik dönemine uzanır. Bu dönem ortalama 2-5 sene devam eder. Üçüncü aşamada psikoz başlar; kişi halüsinasyon veya hezeyanlarının gerçek olduğuna inanıp buna göre davranır. İç görü kaybı vardır. Organize şekilde hareket etme yeteneği bozulur (Mc Glashan, 2010).

Sonradan şizofreni belirtileri gösteren çocukların genellikle gelişimsel gecikmeleri vardır ve IQ'ları düşük olup akademik becerileri biraz daha düşüktür. Kişiler arası ve davranışsal sorunları daha fazladır. Duygusal açıdan soğuk ve uzaktırlar. Oyun oynamaktan kaçarlar. Tek başına yapılacak aktiviteleri tercih ederler. Öfke nöbetleri sergileme eğiliminde olup, rekabet ortamından kaçınırlar. Tuhaf fikirleri vardır. Hayal dünyasına sığınırlar (Stefan ve ark 2002).

Premorbid sorunlar

Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan şizofrenide, hastalık öncesi işlevsellik genel olarak bozuk olup gelişimsel dönem özelliklerinde gecikmelerle karakterizedir. Erken yaşlarda lisan (%20), okuma (%30) ve mesane kontrolü (%36) yeteneklerinde özgün gelişimsel gecikmeler mevcuttur. Ergen şizofreni vakalarının %20'inin üzerinde erken dönemde, lisan ve motor gelişimine yönelik gecikmeler söz konusudur. Bu oran geç başlangıçlı şizofrenide görülenden daha yüksektir. Hastalık öncesi fenotiplerin en önde geleni sosyal becerilerin bozuk olmasıdır. Bu çocuklar erken dönemde arkadaşlık kurma ve yürütmede sorun yaşarlar. Hastalık öncesi IQ puanı yetişkin başlangıçlı olan şizofreni ve ergenlik başlangıçlı bipolar bozukluğa göre daha düşük seviyededir. Hastalık öncesinde ortaya çıkan bu bozukluklar, şizofreniye dair genetik ve gelişimsel yatkınlığın göstergesidir (Hollis, 2011).

Buna rağmen, işlevselliğinde hastalık öncesinde belirgin bir bozulma olmayan kişilerde de şizofreni görülmesi, söz konusu olan bu bozulmaların, genetik risk taşıyan özel bir alt gruba işaret edebileceği düşünülmektedir. Erken yaşlardaki gelişimsel gecikmeyle beraber, psikotik belirtilerin varlığı şizofreni açısından yüksek riskli bir premorbid fenotip oluşturmaktadır (Hollis, 2011).

Akut hastalık

Başlangıcı hızlı veya yavaş ve sinsi olabilir. İkinci başlama şeklinde, kişi yavaş yavaş içe çekilir, çevresinden uzaklaşır ve kendi içine döner. Tanının konma süresi uzayabilir. Bu süre içinde beklenmedik ilgi alanları geliştirebilirler (dini, felsefi anlamda). Okul ve iş başarıları düşebilir.

Bu süreç haftalar ve seneler alabilir. Sıklıkla tetikleyici bir etkene bağlı olarak hastalığın ana belirtileri kendini gösterir (Stefan, 2002, Perkins 2005, Kahn, 2015)

Kronik hastalık

Tedavi edilmese bile, akut belirtiler sıklıkla düzelir. Ancak, bu durum hasta tamamen düzelecek anlamına gelmez. Hastaların %50'de, bir dereceye kadar negatif belirti ortaya çıkar. Ayrıca, kronik şizofrenide ön planda olmasa bile, pozitif belirtiler sıklıkla varlığını sürdürür.

Akut hastalıkta da negatif belirtiler tipik pozitif belirtilerden önce kendini gösterecek şekilde, şizofrenik prodromun bir şekli olarak ortaya çıkabilir.

Esas, primer olmayan negatif belirtiler, ilaç yan etkisine benzeyebilir ve ilaç kullanımını takiben ortaya çıkabilir. İkinci seçenek olarak, depresyon belirtilerini takiben ortaya çıkabilir. Depresyon genellikle akut hastalıktan sonra ortaya çıkar ve sık görülür.

Esas primer negatif belirtiler, "yıkım belirtileri" olarak tanımlanır. Kronik şizofrenide yaygındır. Olumsuz seyir, antipsikotik ilaç tedavisine zayıf cevap, hastalık öncesi zayıf uyum sağlama, kognitif bozukluklar ve yapısal beyin anormallikleriyle ilişkilidir. Bunların tedavisi kolay değildir. Bu belirtiler aile ve bakım verenleri çok zorlayan özellikler olup uzun vadeli yıkımların en önde gelen sebebidir (Stefan ve ark. 2002).

Şizofrenide seneler içersinde, öğrenilecek yeni bilgi zorlaştıkça, yeni bilgileri birleştirme yeteneği potansiyel olarak kayba uğrar. Beynin algısal bölgelerinde ve bilgi işlemlemenin otomatik subkortikal basamaklarında bozukluk ortaya çıkmasıyla üst düzey bilişsel yetilerde zaman içinde bozulma görülür. (Korostil, 2017).

Şizofreninin seyri

Şizofreni kliniği aşağıdaki şekillerde seyredebilir:

1. Yıkımla seyretmeyen tek atak. (%13 oranında görülür).
2. Yıkımla sonuçlanmayan birçok atak. (%30 oranında görülür).
3. Birinci ataktan sonra yıkım başlar. Semptomlar ataklar halinde alevlenme gösterir. Normal işlevselliğe dönüş olmaz. (%10 oranında görülür).
4. Atakların her alevlenişinde yıkım derecesi artar. Normal işlevselliğe dönüş olmaz. (%47 oranında görülür). (Shephard ve ark. 1989).

Gerek pozitif, gerek negatif gerekse de bilişsel belirtilerin tümünün tedavisinde etkinliği tam kanıtlanmış olan bir ilaç yoktur (Dean, 2012).

Seyiri etkileyen faktörler:

Aşağıdaki özellikler zayıf seyirle karakterizedir:

Erken veya sinsi başlangıç, erkek cinsiyeti, negatif belirtilerin varlığı, bir tetikleyicinin olmaması, şizofreniye dair bir aile öyküsünün olmaması, premorbid kişiliğin zayıf olması, düşük IQ, sosyal izolasyon, geçmişte başka psikiyatrik hastalığın varlığı. (Stefan ve ark. 2002)

Teşhis ve fonksiyonel özellikler

Teşhis

Şu anda şizofreni teşhisi, psikiyatrik muayene ile konmaktadır. Bunun için in en yaygın olarak, şu dönemde 5. baskısı güncel olan Amerikan Psikiyatri Birliğinin Psikiyatrik Hastalıklar El Kitabında (DSM-V) belirtilen kriterler kullanılmaktadır. Teşhisin konabilmesi için karakteristik belirtilerin en az 6 ay mevcut olması ve beraberinde sosyal veya meslekî işlevsellikte kayıp olması gerekmektedir (Dean, 2012).

Son döneme ait çalışmalarda; kromozom mikroarray analizinin şizofreni tanısında kullanılması önerilmektedir. Bu analiz sayesinde, genomun silinmiş veya duplike olmuş bölgelerini oluşturan varyantların kopyalanma sayısı (CNVs) denetlenebilir. Şizofrenide klinik açıdan anlamlı bulunan CNVs oranı %5 civarında olup, bu oran otizm ve zekâ geriliğinde %10-20 civarındadır. Son dönemde mik-

roarray analiz yöntemi, bu durumları belirlemek adına rutin olarak kullanılan birinci basamak teşhis testidir. Şizofren hastalardaki CNVs'in pozitif olarak tespit edilmesinin, tıbbi tedavinin yönetilmesi ve genetik danışmanlık açısından önemi vardır. Çünkü bu kişilerin çocuklarına da CNVs'nin kalıtsal yolla aktarılma oranı %50'dir (Vita, 2016).

Etiyoloji

Şizofreninin etiyolojisi bilinmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörlerin karışımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fiziksel nedenler (gebelik ve doğum komplikasyonları, enfeksiyon, otoimmün hastalık, anne karnındaki gelişimsel sorunlar vb.) de bunlara eklenebilir. Patogenezde dopamin, glutamat, GABA, asetilkolin gibi birçok nörotransmiter rol oynar (Dean, 2012).

Patogenez

Şizofreninin ortaya çıkışına ait nörogelişimsel teori; erken dönemde ortaya çıkan beyin hasarının, ilerleyen zamanda olgunlaşan beyinde işlev bozukluğu yarattığı ve bu durumun şizofreniye yol açtığına dair hipoteze dayalıdır. En azından şizofreni hastalarının bir alt grubunun ebriyogenez esnasında olduğu düşünülen gelişimsel anormallikler sergiledikleri kanıtlanmıştır. Beyin asimetrisiyle, sinir hücresi migrasyonu ve kümelenmesiyle, değişik beyin bölgelerindeki nöronal yoğunlukla ilgili değişiklikler tespit edilmiştir. Makroskopik açıdan şizofreniyle ilişkili morfolojik değişiklikler de bildirilmiştir. Yan ventriküllerde genişleme, korteks ve subkortikal yapıların hacmindeki değişiklikler bunlar arasında sayılabilir. Bu durumla uyumlu olacak şekilde, şizofreni hastaları, hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından uzun zaman önce, minor nöromotor anormallikler, gelişimsel yapı taşlarında gecikme ve diğer çeşitli davranışsal ve zihinsel anormallikler bildirmişlerdir. Ek olarak şizofreni hastalarının bildirdikleri bazı minor fiziksel anormallikler de söz konusudur. Bunlar arasında; kulak hizası düşüklüğü, harita dil, iki göz arasındaki açıklığın fazla olması, parmaklarda eğrilik sayılabilir. Bu açıdan yola çıkarsak, hem deri hem de beyin embryogenez esnasında ektodermden köken aldığı için, şizofreninin etiyolojisinde nörogelişimsel bir anormalliğe işaret etmektedir. Beyinde söz konusu olan bu anormalliklere yol açan nedenler arasında; birinci grup olarak obstetrik komplikasyonlar yer almaktadır. Doğum travması, gebelik esnasında annenin viral enfeksiyonu, preklampsi ve beslenme yetersizlikleri bunlara örnektir. İkinci gruptaysa, sinirsel gelişim üzerinde rol oynayan genlerdeki DNA sırasındaki değişimler yer almaktadır (Keshavan, 2009).

Nöronal migrasyon (sinir hücrelerinin göç etmesi) işlevsel bir beynin şekillenmesi için gereken temel basamaklardan birisidir. Şizofreniye ait patolojinin altında yatan sebeplerden birisinin bu işlemin iyi yönetilememesi durumu olduğu ileri sürülmektedir. Son dönemde birçok psikiyatrik hastalığın ortaya çıkmasında anahtar rolü oynayan, *Otizm yatkınlık adayı 2 (Autism susceptibility candidate 2) (AUTS2) isimli* bir genin varlığı ileri sürülmüştür. Bu genin, sinir hücrelerinin göç etmesinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Hori, 2017).

Beyine ait temel yapısal bulgu lateral ventrikül genişlemesidir. Bu genişleme ortalama olarak %25 oranında olur. (Van Horn, 1992) Ayrıca temporal hacimde azalma, sulkuslarda genişleme, kortikal hacimde özellikle de temporal loblarda azalma bildirilmiştir. Şizofreniye özgü olmayan diğer bulgular arasında; korpus kallozum agenezisi, akuaduct stenozu, kavum septum pellusidum, serebral hamartam, arteriyovenöz malformasyonlar mevcuttur (Stefan ve ark. 2002).

Nöronların yer değiştirmiş olduğuna dair bulgu, fetal gelişimin ikinci trimesterinde ortaya çıkan bir işlem olan nöral göçte bir sorun yaşandığına işaret etmektedir (Akbarian ve ark. 1993).

Sürecin nörodejenaratif olmaktan ziyade, beyinle ilgili yapısal anomalilerin sıklıkla en başta mevcut olduğu ve ilerleyici olmadığı bildirilmiştir. Glial cevapla ilişkili nörodejenerasyon bulgularına sık rastlanmaz. Fetal dönemdeki nörogelişimsel anomaliler şizofreniyle bağdaştırılmaktadır. Fötal gelişimsel sorunları yansıtan dermatoglifik anormallikler şizofrenide sık görülmektedir (Stefan ve ark. 2002). Bir başka çalışmada; şizofreni hastalarında prefrontal korteks ve dorsomedial/ön talamus arasındaki işlevsel bağlantının azaldığı tespit edilmiştir. Buna tezat olarak, talamusun motor ve somatosensor kortikal alanlarla olan işlevsel bağlantısı ise belirgin derecede artmıştır. Bu sonuçlar, şizofrenide korteksi

talamusa bağlayan işlevsel bağlantılarda artmış/azalmış şekilde anormallik olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla; şizofreni etiyolojisinin, beynin olgunlaşması esnasında; prefrontal-talamik bağlantının ve talamusla somatomotor bağlantının gelişmesini bozabileceği ileri sürülerek, şizofreninin ortaya çıkışındaki nörogelişimsel model desteklenmiştir (Woodward, 2012).

Talomokortikal ağlardaki fonksiyonel bozukluk, şizofrenideki klinik ve bilişsel belirtilere yol açabilir (Andreasen, 1998). Gerçekten de, fonksiyonel ve yapısal görüntüleme yöntemleri şizofrenide talamo-kortikal işlev bozukluğunu göstermişlerdir (Welsh, 2010). Talamusun medio-dorsal çekirdeğinde sol prefrontal kortekse uzanan nöronların şizofrenide azalmış olabileceği ileri sürülmüştür (Young, 2010). Şizofrenide talamo-kortikal işlev bozukluğunun yaşla ilgisini araştıran bir diğer çalışmada; prefrontal-talamik bağlantının özellikle çocuk ve ergenlerde eksik olduğunu tespit ederek, söz konusu bağlantı ağının beklenmedik şekilde ve ani olarak ergenlikten yetişkinliğe geçiş döneminde geliştiğini ileri sürülmüştür. Motor ve somoto-sensor bağlantının ise çocukluk ve yetişkinlik dönemine göre ergenlik döneminde en yoğun olduğunu tespit edilmiştir (Fair, 2010). Dolayısıyla, şizofrenide gözlenen değişikliklerin, ergenlikten yetişkinliğe geçiş esnasında anormal geç beyin olgunlaşmasına bağlı olabileceği, bu esnada prefrontal-talamik bağlantıların ve somatomotor-talamik bağlantıdaki arındırılma sürecinin normal gelişim seyrinden çıkabileceği ileri sürülmüştür. Bu durumun, şizofrenide işlevsel bellekte ve prefrontal beyin aktivitesinde bozulma şeklinde klinik tabloya yansıdığı belirtilmiş olup, şizofren hastalardaki talamik anormalliklerin bir sebep mi, sonuç mu, yoksa sol prefrontal kortikal anormalliklerle eş zamanlı bir bozukluk mu olduğu tam ayırt edilememiş olmakla beraber, talamokortikal yolların erken gelişimsel evrelerde gelişmesinden yola çıkarak, bu anormalliğin ya doğumda mevcut olabileceği ya da hayatın ilk senelerinde ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgular da nörogelişimsel etiyolojiyi desteklemektedir (Marenco, 2011).

Bölgesel beyin kan akımı (b -BKA) açısından karşılaştırıldığında; şizofren hastalarla kontrol grubu arasında ısrar eden farklılığa işaret eden yayınlar olduğu gibi, duruma bağlı değişiklik gösterip de tedaviyle düzelen sonuçlar da bildirilmiştir (Stefan ve ark. 2002).

Sol ve medial prefrontal kortekste azalmış b-BKA'nın psikomotor fakirleşmeyle, dezorganizasyonun şiddetinin sağ medial prefrontal kortekste artan b-BKA VE Broca alanında azalan perfuzyonla, sol hippokampal yapıda artan b-BKA'nın gerçeği değerlendirme yetisindeki bozulmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. İşitsel hallüsinasyonu olan ve olmayan şizofreni hastalarında Broca alanına kan akışının arttığı bildirilmiştir (Mc Guire, 1995).

Son kanaat daha ziyade beynin değişik bölgelerinde işlevselliği bozacak bağlantı sorunları olduğu yönündedir. Yani, beynin belirli bir bölgesinde odaksal bir sorun veya bir grup sorun olmaktansa, beynin değişik bölgeleri arasındaki kortikal aktivitenin entegrasyonundaki bozulmanın varlığı üzerinde durulmaktadır (Stefan ve ark. 2002). Hoptman (2012), şizofrenide hemisferler arası koordinasyonda yaygın bir bozukluk olduğunu bildirmiştir.

Beyin metabolizmasındaki ölçülebilen değişikliklerin hem şizofreni hastalarının genç akrabalarında hem de tanı konmuş şizofreni hastalarında aynı olduğu gösterilmiş olup, bu değişikliklerle gözlenen bilişsel kayıplar ve psikoza ait psikopatoloji arasında ilişki bulunmuştur. Dolayısıyla, beyin metabolizmasının proton manyetik rezonans spektrokopisiyle ölçülmensinin şizofreni risk faktörünün belirlenmesi açısından kullanılabileceği önerilmiştir (Tandon, 2013).

1. Nörokimyasal mekanizmalar:

Şizofreninin patogenezinde ve tedavisinde rol oynadığı ileri sürülen nörotransmitterler dopamin, serotonin, glutamin ve γ-aminobütirik asiddir (GABA). (Stefan ve ark. 2002).

Dopamin

Dopamin sentezi: Dopaminerjik sinir uçlarında tirozin isimli amino asidden sentez edilen nörotransmitteri kullanan sinir hücrelerine dopaminerjik nöronlar denir. Tirozin, ektrasellüler aralıktan bir tirozin pompası veya taşıyıcısı ile sinir hücresine taşınır. Tirozin hücre içinde önce tirozin hidroksilaz

enzimi sayesinde (TOH) DOPA'ya dönüşür. Bu da, DOPA dekarboksilaz (DDC) enzimiyle dopamine (DA) dönüşerek, veziküler monoamin taşıyıcı ile (VMAT2) sinaptik veziküllere taşınarak, nörotransmisyon esnasında kullanılana kadar orada depolanır.

Nöronun içindeki sinaptik veziküllerdeki depolardan kaçan dopamin nöronun içindeki MAO-A veya MAO-B enzimiyle, nöronun dışındaki dopamin ise COMT (katekol-o-metil transferaz) enzimiyle parçalanır. Aynı zamanda norepinefrin taşıyıcısı da (NET), sinaptik aralığa sızan dopamini parçalayarak sinir hücresine geri alma yöntemiyle dopaminerjik eylemi sonlandırır (Stahl 2013).

Dopamin reseptörleri: Postsinaptik D1, D2, D3, D4, D5 ve presinaptik D2 otoreseptörleri mevcuttur. Presinaptik D2 reseptörleri adeta bir "kapı bekçisi" gibi hareket ederler ve sinaptik aralıktaki dopamin miktarı yoğun olunca kapılar kapatarak dopamin salıverilmesini engellerler. Tersi durumda ise, kapıları açarak dopamin salıverilmesini arttırırlar (Stahl 2013).

Beyindeki dopamin yolları:

1. *Nigrostriatal dopamin yolu*: Substansiya nigradan, bazal ganglion veya striatuma uzanır. Ekstrapiramidal sinir sisteminin bir parçasıdır ve motor işlevlerle hareketi kontrol eder. Bazal gangliadaki dopamin eksikliği akatizi (bir çeşit yerinde duramama hali) ve distoniye (yüz ve boyundaki dönme hareketleri) yol açar. Şizofreni tedavisinde kullanılan bazı D2 reseptör antagonistlerinin bu bölgelerdeki reseptörleri bloke etmesiyle bu hareket bozuklukları ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkabilir.
2. *Mezolimbik dopamin yolu*: Orta beyindeki ventral tegmental alandan, limbik sistemin nukleus akkumbensine uzanır. Mutluluk verici hisler, ilaç istismarına bağlı öfori, psikoza ait hezeyanlar ve hallüsinasyonlar bu yol üzerinden köken alır.
3. *Mezokortikal dopamin yolu*: Orta beyindeki ventral tegmental alandan prefrontal kortekse uzanır. Dorsolateral prefrontal korteks üzerinden (DLPFK) şizofrenideki bilişsel ve yönetici işlevlerdeki semptomları, ventromedial prefrontal korteks üzerinden ise (VMPFK) şizofrenideki emosyonel ve affektif belirtileri düzenler (Stahl, 2013).

Şizofreninin dopamin hipotezi

Şizofreniye ait bilişsel ve bazı negatif belirtilerin mezokortikal-DLPFK yol projeksiyonundaki dopamin azlığına bağlı olduğu, diğer negatif belirtilerle affektif belirtilerin ise mezokortikal-VMPFK projeksiyonlardaki dopamin azlığına bağlı olduğu ileri sürülmektedir.

Bu mezokortikal dopamin projeksiyonlarındaki yetersizliğin (N-metil-D-aspartat) glutamat NMDA sistemindeki bir nörogelişimsel bir anormalliğe bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Stahl, 2013).

4-Tuberoinfundibüler dopamin yolu: Hipotalamustan ön pitüiter beze uzanır ve prolaktin salıverilmesini kontrol eder. Bu yol üzerindeki dopamin nöronları prolaktin salıverilmesini inhibe eder. Bu yoldaki D2 reseptörlerini bloke eden antipsikotikler prolaktin düzeyini arttırır. Bu durum, galaktore (memeden süt gelmesi) ve amenoreye (ovulasyon ve menstrüel periyodların kaybı) yol açar (Stahl, 2013).

Glutamat

Glutamat, merkezi sinir sistemindeki ana eksitatör nörotransmitter olup, beyindeki "ana priz" niteliğindedir. Merkezi sinir sistemindeki tüm sinir hücrelerini aktive edebilir.

Glutamat sistemi:

Ana glutamat reseptörlerinden birisi olan NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörü, işlev görebilmesi için glutamata ek olarak kotransmitterlere gereksinim duyar. Bu kotransmitterler ya amino asid glisin ya da amino asid D-serin'dir (Stahl 2013).

Glutamat reseptörleri:

A) Metabotropik

Grup 1

Grup 2

Grup 3

B) İyonotropik (İon kanallarıya bağlantılı reseptörler)

AMPA

Kainat

NMDA (NMDA resepgör agonistleri arasında glutamat, aspartat, NMDA yer alırken, NMDA antagonistleri arasındaysa, Ketemin ve fensiklidin yer alır) (Stahl, 2013).

Şizofreninin NMDA hipofonksiyonu hipotezi

Nörogelişim sırasında glutamaterjik NMDA sinapslarının oluşumundaki anormalliklere bağlı olarak, NMDA glutamat aktivitesindeki hipofonksiyonun şizofreninin patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. NMDA hipofonksiyonunun şizofrenideki dopamin hipotezinin de nedeni olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Stahl, 2013).

Prefrontal kortekstеki GABA internöronlarındaki hatalı NMDA sinaps oluşumu

Şizofrenide ortaya çıkan bilişsel yıkım, prefrontal kortekts (PFK)'nin diğer bölgelerle olan etkileşimindeki (talamus vb.) sorunların varlığına işaret eder. Talamustan PFK'ye uzanan piramidal nöronlar glutamaterjik olduğundan, şizofrenideki NMDA reseptörü ve glutamatla ilgili değişiklikler bu mekanizmayla ilişkili olabilir (Barch, 2012).

Glutamaterjik nörotransmisyon ve serebral kortikal işlev bozukluğu ilişkisinin, psikozun patofizyolojisinde temel bir rol oynadığını ileri süren çalışmalar vardır. Psikoz riski yüksek olan bireylerde talamik glutamat seviyelerindeki azalmayla ilişkili olarak prefrontal, hippokampal ve temporal fonksiyonlarda değişim gözlendiği saptanmış olup bu durum sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (Fusar-Poli, 2011). Ancak, Allen ve ark. (2015); şizofrenide, talamik glutamat seviyelerindeki değişimle prefrontal aktivasyon arasında nedensel bir ilişkinin varlığını tespit etmemişlerdir. Beyindeki bazı belli başlı GABA internöronlarındaki glutamat sinapslarındaki nörogelişimsel anormalliklere bağlı olarak da şizofreni oluşabileceğine dair teori vardır. Bu belli başlı GABA internöronlarının genetik programındaki bir soruna bağlı olarak, prefrontal kortekste *parvalbumin* isimli bir protein oluşur. Parvalbumin içeren bu GABA internöronları, prefrontal kortekste hatalı bir postsinaptik eşleşmeye sebeb olur. Bu durumda, sinaptik bağlantılarda hatalı NMDA reseptörlü sinapsların oluşmasına bağlı olarak, sinir hücreleri arasında *"bağlantısal sorun"* ortaya çıkar. Bu durum, bir seri hatalı genin varlığı sayesinde genetik olarak programlanmış olarak ortaya çıkabilir (Stahl, 2013).

Şizofreninin NMDA hipofonksiyonu hipoteziyle, şizofreninin dopamin hipotezi arasındaki ilişki ve pozitif semptomların ortaya çıkışı:

Sonuçta; parvalbumin içeren GABA internöronları uygun şekilde çalışmadıkları için, prefrontal korteksteki glutamaterjik piramidal nöronları inhibe edemezler ve de glutamat nöronları hiperaktif hale gelir. Bu durum ise, mezolimbik dopaminerjik yolaklarda hiperaktiviteye sebep olur. Buna bağlı olarak da şizofreninin pozitif belirtileri ortaya çıkar (Stahl, 2013). Beyin glutamat düzeylerinin striatumda artmış cevaba neden olmasının, psikozun patofizyolojisinde kritik rol oynadığı ileri sürülmüştür (Modinos, 2017).

Glutamat düzeyindeki değişim oranının belirtilerdeki düzelme oranına etkisini araştıran çalışmaları kapsayan güncel bir derlemede; bu konuda çelişkili sonuçlar ortaya koyulmuş olmakla beraber, tedaviden önceki glutamat düzeyinin daha düşük olduğu vakalarda ve tedavi sayesiyle glutamaterjik düzeydeki azalmanın daha fazla olduğu örneklerde antipsikotik cevabın daha fazla olduğu bildirilmiştir (Egerton, 2017).

Şizofreninin NMDA hipofonksiyonu hipoteziyle, şizofreninin dopamin hipotezi arasındaki ilişki ve negatif semptomların ortaya çıkışı:

Mezokortikal dopamin yollarını düzenleyen glutamatlarının aktivasyonu, GABA internöronlarını aktive eder. Buna bağlı olarak ise mezokortikal dopamin nöronları inhibe olur. (Bu sefer aynı GABA internöronlarının aktivasyonu, prefrontal korteksteki farklı bir gruba ait ve farklı sonuçlara yol açan bir seri glutamat nöronunu etkiler). Bu durum ise şizofreninin negatif belirtileri ve ve bilişsel belirtileriyle ilişkilidir (Stahl, 2013)**.**

2. Psikofizyoloji:

Asemptomatik olup da şizofreni tablosu geliştirmeye yatkın olan bireylerdeki eğilimi gösteren belirleyiciler (trait marker) arasında üzerinde en çok çalışma yürütülenler; düzgün takip edici göz hareketleri şeklinde gözle takip etme anormallikleri (smooth pursuit eye movements) ve işitsel uyandırılmış potansiyellerdeki anormalliklerdir (auditory evoked potentials). Böyle bireylerin işitsel uyarana verdikleri P300 cevabındaki amplitüd azalır, latans ise artar (Stefan ve ark. 2002).

Lang ve ark. (2016), şizofrenide, hastalığın evresinden bağımsız olarak, sensorimotor ve görsel işlev alanlarındaki hemisferler arası bağlantılardaki işlevsellikte, bir azalma bildirmişlerdir. Bu durumun hastalık evresinden bağımsız olması sebebiyle, bu bulgunun da şizofreniye dair bir eğilim belirleyicisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

3. Nörofizyoloji:

Şizofrenide görülen bilişsel kayıplar arasında düşük premorbid IQ, hafızaya ait ve yönetimsel işlevlerdeki sorunlar söz konusudur. Bunlar hastalığa ait primer özelliklerdir. Nörofizyolojik kayıpların bazıları şizofreni başlangıcından çok önce, hayatın erken dönemlerine aittir. Eğitsel test performanslarındaki bozukluk ve kaçıngan sosyal davranışla kendini gösterir (Jones ve ark. 1994).

4. Şizofreninin stres diyatez modeli olarak genetik + epigenetiğin rolü:

Aile ve ikiz çalışmalarının sonuçlarına göre; şizofreni büyük oranda kalıtımsal bir hastalıktır. Örneğin eş yumurta ikizlerinden birinde şizofreni gelişirse, diğer ikizinin de şizofreni geliştirme ihtimali %50'dir (Allen, 2008).

Şizofreniye yol açacak genlerin ortaya çıkartılmasıyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Şizofreniye yol açmaya aday olarak öne sürülen birçok gen (APOE, COMT, DAO, DRD1, DRD2, DRD4, DTNBP1, GABRB2, GRIN2B, HP, IL1B, MTHFR, PLXNA2, SLC6A4, TP53, and TPH1) vardır (Allen, 2008). Ancak bunların bazılarının etkileri sonraki çalışmalarda sorgulanmıştır (Dean, 2012).

Mikrodelesyon ve mikroduplikasyonlar şizofreni hastalarında kontrollerden üç kat daha fazla bulunmuştur. Bu delesyon ve duplikasyonlar özellikle beyin gelişimindeki yolaklarda rol oynayan genler üzerinde olduğu için, bu nadir gen varyasyonlarının çoklu olarak kalıtsal yolla geçme durumu şizofreninin gelişmesine etki edebilir (Walsh, 2008).

1, 2, 3, 7, 15 ve 16. kromozomlardaki mikrodelesyon ve duplikasyonların aynı zamanda şizofreniyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cnv, 2016*).*

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerle 2014 senesinde yapılan bir genom araştırması çalışmasında; şizofreniyle istatistiksel olarak anlamlı bir SNPs lokusu (genlerin kromozomdaki yeri) tespit edilmiştir. Bu lokusların birçoğu beyinde bulunmaktadır. Örneğin SNPs; dopamin D2 reseptörlerinden DRD2'yi (antipsikotik ilaçların hedef noktası) kodlayan bir geni ve glutamin nörotransmitter yolaklarında ve sinaptik plastisitede rol oynayan bir çok geni (GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1 vb.) içermektedir. Ayrıca, bağışıklık işlevlerinde önemli rol oynayan dokularda kendini gerçekleştiren genlerin de şizofreni hastalığıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Dean, 2012).

Altıncı kromozom üzerinde olup bağışıklık sistemi için çok önemli bir lokus olan Majör Histokompatibilite Kompleksinin (MHC) varyasyonlarının şizofreniyle ilişkisini araştıran bir çalışmada; daha çok beyinde kendisini ortaya koyan C4A allelerinin şizofreniyle daha fazla ilişkili olduğu tespit edil-

miştir. C4, beynin olgunlaşması esnasında sinapsların yok edilmesinden sorumlu olan gendir. Sinaptik budanmanın en aktif olduğu yaş olan geç ergenlik dönemi, şizofreni belirtilerinin tipik olarak başlama yaşına denk gelmektedir. Bu durumda, C4A allellerinin "kaçak" sinaptik budanmaya neden olup, şizofreni riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle, C4 geninin potansiyel bir terapötik hedef olarak görülebileceği görüşü de öne sürülmüştür (Sekar, 2016).

Epigenetiğin tanımı:

Epigenetik tanımı; hem genetiğin hem de DNA metilasyonu ve /veya kromatin yapısındaki geriye dönüş potansiyeli olan değişikliklerin kontrolü altındaki gen ekspresyonunun düzenlenmesi kavramına işaret etmektedir (Keshavan, 2004). Dolayısıyla, epigenetik modifikasyon (değişik şekil alma) veya (değişke: canlının kendi faaliyet veya çevre etkisiyle kazandığı fakat kalıtımla geçmeyen nitelikler); gen ekspresyonunun düzenlenmesine etki eder (Keshavan, 2004).

Bundan yola çıkarak, şizofreniyle ilgisini açıklayacak olursak; öncelikle, DNA ve kromatindeki epigenetik modifikasyonlar sayesinde, genomun aktivitesi etkilenir. Bu sayede, gen ekspresyonun düzenlenmesi etkilenir. Bir DNA'nın sırası, hangi özgün proteinin sentezlenmesi gerektiğine dair bilgileri kapsarken, her genin de özgün hücrenin tipine ve ihtiyacına uygun olarak düzenlenmesi gerekmektedir. Gen ekspresyon modelinde ortaya çıkabilecek büyük sapmalar, hücre üzerinde mutant DNA sıralaması hasarı yaratıp işlevsel olmayan proteinlerin kodlanmasına yol açar. Normal gelişim esnasında, yaşlanmada, hücre dışı sebeplerin etkisiyle (hormonal değişimler) veya çevresel faktörler sebebiyle genlerde önemli bir "yeniden düzenlenme sürecinin" ortaya çıkması kavramına "genlerin epigenetik açıdan düzenlenmesi" adı verilir. Bu durum, gen ve genomun dinamik tarafını temsil ederken, çoğu DNA sırası (özellikle kodlayıcı olanlar) bireyin hayatı boyunca değişmez (Keshavan, 2004).

Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan epigenetik değişiklikler, "geç başlangıçlı şizofreninin" ve şizofreniye olan yatkınlığın yüksek olduğu kritik yaş dönemlerinin (her iki cinsiyet için, yirmili yaşların başı, altmışların sonu iken, kadınlarda kırklı yaşların sonu) etiyolojisine ışık tutar. Bir genin epigenetik durumu, hormonal aktivitenin hedeflerinden birisidir. Endokrinal değişiklikler epigenetikte önemli yeniden düzenlemelere yol açar. Seks hormonları da dâhil olacak şekilde çeşitli hormonların gen ekspresyonu ve modifikasyonu üzerinde önemli etkisi mevcuttur. Bu durum, kromatin yapısındaki ve/veya gen metilasyonu üzerindeki lokal değişiklikler sayesinde ortaya çıkar. Kritik genler üzerindeki bu epigenetik değişiklikler, bir hastalık sürecini tetikleyebilir (Keshavan, 2004).

Sentez-epigenetik, gelişimsel ve şizofreni:

Bu teoriye göre; embriyogenez esnasında ortaya çıkabilecek epigenetik mutasyonlara bağlı olarak gelişebilecek epigenetik modifikasyonlar şizofreninin etiyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Bunlar 3 şekilde ortaya çıkabilir:

1. Epimutasyonlar epigenetik metastazla kalıtsal yolla aktarılabilir.
2. Çevresel faktörlere (embroyo veya fetüsün taksik ajanlara, ilaçlara, beslenme bozukluğuna veya gebelik esnasında annenin enfeksiyonuna maruz kalması vb.) bağlı olarak epigenetik açıdan yeniden düzenlenme ortaya çıkabilir.
3. Embriyonik hücrelerdeki tesadüfî olaylar sebebiyle epimutasyonlar ortaya çıkabilir.

Böylece gelişimsel program, moleküler düzeyde bozulur. Sadece prenatal epigenetik düzenleme bozukluğuna maruz kalma durumunda, nöronal migrasyonda ve nöronların hücre içi yapılanmalarında bozukluk ortaya çıksa da, kalıtsal veya sonradan kazanılan bu değişikliklerin bir kısmı çocukluk ve yetişkinlik dönemine kadar tolere edilip ciddi bir işlev bozukluğuna yol açmayabilir. Bu durumda şizofreni belirtilerinin ortaya çıkması seneler alabilir. Bu sürede, yaşa bağlı epigenetik değişiklikler normal gelişimsel tabloya eklenir ve kritik gen(lerdeki) epigenetik düzenleme bozukluğu, hücrelerin kompansatuar mekanizmalarının işe yaramayacağı raddeye ulaşarak, ilk psikotik belirtilerin açığa çıkmasına yol açar (Keshavan, 2004).

Stres, başka hastalıklar veya kentsel hayata bağlı diğer sorunlar, epigenetik düzenleme bozukluğundaki kritik eşiğe duruma göre katkıda bulunabilir.

Ancak daha ziyade, endojen faktörler (ergenlikteki hormonal değişiklik vb.) mevcut epimutasyonların hastalık yaratıcı hâle dönmesine katkıda bulunmaktadır. Epigenetik düzenleme bozukluğunun şiddeti zaman içinde dalgalanma göstererek, hastalıkta alevlenme ve yatışmalara neden olabilir.

Dolayısıyla, epigenetik açıdan hastalığın temel mekanizması, beyindeki yapısal değişikliklere kıyasla, yaşa ve hormonal değişimlere bağlı olarak ortaya çıkan nörokimyasal değişikliklerdir. Dolayısıyla erken dönemde ortaya çıkan gelişimsel minör epigenetik düzenleme bozukluklarının gelişmekte olan beynin plastisite özelliğine bağlı olarak, tam olarak kompanse edilme ihtimâli söz konusudur (Baars, 2010). Sonuç olarak; epigenetik değişimler gelişimsel basamaklarla yakından ilgili olup şizofreninin nörogelişimsel etiyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Eğer, planlanmış olan gelişimsel süreçte bir aksama olursa, özgün zamanlarda aktifleşmesi beklenen genler, düzensiz ve beklenmedik şekilde aktive olup, hastalığa yol açabilirler (Keshavan, 2004).

Başka bir deyişle, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin şizofreniye yol açtığı bilinmektedir. Bu faktörlerin etkileşimi beyinsel bağlantılarda anormal gelişimlere yol açar

Bu hastalık sadece anormal DNA'ya sahip genlere veya kodladıkları proteinlerle ilgili işlevsel sorunlarla ilişkili değil, aynı zamanda normal işlevsellikte protein üreten normal genlerin çevresel faktörlere bağlı olarak, yanlış zamanlarda aktive olmalarına veya pasifleşmeleri sebebiyle de ortaya çıkar. Bu çevresel faktörlerin arasında, zorlayıcı hayat şartları, travmatik tecrübeler, çocuk istismarı uyku deprivasyonu, toksinler, virüsler, esrar sayılabilir.

Sonuç olarak; çok sayıda hasarlı genin çok sayıda çevresel faktörle olumsuz etkileşimi şizofreni belirtilerine yol açar (Stahl, 2013).

Tedavi

Tedavide esas olarak antipsikotik tedavi yer almaktadır. Bu sayede belirtilerin azaltılması ve davranışsal açıdan daha iyiye gidilmesi hedeflenmektedir.

Konvansiyonel antipsikotikler

Bu grup ilaçlar, şizofreni tedavisinde ilk kullanılan grup ilaçları kapsar. Bunlara, "birinci jenerasyon antipsikotik", "tipik antipsikotik" adı da verilir. Konvansiyonel antipsikotiklerin en önde gelen özelliği D2 antagonisti etkileridir.

Bu etkileriyle, mezolimbik dopamin yolağındaki dopaminerjik hiperaktiviteyi bloke ederek pozitif semptomları iyileştirirler. İstenmeyen etki olarak ise; mezolimbik dopamin yolunun nukleus accumbensini, mezokortikal dopamin yolunun prefrontal korteksini, tuberoinfundibüler dopamin yolunun pitüiter bezinde de D2 antagonisti etkisi gösterir. Bu durum istenmeyen yan etkilere yol açar.

Mezolimbik dopamin sistemindeki D2 reseptörleri sadece psikozun pozitif semptomlarını tetiklemez, aynı zamanda, beynin ödüllendirme bölümünü de içinde barındırır. Nukleus accumbens beynin "mutluluk merkezi" olarak adlandırılır. Güzel yemek yemiş olmanın hazzı, orgazm, güzel müzik dinlemenin keyfi, madde istismarının sahte ödülüne ait keyif nukleus accumbensden düzenlenir. O nedenle D2 antagonistleri, tüm ödül mekanizmalarını bloke ederek kişiyi anhedonik, apatetik, anhedonik, motivasyonsuz, sosyal etkileşimlerden keyif almayan bir hale sokar. Bu durum şizofreninin negatif belirtilerine benzeyen bir haldir. Şizofrenlerdeki sigara ve madde istismarının yüksek olma sebebi bununla ilişkili olabilir.

D2 antagonistleri, şizofrenide dopaminin zaten az olduğu mezokortikal dopamin yollarında da dopamin blokajı yapar. Prefrontal kortekste D2 reseptör yoğunluğu az olduğu halde, bu durum hem negatif belirtileri arttırıp, bilişsel fonksiyonları bozabilir. Ortaya çıkan tablo şizofreninin kendisinin yol açtığı "negatif semptomlara" çok benzer (Stahl, 2013).

D2 reseptör antagonistlerine bağlı yan etkiler:

Ekstrapiramidal sisteme ait nigrostiratal dopamin yollarının da bloke olması nedeniyle, Parkinson hastalığına benzer hareket bozuklukları ortaya çıkabilir. O nedenle bu yan etkilere *ekstrapiramida*l *semptomlar* (EPS) adı da verilir.

Bundan daha sıkıntılı bir durum olarak, eğer bu D2 reseptörleri kronik olarak bloke olurlarsa, *tardif diskinezi a*dı verilen bir hiperkinetik hareket bozukluğuna yol açabilir. Bu hareketler; sürekli çiğneme hareketi, dil çevirme, grimas, estremitlerde koreiform hareketler şeklinde kendini gösterebilir.

Bu durum irreversibl olabilir. Beş senede tardif diskinezi gelişme oranı %25 olup, yaşlılarda ise konvansiyonel antipsikotiklerin verildiği ilk senede tardif diskinezi görülme ihtimali %25'dir (Stahl, 2013).

İlaçlar kısa sürede kesilirse, D2 reseptörleri kendilerini resetleyebilir ve tardif diskinezi belirtileri düzelebilir. Uzun süreli kullanım durumunda ise, ilaçlar kesilse dahi bu resetleme imkânı ortadan kalkar. Erken dönemde EPS geliştiren hastalarda tardif diskinezi gelişme ihtimali daha fazladır. Ayrıca dopamin reseptörlerine ait bazı özgün genotiplerde tardif diskineziye karşı genetik yatkınlık artar. 15 sene kullanıma rağmen tardif diskinezi geliştirmeyen bireylerde bu genetik riskin daha düşük olduğu varsayılır.

Nigrostriatal yollardaki D2 reseptör blokajına bağlı olarak nadir görülen ama öldürücü olabilecek bir diğer yan etkiye ise, *nöroleptik malign sendrom* adı verilir. Bu tabloda, artmış kas rijiditesi, yüksek ateş, koma, hatta ölüm görülebilir.

Konvansiyonel antipsikotiklerin aynı zamanda tubuloinfundibüler yoldaki dopamin yollarını da bloke etmesiyle, plazma prolaktin seviyeleri yükselir. Bu durumda *hiperprolaktinemi, galaktore ve amenore* ortaya çıkar. Hiperprolaktinemi kadınlardaki üreme işlevlerini etkiler. Hiperprolaktinemi kemik erimesine yol açar, kilo alımı ve cinsel işlev bozukluğuna yol açar. Memeden süt gelir ve âdet döngüsü bozulabilir (Stahl, 2013).

Konvansiyonel antipsikotikler, muskarinik M1-kolinerjik reseptörleri de bloke eder. Bu durumda ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar. Daha fazla EPS'ye sebep olan ilaçlar daha zayıf antikolinerjik yan etkiye sebep olur. Çünkü, nigrostriatal yoldaki dopaminerjik ve antikolinerjik sistemler tersine bir ilişki içerisindedirler. Dopamin, postsinaptik nigrostriatal kolinerjik nörondan asetilkolin salıverilmesini inhibe ederek, oradaki asetilkolin aktivitesini baskılar. Bu olamadığı takdirde kolinerjik aktivite artar. Antikolinerjik bir ajan verildiği takdirde, EPS yan etkileri azalır. Ancak bu antikolinerjik ajanların hem kendi yan etkileri vardır, hem de tardif diskinezi gelişim ihtimalini azaltmazlar (Stahl, 2013)

Konvansiyonel antipsikotiklere dair diğer istenmeyen yan etkiler şunlardır:

Histamin H1 reseptör blokajına bağlı olarak kilo artışı ve sersemlik hissi, alfa 1 adrenerjik reseptör blokajına bağlı olarak ortaya çıkan ortostatik hipotansiyon ve sersemlik hissi.

Bu yan etki profili her bir ajan için değişkenlik gösterir. Ek olarak, konvansiyonel antipsikotiklerin biraz daha eski moda sınıflandırmasında, *"düşük ve yüksek etki gücü"* kavramı söz konusudur. Düşük etki güçlü olan ajanlarda istenen etki için dozu daha yükseltmek gerekirken, belirtilmiş yan etki potansiyellerinde de artış görülür. O nedenle düşük etki güçlü olanlar daha ziyade sedasyon amaçlı kullanılırken (klorpromazin vb.), yüksek etki gücü olanla (haloperidol vb.) hastalığa ait semptomların düzeltilmesi için kullanılırlar.

Tüm bu yan etkileri sebebiyle, daha hedefe uygun ve sadece istenen etkileri sağlayabilecek, seçici etki gösteren, yeni nesil antipsikotik tedavileri gündeme gelmiştir (Stahl, 2013).

Atipik antipsikotikler

Bu ilaçların pozitif belirtiler üzerindeki etkinliği aynı olmakla beraber, EPS ve hiperprolaktinemi gibi yan etkilere sebep olma potansiyelleri daha düşüktür. Bu grup ilaçlar, klozapin kullanımından sonra gündeme geldiği için, bunlara *"ikinci nesil antipsikotikler"* adı da verilir.

Bu ajanlara farmakolojik etki profili açısından; *"serotonin-dopamin antagonistleri"* adı verilir. D2 reseptör antagonizmasıyla eş zamanlı olarak serotonin 5HT2A antagonizması eşlik eder. Ek olarak, serotonin 5HT1A agonistik ve D2 reseptörlerinde parsiyel agonistik etkileri vardır (Stahl, 2013).

Serotonin reseptörleri:

Serotonin, aynı zamanda 5-hidroksitriptamin olarak da bilinir ve kısaltılmışı 5HT olarak adlandırılır. Serotonin sentezi prekürsörü olan aminoasid triptofanın plazmadan beyine taşınmasıyla başlar (Stahl, 2013).

5HT2A reseptörleri:

Hepsi postsinaptiktir. Normal şartlarda, kortikal piramidal 5HT2A reseptörleri eksitatör etkili olup, glutamat salıverilmesini azaltırlar. Bu durumda beyinsapından glutamat ve dolayısıyla GABA salıverilmesine yol açar. Substansiya nigradan striatuma uzanan dopaminerjik nöronlara bağlanan GABA, dopamin salıverilmesini frenler.

Eğer glutamaterjik piramidal nöronlardaki 5HT2A reseptörleri bloke edilirse bunlar kortikal serotonin salıverilmesiyle aktive olmazlar ve beyinsapına glutamat salıverilmesi olmaz. Bu durumda GABA salıverilmesi uyarılmaz ve substansiya nigradan striatuma olan dopamin salıverilmesi frenlenemez ve dopamin artar.

Bu dopaminin salıverilmesinin engellenmemesi durumu ise EPS'yi azaltır (Stahl, 2013).

Nigral ve striatal 5HT2A reseptörlerinin uyarılması durumunda; striatumdan dopamin salıverilmesi bloke olur. Diğer taraftan nigral ve striatal 5HT2A reseptörlerinin bloke edilmesiyle, dopamin salıverilmesi artar. Striatumdaki dopamin artışı EPS'yi azaltır. Bu da 5HT2A antagonistlerinin atipik olma özelliğini açıklar (Stahl, 2013).

EPS'nin ortaya çıkması için D2 antagonistlerinin, striatumdaki D2 reseptörlerinin %80 ve üzerindeki bir oranı kaplayıp bloke etmeleri gereklidir. Atipik antipsikotikler striatumdaki dopamini arttırma özelliklerinden dolayı D2 reseptör blokajında D2 antagonistleriyle yarışarak, bloke edilme oranını yaklaşık %60'a çeker ki, bu oran EPS belirtilerinin engellenmesi için yeterlidir.

Raphedeki 5HT1A reseptör agonizmasıyla (hem pre hem post-sinaptik) da striatumdaki dopamin salıverilmesi artar ve EPS azalır (Stahl, 2013).

5HT2C reseptörleri:

Postsinaptiktirler. Hem dopamin hem de norepinefrin salıverilmesini düzenlerler. Vabacaserin, 5HT2C seçici agonisti, mezolimbik dopamin salıverilmesini, nigrostriatal yola göre daha fazla baskıladığı için, EPS yapmayan antipsikotik olma yolunda şizofreni tedavisinde klinik deneme aşamasındadır.

5HT2C reseptörlerinin bloke edilmesi ise; prefrontal korteksteki dopamin ve norepinefrin salıverilmesini arttırarak antidepresan ve bilişsel yetileri düzenleyici etki gösterir.

Atipik antipsikotikler arasında, ketiapin ve olanzapinin ise kuvvetli 5HT2C antagonistik etkilerine bağlı olarak antidepresan etkileri vardır (Stahl, 2013).

5HT6 reseptörleri:

Postsinaptik reseptörlerdir. Asetilkolin salıverilmesini ve bilişsel işlevler üzerinde anahtar bir rol oynarlar. Hayvan deneylerinde bu reseptörün bloke edilmesinin öğrenme ve hafızayı arttırdığı gözlenmiştir. Buradan yola çıkarak şizofreninin kognitif belirtilerinin tedavisinde yeni bir antipsikotik olarak, 5HT6 antagonistlerinin atipik bir antipsikotiğe eklenerek kullanılması görüşü ileri sürülmüştür. Bazı atipik antipsikotiklerin de (klozapin, olanzapin, asenapin), D2 antagonizmasına göre göreceli olarak daha güçlü 5HT6 antagonistik etkisi mevcuttur (Stahl, 2013).

5HT7 reseptörleri:

Postsinaptiktirler. Serotonin salıverilmesini düzenlerler. Özellikle seretonin geri alım inhibitörleriyle (SGAI)'lerle beraber kullanıldıklarında, 5HT7 reseptör blokajıyla serotonin salıverilmesi artar. Hayvan deneylerinde yeni seçici 5HT7 antagonistlerinin sirkadiyen ritmi, uyku ve duygulanımı düzenlediği tespit edilmiştir. Güçlü 5HT7 antagonistik etkisi olan atipik antipsikotikler arasında klozapin, ketiyapin, asenapin, risperidon, paliperidon sayılmaktadır. Aripiprazolün ise D2 antagonistik etkisine nazaran daha az 5HT7 antagonisti etkisi olduğu bilinmektedir (Stahl, 2013).

D2 parsiyel agonizması:

Bu mekanizma da bir antipsikotiği atipik yapar. Dopamin parsiyel agonistleri D2 reseptörlerine ne bir tipik antipsikotik kadar antagonistik etkiyle bağlanır, ne de, uyarıcı bir ajan veya dopamin gibi aşırı uyarıcı etki edecek şekilde bağlanır. Yani, antipsikotik etkiyi ortaya çıkartacak, ancak EPS'ye sebep olmayacak şekilde, orta seviyede bağlanır. Bu ajanlardan aripiprazol; yüksek dozlarda, negatif belirtileri aktive etmeden pozitif belirtileri düzeltirken, ufak dozlarda antidepresan etki yaratır (Stahl, 2013).

İlaçların etkinliğini ve dozaj ayarlamasını öngörmede kullanılabilecek genetik testler

Klozapin karaciğerde özellikle CYP 450 enzimleriyle (özellikle CYP1A2, CYP3 A4 ve CYP2D6) metabolize edilir. CYP2D6 enzimiyle ilgili olarak metabolizması yavaş çalışan hastalarda klozapin dozajının azaltılması gerekliliği FDA tarafından onaylanmıştır.

Bu enzimlerin (CYP 2D6, CYP3A4, CYP1A2 vb.) metabolik çalışma hızını genetik bazda değerlendirebilecek genetik testler mevcuttur. Hastalara bir seri test uygulanarak, bu konudaki çoklu gen değişkenlikleri tespit edilebilir. Bu yöntem, başta klozapin olacak şekilde birçok ilacın metabolizması hakkında öngörüde bulunmaya faydalı olur (Dean, 2016).

Risperidon da ağırlıklı olarak CYP2D6 enzimiyle metabolize olan ilaçlar arasındadır. Dolayısıyla CYP2D6 geninin aktif olmayan varyantlarına sahip olan kişilerde ilacı metabolize edememeye bağlı olarak daha fazla yan etki görülme ihtimali akla gelse de, gerek FDA bazlı çalışmalar, gerekse de Hollanda farmakogenetik çalışma grubu CYP2D6 enzimini zayıf metabolize edecek geni taşıyan hastalarda risperidon dozunun kısıtlanmasına gerek olmadığını ileri sürmüşlerdir (Dean, 2017).

Aripiprazol de CYP 2D6 ve CYP3A4 enzimleriyle metabolize olmaktadır. CYP2D6 enzimiyle ilgili olarak metabolizması yavaş çalışan hastalarda aripiprazol dozajının yarı yarıya azaltılması gerekliliği FDA tarafından onaylanmıştır (Dean, 2016).

Hangi psikotropik ajanın tedavide etkili olacağını öngörmeye yarayacak genetik tarama testi olarak; *Gene Yönelik Psikotropik Farmakogenomik Genetik Tarama Paneli* (GeneSight Psychotropic Pharmacogenomic Genetic Panel) ile ilgili araştırmalar devam etmekte olup, henüz şizofreni tedavisinde kanıta dayalı kesin sonuçlar elde edilememiştir (Health Quality Ontario, 2017).

Transkranial manyetik stimülasyon tedavisi

Şizofrenide işlevselliğini kaybeden beyinsel bağlantıların mevcudiyetinden yola çıkarak; hallüsinasyonlar esnasında, psikoza yatkınlığın fazla olduğu kişilerde ve birinci psikoz atağında, beyindeki gamma dalgalarının (30-80 Hz) titreşimi aşırı şekilde yoğunlaşmaktadır. Buradan yola çıkarak, gama dalga titreşimlerinin beyinsel bağlantı sorunu içeren hastalıklarda biyoelektriksel bir gösterge olabileceği, tedavi edici ve prognozu olumlu etkileyici potansiyeli olduğu fikri öne sürülmüştür. Gamma dalgalarındaki bu yoğunlaşma, prodromal şizofrenideki bilişsel ve sensorimotor kayıplara eşlik eder. Transkranial Elektrik Stimülasyonu (TES); sinir dalgalarına ait titreşimleri ve bilişsel işlevleri olumlu şekilde etkileyebilir. Bu açılardan, şizofrenideki kortiko-talamik bağlantı bozuklukları, glutamaterjik sinaptik bağlantılardaki sorunlarda, TES'in işlevsel olmayan sinirsel bağlantıları düzeltmek kaydıyla, psikotik hastalıklarda ve psikoza yatkın olan hastalarda tedavi edici ve hastalığı önleyici etkisinin olabileceği önerilmiştir (Pinault, 2017).

Dışarıdan verilen elektriksel dalgaların sadece beynin elektriksel aktivitesini değil, davranışsal ve bilişsel performansını da düzelttiği ve şizofrenide antipsikotik tedaviye cevap vermeyen işitsel hallüsinasyonların tedavisinde transkranial manyetik stimulasyon (TMS) veya TES'in kullanılabileceği bildirilmiştir (Brunelin, 2006). Tinnitus ve işitsel hallüsinasyonların tedavisinde sol temporo-parietal kortekse tekrarlayıcı transkranial manyetik stimulasyon (rTMS) uygulamasıyla ilgili sonuçlar C seviyesine (etkililiğin kabul edilebilir olması) ulaşmıştır. Dolayısıyla, rTMS'nin bu yöndeki klinik etkiliğine dair çalışmalar devam etmektedir (Lefaucheur, 2014). Bir başka çalışmada, rTMS'nin işitsel hallüsinasyonlar üzerinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu, özellikle sol temporo-parietal korteks üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Otani, 2015).

Daha güncel bir çalışma; transkranial direkt akımsal uyarı için (tDCS) hiçbir endikasyonda, A seviyesinde (kesin etkililik), bir tavsiyenin olmadığını ifade etmiştir (Lefaucheur, 2017).

Genetik danışmanlık

Aile bireylerinin bir tanesinde şizofreni olan kişilere genetik danışmanlık verilir.

Genel popülasyonda hayat boyu şizofreni görülme oranı %0.2-0.7 iken, bir hastanın kardeşinde şizofreni ortaya çıkma riski %10'dur. Hastaların kendi çocuklarında bu hastalığın görülme oranı %10'dur. İkinci derece akrabalarda bu hastalığın görülme riski %3-4'tür (Lichtenstein, 2006).

KAYNAKLAR

1. Akbarian S, Bunney WE, Jr, Potkin SG, et al. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:169-77.
2. Allen, N.C., S. Bagade, M.B. McQueen, J.P. Ioannidis, et al., Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. Nature genetics 2008: 40(7): 827-34.
3. Allen P, Chaddock C A, Egerton A, Howes OD, Barker G, Bonoldi I, Fusar-Poli P, Murray R, McGuire P. Functional Outcome in People at High Risk for Psychosis Predicted by Thalamic Glutamate Levels and Prefronto-Striatal Activation. Schizophr Bull 2015; 41(2): 429-439.
4. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? Schizophr Bull 1998; 24(2):203-218.
5. Baars BJ, Gage NM. Cognition, Brain and Consciousness. 2nd ed. Burlington: Elsevier; 2010.p.465-506.
6. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. Trends Cogn Sci 2012; 16:27-34.
7. Brunelin J., Poulet E., Bediou B., Kallel L., Dalery J., D'Amato T., Saoud M. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. Schizophr. Res 2006; 81:41-45.
8. Cnv, C. Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics, and C. Psychosis Endophenotypes International, Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. Nat Genet 2016.
9. Dean L. Schizophrenia. 2012 Mar 8 [Updated 2017 Feb 6]. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62008/
10. Dean L. Clozapine Therapy and CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4 Genotypes. 2016 Jun 8. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367795/.
11. Dean L. Risperidone Therapy and CYP2D6 Genotype. 2017 Apr 10. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425795/.
12. Dean L. Aripiprazole Therapy and CYP2D6 Genotype. 2016 Sep 22. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385288/.
13. Egerton A, Bhachu A, Merritt K, McQueen G, Szulc A, McGuire P. Effects of Antipsychotic Administration on Brain Glutamate in Schizophrenia: A Systematic Review of Longitudinal 1H-MRS Studies. Frontiers in Psychiatry 2017; 8:66.
14. Fair DA, Bathula D, Mills KL, Dias TG, Blythe MS, Zhang D, Snyder AZ, Raichle ME, Stevens AA, Nigg JT, Nagel BJ. Maturing thalamocortical functional connectivity across development. Front Syst Neurosci 2010; 4:10.
15. Fusar-Poli P, Stone JM, Broome MR, Valli I, Mechelli A, McLean MA, Lythgoe DJ, O'Gorman RL, Barker GJ, McGuire PK. Thalamic glutamate levels as a predictor of cortical response during executive functioning in subjects at high risk for psychosis. Arch Gen Psychiatry 2011; 68(9):881-90.

16. Health Quality Ontario BrenerStaceyHolubowichCorinne, Brener S, Holubowich C. Pharmacogenomic Testing for Psychotropic Medication Selection: A Systematic Review of the Assurex GeneSight Psychotropic Test. Ontario Health Technology Assessment Series 2017;17(4):1-39.
17. Hollis C, Rapoport J. Child and Adolescent Schiophrenia. In Weinberger D. R, Harrison P. J. Eds. Schizophrenia. 3 rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 24-29.
18. Hoptman MJ1, Zuo XN, D'Angelo D, Mauro CJ, Butler PD, Milham MP, Javitt DC. Decreased interhemispheric coordination in schizophrenia: a resting state fMRI study. Schizophr Res 2012;141(1):1-7.
19. Hori K, Hoshino M. Neuronal Migration and AUTS2 Syndrome. Brain Sci 2017; 7(5).
20. Jones P,Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet 1994; 344:1398-402.
21. Kahn R.S., Sommer I.E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. Mol. Psychiatry 2015; 20:84-97.
22. Korostil M, Remington G, McIntosh AR. Practice and Learning: Spatiotemporal Differences in Thalamo-Cortical-Cerebellar Networks Engagement across Learning Phases in Schizophrenia. Front Psychiatry 2016; 7: 212.
23. Lang X, Wang L, Zhuo CJ, Jia F, Wang LN, Wang CL. Reduction of Interhemispheric Functional Connectivity in Sensorimotor and Visual Information Processing Pathways in Schizophrenia. Chin Med J (Engl) 2016; 129(20):2422-2426.
24. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH ve ark. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014;125(11):2150-206.
25. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F ve ark. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). Clinical Neurophysiology 2017; 128: 56-92.
26. Lichtenstein, P., C. Bjork, C.M. Hultman, E. Scolnick, et al., Recurrence risks for schizophrenia in a Swedish national cohort. Psychol Med 2006; 36(10): 1417-25.
27. Marenco S, Stein JL, Savostyanova AA, Sambataro F, Tan HY, Goldman AL, Verchinski BA, Barnett AS, Dickinson D, Apud JA, Callicott JH, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Investigation of Anatomical Thalamo-Cortical Connectivity and fMRI Activation in Schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2011(28).
28. Mc Glashan T. H, Walsh B.C, Woods S.W. The Psychosis Risk Syndrome Handbook for diagnosis and follow-up. 1 st ed. New York: Oxford University pres; 2010. p. 4-9.
29. Mc Guire PK, Silbersweig DA, Wright I. Speech: a physiological basis for hallucinations. Lancet 1995; 346:596-600.
30. Modinos G, McLaughlin A, Egerton A, McMullen K, Kumari V, Barker GJ, Keysers C, Williams SC. Corticolimbic hyper-response to emotion and glutamatergic function in people with high schizotypy: a multimodal fMRI-MRS study. Transl Psychiatry 2017; 7(4).
31. Otani VH, Shiozawa P, Cordeiro Q, Uchida RR. A systematic review and meta-analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients. Int J Psychiatry Clin Pract 2015; 19(4):228-32.
32. Perkins D.O., Gu H., Boteva K., Lieberman J.A. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: A critical review and meta-analysis. Am. J. Psychiatry 2005;162:1785-1804.
33. Petronis A. Schiophrenia, Neurodevelopment and Epigenetics. In: Keshavan M, Kennedy J, Murray R. Eds. Neurodevelopment and Schizophrenia. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. P.174-188.
34. Pinault D. A Neurophysiological Perspective on a Preventive Treatment against Schizophrenia Using Transcranial Electric Stimulation of the Corticothalamic Pathway. Aziz T, Green A, eds. Brain Sciences. 2017; 7(4):34.
35. Sekar, A., A.R. Bialas, H. de Rivera, A. Davis, et al., Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature 2016; 530 (7589): 177-83.
36. Shephard M, Watt D, Falloon I ve ark. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome prediction in a representative sample of schizophrenics. Psychol Med Monogr 1989; 15 (Suppl.): 1-46.
37. Stahl S M. Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.p.79-227.
38. Stefan M, Travis M, Murray RM. An Atlas of Schizophrenia. 1st ed. London: The Parthenon Publishing Group;2002.p.11-56.
39. Tandon N, Bolo NR, Sanghavi K, Mathew IT, Francis AN, Stanley JA, Keshavan MS. Thalamic glutamate levels as a predictor of cortical response during executive functioning in subjects at high risk for psychosis. Schizophr Res 2013; 148(1-3):59-66.
40. Walsh, T., J.M. McClellan, S.E. McCarthy, A.M. Addington, et al., Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. Science 2008; 320(5875): 539-43.
41. Welsh RC, Chen AC, Taylor SF. Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in schizophrenia. Schizophr Bull 2010; 36(4):713-722.
42. Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. The American journal of psychiatry 2012; 169(10):10.
43. Van Horn JD, Mc Manus IC. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle: brain ration (VBR). Br J Psychiatry 1992; 160: 687-97.
44. Vita, A., S. Barlati, L. De Peri, G. Deste, et al., Schizophrenia. Lancet 2016; 388(10051): 1280.
45. Young KA, Manaye KF, Liang C, Hicks PB, German DC. Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2000 47:944-953.

128

Sanrılı (Paranoid) Bozukluklar Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Talat Sarıkavak, Mukaddes Ayşin Noyan

Sanrı, önceki bölümlerde de tartışıldığı üzere, kişinin yaşadığı sosyokültürel ortamla uyumsuz, aksi ispat edilse bile inanmayı devam ettirdiği, mesleki kişilerarası ve sosyal anlamda işlevselliğini bozan her türlü düşünce ve inanıştır. **Sanrılı (ya da sanrısal) bozukluk** ise, sınıflamada şizofreni spektrumu kapsamında ve diğer psikotik bozukluklar altında yer alan, hastanın bizar olmayan (gerçek hayatta olabilecek durumlarla ilgili) sanrılara kuvvetle inandığı, fakat sanrılar dışında hastanın yargılamasının ve gerçeği değerlendirmesinin bozulmadığı, dolayısıyla işlevselliğinin belirgin azalmadığı bir hastalıktır.[1] Kahlbaum'un ilk paranoya olarak tanımlamasından bu yana tanı tartışması olsa da, nörokognitif ve nörogörüntüleme çalışmalarının katkılarıyla diğer psikotik bozukluklardan farklılıkları daha iyi anlaşılmıştır.[2,14]

Tarihçe

1850'li yıllardan önce paranoya terimi, ayrım yapmaksızın tüm psikotik bozuklukları (ve hatta bipolar bozukluğu da) kapsayacak şekilde 'akıl hastalığı' anlamında kullanılıyordu.[2,3] İlk olarak Esquriol akıl hastalığının yaşayış biçimini değiştirmediği, düşünce sisteminin sadece belli bir alanda bozulduğu bir hasta grubundan bahsetti ve 'kısmi (parsiyel) akıl hastalığı' terimini kullandı.[3] Daha sonra Kahlbaum, 1863 yılında paranoya teriminin sadece sınırlı ve kesin sanrı sistemine inanan 'kısmi akıl hastaları' için kullanılmasını önerdi.[3,4] Krapelin de 'kronik sarsılmaz sanrı sistemi' tanımı ile paranoyayı ayrı bir hastalık olarak tanımlamayı sürdürdü.[5] Serieux ve Capgras, ilk kez sanrılı bozukluk terimini kullandılar ve sanrı tipine göre sanrılı bozukluğun alt tiplerini tanımladılar.[6] Daha sonra gelişen Bleuler'in şizofreni kavramı, sanrılı bozukluğun 1960'lı yıllara kadar rafa kalkmasına ve şizofreni içinde değerlendirilmesine yol açtı. DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition Revised, 1987) ile birlikte başlayan neo-Kraepelinien yaklaşımla birlikte sanrılı bozukluk ilk defa alt tipleri ile beraber tanı sınıflamasına girmiş oldu.[9]

Her ne kadar DSM-IV (1994) ve DSM-5 (2013)'te varlığını devam ettirse de, zaman zaman tanı tartışmasının yapıldığı çalışma ve yayınlar devam etmektedir.[7,14,16] Ancak gerek uzun izlem çalışmalarında

hastalığın küçük bir oranda diğer psikotik bozukluk spektrumundaki hastalıklara dönüşmesi[29], gerek fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle işlevsel ve yapısal farklılıkların daha iyi anlaşılması sayesinde tanı konusundaki tereddütler azalmıştır.[14,39,42]

Tanı kriterleri

2013 yılı Mayıs ayında yayınlanan DSM-5 kriterlerine[1,8] göre sanrılı bozukluğun tanı kriterleri şöyledir:

A) Bir ay ya da daha uzun süre, bir (ya da daha çok) sanrının varlığı

B) Şizofreninin A tanı ölçütü hiçbir zaman **karşılanmamıştır**.

(Not: Varsanılar, varsa bile, sanrısal konu ile ilişkilidir.)

C) Sanrının (ya da sanrıların) etkileri ve sonuçları dışarda tutulacak olursa, işlevsellik belirgin olarak bozulmamıştır ve davranışlar, açıkça, yadırganacak düzeyde olağana aykırı değildir.

D) Mani ya da major depresyon dönemleri ortaya çıkmışsa, bunların süresi, sanrısal dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E) Bu bozukluk, bir maddenin ya da sağlıkla ilgili başka bir durumun fizyolojisiyle ilgili etkilerine bağlanamaz ve beden dismorfik bozukluk ya da obsesif-kompulsif bozukluk gibi başka ruhsal hastalıklarla daha iyi açıklanamaz.

Belirteç olarak da *sanrı tipine göre* alt türler belirlenmiştir:

***Erotomani türü*:** Sanrının ana konusu başka birinin onu aşırı sevdiği ise bu alttür kullanılır.

***Büyüklük (Grandiyöz) türü*:** Sanrının ana konusu büyük bir yeteneği, görüşü ya da buluşu olduğu ise bu alttür kullanılır.

***Kıskançlık türü*:** Sanrının ana konusu kişinin eşinin ya da sevdiği insanın kendisini aldattığı ise bu alttür kullanılır.

***Kötülük görme (Perseküsyon) türü*:** Sanrının ana konusu kişinin güç duruma sokulmak için planlar yapıldığı, gözetlendiği, izlendiği, zehirlendiği, iftira atıldığı ve hedeflerinde alıkonduğu ise bu alttür kullanılır.

***Bedensel (Somatik) tür*:** Sanrının ana konusu bedensel işlevleri ya da duyumları kapsıyor ise bu alt tür kullanılır.

***Karma tür*:** Tek bir sanrısal konu baskın değilse bu alttür kullanılır.

Tanı ölçütlerinde de görüldüğü gibi, tanıda en önemli nokta alt tiplerde yer alan sanrı ya da sanrıların (hatta bazen varsanıların) varlığına rağmen şizofreni tanı kriterlerinin karşılanmıyor olmasıdır. Bu da şizofreni tanı ölçütlerinde yer alan negatif belirtiler, dezorganize davranışlar ve katatoninin hastada olmaması ile mümkündür. Şizofreni için tanı koydurucu olan **bizar sanrı** (gerçek-mantık dışı) ve **Schneiderien sanrılar** (düşünce okunması, düşünce yayılması, edilgenlik sanrıları gibi.) sanrılı bozuklukta **görülmez.**[7,8]

Bir diğer önemli nokta da, sanrıların mani ya da depresyonla birlikte ortaya çıkmamış olmasıdır. Herhangi bir duygudurum epizodu ile başlamışsa, o epizodun bir belirtisi olarak değerlendirilir. Fakat sanrılı bozukluk sıklıkla major depresif bozukluk, daha nadir olarak da bipolar bozuklukla komorbid olabildiği için ayrım yapmak her zaman o kadar kolay değildir.[10-13]

Ayırıcı tanı

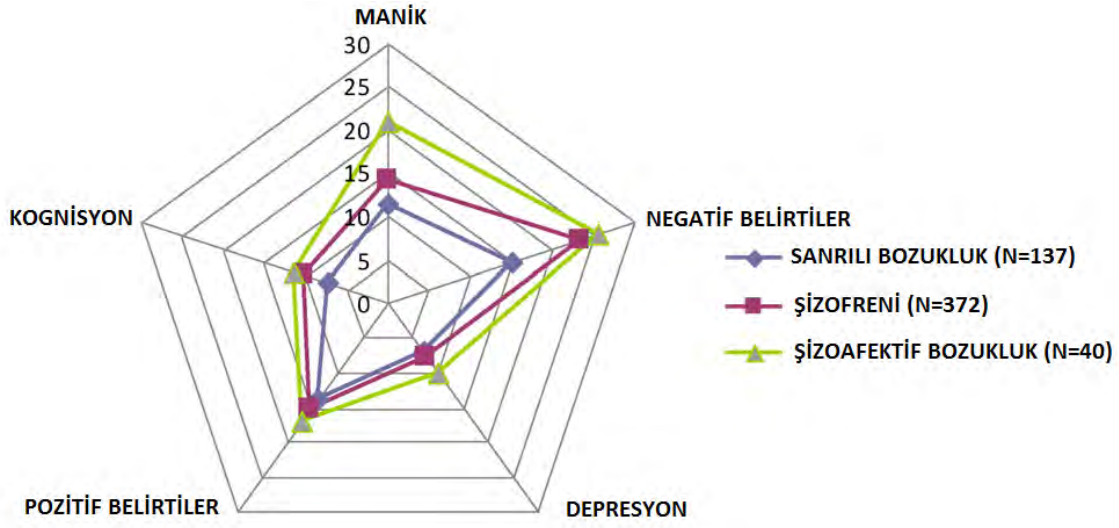
Tanı kriterlerinde de belirtildiği gibi, ayırıcı tanıda yer alan en önemli hastalıklar şizofreni spektrumu kapsamında ve diğer psikozla giden hastalıklardır.

Sanrıların bizar ve Schneiderien olması, dezorganize davranışların ve negatif belirtilerin (bilişsel yıkım, isteksizlik, duygusal katılımda azalma gibi) olması şizofreni lehine bulgulardır. Varsanılar şi-

zofreniye göre daha nadir olmakla birlikte sanrılı bozuklukta da görülebilir.[10-12] İşlevsellik sanrılı bozuklukta bozulmamakta ya da çok az etkilenmekte iken, şizofreni yıllar içerisinde işlevselliği belirgin olarak düşürmektedir.

Ayırıcı tanıda bir diğer konu duygudurum epizodunun ya da belirtilerinin eşlik etmesidir. Sanrılar mani ile birlikte başlamışsa, psikotik bulgulu manik epizot olarak nitelendirilir ve bipolar bozukluk ya da şizoaffektif bozukluk düşünülür. Depresyon ile birlikte başlamışsa, psikotik bulgulu depresyon ya da şizoaffektif bozukluk düşünülebilir. Psikotik bulgulu depresyonda sanrılar duygudurum belirtileri ile birlikte tedaviye yanıt verip düzelirken, şizoaffektif bozuklukta duygudurum belirtileri düzeldikten en az iki hafta sonra bile sanrılar devam eder. Ancak sanrılı bozukluk %16-21 oranında major depresyon ile komorbid olabildiğinden, ayrım özellikle ilk epizot hastalarda kolay değildir.[14-16] Uzun dönem izlem çalışmaları, sanrılı bozukluğun kabaca %70 oranında tanısal stabilitesini korusa da, %3-28 oranında şizofreniye, %3-8 oranında bir duygudurum bozukluğuna dönüştüğünü saptanmıştır.[17,29]

Muñoz-Negro ve arkadaşları, 5 çalışmayı dahil ettikleri gözden geçirme yazılarında, sanrılı bozukluk, şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu 5 boyutta incelemişler ve sanrılı bozukluğun tüm boyutlarda diğer iki hastalığa göre daha iyi bir seyir gösterdiğini belirtmişlerdir. Pozitif belirtiler anlamında üç hastalık birbirine benzese de, sanrılı bozukluk negatif belirti, mani ve kognitif yıkım boyutlarında anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur. Bu durum İşlevselliğin Global Değerlendirilmesi Ölçeği (GAF) puanı ortalamasının sanrılı bozuklukta daha yüksek olması ile de tekrar gösterilmiştir.[14]



Şekil 1- Boyutlar ve tanılar

Ayırıcı tanıda bir diğer önemli husus, tıbbi duruma ya da madde/ilaç kullanımına bağlı görülen sanrılı durumlardır. Deliryum başta olmak üzere, demans, serebrovasküler olaylar, beyin tümörleri, esrar ve diğer psikoaktif maddelerin kullanımı, steroid tedavisi gibi çeşitli tıbbi durumlara bağlı olarak da görülebilir.[18-22] Burada en önemli nokta, sanrıların organik zeminde de gelişebileceğini akla getirmek ve hastayı ona göre tetkik etmek olacaktır.

Bazen bedenle ilgili yanlış inanışların güçlü olduğu beden dismorfik bozukluğu hastaları, somatik tip sanrılı bozukluk olarak değerlendirilebilir. Yine aynı şekilde içgörüsü olmayan obsesif kompulsif bozukluk hastalarıda sanrılı bozukluk tanısı alabilirler.

Sanrılı bozukluğun psikososyal ve fizyopatolojik özellikleri

Epidemiyoloji ve psikososyal faktörler

Sanrılı bozukluğun epidemiyolojisi, hastaların belirgin işlevsellik kaybı yaşama-maları, içgörülerinin olmaması ve bu nedenle psikiyatrik yardım arayışlarının az olması nedeniyle net olarak bilinmemektedir. Zaman zaman zorla getirilmelerle, aile sorunları ve adli olaylarla da tedavi başvuruları

olabilmektedir. ABD'de prevalansı %0.2-0.3 arasında olduğu tahmin edilmekteyken, yıllık insidansı yüzbinde 1-3 olgu olarak tahmin edilmektedir.[18] Yine Çin'de yapılan 8 yıllık bir retrospektif analizde, polikliniğe başvuran hastaların %0.83'ünün sanrılı bozukluk tanısı aldığı saptanmıştır.[10] Güney Barcelona'da yapılan bir çalışmadada prevalansı yüzbinde 6 olarak tahmin edilmiş, sanılandan daha sık olabileceği tartışılmıştır.[15]

Sanrılı bozukluğun ortalama başlangıç yaşı **50** olarak saptanmıştır. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha geç yaşta ortaya çıkmaktadır. Çelişkili rakamlar olmakla beraber, **kadın/erkek oranı** genellikle **1'in üzerinde** bulunmuştur. Hastalık başlangıcından tedavi başvurusuna kadar geçen süre ortalama **üç yıldır.**[10,11] Hastalık daha geç ortaya çıktığı ve işlevsellik kaybı yapmadığı için, evlilik oranları ve eğitim düzeyi şizofreni hastalarına göre daha yüksektir.[10,14,16] Yüzde 10-20 oranındaki hastada göç öyküsü, %5-10 orandaki hasta grubunda da premorbid sağırlık, duyu kusuru saptanmıştır.[15,16]

Sanrılı bozukluğun en sık rastlanan alt tipi perseküsyon (kötülük görme) alttipidir. Çalışmalarda hastaların %54-82 arasında değişen oranlarda **perseküsyon sanrısı** olduğu saptanmıştır.[10-12,15,16] İkinci en sık alt tip, farklı çalışmalarda, jalüzik, somatik ve erotomanik alttipler olarak saptanmıştır. Grandiyöz alt tipi nadirdir. Hastaların yaklaşık yarısında varsanı saptanmıştır. En sık taktil, işitsel varsanılar ve koku varsanıları görülmektedir. Görsel varsanılar daha nadirdir. Varsanılar sanrı içerikleri ile uyumludur.[12,15,16]

En sık komorbid olan durum, beklendiği gibi A tipi Kişilik Bozukluğu'dur (şizoid, şizotipal ve paranoid).[15] Obsesif-Kompulsif Kişilik ve Çekingen Kişilik Bozukluğu'nda da görülebilir.[16] Eksen I tanısı olarak en sık Major Depresyon komorbid olarak görülür, bu yüzden hastaların yaklaşık üçte birinin tedavisinde antidepresanlar da yer alır[10-12,15]. %15 civarında anksiyete bozukluğu ve yine %15 oranında distimi, daha nadir olarak da alkol ya da madde kullanım bozukluğu komorbid olarak görülür.[16]

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü hastaların yaklaşık üçte birinde saptanmış olup, %10'unda şizofreni, %5 oranında duygudurum bozukluğu, %5 oranında da bağımlılık öyküsü mevcuttur.

Fizyopatolojik özellikler

Sanrılı bozukluğun fizyopatolojisi ile ilk çalışmalar, ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmalarıdır. Çelişkili sonuçlar olmakla beraber, ailede şizofreni ya da duygudurum bozukluğunun olmasının risk oluşturduğu saptanmıştır.[24] Moleküler biyoloji ve genetiğin ilerlemesi ile **HLA-A03**'ün sanrılı bozukluk ve paranoid şizofreni ile ilişkili olduğu saptanmıştır.[25,26]

Özellikle şizofreni ve sanrının nörobiyolojik mekanizmasının "dopamin hipotezi" üzerinden açıklanmaya başlanmasından sonra, çalışmalar dopamin, dopamin reseptörleri ve ilişkili biyokimyasal süreçlere ve bu süreçlerin genetiği üzerine yoğunlaşmıştır. Morimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada[27] küçük örneklemli olsa da (n=11), sanrılı bozukluğu olan hastaların dopamin reseptörü ile ilgili **DRD2 geninde Ser311Cys** polimorfizmi, **DRD3 geninde de Ser9Gly** polimorfizmi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada tedavi öncesi plazma homovalinik asit (*pHVA-Dopamin yıkım ürünü*) düzeyi sanrılı bozukluk hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin halüsinasyon şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır. DRD2 genindeki polimorfizmin reseptörün dopamine nöronal yanıtta artmasından, DRD3 genindeki polimorfizmin ise pHVA düzeyinin artmasından sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca Tirozin Hidroksilaz (Dopamin sentezindeki hız kısıtlayıcı enzim) geninin **VNTR(TCNT)$_n$** polimorfizmi de pHVA düzeyinin yüksek olmasından sorumlu olabilir.[27]

Dopaminerjik sistemdeki bu bozulmalar sonucunda, kognitif anlamda bellek ve öngörme ile ilgili hatalar ortaya çıkmaya başlar. Aslında sanrılar, bir bellek bozukluğudur. Yanlış kaydedilen veriler, olmayan bir tehlike (persekusyon tipinde olduğu gibi) ya da olmayan bir ödülün (erotomanik ya da grandiyöz tipte olduğu gibi) öngörülmesine yol açar. Algının da ödül ya da tehlikeye yönelmesi ile yanlış bellek pekiştirilmeye devam eder.[28] Bu yanlış pekiştirmeler, ventral tegmental alandan kaynaklanan ve kortikal alanlara yayılan dopaminerjik nöronların bozulmuş osilasyonları nedeniyle olur. Do-

paminerjik nöronlardaki bu hatalı ileti, saydığımız polimorfizmler nedeniyle olabildiği gibi, şizofreni de görülen dopaminerjik nöronların glutamat tarafından yanlış modifiye edilmesi ile de olur.[28]

Medikal tedavi

Sanrılı bozukluğun tedavisinin en önemli mekanizması, artmış olan dopaminer-jik transmisyonun azaltılmasıdır. Bu nedenle tedavide dopamin reseptör antagonistleri, bilinen adıyla antipsikotikler kullanılır. Şizofreni hastalarına göre daha düşük dozlarda da etkin tedavi ve remisyon sağlanabilmektedir.

Tarihsel olarak en sık kullanılan antipsikotiklerden biri **pimozid**dir. 1963 yılında bulunmasından sonra, potent de olması sebebiyle pozitif belirtilere olan etkisi nedeniyle sanrısal bozuklukta en sık kullanılan antipsikotik olmuştur.[11,30] Opiat reseptörlerine olan antagonizması nedeniyle özellikle parestezileri engellediği için somatik alttipte daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Fakat QTc uzaması, extrapiramidal yan etkiler (EPS) gibi ciddi yan etkileri sık yapması nedeniyle, atipik antipsikotiklerin yaygınlaşmasından sonra kullanımı azalmıştır.[30,32]

İkinci nesil antipsikotiklerden en sık kullanılan **risperidon**dur. Pimozid gibi potent bir antipsikotiktir; fakat ona göre daha az yan etkili olması sebebiyle günümüzde daha çok tercih edilmektedir.[30,32] Uzun salınımlı enjeksiyonunun da olması tedavi uyumu ve sabit kan düzeyini daha iyi sağlaması açısından önemlidir, yanıt oranlarını artırmakta ve ek psikotrop (benzodiazepin, antidepresan, vb) ihtiyacını azaltmaktadır.[12,30]

Sık kullanılan bir diğer ikinci nesil antipsikotik **olanzapin**dir. Tedavi yanıt oranları risperidonla benzer bulunmuştur.[30-32] Özellikle anksiyetesi de olan ve sedasyon ihtiyacı olan hastalarda avantajlıdır. Fakat sedasyonun aşırı olması dezavantaj olabilmekte ve tedavi uyumunu bozabilmektedir. Metabolik sendrom ve iştah artışı gibi yan etkilerin sık olması daha az tercih edilmesine yol açmaktadır.

Bunlar dışında daha az tercih edilse de haloperidol, ketiyapin, aripiprazol gibi antipsikotikler de kullanılmaktadır. İlk verilen tedaviye yanıt oranları kabaca %60 civarındadır.[30-32] Daha önce de bahsedildiği gibi, depresyon ve anksiyete komorbiditesi sık olduğundan, tedavide hastaların yaklaşık üçte biri selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanmakta, zaman zaman anksiyolitik amaçlı benzodiazepin de eklenmektedir.[12,18] Tedavi sonrası hastaların işlevselliklerindeki düzelmenin %30'u kognitif işlevlerin düzelmesiyle, %20'si pozitif belirtilerin gerilemesiyle ilişkili bulunmuştur.[31] Bu da sanrılı bozukluğun sadece pozitif belirtilerden ibaret olmadığını göstermektedir.

Seyri boyunca çıkan fonksiyonel arazlar

Sanrılı bozukluk tanısı eski bir tanı olmasına rağmen, gerek yapısal, gerekse fonskiyonel nörogörüntüleme çalışmaları diğer psikiyatrik tanılar kadar çok sayıda değildir.[33]

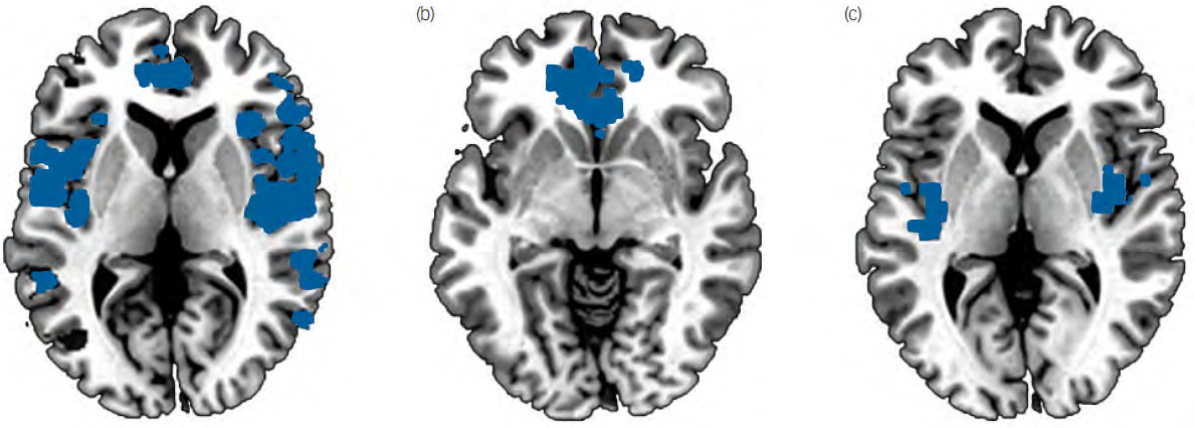
İlk yapılan yapısal nörogörüntüleme çalışması Howard ve arkadaşlarının 1994 yılında yayınladığı, 16 sanrılı bozukluk, 31 şizofreni hastası ve 33 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmadır. Çalışmada sanrılı bozukluk hastalarının **lateral ventrikül boyutlarının diğer iki gruptan anlamlı derecede büyük** olduğu saptanmıştır.[35]

Daha sonraki yayınlar daha çok olgu bildirimleri şeklindedir. Çoğunda anlamlı bir yapısal farklılık saptanmamıştır. Wolf ve arkadaşlarının 2013 ve 2014 yıllarında yaptığı 6'şar olguluk çalışmalarda ise **frontal, temporal bölgelerde** ve **talamusta gri cevherde hacim azalması** saptanmıştır.[36,37]

Sanrılı bozuklukta yapılan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışmaları yine olgu bazında yapılan SPECT çalışmalarıdır. Yapılan çalışmalarda **sol temporal ve parietal loblarda hipoperfüzyon**, bazılarında buna ek olarak **bazal ganglion, putamen ve talamusta da hipoperfuzyon** saptanmıştır. Olguların hemen hemen tamamında bu hipoperfüzyon tedaviden sonra gerilemiş, normale dönmüştür.[33] Umezaki ve arkadaşlarının 8 hasta ve 8 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada, **frontal ve temporal alanlarda kan akımında asimetri** saptanmıştır. Fakat bu olgu çalışmalarında hastaların çoğu somatik tip sanrılı bozukluk olduğu için, lokalizasyonlarda yanlılık olabilir.

Fonksiyonel değerlendirmenin yapıldığı iki güncel çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki, Oflaz ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı olgu kontrol çalışmasıdır.[38] Çoğunluğu persekusyon tipi olmak üzere 9 sanrılı bozukluk hastası ve 9 sağlıklı gönüllüye fMRI altında 2-back testi uygulanmıştır. Çalışma belleğinin (working memory) ölçüldüğü bu testte, sanrılı bozukluk hastaları kontrollerle aynı sayıda doğru eşleşme yapmış, fakat daha fazla yanlış eşleşme hatası yapmışlardır. Fonksiyonel görüntülemede ise hasta grubunda **sol dorsolateral prefrontal korteks ve sağ precuneusta aktivite azalması, bilateral superior ve inferior temporal gyrus, bilateral fusiform gyrus, bilateral posterior singulat gyrus ve sağ amigdala da aktivite artışı** saptanmıştır.

Hem fonksiyonel, hem de yapısal değerlendirmenin yapıldığı diğer önemli çalışma ise 2016'da yayınlanan Vicens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır.[39] Ağırlığını yine perseküsyon tipinin oluşturduğu 22 kişilik hasta grubu ve 44 kişilik sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Kognitif test olarak 1-back ve 2-back testi yapılmıştır. Yapısal değerlendirmede **bilateral medial frontal/anterior cingulate korteks ve bilateral insula/medial temporal gyrus da hacim azalması** saptanmıştır. Fonksiyonel değerlendirmede 1-back testinde gruplar arasında fark saptanmamış, 2-back testinde hasta grubunda **medial frontal/anterior cingulate korteksinin deaktive olamadığı** saptanmıştır. Resting-state'dede **bilateral insulalar arası bağlantının azaldığı** saptanmıştır.



Şekil 2- Sanrılı bozukluğu olan hastalar ile kontroller arasındaki yapısal ve fonksiyonel görüntüleme farklılıkları a) Anlamlı düzeyde gri cevher volümü azalması olan bölgeler: Anterior singulat/medial frontal korteks ve bilateral insula. b) Bazal duruma göre 2-back testinde anlamlı derecede aktivite azalması gözlenen bölgeler: Ön singulat/medial frontal korteks. c) Resting-state durumda bilateral insulalar arası bağlantıda anlamlı azalma.

Önceki bölümlerde de değinilen bu bölgelerin işlevlerini hatırlayacak olursak, özellikle şizofreni çalışmalarında **sol dorsolateral prefrontal bölge**nin düşünce ve yürütücü işlev bozuklukları ile ilgili olduğu gösterilmiştir.[38] **Superior-inferior temporal gyrus ve fusiform gyrustaki aktivite artışı** yine düşünce içerik bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca **fusiform gyrus** yüz tanımada güçlük ve sosyal geri çekilme ile de ilişikilidir. **Posterior singulat ve amigdala** daki aktivite artışı da aktif persekusyon sanrıları ile ilişkilidir.[39] **Medial frontal korteks** 'default mode network'ün ana birimlerinden olup, deaktivite olamaması performansın bozulması ve dikkatin yanlış yere yönlendirilmesi ile ilişkilidir. Karmaşık bağlantıları ve girdileri olan **insula** ise, psikotik semptomlardan edilgenlik sanrıları/semptomları ile ilişkilendirilmiştir.[39]

Özetle BT ve SPECT'le sol frontal ve temporal bölgede hipoperfuzyon ve hacim azalması ile başlayan sanrılı bozukluğun yapısal ve işlevsel değerlendirmesi, son yıllarda yapılan fMRI çalışmaları ile detaylandırılmış ve desteklenmiştir. Çalışmalar işlevselliğin global değerlendirmesindeki iyileşmenin sadece sanrıların gerilemesi ile ilgili olmadığını, kognitif düzelmenin de işlevselliği artırdığını göstermiştir.[31,38,39] Fakat bunu doğrudan karşılaştıran, yani tedavi öncesi ve sonrasını kıyaslayan herhangi bir fMRI çalışması yoktur.

Kognitif etkilenme düzeyleri

Sanrılı bozukluğun fizyopatolojisi ve fonksiyonel değişiklikler birlikte değer-lendirildiğinde, etkilenen kognitif işlevleri tahmin etmek çok zor değildir. Diğer hastalıklara göre daha az sayıda gerçekleştirilmiş çalışmalardan elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir.

Çalışma Belleği (working memory): Sanrılı bozuklukta en çok çalışılmış kognitif işlevlerden biridir. Kısa süreli bellek etkilenmemesine rağmen, çalışma belleği performansı çalışmalarda düşük bulunmuştur.[38-40] Bu da mezokortikal yolaktan kaynaklanan dopaminerjik uyarımların yanlış pekişmesinden ve yanlış bellek oluşturmasından kaynaklanıyor olabilir.

Dikkat: Sanrılı bozuklukta bozulan kognitif işlevlerden biri dikkattir. Özellikle görsel uyaranların ve tehditlerin detaylarına olan dikkat bozulmuştur.[40,41,43] Fakat kısa süreli belleğin korunmuş olması, spontan dikkatin korunmuş olabileceğini, seçici (attentional) dikkatin kaçınmak için bazı detayların görmezden gelinmesi amacıyla bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Esneklik: Dikkatle ilgili olabilecek bir diğer kognitif işlev esnekliktir. Sanrılı bozukluk hastalarındaki yanlış bellek kodlamaları neticesinde dikkat aynı 'tehdit' ya da uyarana odaklanmakta, uyaran ve bellek değişiklikleri beklenen hızda ve miktarda yapılamamaktadır.[40,43]

Muhakeme: Gerek dopaminerjik yolağın çalışma belleğini bozması yoluyla, gerekse doğrudan dopaminerjik transmisyonun bozulması nedeniyle sanrılı bozukluk hastalarında muhakeme ve mantık yürütme de bozulmuştur. Artmış dopaminerjik transmisyon toplanan verilerin bilgiye dönüşümünü hızlandırmakta, hızlı inanç ve sanrı oluşumuna neden olmakta ve bunların korunmasını sağlamaktadır. 'Sonuca atlama' (Jumping to conclusions) denilen bu durum sadece sanrılı bozuklukta değil, diğer psikotik hastalıklarda da görülmektedir.[40-43] Üstelik aynı mekanizma hastaların 'atıf tarzını' etkilemekte, kötü olayların dış faktörlere atfedilmesi sürecini hızlandırmaktadır.

Yürütücü işlevler: Dikkat, çalışma belleği ve muhakemenin bozulmuş olması, beraberinde yürütücü işlevlerin bozulmasını da getirir. Neden-sonuç ilişkilerinin yanlış kuruluyor olması, özellikle planlamada belirgin yanlılıklara ve hatalara neden olur.[40]

Sosyal kognisyon ve zihin kuramı: Kendi elde ettiği verileri yanlış yorumlayan ve hatalı yorumlar yapan zihnin, başkalarının ne düşündüğü ve ne hissettiği ile ilgili hatalı yorumlar yapması kaçınılmazdır. Sanrılı bozukluk hastaları zihin kuramını değerlendirmek için verilen kartlardaki kişilerin ne düşündüklerini çıkarmakta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hatalı yorumlar yapmışlardır.[40,44]

Anormal algısal deneyimler: Sanrılı bozukluk hastalarının-özellikle somatik tipte- anormal bedensel ve duyusal deneyimlere sahip olduğu düşünülmüştür. Fakat yapılan çalışmalarda bu anormal deneyimlerin sağlıklı populasyondan belirgin derecede yüksek olmadığı, muhakeme ve atıflar nedeniyle sanrılar geliştirdiği anlaşılmıştır.[40,43]

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association, Washington DC.
2. CF Fear, T McMonagle, D Healy, Delusional disorders: boundaries of a concept, European Psychiatry, Volume 13, Issue 4, 1998, Pages 210-218, ISSN 0924-9338, http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(98)80006-0.
3. Lewis A. Paranoia and paranoid: A historical perspective. Psychol Med 1970; 1: 2-12
4. Berrios GE. Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. Compr Psychiatry 1989; 30: 283-95
5. Kraepelin E. Psychiatric. Ein Lehrbuch fur Studirende und Aerzte. Canton: Watson; 1990
6. Serieux P, Capgras J. Les Folies Raisonnantes. Le Delired'Interpretation. Paris: Felix Alcan; 1909. See: Cutting J, Shepherd M. eds. The Clinical Roots of the Schizophrenia Concept. Cambridge: Cambridge University Press; 1987-p 169-81
7. Schneider K. Klinische Psychopathologic. Stuttgart, New York: Thieme; 1980

8. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru El kitabından, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2013
9. American Psychiatric Association (1987). DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS (3rd edition, revised). Washington, D.C.: Author
10. Hsiao, M.-C., Liu, C.-Y., Yang, Y.-Y. and Yeh, E.-K. (1999), Delusional disorder: Retrospective analysis of 86 Chinese outpatients. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 53: 673-676.
11. Grover, S., Biswas, P. and Avasthi, A. (2007), Delusional disorder: Study from North India. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 61: 462-470.
12. Alexandre González-Rodríguez, Oriol Molina-Andreu, María Luisa Imaz Gurrutxaga, Rosa Catalán Campos, Miquel Bernardo Arroyo, A descriptive retrospective study of the treatment and outpatient service use in a clinical group of delusional disorder patients, Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition), Volume 7, Issue 2, April-June 2014, Pages 64-71, ISSN 2173-5050,
13. Comorbidity of delusional disorder with bipolar disorder: Report of four cases Vicens, V. et al. Journal of Affective Disorders, Volume 134, Issue 1, 431-433
14. José E. Muñoz-Negro, Inmaculada Ibanez-Casas, Enrique de Portugal, Susana Ochoa, Montserrat Dolz, Josep M. Haro, Miguel Ruiz-Veguilla, Juan de Dios Luna del Castillo, Jorge A. Cervilla, A dimensional comparison between delusional disorder, schizophrenia and schizoaffective disorder, Schizophrenia Research, Volume 169, Issues 1-3, December 2015, Pages 248-254, ISSN 0920-9964, http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.039.(http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996415300396)
15. Enrique de Portugal, Nieves González, Josep M. Haro, Jaume Autonell, Jorge A. Cervilla, A descriptive case-register study of delusional disorder, European Psychiatry, Volume 23, Issue 2, March 2008, Pages 125-133, ISSN 0924-9338, http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.10.001.
16. Enrique de Portugal, Nieves González, Victoria del Amo, Josep M. Haro, Covadonga M. Díaz-Caneja, Juan de Dios Luna del Castillo, Jorge A. Cervilla, Empirical redefinition of delusional disorder and its phenomenology: the DELIREMP study, Comprehensive Psychiatry, Volume 54, Issue 3, April 2013, Pages 243-255, ISSN 0010-440X, http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsych.2012.08.002.
17. Grover S, Gupta N, Kumar S. Delusional disorder: an overview. Ger J. Psychiatr 2006;9:63-72.
18. Kaplan H & Sadock B (2015) Comprehensive Textbook of Psychiatry, 11th edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Remote Cerebellar Stroke Associated With Delusions and Disorganization Nicholas Neufeld, Damien Gallagher, Richard Aviv, and Anthony Feinstein The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2016 28:4, 335-337
20. Cokmus FP, Ascibasi K, Sarikavak T, Ozmen E. [Psychotic disorder secondary to systemic corticosteroids]. Anadolu Psikiyatri Derg. 2016; 17(1): 74-76. Turkish. doi:10.5455/apd.175455
21. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy Ziyi Chen, Ana Lusicic, TerenceJ. O'Brien, Dennis Velakoulis, Sophia. Adams, Patrick Kwan Brain Aug 2016, aww196; DOI: 10.1093/brain/aww196
22. Othello syndrome in a patient with two left hemispheric tumors Yeh Po-Kuan, Lee Yen-Feng, Mao Wei-Chung, Tzeng Nian-Sheng Year: 2016 | Volume: 36 | Issue Number: 4 | Page: 165-167
23. Peralta, V. and Cuesta, M.J. (2016) 'Delusional disorder and schizophrenia: a comparative study across multiple domains', Psychological Medicine, 46(13), pp. 2829-2839. doi: 10.1017/S0033291716001501.
24. Cardno, A. G. and McGuffin, P. (2006), Genetics and delusional disorder. Behav. Sci. Law, 24: 257-276. doi:10.1002/bsl.681
25. Debnath, M., Das, S. K., Ghosh, P., Mandal, B. B., & Chaudhuri, T. K. (2000). Role of HLA Class-I antigens in delusional disorder. Indian Journal of Psychiatry, 42(3), 275-279.
26. Debnath M., Das S. K., Bera N. K., Chaudhuri T. K. (2006). Relationships between delusional disorder and paranoid schizophrenia: a novel etiological approach. Can. J. Psychiatry 51 162-169
27. Morimoto K, Miyatake R, Nakamura M, et al. Delusional disorder: molecular genetic evidence for dopamine psychosis. Neuropsychopharmacol. 2002;26(6):794-801.
28. R. Corlett, J.R. Taylor, X.-J. Wang, P.C. Fletcher, J.H. Krystal, Toward a neurobiology of delusions, Progress in Neurobiology, Volume 92, Issue 3, November 2010, Pages 345-369, ISSN 0301-0082, http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.007.
29. Marneros A, Pillmann F, Wustmann T. Delusional disorders-are they simply paranoid schizophrenia? Schizophr Bull. 2012;38(3):561-8. doi:10.1093/schbul/sbq125.
30. A Systematic Review on the Pharmacological Treatment of Delusional Disorder. Munoz-Negro, Jose Eduardo MD, PhD; Cervilla, Jorge A. MD, PhD, FRCPsych Journal of Clinical Psychopharmacology. 36(6):684-690, December 2016
31. González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz V, Torra M, Bernardo M. Antipsychotic response in delusional disorder and schizophrenia: a prospective cohort study. Actas Esp Psiquiatr. 2016 Jul;44(4):125-35
32. Jalali Roudsari, M., Chun, J. & Manschreck, T.C. Curr Treat Options Psych (2015) 2: 151. doi:10.1007/s40501-015-0044-7
33. González-Rodríguez, A., Molina-Andreu, O., Penadé, R., Catalán, R., & Bernardo, M. (2015). Structural and Functional Neuroimaging Findings in Delusional Disorder: Diagnostic and Therapeutic Implications. The Open Psychiatry Journal, 9(1).
34. Vicens, V., Radua, J., Salvador, R., Anguera-Camós, M., Canales-Rodríguez, E. J., Sarró, S, & Pomarol-Clotet, E. (2016). Structural and functional brain changes in delusional disorder. The British Journal of Psychiatry, 208(2), 153-159.
35. Howard RJ, Almeida O, Levy R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging volumetry distinguishes delusional disorder from late-onset schizophrenia. Br J Psychiatry 1994; 165: 474-80.
36. Wolf RC, Huber M, Depping MS, et al. Abnormal gray and white matter volume in delusional infestation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013; 46: 19-24.
37. Wolf RCh, Huber M, Lepping P, et al. Source-based morphometry reveals distinct patterns of aberrant brain volume in delusional infestation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014; 48: 112-6.
38. Serap Oflaz, Fatma Akyuz, Andac Hamamci, Zeynep Firat, Cahit Keskink, Ozgur Kilickesmez, Mutlu Cihangiroglu, Working memory dysfunction in delusional disorders: An fMRI investigation, Journal of Psychiatric Research, Volume 56, September 2014, Pages 43-49, ISSN 0022-3956, http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.022.
39. Vicens, V., Radua, J., Salvador, R., Anguera-Camós, M., Canales-Rodríguez, E. J., Sarró, S., & Pomarol-Clotet, E. (2016). Structural and functional brain changes in delusional disorder. The British Journal of Psychiatry, 208(2), 153-159.
40. Ibanez-Casas, I., & Cervilla, J. A. (2012). Neuropsychological research in delusional disorder: a comprehensive review. Psychopathology, 45(2), 78-95.
41. Harris, B.S., Kotsopoulos, E.J. and Yamin, S. (2014) 'Phenotypic cognitive impairment in late-onset delusional disorder', International Psychogeriatrics, 26(6), pp. 965-975. doi: 10.1017/S1041610214000106.
42. Hui, C. L. M., Lee, E. H. M., Chang, W. C., Chan, S. K. W., Lin, J., Xu, J. Q., & Chen, E. Y. H. (2015). Delusional disorder and schizophrenia: a comparison of the neurocognitive and clinical characteristics in first-episode patients. Psychological medicine, 45(14), 3085-3095.
43. Ibanez-Casas, I., De Portugal, E., Gonzalez, N., McKenney, K. A., Haro, J. M., Usall, J., & Cervilla, J. A. (2013). Deficits in executive and memory processes in delusional disorder: a case-control study. PloS one, 8(7), e67341.
44. Bömmer, I., & Brüne, M. (2006). Social cognition in "pure" delusional disorder. Cognitive neuropsychiatry, 11(5), 493-503.

129

Bipolar ve İlişkili Bozukluklar Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Mehmet Çağdaş Eker

Giriş

İki uçlu duygudurum bozukluğu (BP bozukluk) olarak bilinen bipolar (BP) bozukluk, çökkünlük (depresyon) ve taşkınlık (mani) dönemleri şeklinde alevlenmelerle seyreden kronik ruhsal bir rahatsızlıktır. Duygudurum, kişinin davranışlarını etkileyen ve kendisini veya dünyayı algılayışına rengini veren yaygın ve uzun süreli duygu halidir.[1] Bipolar bozuklukta depresyon ya da mani dönemi tanısı kişinin zemindeki kişilik özellikleri dikkate alınarak değerlendirilir. Rahatsızlık dönemlerinde hastanın etkinlik düzeyi, zihinsel yetileri, konuşması ve bedensel işlevleri (uyku, iştah, cinsellik ve diğer biyolojik düzenle ilgili işlevler) etkilenir ve bulgular bu belirti kümelerinin tümünde saptanır.[1]

Tarihçe

Tarih boyunca rahatsızlığın doğaüstü güçler veya bilinç dışı süreçlerle ilişkilendirenler bulunsa da günümüzde BP bozukluk nörobiyolojik bir temele oturan, genetik zeminde ortaya çıkan, biyo-psikososyal stresörlerle tetiklenen psikiyatrik bir rahatsızlık olarak kabul edilmektedir.

Taşkınlık için *mani* ve çökkünlük için *melankoli* terimleri Antik Yunan'da kullanılmaktayken, iki duygudurum döneminin ilişkili olduğunu ilk kez kayda geçiren MS. 1. yüzyılda "De causis et signis acutorum morborum" isimli kitabıyla Kapadokyalı Aretaeus olmuştur.[2] Sonraki dönemlerde iki durum arasındaki bağlantı unutulmuş ancak, 19. yüzyılda Falret "folie circulaire" ve Baillarger "folie à double forme" adını verdikleri *mani* ve *melankoli* dönemleriyle *döngüsel* bir şekilde seyreden rahatsızlığı tanımlamıştır.[3,4] Bugün Bipolar bozukluk olarak tanımlanan rahatsızlığı şizofreniden ayırarak *manik-depresif psikoz* tanımını yapan kişi ise modern psikiyatrinin kurucusu olarak kabul edilen Emil Kraepelin olmuştur.[5]

Klinik özellikler

Bipolar bozukluğun alevlenme dönemlerinde hastanın duygudurum, psikomotor etkinlik, biyoritm ve bilişsel işlevlerinde yaygın bir bozulma gözlenir.[6] Klasik BP bozukluk olarak bilinen Bipolar I

bozukluğun yaşam boyu sıklığı %1 dolayında olmasına karşın tanı sıklıkla atlanmaktadır.[1,7] BP bozuklukta intihar ve eşlik eden tıbbi veya ruhsal hastalık riskinin artmış ve majör depresif bozuklukla birlikte tüm intiharla ölümlerin yaklaşık %50-70'inden sorumlu olduğu göz önüne alındığında rahatsızlığın önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu anlaşılmaktadır.[6] Rahatsızlığın klinik özelliklerinin bilinmesi kadınlarda 16, erkeklerde ise 20 yıla varan erken ölümleri engelleme şansı verecektir.[8]

Çökkünlük-depresyon dönemi:

Major depresif bozukluk bu kitabın ilgili bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır ancak, depresyon BP bozukluğun en sık görülen ve en uzun süren dönemi olduğundan BP bozuklukta daha sık görülen özelliklerine bu bölümde yer verilecektir.[9]

Çökkünlük dönemleri *endojen* depresyonlar olarak adlandırılsa da *endoreaktif* demek daha doğru olacaktır.[6] Akiskal'ın tanımıyla *endojen* "tetikleyiciler olmadan gelişen"; *endoreaktif* ise "tetikleyicilerle başlayan ve kendiliğinden süren" anlamındadır. Nitekim, BP bozuklukta gözlenen çoğu depresyon dönemi stresör ortadan kalksa da sürmektedir. Klinik belirtileri bipolarite yönünden sorgulayarak karşımızdaki depresyonun unipolar (tek uçlu) olan majör depresif bozukluğun bir dönemi olup olmadığını ayırt etmek tedavide çok farklı sonuçlara yol açacaktır.[10,11]

Zihinsel ve duygusal etkinliğin motor ifadesindeki dengesizlikler depresyonda çok yaygındır. Goodwin ve Jamison'a göre ise psikomotor yavaşlama BP depresyonların tanımlayıcı özelliğini oluşturmaktadır.[12] Nitekim, hipersomni ve psikomotor yavaşlama ile seyreden depresyonların uzun zamandır bipolar yelpazesine ait olduğu düşünülmektedir[13] ve uzunlamasına izlem ile karşılaştırma çalışmaları bu görüşü doğrulamıştır.[14,15] Mitchell ve arkadaşları "bipolar depresyon imzası" adını verdikleri özelliklerin BP bozukluğu öngörmede etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Önerilen bipolar depresyon imzası psikomotor yavaşlama; değersizlik, tepkisiz duygudurum ve belirgin anhedoniyi içeren *melankolik* belirtiler; "kurşuni felç" (kurşun ağırlığı bağlanmışçasına uzuvları hareket ettirme güçlüğü) ve hipersomniyi içeren *atipik* belirtiler ile psikotik bulguları kapsamaktadır. Bununla birlikte genç yaşta başlayan depresyonlar; çökkünlükteki belirgin halsizlik ve hatta letarji ile duyguların yokluğu veya duygusal felç de bipolarite ile ilişkilendirilmiştir.[10,15] Major depresif bozukluğun seyrinde ortaya çıkan hipomani benzeri karma bulgular, ailede BP bozukluk öyküsü ve yineleyici çökkünlükler de BP bozukluğa işaret eden güçlü belirleyicilerdendir.[10]

Kaba bir çerçeve ile değerlendirecek olursak BP bozuklukla ilişkili olan unipolar majör depresyonlar veya bipolar bozukluğun çökkünlük dönemlerinin klinik özellikleri genç yaşta başlayan; psikotik, karma, melankolik, atipik ve katatonik özellikler gösteren; peripartum başlangıçlı veya mevsimsel seyreden çökkünlük olarak özetlenebilir.

Taşkınlık-mani dönemi:

Çökkünlük döneminin karşı kutbunda yer alan taşkınlık dönemi sıklıkla kendini "çok iyi", canlı hissetme ve bulaşıcı bir neşe hali ile karakterizedir. Duygudurumdaki yükselme hali dışında ancak psikomotor, bedesel (vejetatif) ve bilişsel belirti kümelerinden de bulgular olmasıyla taşkınlık dönemi tanısı koymak mümkündür.

Duygudurumdaki yükselme sıklıkla aşırı neşelilik veya öfori halinde görülür. Buna karşılık hasta vecd halinden hızlıca gergin ve tahammülsüz ruh haline geçiş yapabilir. Bazı hastalarda taşkınlık, *disfori* olarak tanımlanan yoğun sıkıntılı ve gergin duygudurumla seyreder.[6,12]

Psikomotor hızlanma sonucu hastanın düşünce süreci bozulur, çağrışımları gevşer; konuşması baskılı ve hızlıdır. Hasta dikkatini bir konuya veremez ve çevresel uyaranlarla dikkatin kolayca dağılması anlamına gelen distraktibilite ortaya çıkar. Hasta dikkatini, düşüncelerini ve konuşmasını bir konu üzerinde sürdüremez. Motor etkinliğin tehlikeli boyutlarda hızlanması halinde hasta durdurulamaz ve deliryum/dezoryentasyon tablosu gelişebilir.

Bedensel (vejetatif) belirtilerin en önde geleni uykuya duyulan gereksinimin azalması, hatta hastanın uykuyu zaman kaybı olarak görmesidir. Hasta kendi normalinden çok daha az uykuyla her za-

mankinden çok daha enerjik olabilir. Dürtüsellikle (impulsivite) birlikte sıklıkla gözlenen cinsel istek artışı, kişinin normalinden farklı ve abartılı cinsel davranışlarına yol açarken, partneriyle ciddi sorunlar ortaya çıkar. Hasta, normal zamanlarından farklı ve uygunsuz partner arayışında bulunarak para karşılığı cinsellik yaşamaya çalışabilir. Bu dönemde hasta, yargılama yeteneğinin de bozulmasıyla ani evlenme ve boşanma kararları alarak harekete geçebilir.[6,12]

Kişinin yargılamasındaki bozulma, psikomotor hızlanmadaki dürtüsellikle birlikte haz verici ve zararlı olabilecek etkinliklere düşkünlüğe yol açabilir. Özgüvenindeki orantısız artış aşırı iyimserlikle birlikte gereksiz ve uygunsuz harcamalar veya yatırımlarla kişinin ağır maddi kayıplara uğramasına neden olur. Hasta durumunu değerlendirecek iç görüden yoksun olduğundan tedaviyi kabul etmez ve taşkınlık giderek hızlanır.[6,12]

Bazı hastalarda taşkınlık gerçeği değerlendirmenin ileri derecede bozulduğu psikoz boyutuna varabilir. Manide görülen psikotik belirtiler sıklıkla sanrı (delüzyon, paranoya) şeklindedir. Hastalar duygudurumla uyumlu olacak şekilde çok önemli bir kişi oldukları (grandiyoz), doğa üstü veya dini güçlerinin bulunduğu (mistik), özel yetenekleri nedeniyle zarar görebilecekleri (perseküsyon), ünlü kişilerin kendilerine aşık olduğu (erotomanik) gibi sanrılara sahip olabilir. Hastaların varsanıları sıklıkla işitsel doğadadır ve sanrılarıyla uyumlu olarak grandiyozitelerini besleyecek şekildedir.[6,12] Duygudurumla uyumlu olmayan psikotik belirtiler ise hastanın yükselmiş özgüveniyle çelişen, ilgisiz veya sistemsiz yapıdadır. Manide görülen psikotik belirtilerin duygudurumla uyumsuz olması, ayırıcı tanıda şizoaffektif bozukluğu düşündürmelidir.[16]

Manik dönem tanısı, işlevselliğin ileri derecede bozulması ile kolayca konulabilirken daha hafif ve yaygın şekli olan hipomanik dönemi ayırt etmek güçtür ve sıklıkla çevreden öykü alınmasını gerektirir.[6] Hipomani hastanın işlevselliğinde belirgin bozulmaya yol açmaz, hastaneye yatışı gerektirmez ancak hastanın çevresindekiler tarafından fark edilebilir olmalıdır. Hipomani döneminde psikotik belirtilerin görülmesi de beklenmez; eğer psikotik belirtiler varsa tanı manik dönem olarak değerlendirilmelidir.[17]

En güncel tanı sistemi Amerikan Psikiyatri birliği tarafından yayınlanan Ruhsal bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. baskısında (DSM 5; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) mani veya hipomani dönemi tanısı için giriş ölçütü duygudurumun yükselmesi (öfori, elasyon, bulaşıcılık) veya irritabl (sinirli, gergin, tahammülsüz) olması ile etkinlik veya enerji artışı olarak belirlenmiştir.[17] DSM 5 ilk yayınlandığında mani tanısı için hipomaniden farklı olarak giriş ölçütünde etkinlik artışının *amaca yönelik* olması şartı getirilmişken 2016 yılında yayınlanan ekte (http://dsm.psychiatryonline.org/) bu şart kaldırılmıştır ancak, giriş ölçütü dışında belirti olarak korunmuştur. Mani için gereken süre en az bir hafta, hipomani için ise en az dört gündür. Eğer manik veya hipomanik tablo için hastaneye yatış gerekiyorsa süre ölçütü veya hipomaninin şiddeti dikkate alınmaz ve manik dönem tanısı konur.[17]

Mani dönemi tanısında kullanılan belirtilerin kişinin her zamanki halinden farklılık gösterecek kadar belirgin olması beklenir. Duygudurumun yükselmiş olması durumunda DSM 5'te verilen üç belirti, duygudurumun irritabl olması durumunda ise dört belirtinin daha bulunması mani veya hipomani tanısı için yeterlidir. DSM 5'te verilen mani/hipomani belirtileri abartılı özgüven veya grandiyozite; uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece üç saat uykunun dinlendirici olması); alışılmıştan daha konuşkan olması veya baskılı konuşma; düşüncelerin uçuşması veya kişinin düşüncelerinin yarıştığını hissetmesi; dikkatin çelinebilirliğinin gözlenmesi veya bildirilmesi (distraktibilite; önemsiz ya da ilgisiz dışsal uyaranlara karşı dikkatin kolayca kayması); amaca yönelik etkinlikte artış (sosyal olarak veya okul ya da işte veya cinsel olarak) veya psikomotor etkinlik ajitasyon; yüksek olasılıkla zararlı sonuçlara yol açması beklenen etkinliklerle aşırı uğraş (örn. sınırsız alışveriş nöbetleri, dürtüsel cinsellik, düşüncesiz iş girişimleri) olarak sıralanmıştır.

Bipolar I- bipolar II- siklotimi ayrımı:

İki uçlu bozukluk yelpazesinde yer alan ve genel kabul görmüş başlıca üç rahatsızlık bulunmaktadır. Klasik olarak bilinen bipolar I bozukluk (BP-I) tanısı için hastanın o güne kadar tek bir mani atağı geçirmiş olması yeterlidir; BP-I için depresyon geçirmiş olması koşulu aranmaz. Çökkünlüklerin daha hakim ve uzun olduğu bipolar II bozuklukta (BP-II) kişinin en az bir depresif ve en az bir hipomanik dönem geçirmiş olması şartı aranır. Siklotimik bozuklukta ise sendromal düzeye ulaşmayan depresif dönemlerle birlikte hipomani dalgalanmalarının en az iki yıl sürmesi gerekir.[6,17]

Bipolar bozukluk ayırıcı tanısı

Bipolar bozukluğun ayırıcı tanısı başlıca major depresif bozukluk, psikotik bozukluklar (özellikle şizofreni ve şizoaffektif bozukluk) ve genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu ile yapılmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda ortaya çıkan ilk taşkınlık atağında genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu dışlanmadan BP bozukluk tanısı konulmamalıdır.

Major depresif bozukluk:

Herhangi bir depresif dönemin BP bozukluğa ait olup olmadığını anlamak her zaman kolay değildir. Geçmişteki mani ya da hipomani dönemleri sorgulanmalı, çevre anamnezine başvurulmalı ve BP bozukluğun depresyonlarında görülen özelliklere dikkat edilmelidir. Akiskal, bu özelliklerin bir kısmının birlikte görülmesi durumunda BP bozukluktan şüphe edilmesini önermektedir.[6]

- Erken başlangıç yaşı
- 25 yaşından önce psikotik belirtili çökkünlük
- Doğum sonrası çökkünlük (özellikle psikotik belirtiliyse)
- Kısa süreli (üç aydan kısa) çökkünlüğün ani başlangıç ve bitişi
- Yineleyici çökkünlük (beşten fazla dönem)
- Belirgin psikomotor yavaşlık
- Atipik özellikler (ters vejetatif belirtiler)
- Mevsimsellik
- Ailede BP bozukluk öyküsü
- Üç ardışık kuşakta çökkünlük öyküsünün yoğunluğu
- Zeminde duygudurum dalgalanmaları (siklotimi)
- Hipertimik (neşeli) mizaç
- Antidepresanlarla taşkınlık dönemi
- İlaçların başlangıçtaki antidepresan etkisinin (en üç kez) kaybı
- Çökkünlükte karma özellikler (psikomotor hızlanma, irritabilite ve düşmanlık hisleri, düşüncelerin yarışması, cinsel ilgi-istek artışı)
- Dışadönük bir meslek sahibinde çökkünlük
- Dönemsel intihar girişimi krizleri, irritabilite, uyku bozuklukları ve dürtüsellik (kumar, uygunsuz cinsellik, gezginlik)

Şizofreni:

Şizofreni ile BP bozukluğu ayıracak patognomonik bir bulgu yoktur. Dahası, şizofreni seyrinde görülen pek çok belirti BP bozukluk seyrinde görülebilir ve tam tersi de geçerlidir. Bu nedenle, psikotik belirtiler gösteren ve görünüşte dezorganize izlenimi veren pek çok genç hasta yanlışlıkla şizofreni tanısı almaktadır. Şiddetli manilerdeki düşünce süreç bozukluğu şizofrenideki süreç bozukluğunu andırdığından düşünce sürecine bakarak da tanı koymak mümkün olmayabilir. Taşkınlık dönemindeki hastaların duygudurumu çoğunlukla canlı ve duygulanım bulaşıcı iken şizofrenide duygulanım çoğunlukla kısıtlıdır ve bulaşıcılık pek görülmez. Şizofreni ile BP bozukluğu ayırt etmenin en iyi yolu detaylı bir öykü ve aile öyküsü yanı sıra sadece değerlendirilen kesite bakmamaktır. Doğru tanı sık-

lıkla rahatsızlığın geçmişinin uzunlamasına değerlendirilmesi; hatta uzunlamasına izlem ile mümkün olmaktadır.[6]

Şizoaffektif bozukluk:

Dönemsel seyirli bir rahatsızlık olarak şizoaffektif bozukluk ile BP bozukluğun ayrımını yapmak şizofreniye göre daha da zordur. Şizo-bipolar spektrumunda şizoaffektif bozukluğun bipolar tipinin depresif tipine göre BP bozukluğa daha yakın olduğu ortaya konmuştur.[18] Şizoaffektif bozukluk tanısı için gereken "dönemler arası psikotik belirtilerin varlığını" öğrenmek her zaman mümkün değildir. Psikotik belirtili dönemlerin egemen olduğu BP bozukluk tedavisinde koruyucu amaçla antipsikotik kullanımı önerilse de etkin tedavi ve antipsikotik yan etkilerden kaçınmak için şizoaffektif bozukluk tanısının iyi değerlendirilmesi hastanın yararınadır.[6]

Epidemiyoloji

Bipolar I bozukluğun yaşam boyu yaygınlığına ilişkin veriler rahatsızlığın %0,6 ile 1,0 arasında görüldüğünü ortaya koymaktadır.[19,20] Buna karşılık, bipolar spektrumda olduğu kabul edilen BP-II ve siklotimik bozukluk için veriler tutarsızdır ve bipolar spektrumun yaşam boyu yaygınlığı %5'e kadar çıkabilmektedir.[6,19,20]

Bipolar I bozukluk kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülse de BP-II'nin kadınlarda daha sık görüldüğüne dair veriler bulunmaktadır.[6,12] BP bozukluğa çok sık eşlik ettiği görülen alkol ve madde kullanım bozukluğu da erkeklerde daha sık iken bir başka sık eştanı olan anksiyete bozuklukları ise kadınlarda daha çok görülmektedir. Bununla birlikte, alkol ve madde kullanım bozukluklarına en sık BP-II'de rastlanmaktadır. Erkeklerde 20 yaş civarında başlayan BP bozukluğun başlangıç yaşının kadınlarda dört-beş yıllık gecikme göstermesi cinsiyete bağlı başka bir farklılıktır.[6,12]

Genetik

Genlerin BP bozukluğun tek nedeni olmaktansa poligenik yapıda güçlü bir yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Nitekim, BP bozukluk olan hastaların birinci derece yakınlarında BP bozukluk görülme sıklığı genel popülasyona oranla yedi katına ulaşmaktadır. Yakın dönemdeki aile ve ikiz çalışmaları, bipolar bozukluğun nedenlerinden %75'inin genetik etkenlerle açıklanabileceğini ortaya koymuştur.[6] Bununla birlikte, rahatsızlığın ortaya çıkışında histon modifikasyonu ve DNA metilasyonunu içeren epigenetik değişiklikler de rol oynamaktadır ve risk ya da direnç yönünde çevresel etkenleri yansıtmaktadır. Epigenetik değişiklikler genetik çalışmalarda grupların belirlenmesinden başlayarak çeşitli zorluklara yol açtığından genetik çalışmaların tutarsız sonuçlarından kısmen sorumlu tutulmaktadır.[6] BP bozuklukla ilişkili genler sıklıkla şizofreni, majör depresyon, otizm, bağımlılık ve anksiyete bozukluklarında da görülmektedir.[21] Bu nedenle psikiyatrik rahatsızlıklardaki güncel görüş genetik yapının çoklu genlerin etkileşimi ile genel olarak psikiyatrik hastalıklara zemin hazırladığı ve epigenetik değişikliklerle rahatsızlığın tetiklendiği yönündedir. Nitekim, BP bozukluğu diğer ruhsal hastalıklardan ayıracak genetik bir belirteç bulunmamaktadır.

İşlevsel nöroanatomi

Ödül ceza sistemi:

Beynin işlevini tek bir kelime özetleyebilir: davranış. Davranış, homeostazı devam ettirecek uyaranlara yaklaşmayı ya da homeostazı bozacak uyaranlardan kaçmayı sağlayarak organizmanın hayatta kalmasına yardımcı olur. Homeostazın devamının sağlanması ödül, homeostazın bozulması ise ceza anlamını kazanarak duyguların gelişimine olanak vermiştir.[22] Sinir sistemi olan basit canlılar ödüle yaklaşma ve cezadan uzaklaşma ilkesi ile hareket ederken sinir sisteminin karmaşıklaşması ile duygular milyonlarca yıllık evrim sürecinde korunarak gelişmiştir.[23]

İnsanların dahil olduğu gelişmiş primatlarda duyguların oluşumu, denetlenmesi ve dengelenmesi limbik yapılar ile prefrontal korteks arasındaki karmaşık ilişkiyle yürütülür.[23,24] İki uçlu bozukluğun yaklaşma ve uzaklaşma ile ilgili bir bozukluk olduğu öne sürülmüştür.[25] İştah-aranma davranışı ile *sıkıntı-kaçınma* davranışları ödül-ceza sisteminin temelini oluşturmaktadır. Ödülün elde edilmesine

dönük davranışlar aşermeye neden olurken ödülün elde edilmesi homeostazın sağlanması sonucu hazza yol açmaktadır.[26-28] Benzer şekilde cezadan kaçınmaya yönelik davranış gerilim-sıkıntı hissine ve cezadan kurtulma homeostazın elde edilmesiyle rahatlama veya mutluluk hissini doğurmaktadır.[27,28]

Loonen ve Ivanova'nın önerdiği modele göre birbirine paralel çalışan iki kortiko-ganglio-talamo-kortikal yolak ödül-ceza sisteminde dengeyi sağlamaktadır. Beceriye dayalı ve amaca yönelik karar verme süreçlerini içeren yolak **ekstrapiramidal** devre olarak anılmaktadır. Ekstrapiramidal devre kaudat, putamen ve nucleus accumbens (NAc) çekirdek kısmını içerir ve iştah-aranma davranışı ile ilişkilidir. İçgüdüsel ve savunmaya yönelik dikkatin yöneltilmesini sağlayan yolak ise **limbik** devre olarak adlandırılmıştır. Limbik devre amigdala, stria terminalis (*bed nucleus of stria terminalis*) ile NAc'in kabuk kısmını içermekte ve kaçma- kaçınma davranışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Ventral tegmental alanın (VTA) bazal ganglia ve amigdala üzerindeki dopaminerjik etkisi her iki yolak üzerinde motivasyonu belirler. Dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFK) dahil olduğu ödül arama sistemi ve ventromedial prefrontal korteksi (VmPFK) içeren cezadan kaçınma sistemi hangi yanıtın seçileceğine karar verirken VTA, locus ceruleus ve dorsal raphenin monoaminerjik nöronları prefrontal korteks (PFK) ile bazal ganglia ve amigdala üzerinde ince ayar yapmaktadır. VTA'ın hem bazal ganglia ve amigdala hem de PFK üzerindeki ince ayar yeteneğini ise habenula düzenlemektedir. Eğer seçilen yanıt homeostazı sağlarsa habenula dopaminerjik çıktıyı güçlendirmektedir. Böylelikle uyaranla bir sonraki karşılaşmada seçilen yanıt daha hızlı ve kolay ortaya çıkmaktadır.

Sirkadyen ritmi düzenleyen suprakiazmatik çekirdekler habenuladan doğrudan girdi alırlar. Lateral habenula sirkadyen salınım gösterirken medial habenula göç eden hayvanlarda elektromanyetik alanla ilişkili göç davranışında etkilidir.[29] Bipolar bozuklukta uyku döngüsündeki bozulmanın ya da mevsim geçişlerinin atakları tetikleyebildiği bilinmektedir. Sirkadyen ritimlerle ilgili genlerin BP bozukluk ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur. İdeal duygudurum dengeleyici olarak kabul edilen lityumun suprakiazmatik çekirdeklerde sirkadyen ritimden sorumlu CLOCK genlerinin işleyişini glukojen sentaz kinaz -B üzerinden düzenlediği düşünülmektedir.[30]

Loonen ve Ivanova, ödül arama davranışını düzenleyen extrapiramidal yolaktaki dengesizliğin BP bozukluğa yol açtığını öne sürmüştür.[25] Unipolar depresyonda ön planda olan hiperaktif cezadan kaçınma sistemi (limbik yolak) disfori, gerginlik ve endişeye neden olurken ödül arama sisteminin etkinliğindeki azalma anhedoni, enerji düşüklüğü ve kararsızlığa yol açar. Bipolar bozukluğun depresyonunda ise ödül arama sisteminin etkinliğinde azalma görülürken karma dönemlerde her iki yolağın da etkinliği artmakta, manide ise sadece ödül arama sisteminin etkinliği artmaktadır. Bipolar bozukluğun depresyon ya da mani dönemlerinde psikoterapilerin işe yaramıyor oluşu da[6] frontal korteksin subkortikal çekirdekler üzerindeki etkisinin ortadan kalkması ve subkortikal yapıların otonomi kazanması ile ilişkili olabilir. Prefrontal korteks yapılarının hasarı[31] veya amigdala kökenli epileptik nöbetler[32-34] ile görülen mani ve depresyon benzeri tablolar da subkortikal baskınlık yönündeki görüşü güçlendirmektedir.

Alevlenme dönemlerinde subkortikal yapılar korteksin etkisinden kurtulsa da korteks subkortikal yapıların etkisinden kurtulamıyor görünmektedir. Yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında gerek BP bozukluk hastalarında gerekse hastaların sağlıklı akrabalarında korteksi içine alan devrelerde bozukluklar gözlenmektedir. Amigdala ile anterior paralimbik yapıların ilişkisinde ve işlevlerindeki bozulma BP bozukluğun patofizyolojisinde önerilen varsayımlar arasında yer almaktadır.[35]

Amigdala:

İnsan olmayan primatlarda erken dönemdeki amigdala lezyonları sosyal etkileşimde dezinhibisyona ve hiperaktiviteye neden olurken amigdala hasarı bulunan insan ergenlerde de emosyonel işlevlere ait sorunlar olduğu görülmüştür.[36,37] BP bozukluk hastası ergenlerdeki emosyonel işlemlerin bozukluğu uygunsuz tepki ve etkileşimlere ve zemindeki borderline kişilik bozukluğu görüntüsüne neden olabilir.[6] Buna karşılık, yetişkin insanlarda görülen amigdala hasarları emosyonları tanımada optimal işlevselliğin sürdürülmesine olanak vermektedir.[38]

Amigdalayı da içeren meziyal temporal yapılardan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetlerin özellikle sağ hemisferden kaynaklanması durumunda elasyon, duygusal oynaklık, çevresel konuşma ve dalgalı manik depresif seyir benzeri bir duruma yol açtığı, buna karşılık depresyon benzeri belirtilerin sol hemisfer kaynaklı nöbetlerle ilişkili olduğu bilinmektedir.[32-34] Duygudurum dengeleyici (DDD) ilaçların BP bozukluk hastalarında meziyal temporal yapılardaki etkinliği normalleştirdiği gösterilmiştir.[39]

Amigdalanın BP bozuklukta görülen yapısal değişikliklerine ilişkin çalışmalar yetişkin grupta tutarsız sonuç verse de araştırmalar ergen BP bozukluk hastalarında amigdalanın sağlıklılara göre daha küçük olduğunu göstermektedir.[40-47] Erişkin gruptaki tutarsız sonuçlar hasta grubunun homojen olmaması (örn. psikotik veya psikotik olmayan, taşkınlıkları ağırlıklı, çökkünlükleri ağırlıklı vb.), atak sayısı farklı hastaların gruba dahil edilmesi, ilaçların uzun dönemdeki etkilerinin ayırt edilememesine bağlı olabilir.[40,46,48] Ergen grubunda tutarlı bir şekilde amigdalanın BP bozukluk hastalarında daha küçük bulunması, ergenlikte başlayan BP bozukluğun daha homojen bir gruba işaret etmesine ya da amigdalanın ergenlikte küçük olmasının bipolar bozukluğun bir belirteci olmasına bağlı olabilir.[45,49,50]

Amigdalayı inceleyen işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında tutarlı bir şekilde benzer sonuçlar elde edilmektedir. Çalışmaların dinlenme ya da ödev koşullarında uygulanması, ergen ya da erişkin grupta yapılması veya hastaların aktif dönem içinde veya ötimik olması sonuçların yönüne etkide bulunmadığından amigdala etkinliğindeki artışın, BP bozukluğun erken dönemlerde ortaya çıkan kalıcı bir özelliği olduğu düşünülmektedir.[51-57] Bununla birlikte, ötimik hastalarda amigdala etkinliğini normal bulan çalışmaların varlığı tedavi ile amigdala etkinliğinin azaltılabileceğini düşündürmüştür.[51,58] Kalmar ve arkadaşları ergen grubuyla yaptıkları çalışmada BP bozukluk hastalarının amigdala hacmi ne kadar küçük ise amigdala etkinliğinin o kadar fazla olduğunu bulmuşlardır.[55]

Anterior paralimbik korteks:

Beynin bazal ve medial yüzlerini çevreleyerek limbik yapıları saran paralimbik kuşak orbitofrontal korteks, insula, temporopolar korteks, parahippokampal korteks ve singulat korteksi içermektedir.[59] BP bozuklukta limbik subkortikal yapılarla ilişkisi bozulduğu düşünülen anterior paralimbik korteks ise anterior singulat korteks ile orbitofrontal korteksi içeren ventral PFK, insula ve temporopolar korteksten oluşmaktadır.[35] Diğer paralimbik yapılar, limbik korteks ve beyinsapındaki yapılarla karşılıklı ve doğrudan iletişim içindeki OFK uyaranlarla ilgili bilgilerin derlendiği ve işlendiği ilk merkez olarak yaklaşma veya uzaklaşma/kaçınmaya yönelik davranışlarda kilit rol oynar.[60] İşlenen veriler daha üst işlem yapan medial PFK devrelerine iletilerek sürekli değişen ortama ve gereksinimlere göre kişinin uygun seçimler yapması sağlanır.[61]

Çok sayıda çalışma BP bozukluk hastalarının anterior paralimbik kortekste hacimlerinin sağlıklı kontrollerden küçük olduğunu göstermiştir.[62-65] Dahası anterior paralimbik yapılardaki yapısal farklılıkların bipolar bozukluk yönünden genetik risk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[65] Beyin görüntüleme çalışmalarının yanı sıra postmortem hücre sayımları da BP bozuklukta hücre sayısında azalma olduğunu desteklemektedir. Orbitofrontal korteksi içeren ventral PFK'teki (VPFK) hacim farklılıklarının glial hücrelerin sayısındaki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir.[66,67] Glial hücrelerin nöronal sağ kalımda üstlendikleri rol dikkate alındığında glia kaybının nöronal işlevleri olumsuz etkileyeceği beklenmelidir.

Ortaya çıkan değişikliklerin hastalık sürecine mi yoksa hastalığa yatkınlıkla mı ilişkili olduğunu belirlemek kişilerin hastalanmadan önceki durumları incelenerek uzunlamasına izlemde anlaşılabilir. Bu amaçla BP bozukluk yönünden genetik riske sahip bireylerle izlem çalışmaları yürütülmektedir. Bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı akrabaları BP bozukluk yönünden yüksek risk grubunda kabul edilmektedir. Sağlıklı akrabalarında dahil edildiği çalışmalarda OFK hacminin sadece bipolar bozukluk hastalarında değil sağlıklı akrabalarda da azaldığı gözlenmiştir.[65,68]

Limbik subkortikal yapıların merkezinde yer alan lateral ventriküllerin BP bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollerden daha geniş olduğuna dair bulgu en sık rastlanan beyin görüntüleme araştırması

sonucudur.[46,47] Bu veri hem limbik hem de paralimbik yapılarda nöro-anatomik bir sorun olduğunu destekleyen önemli bir bulgudur.

İşlevsel beyin görüntüleme çalışmaları (değişikliklerin yönü ve yeri farklılık gösterse de) mani, depresyon veya remisyon dönemindeki hastalarda tutarlı bir şekilde VPFK işlev bozukluğu saptanmıştır.[35] Ötimik (olağan duygudurum) dönemdeki hastalarla ve sağlıklı akrabaları ile yapılan çalışmalarda da VPFK bulgularına rastlanması işlev bozukluğunun kalıcı belirteç (*trait marker*) olduğunu düşündürmektedir (Kanske 2015). Öte yandan çalışmalarda uygulanan nöro-bilişsel test sonuçlarında ciddi tutarsızlıklar çıkmaktadır. Buna karşılık nöro-bilişsel süreçlere ilişkin testlerde hasta veya sağlıklı akraba grubunda anormallik saptanmasa da işlevsel beyin görüntüleme yöntemleri de farklılıklar saptanmaktadır (Haas 2007).[68] Bu durum beyin görüntülemenin nöro-bilişsel bozuklukları ayırt etmekte daha başarılı olduğunu düşündürmektedir.[35]

Ventral emosyonel devrenin önemli bir bileşeni olan rostral subgenual anterior singulat korteks (rSgASK) hacmi BP bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha küçük bulunmuştur.[69,70] Ergenlerle yürütülen izlem çalışmalarında hastalarda saptanan bu bölgedeki küçülmenin hastalık süreci içerisinde ortaya çıktığı gözlenmiştir.[71,72]

İşlevsel beyin görüntüleme çalışmaları perigenual anterior singulat korteks (PgASK) işlevlerindeki bozulmanın hastalık döneminden bağımsız olduğunu ortaya koymuştur.[73] PgASK işlevlerindeki bozulmanın yapısal bozulmaya koşut olarak ergenlik süresince ilerlediği öne sürülmektedir.[74]

Amigdala ve bazal gangliada hastalık öncesinde başladığı varsayılan değişikliklerden farklı olarak VPFK yapılarında gözlenen değişikliklerin hastalık süreci ile ilişkili olduğu ve geç ergenlik ile genç erişkinlik dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülmektedir.[35]

Paralimbik yapılarca defalarca işlendikten sonra uyaranla ilişkili bilgi DLPFK tarafından değerlendirilerek seçim yapılır. Bipolar bozukluk hastalarında DLPFK hacimlerini küçük bulan az sayıda çalışma bulunmakla birlikte hastaların sağlıklı kardeşlerinde DLPFK hacimlerinin büyük bulunması normal işlevselliğin sağlanması için telafi edici bir değişiklik olarak yorumlanmıştır.[65]

Serebellum:

Amigdala ve anterior paralimbik sistemle bağlantılı olan serebellumun yapısal bozukluklarında serebellar duygulanım bozukluğu gelişebildiği bilinmektedir.[75] Özellikle serebellar vermisin BP bozukluğun kendisi ve aile öyküsü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[76,78] Nitekim, BP bozukluk hastalarının sağlıklı kardeşlerinde de serebellar hacimlerin sağlıklı kontrollerden küçük olduğu gösterilmiştir.[65,79] İşlevsel beyin görüntüleme çalışmaları da BP bozukluk hastalarının ötimik ve manik dönemlerinde, hem dinlenme hem de emosyonel veya bilişsel ödevler sırasında serebellar işlev bozukluğu olduğunu göstermektedir.[80,81]

Beyaz madde:

Bipolar bozukluğun beyin bölgeleri arasında iletişimdeki anormallikten (artma ve azalma) kaynaklandığı öne sürülmektedir.[82] Bipolar bozukluk hastalarında en sık rastlanan bulgu beyaz madde hiperintensiteleridir (BMH).[83] Bipolar bozukluk hastalarının önemli bir kısmında BMH'ler ile ilişkili olduğu bilinen vasküler hastalık için çok sayıda risk etkenin (obezite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, psikoaktif madde kullanımı) sıklıkla görülmesi nedeniyle BMH'lerinin yaşa veya vasküler patolojilere bağlı olduğu düşünülmüştür.[84] Bunlara ek olarak BMH'lerinin aksonal kayıp, perivasküler aralığın genişlemesi, ufak beyin kistleri ve nekroz ile ilişkili olduğu da anlaşılmıştır.[85]

Bipolar bozuklukta BMH'lerinin vasküler patolojilerden kaynaklandığı görüşü pediyatrik BPB grubunda da BMH'lerinin görülmesi ile değişmeye başlamıştır.[86,87] Bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı yakınlarında da BMH'lerinin genel popülasyondan daha sık gözlenmesi BMH'lerinin başka bir kaynağı olabileceğini düşündürmektedir.[88] Myelin üretim ve devamlılığından sorumlu olan oligodendrosit işlevlerindeki bozulmanın BMH'lerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Postmortem çalışmalarda myelin üretimi ve oligodendrosit işlevlerinden sorumlu bazı genlerin (OLIG2, neuregulin 1, ERBB4)

ifadelerinde azalma olduğunun gösterilmesi bu kanıyı desteklemektedir Sonuç olarak, BMH'lerinin ateroskleroza bağlı vasküler kökenli bir patolojiyle birlikte myelin yapısındaki bozulmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.[84]

Özellikle subkortikal yerleşimli BMH'lerinin prognoz açısından öneme sahip olduğu bildirilmiştir.[30,89] BMH'lerinin hemisferler arası iletişimi aksatacağı ve hastalık belirtileri ile bilişsel bozulmalara yol açabileceği;[83] özkıyım ile ilişkili olduğunu bulan çalışmalar bulunmaktadı.[83,90,91] BM anormalliklerinin hastalık seyrinde artması ve prognoza etki etmesi nedeniyle vasküler kökenli BMH'lerinin önlenmesi önerilmektedir.[83] Vasküler kökenli nedenlerin yanı sıra duygudurum dengeleyici kullanımı ile BP bozukluk patolojisinden kaynaklanan BMH'lerinin ortaya çıkışının azaltılabileceğine yönelik bulgular elde edilmiştir.[92]

Konvansiyonel MRG ile yürütülen çok sayıda çalışma ve meta-analizler BP bozukluk hastalarında beyaz madde hacimlerinin ve korpus kallozum alanlarının sağlıklı kontrollerden küçük olduğunu göstermiştir. Beyaz madde bütünlüğünü anlamamıza daha çok yardımcı olan diffüzyon tensor görüntüleme (DTG) çalışmaları da gerek BP bozukluk hastaları gerekse sağlıklı akrabalarında beyaz madde patolojilerinin bulunduğu görüşünü desteklemektedir.[68]

Beyaz maddenin mikro-yapısını ve yolakların bütünlüğünü değerlendirmede DTG ile elde edilen fraksiyonel anisotropi (FA) değerlerinin düşük saptanması çoğunlukla patolojiyi işaret etmektedir. Bunun yanı sıra FA değerleri kullanılarak yolak tabanlı uzaysal istatistik (*tract based spatial statistics:* TBSS) yöntemi ile tek bir yolağın başlangıç noktasından bitiş noktasına kadar bütünlüğü de incelenebilmektedir.[93]

Diffüzyon tensor görüntüleme ile yapılan çalışmalar ve meta-analizler BP bozuklukta yaygın beyaz cevher patolojileri olduğunu ve tüm başlıca yolakların etkilendiğini göstermektedir.[94-96] Meta-analizlerde öne çıkan bölgeler emosyonel kognisyondan sorumlu alanlar (OFK, insula, posterior singulat) ve frontal paralimbik bölgelerle meziyal temporal lob yapıları bağlayan unsinat fasikulus ile her iki hemisferin etkili bir şekilde haberleşmesini sağlayan korpus kallozumdur. Gri madde patolojilerine benzer şekilde BP bozukluk hastalarının sağlıklı yakınlarında da beyaz madde patolojileri olduğu bildirilmiştir.[97]

Nörokimyasal düzenekler

Nörotransmitter ve nöropeptidlerin bipolar bozukluktaki yeri:

Birincil mesajcılar olarak da anılan nörotransmitter (serotonin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, glutamat, GABA) ve nöropeptidlerin (somatostatin, vazopressin) bipolar bozuklukta farklı roller taşımakla birlikte BP bozukluk patofizyolojisinde yer almaktadır. Buna karşılık, bu moleküllerin BP bozuklukta oynadıkları rolün hücre-içi sinyal iletiminden kaynaklanan bozuklukları iletmekten öteye geçmediği görüşü son yıllarda ağırlık kazanmıştır. Goodwin ve Jamison'a göre hücre-içi sinyal iletimini düzenleyen ikincil mesajcılardaki bozukluklar nörotransmitter ile nöropeptidlerin iletiminde, bölgesel enerji metabolizması ve kan akımında, sirkadiyen ve günlük ritimde bozulma ile hormonal anormalliklere neden olmaktadır.[12] Nitekim altta yatan patoloji tedavi ile düzeltilememekte, yalnızca kontrol altında tutulmaktadır.

Hücre-içi haberleşme:

Hücre-içi sinyal ileten yolaklar reseptörlere ulaşan sayısız sinyalin binlerce kat yükseltilmesi ve ağırlıklarının belirlenmesini sağlar. Ardından bu sinyaller düzenlenerek birleştirilir ve etkiyi gerçekleştirecek moleküllere iletilir. Bu şekilde karmaşık ve birbirini denetleyen bir hücre-içi bilgi işleme sistemi oluşturulur. Bu devrelerin kesişmeleri, girdinin yoğunluğu, gücü ve süresi ile hücrenin hafızası her hücre için farklı olduğundan aynı uyaran aynı tip hücrede bile (ve hatta aynı hücrede farklı zamanlarda) farklı sonuçlara neden olabilmektedir.[98]

Hücre-içi sinyal iletiminin bu karmaşık ve çok yönlü doğası, insan davranışı gibi karmaşık ve çok yönlü durumlarda gerekli esnekliği sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, bu yolaklardaki bozulmala-

rın insan duygulanım ve davranışlarındaki bozulmalara neden olacağı da açıktır.[12] Lityum ve valproat gibi yaygın kullanılan duyudurum dengeleyicilerin hücre yüzeyindeki reseptörlerle belirgin etkileşimlerinin olmaması ve daha çok hücre-içi sinyal iletimini düzenlemeleri de bu görüşü desteklemektedir.[99] Schloesser ve arkadaşları[100] affektif bozukluklarda hücre-içi yolakların önemine ilişkin kanıtları şu şekilde özetlemişlerdir:

- Hücre-içi devreler ve hücresel modüllerin temelini oluşturan çok sayıda sinyali yükseltir/ azaltır ve birleştirirler
- Çok sayıda nörotransmitter ve peptid sistemini düzenlerler
- Hücresel bellek ve uzun-dönemli nöroplastisite üzerinde kritik rol oynarlar
- Yüksek düzey beyin işlevleri için temel oluşturan karmaşık sinyal ağlarını düzenlerler
- Affektif bozukluklarda önem taşıyan çok sayıda hormonun (gonadal steroidler, tiroid hormonları, glukokortikoidler vb.) temel hedefleri arasında yer alırlar

GS/cAMP yolağı

Pek çok nörotransmitter reseptörünün bağlı olduğu G-proteinleri hücre zarının iç yüzeyine demirlidir ve etkin duruma geldiklerinde hücre-içi sinyal iletiminde değişikliklere neden olacak bazı tepkimeleri başlatırlar. G-proteinlerinin uyarıcı (stimulan) α altünitesi (Gαs) tarafından adenil siklaz (AC) etkinliği uyarılınca siklik AMP (cAMP) düzeylerinde artış meydana gelir. cAMP düzeylerindeki artış, protein kinaz A (PKA) etkinliğini tetikler ve başlıca cAMP yanıt elemanına bağlanan protein (cAMP response element binding protein: CREB) düzeyi artar.[98,101]

CREB, kromozomlardaki bazı genlerin açılmasını ve hücrede uzun dönemli değişiklikleri başlatan proteinlerin (ör, beyin kökenli nörotrofik faktör, BDNF) sentezlenmesini sağlar. Uyarılmış olan reseptörlerin G-proteinlerini daha fazla uyarmaması için G-proteini eşlikli kinazların (G-protein coupled kinases: GRKs) bu reseptörleri fosforillemesi gerekmektedir; bu şekilde sinyal azaltılmaktadır.[98]

Bipolar bozuklukta G-proteinleri, G-proteini eşlikli reseptörler (G-protein coupled receptors: GPCRs) ve GRK düzeylerinde değişiklikler olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır.[101,102] Hayvan çalışmalarında elde edilen kanıtlardan G-proteininden cAMP'ye uzanan yolağın etkinliğinin artmış olduğu anlaşılmaktadır. Dopamin dizgesindeki bozuklukların en azından bazı hastalar için G-protein işlevlerindeki bozulmayla ilişkili olduğu öne sürülmüştür.[103]

Lityumun BP bozukluğun tüm dönemlerinde etkili olmasının tek bir nörotransmitter sistemi üzerine olan etkilerinden çok, hücre-içi sinyal iletimi üzerindeki belirgin etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. G-proteinlerinin allosterik modulasyonu ile dengelenmesi lityumun etki düzeneklerinden birisidir.[104] Ayrıca, lityumun bazal AC etkinliğinde artışa neden olduğu ancak, uyarıya bağlı AC etkinliğinde azalmaya yol açtığı gösterildiğinden lityumun G-proteini dizgesini normalden sapan uyarılmanın etkilerine karşı koruduğu düşünülmektedir.[105] Valproat ve karbamazepinin de lityuma benzer şekilde cAMP yolağını dengeleyici özelliği bulunmaktadır.[106,107]

Fosfoinositid yolağı

Hücre membranında yer alan reseptörlere bağlı G-proteinleri (Gq/11) fosfolipaz C (PLC) enzimi ile fosfoinositol-bifosfatı (PIP2) inositol-trifosfat (IP3) ve diaçil-gliserole (DAG) parçalar. DAG, protein kinaz C'yi (PKC) etkinleştirirken, IP3 de Ca++ deposu olan endoplazmik retikulumdan Ca++ salınmasına neden olur. Hücre içinde artan Ca++ hücre içinde ileri bazı etkilerde bulunur (örn. enzim uyarılması, sinaptik iletim, hücre iskeleti şekillenmesi).[98]

Protein kinaz C, özellikle presinaptik sinir uçlarında yoğun olarak bulunmakta ve sinaptik plastisite ile öğrenme üzerinde önemli etkilerde bulunmaktadır. PKC'nin striatum dahil pek çok dokuda dopamin salınmasına neden olduğu bilinmektedir.[12] Postmortem beyin dokusu PKC düzeyi belirleme çalışmalarında da BP bozuklukta PKC etkinliğinin artmış olduğuna yönelik kanıtlar bulunmuştur.[102] Hem mani hem de depresyon dönemlerinde artış gösteren glukokortikoidlerin sıçan hippokampusun-

da PKC düzeyi ve etkinliğini artırdığı gösterilmiştir.[108] Glukokortikoidlerin abartılı artışı nörogenezi baskılamakta ve hücre ölümüne neden olmaktadır.[109]

Lityumun uzun süreli kullanımının PKC etkinliğini zayıflattığı, limbik ve paralimbik kortikal bölgelerde PKC sentezini azalttığı gösterilmiştir. Lityum sürekli kullanıldığında hippokampusta PKC'nin temel hedeflerinden olan ve uzun dönemli nöroplastik olaylarda rol oynayan MARCKS (myristoylated alanin rich C kinase substrate) düzeylerini de azaltmaktadır. Valproatın farklı bir yoldan PKC etkinliğini azaltması ise bazı hastaların lityuma bazı hastaların da valproata daha iyi yanıt vermeleri ile ilişkili olabilir.[110,111]

Fosfoinositid yolağının bir başka son basamağı hücre-içi kalsiyum artışıdır. BP bozukluk hastalarında hücre içi Ca++ düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ve çalışmalar bu durumun dönemsel olmadığını düşündürmektedir.[112] Emamghoreishi ve arkadaşları BP bozuklukta kalsiyum düzeyindeki değişikliklerin G-proteinlerinin işleyişini bozarak cAMP yolağını da etkilediğini öne sürmüşlerdir.[113]

Glikojen sentaz kinaz-3

Glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) hücre-içi haberleşme yolaklarının kesiştiği noktalardan birisinde bulunmaktadır. Evrim sürecinde çok iyi korunmuş olan bu enzimin sirkadyen ritmleri düzenleyen genler ve gen ürünleri ile de çok yakın ilişkisi vardır. GSK-3 sinyal yolağının apopitozis, nöronal plastisite ve dayanıklılık üzerinde kritik rolü bulunmaktadır. Ayrıca GSK-3 etkinliği hücre iskeletini oluşturan mikrotubullerin yapısını da bozmaktadır.[114,115] GSK-3 etkinliğinin baskılanması ile bipolar bozuklukta bozulmuş olduğu öne sürülen sirkadiyen ritmlerin normale yaklaştığı düşünülmektedir.[12]

Valproat da GSK-3 enzimini doğrudan ve dolaylı olarak baskılamaktadır. Valproatın lityuma benzer şekilde Wnt sinyal yolağına benzer etkileri bulunmaktadır ve bu etkilerden bir kısmının c-Jun aracılığı ile histon asetilasyonu üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Histon asetilasyonu yoluyla, nörogenez için gerekli görünen BDNF ve bcl-2 proteinlerinin sentezi artmaktadır. Hem valproat hem de lityumun son ürünler olan bu nörotrofik proteinlerle nörogenez üzerinde olumlu etkiler gösterdiği öne sürülmektedir.[83,101,115]

Nörogenez:

Erişkinlerdeki nörogenezin tanımı dendrit işlevleri, sinaptik şekillenme, uzun dönemli potansiyasyon (*long term potentiation*; LTP), aksonal dallanma, nörit uzanması, yeni sinaps oluşumu ve yeni hücre oluşumunu içermektedir.[59] Nörogenezde etkili olan büyüme faktörleri sinir büyüme faktörü (*nerve growth factor*; NGF), beyinden köken alan nörotrofik faktör (*brain derived neurotrophic factor*; BDNF), nörotrofin-3 (*neurotrophin-3*; NT-3), NT-4, glial hücre serisinden köken alan nörotrofik faktör (glial cell line-derived growth factor; GDNF), silier nörotrofik faktördür (*ciliary neurotrophic factor*; CNTF). Büyüme faktörlerinin etki ettikleri iki farklı reseptör alt tipi bulunmaktadır ve farklı etkilere neden olmaktadır. Düşük bağlanma düzeyine sahip sinir büyüme faktörü reseptörü (*low affinity nerve growth factor receptor*; LNGFR, p75 *neurotrophin receptor*) apopitozisi tetiklerken; yüksek bağlanma düzeyine sahip tirozin reseptör kinaz (Trk) hücre büyümesini artırmaktadır ve anti-apopitotik etkilere sahiptir.[116] Nörotrofinler dışındaki büyüme faktörleri (örn., insulin benzeri büyüme faktörü- 1; IGF-1) kendi reseptörleri üzerinden beyindeki hücrelerin işlevlerini düzenlemektedir.[117]

Mani ve depresyon dönemlerinde BDNF düzeyleri düşük olsa da tedavi ile ötimik olan hastalarda BDNF düzeyleri normale dönmektedir.[118-120] Bu nedenle, BDNF düzeylerindeki düşmenin kalıcı bir özellik değil, dönemsel bir özellik taşıdığı düşünülmektedir

Lityum ve valproatın GSK-3 üzerine olan etkileri hücre iskeletinin korunması açısından nöroprotektif rol de oynamaktadır. Buna karşılık, IGF-1 düzeylerinin düşük olması lityuma yanıtı belirleyebilmektedir.[121] Diğer bir duygudurum dengeleyici olan valproatın çeşitli oksidatif zorlanmalara karşı nöronlarda koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir.[115] Subgenual prefrontal kortekste BPB sağaltımında kullanılan lityum ve valproata yanıt olarak gri cevher artışı meydana geldiği düşünülmektedir.[110] Subgenual prefrontal kortekste gözlenen etki bir aylık lityum kullanımında bile tüm beyin için geçerli

bulunmuştur ve hippokampusun da aralarında bulunduğu pek çok beyin bölgesinde hem lityum hem de valproat kullamını ile gri madde kalınlığında artış gösterilmiştir.[122,123] Sonuç olarak duygudurum dengeleyicileri hem nörogenez üzerinde etkili hem de nöroprotektif rol oynuyor görünmektedir.

Nörolojik süreç ve nöro-bilişsel işlevler:

Bazı BP bozukluk hastalarında beynin klinik ve nöro-bilişsel bozulmasına koşut gelişen patolojik yeni bağlantıların, olumsuz nörolojik sürece (*neuroprogression*) katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.[124] Yineleyen atakların hastalık seyrinde ve işlevselliğinde olumsuz etkilere yol açtığı ve kötüye gidişi önceden belirleyebileceği düşünülmektedir.[125] Ne yazık ki, tekrarlayan ataklar tedaviye dirençle de ilişkili bulunmuştur.[125] Bununla birlikte, çok sayıda atak geçirmesine karşın lityum başlandığında çok iyi yanıt veren bir hasta grubu da bulunmaktadır.[126-128]

Olumsuz nörolojik sürece ilişkin risk faktörlerinden bir diğeri çocukluk çağı travmasına maruz kalmaktır.[129] Çocukluk çağı travmalarının etkilerini ilk ataktan başlayarak görmek mümkündür.[130] Eşlik eden alkol veya madde kullanım bozuklukları veya kaygı bozuklukları da nöro-bilişsel işlevselliği ve hastalık seyrini olumsuz etkilemektedir.[125]

Ötimik de olsa BP bozukluk hastalarında sıklıkla nöro-bilişsel işlev bozukluğu görülmektedir. Bu oran tekrarlayan ataklarla artmakta ve %64'e kadar çıkmaktadır.[131,132] Nitekim, hastalığın erken dönemlerinde daha iyi bilişsel performans gözlenirken; özellikle mani dönemlerinin olumsuz etkisi oldukça belirgindir.[133,134] Buna karşılık, bilişsel işlevlerin BP bozukluk gelişmeden önce de bozuk olduğu ve rahatsızlığın ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[135] Bu nedenle, rahatsızlığın erken dönemlerinde gözlenen nöro-bilişsel bozuklukların rahatsızlığın yinelemesine neden olduğu öne sürülmüştür.[136]

Bipolar bozukluk hastalarında görülen nöro-bilişsel bozukluklar sıklıkla şizofrenide de görülmekte ancak şiddeti daha düşük olmaktadır.[137] BP bozukluk hastalarıyla yapılan çalışmaların meta-analizl sonuçları zeka, sözel öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, tepki baskılama, dikkat/işleyen bellek (*working memory*), kurulum değiştirebilme (*set shifting*) ve işlem hızında bozukluk olduğunu göstermektedir. Ancak bu bozuklukların bipolar bozukluğa özgü olduğunu iddia etmek mümkün değildir ve her hastada da aynı sonuç elde edilmemektedir. Bununla birlikte, nöro-bilişsel testlerde fark saptanmayan çalışmalarda işlevsel beyin görüntüleme sonuçları sıklıkla BP hastalar ile sağlıklı kontroller arasında farkların olduğunu gösterdiğinden testlerle eşzamanlı yapılan görüntülemenin daha değerli olduğu görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır.[35,68]

Sonuç

Bipolar bozukluk yaşam boyu her yüz kişiden birini etkileyen, yaşam kalitesini bozan ve yaşam süresini kısaltan multigenetik nörobiyolojik bir hastalıktır. BP bozukluğun tek bir nedeni bulunmamakta ve muhtemelen pek çok farklı bipolar bozukluk alt tipi bulunmaktadır. Buna koşut olarak BP bozukluk alanında yapılan çalışmalar tutarsız sonuçlar verebilmektedir. Yine de BP bozukluğun bazı nöro-biyolojik özellikleri belirginleşmeye başlamıştır.

İnsan davranışı ile ilgili her bozuklukta olduğu gibi bipolar bozuklukta da temel patolojinin ödül-ceza sistemini düzenleyen devrelerde olduğu görülmektedir. Amigdala ve bazal ganglia işlevlerini düzenleyen paralimbik kortikal yapılardaki değişiklikler en sık göze çarpan bulgulardır; buna karşılık habenula ve ventral tegmental alan gibi alt merkezlere ilişkin çalışmalar nöro-anatomik güçlükler nedeniyle oldukça zordur. Nöro-anatomik yapılarda ve nöro-bilişsel testlerde her zaman patoloji saptanmasa da nöro-bilişsel ödevler sırasında elde edilen işlevsel beyin görüntülerinde paralimbik yapılar ve DLPFK'te sıklıkla anormallikler görülmektedir.

Bipolar bozuklukta gözlenen işlevsel bozuklukların altında yatan moleküler düzenekler tam olarak bilinmese de ikincil mesajcılar düzleminde başlayan bozuklukların nörotransmiter ve nöropeptid işleyişinde bozulmalara neden olduğu düşünülmektedir. Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan antipsikotik, antidepresan ve antikonvulzanların nörotransmiter düzeyinde etkileri olduğu bilinse de ilaçların temel iyileştirici etkilerinin lityumda daha belirgin olmak üzere ikincil mesajcılar ve büyüme faktörleri üzerinden gerçekleştiği görüşü ağırlık kazanmıştır.

Bipolar bozukluğun moleküler düzeydeki tedavisi için hastalığın alt tiplerinin ayırt edilmesi, bunun için de nöro-biyolojik belirteçlerin saptanması gerekmektedir. Bugünkü imkanlarla elimizdeki en önemli araçlardan biri beyin işlevlerinin beyin görüntüleme yardımı ile ölçülmesidir. Bu sayede endofenotiplerin saptanması mümkün olacak ve tedaviye giden yol belirginleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Eleventh edition / ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. xvi, 1472 pages p.
2. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. Journal of affective disorders. 2001;67(1-3):3-19.
3. Pichot P. The birth of the bipolar disorder. Eur Psychiatry. 1995;10(1):1-10.
4. Sedler MJ. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. The American journal of psychiatry. 1983;140(9):1127-33.
5. Sedler MJ. Foundations of the new nosology. J Med Philos. 1994;19(3):219-38.
6. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Tenth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p. p.
7. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. Journal of affective disorders. 2003;73(1-2):123-31.
8. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. World Psychiatry. 2014;13(2):153-60.
9. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Archives of general psychiatry. 2002;59(6):530-7.
10. Akiskal HS. The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions. Journal of affective disorders. 2005;84(2-3):107-15.
11. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. Bipolar disorders. 2004;6(6):530-9.
12. Goodwin FK, Jamison KR, Ghaemi SN. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York, N.Y.: Oxford University Press; 2007. xxvi, 1262 p. p.
13. Detre T, Himmelhoch J, Swartzburg M, Anderson CM, Byck R, Kupfer DJ. Hypersomnia and manic-depressive disease. The American journal of psychiatry. 1972;128(10):1303-5.
14. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D. The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. Journal of affective disorders. 2000;59(3):217-24.
15. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. The Journal of clinical psychiatry. 2001;62(3):212-6; quiz 7.
16. Marneros A, Tsuang MT, Angst J. Affective and schizoaffective disorders: similarities and differences. Berlin; New York: Springer-Verlag; 1990. ix, 292 p. p.
17. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013. xliv, 947 p. p.
18. Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearlson G, Thaker G, Seidman LJ, et al. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. Schizophrenia research. 2011;133(1-3):250-4.
19. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Archives of general psychiatry. 2011;68(3):241-51.
20. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Archives of general psychiatry. 2007;64(5):543-52.
21. Lowther C, Costain G, Baribeau DA, Bassett AS. Genomic Disorders in Psychiatry-What Does the Clinician Need to Know? Curr Psychiatry Rep. 2017;19(11):82.
22. Kandel ER. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. l, 1709 p. p.
23. Rolls ET. Emotion and decision-making explained. First edition. ed. Oxford; New York, NY: Oxford University Press; 2014. xvii, 710 pages p.
24. Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1994;57(12):1518-24.
25. Loonen AJM, Kupka RW, Ivanova SA. Circuits Regulating Pleasure and Happiness in Bipolar Disorder. Front Neural Circuits. 2017;11:35.
26. Urosevic S, Abramson LY, Harmon-Jones E, Alloy LB. Dysregulation of the behavioral approach system (BAS) in bipolar spectrum disorders: review of theory and evidence. Clin Psychol Rev. 2008;28(7):1188-205.
27. Nusslock R, Abramson LY, Harmon-Jones E, Alloy LB, Coan JA. Psychosocial Interventions for Bipolar Disorder: Perspective from the Behavioral Approach System (BAS) Dysregulation Theory. Clin Psychol (New York). 2009;16(4):449-69.
28. Bender RE, Alloy LB. Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. Clin Psychol Rev. 2011;31(3):383-98.
29. Loonen AJM, Ivanova SA. Evolution of circuits regulating pleasure and happiness with the habenula in control. CNS spectrums. 2017:1-6.
30. Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. Am J Med Genet. 2002;114(4):391-406.

31. Satzer D, Bond DJ. Mania secondary to focal brain lesions: implications for understanding the functional neuroanatomy of bipolar disorder. Bipolar disorders. 2016;18(3):205-20.
32. Flor-Henry P. Schizophrenic-like reactions and affective psychoses associated with temporal lobe epilepsy: etiological factors. The American journal of psychiatry. 1969;126(3):400-4.
33. Flor-Henry P. Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology. Annals of the New York Academy of Sciences. 1976;280:777-97.
34. Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. Arch Neurol. 1977;34(8):454-67.
35. Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. Bipolar disorders. 2012;14(4):340-55.
36. Machado CJ, Bachevalier J. Non-human primate models of childhood psychopathology: the promise and the limitations. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. 2003;44(1):64-87.
37. Shaw P, Lawrence EJ, Radbourne C, Bramham J, Polkey CE, David AS. The impact of early and late damage to the human amygdala on 'theory of mind' reasoning. Brain. 2004;127(Pt 7):1535-48.
38. Hamann SB, Adolphs R. Normal recognition of emotional similarity between facial expressions following bilateral amygdala damage. Neuropsychologia. 1999;37(10):1135-41.
39. Blumberg HP, Donegan NH, Sanislow CA, Collins S, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. Psychopharmacology. 2005;183(3):308-13.
40. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. Archives of general psychiatry. 2003;60(12):1201-8.
41. Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, Garrett A, Simeonova DI, Reiss A. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2005;44(6):565-73.
42. Chen BK, Sassi R, Axelson D, Hatch JP, Sanches M, Nicoletti M, et al. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. Biological psychiatry. 2004;56(6):399-405.
43. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. Bipolar disorders. 2004;6(1):43-52.
44. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, et al. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. Archives of general psychiatry. 2005;62(7):734-41.
45. Wilke M, Kowatch RA, DelBello MP, Mills NP, Holland SK. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. Psychiatry research. 2004;131(1):57-69.
46. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. The British journal of psychiatry: the journal of mental science. 2009;195(3):194-201.
47. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. Archives of general psychiatry. 2008;65(9):1017-32.
48. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. Archives of general psychiatry. 1998;55(7):663-4.
49. Rosso IM, Killgore WD, Cintron CM, Gruber SA, Tohen M, Yurgelun-Todd DA. Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. Biological psychiatry. 2007;61(6):743-9.
50. Bitter SM, Mills NP, Adler CM, Strakowski SM, DelBello MP. Progression of amygdala volumetric abnormalities in adolescents after their first manic episode. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2011;50(10):1017-26.
51. Almeida JR, Versace A, Hassel S, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. Biological psychiatry. 2010;67(5):414-21.
52. Altshuler L, Bookheimer S, Proenza MA, Townsend J, Sabb F, Firestine A, et al. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. The American journal of psychiatry. 2005;162(6):1211-3.
53. Chang KD, Wagner C, Garrett A, Howe M, Reiss A. A preliminary functional magnetic resonance imaging study of prefrontal-amygdalar activation changes in adolescents with bipolar depression treated with lamotrigine. Bipolar disorders. 2008;10(3):426-31.
54. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. Pharmacol Biochem Behav. 2002;71(3):431-47.
55. Kalmar JH, Wang F, Chepenik LG, Womer FY, Jones MM, Pittman B, et al. Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2009;48(6):636-42.
56. Pavuluri MN, O'Connor MM, Harral E, Sweeney JA. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder. Biological psychiatry. 2007;62(2):158-67.
57. Rich BA, Vinton DT, Roberson-Nay R, Hommer RE, Berghorst LH, McClure EB, et al. Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006;103(23):8900-5.
58. Foland-Ross LC, Bookheimer SY, Lieberman MD, Sugar CA, Townsend JD, Fischer J, et al. Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. NeuroImage. 2012;59(1):738-44.
59. Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. 2nd ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2000. xviii, 540 p. p.
60. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Molecular psychiatry. 2008;13(9):829, 33-57.
61. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. Prog Neurobiol. 2004;72(5):341-72.
62. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. Journal of affective disorders. 2011;132(3):344-55.
63. Bora E, Fornito A, Yucel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. Biological psychiatry. 2010;67(11):1097-105.
64. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. Schizophrenia research. 2010;117(1):1-12.
65. Eker C, Simsek F, Yilmazer EE, Kitis O, Cinar C, Eker OD, et al. Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings. Bipolar disorders. 2014;16(3):249-61.
66. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. Biological psychiatry. 2000;48(8):766-77.
67. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998;95(22):13290-5.

68. Miskowiak KW, Kjaerstad HL, Meluken I, Petersen JZ, Maciel BR, Kohler CA, et al. The search for neuroimaging and cognitive endophenotypes: A critical systematic review of studies involving unaffected first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2017;73:1-22.
69. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager SR, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. Biological psychiatry. 2004;55(6):648-51.
70. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Schnur DB, Licalzi EM, et al. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. Biological psychiatry. 2005;57(7):733-42.
71. Gogtay N, Ordonez A, Herman DH, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis C, et al. Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. 2007;48(9):852-62.
72. Kalmar JH, Wang F, Spencer L, Edmiston E, Lacadie CM, Martin A, et al. Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder. J Int Neuropsychol Soc. 2009;15(3):476-81.
73. Shah MP, Wang F, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Pittman B, et al. Role of variation in the serotonin transporter protein gene (SLC6A4) in trait disturbances in the ventral anterior cingulate in bipolar disorder. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2009;34(5):1301-10.
74. Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie C, et al. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional MRI. The American journal of psychiatry. 2003;160(7):1345-7.
75. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998;121 (Pt 4):561-79.
76. DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 1999;21(1):63-8.
77. Mills NP, Delbello MP, Adler CM, Strakowski SM. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. The American journal of psychiatry. 2005;162(8):1530-2.
78. Monkul ES, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, et al. MRI study of the cerebellum in young bipolar patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(3):613-9.
79. Saricicek A, Yalin N, Hidiroglu C, Cavusoglu B, Tas C, Ceylan D, et al. Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives. Journal of affective disorders. 2015;186:110-8.
80. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Dunn RT, Speer AM, Benson BE, et al. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. Biological psychiatry. 2001;49(2):97-109.
81. Strakowski SM, Eliassen JC, Lamy M, Cerullo MA, Allendorfer JB, Madore M, et al. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. Biological psychiatry. 2011;69(4):381-8.
82. McCrea SM. Bipolar disorder and neurophysiologic mechanisms. Neuropsychiatric disease and treatment. 2008;4(6):1129-53.
83. Salvadore G, Drevets WC, Henter ID, Zarate CA, Manji HK. Early intervention in bipolar disorder, part I: clinical and imaging findings. Early Interv Psychiatry. 2008;2(3):122-35.
84. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2009;33(5):699-771.
85. Ovbiagele B, Saver JL. Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Current concepts and therapeutic implications. Cerebrovasc Dis. 2006;22(2-3):83-90.
86. Lyoo IK, Lee HK, Jung JH, Noam GG, Renshaw PF. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. Compr Psychiatry. 2002;43(5):361-8.
87. Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA, Trinidad S, Jesberger JA, Lewin JS, et al. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. Psychiatry research. 2002;114(1):51-6.
88. Ahearn EP, Steffens DC, Cassidy F, Van Meter SA, Provenzale JM, Seldin MF, et al. Familial leukoencephalopathy in bipolar disorder. The American journal of psychiatry. 1998;155(11):1605-7.
89. Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, Macmillan IC, Goswami U, McAllister VL, et al. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. The British journal of psychiatry: the journal of mental science. 2001;178:172-6.
90. Ehrlich S, Breeze JL, Hesdorffer DC, Noam GG, Hong X, Alban RL, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in depressed young adults. Journal of affective disorders. 2005;86(2-3):281-7.
91. Pompili M, Ehrlich S, De Pisa E, Mann JJ, Innamorati M, Cittadini A, et al. White matter hyperintensities and their associations with suicidality in patients with major affective disorders. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2007;257(8):494-9.
92. Yuan P, Salvadore G, Li X, Zhang L, Du J, Chen G, et al. Valproate activates the Notch3/c-FLIP signaling cascade: a strategy to attenuate white matter hyperintensities in bipolar disorder in late life? Bipolar disorders. 2009;11(3):256-69.
93. Kitis O, Eker MC, Zengin B, Akyilmaz DA, Yalvac D, Ozdemir HI, et al. The Disrupted Connection Between Cerebral Hemispheres in Schizophrenia Patients: A Diffusion Tensor Imaging Study. Turk Psikiyatr Derg. 2011;22(4):213-21.
94. Pezzoli S, Emsell L, Yip SW, Dima D, Giannakopoulos P, Zarei M, et al. Meta-analysis of regional white matter volume in bipolar disorder with replication in an independent sample using coordinates, T-maps, and individual MRI data. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2018;84:162-70.
95. Wise T, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams TM, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. Molecular psychiatry. 2017;22(10):1455-63.
96. Ganzola R, Duchesne S. Voxel-based morphometry meta-analysis of gray and white matter finds significant areas of differences in bipolar patients from healthy controls. Bipolar disorders. 2017;19(2):74-83.
97. Saricicek A, Zorlu N, Yalin N, Hidiroglu C, Cavusoglu B, Ceylan D, et al. Abnormal white matter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder. Psychological medicine. 2016;46(7):1547-58.
98. Szabo ST, Gould TD, Manji HK. Neurotransmitters, Receptors, Signal Transduction, and Second Messengers in Psychiatric Disorders. American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 4th Edition. 2009:3-58.
99. Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. J Clin Invest. 2009;119(4):726-36.
100. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2008;33(1):110-33.
101. Dogra S, Sona C, Kumar A, Yadav PN. Epigenetic regulation of G protein coupled receptor signaling and its implications in psychiatric disorders. Int J Biochem Cell B. 2016;77:226-39.
102. Wang HY, Friedman E. Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains. Biological psychiatry. 1996;40(7):568-75.
103. Corvol JC, Studler JM, Schonn JS, Girault JA, Herve D. G alpha(olf) is necessary for coupling D1 and A2a receptors to adenylyl cyclase in the striatum. Journal of neurochemistry. 2001;76(5):1585-8.

104. Gould TD, Manji HK. Signaling networks in the pathophysiology and treatment of mood disorders. Journal of Psychosomatic Research. 2002;53(2):687-97.

105. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. Molecular psychiatry. 1999;4(2):117-28.

106. Chen G, Pan BS, Hawver DB, Wright CB, Potter WZ, Manji HK. Attenuation of cyclic AMP production by carbamazepine. Journal of neurochemistry. 1996;67(5):2079-86.

107. Montezinho LP, Mork A, Duarte CB, Penschuck S, Geraldes CFGC, Castro MMCA. Effects of mood stabilizers on the inhibition of adenylate cyclase via dopamine D-2-like receptors. Bipolar disorders. 2007;9(3):290-7.

108. Dwivedi Y, Pandey GN. Administration of dexamethasone up-regulates protein kinase C activity and the expression of gamma and epsilon protein kinase C isozymes in the rat brain. Journal of neurochemistry. 1999;72(1):380-7.

109. Eker C, Gonul AS. Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: Meanings of inconsistency and directions for future research. The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2010;11(1):19-35.

110. Einat H, Manji HK, Gould TD, Du J, Chen G. Possible involvement of the ERK signaling cascade in bipolar disorder: Behavioral leads from the study of mutant mice. Drug News Perspect. 2003;16(7):453-63.

111. Zarate CA, Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J, et al. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders-Role of the glutamatergic system. Ann Ny Acad Sci. 2003;1003:273-91.

112. Emamghoreishi M, Schlichter L, Li PP, Parikh S, Sen J, Kamble A, et al. High intracellular calcium concentrations in transformed lymphoblasts from subjects with bipolar I disorder. Am J Psychiat. 1997;154(7):976-82.

113. Emamghoreishi M, Li PP, Schlichter L, Parikh SV, Cooke R, Warsh JJ. Associated disturbances in calcium homeostasis and G protein-mediated cAMP signaling in bipolar I disorder. Biological psychiatry. 2000;48(7):665-73.

114. Gould TD, Gray NA, Manji HK. Effects of a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, lithium, in the adenomatous polyposis coli mutant mouse model of tumorigenesis. Biological psychiatry. 2003;53(8):80s-s.

115. Salvadore G, Drevets WC, Henter ID, Zarate CA, Manji HK. Early intervention in bipolar disorder, part II: therapeutics. Early Interv Psychia. 2008;2(3):136-46.

116. Skaper SD. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2008;7(1):46-62.

117. Sigitova E, Fisar Z, Hroudova J, Cikankova T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2017;71(2):77-103.

118. Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Goncalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. Molecular psychiatry. 2014;19(7):750-1.

119. Fernandes BS, Gama CS, Cereser KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. Journal of psychiatric research. 2011;45(8):995-1004.

120. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. Journal of affective disorders. 2015;174:432-40.

121. Milanesi E, Hadar A, Maffioletti E, Werner H, Shomron N, Gennarelli M, et al. Insulin-like Growth Factor 1 Differentially Affects Lithium Sensitivity of Lymphoblastoid Cell Lines from Lithium Responder and Non-responder Bipolar Disorder Patients. J Mol Neurosci. 2015;56(3):681-7.

122. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Menji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. Lancet. 2000;356(9237):1241-2.

123. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the develop mental-degenerative divide. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2009;33(5):699-771.

124. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2011;35(3):804-17.

125. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. Acta psychiatrica Scandinavica. 2016;134(2):91-103.

126. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. Bipolar disorders. 2003;5(3):169-79.

127. Berghofer A, Alda M, Adli M, Baethge C, Bauer M, Bschor T, et al. Long-term effectiveness of lithium in bipolar disorder: a multicenter investigation of patients with typical and atypical features. The Journal of clinical psychiatry. 2008;69(12):1860-8.

128. Berghofer A, Alda M, Adli M, Baethge C, Bauer M, Bschor T, et al. Stability of lithium treatment in bipolar disorder-long-term follow-up of 346 patients. Int J Bipolar Disord. 2013;1:11.

129. Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. Lancet. 2006;367(9516):1040-2.

130. Daglas R, Conus P, Cotton SM, Macneil CA, Hasty MK, Kader L, et al. The impact of past direct-personal traumatic events on 12-month outcome in first episode psychotic mania: trauma and early psychotic mania. Aust N Z J Psychiatry. 2014;48(11):1017-24.

131. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. Schizophr Bull. 2009;35(5):1022-9.

132. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. The American journal of psychiatry. 2004;161(2):262-70.

133. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar disorders. 2010;12(5):557-67.

134. Czepielewski LS, Massuda R, Goi P, Sulzbach-Vianna M, Reckziegel R, Costanzi M, et al. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: a new perspective. European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2015;25(2):169-75.

135. Ratheesh A, Lin A, Nelson B, Wood SJ, Brewer W, Betts J, et al. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania--an exploratory study. Journal of affective disorders. 2013;147(1-3):441-5.

136. Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Teitelbaum J, et al. Relationship between neurocognitive functioning and episode recurrences in bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2013;147(1-3):345-51.

137. Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. Psychiatry Clin Neurosci. 2016;70(10):424-33.

130

Depresif Bozukluklar Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Candan Yasemin Eren, Hale Yapıcı Eser

Depresif bozukluklar

Depresif bozukluklar, milattan önceki yazınlarda bile bahsedilen, muhtemelen insanlık var olduğundan beri gözlenen ve önemsenen bozukluklardır. Panik ve mani gibi terimleri de kullanmış olan Hipokrat'ın, vücuttaki 4 salgı ile bağdaştırdığı mizaç özellikleri de, yine depresif belirtileri tanımlayan öğeler içermektedir ve melankoli olarak tanımlanmıştır.[1] Modern psikiyatri uygulamalarında ise depresif bozukluklar, zaman içerisinde farklı tanı kriterleri kullanılarak şekillendirilmiş ve son olarak Amerikan Psikiyatri Birliği'nin mevcut yayınlar, yazar görüşleri ve alanında uzman kişilerin bir araya gelerek belirledikleri ve güncelledikleri DSM-5 tanı kriterlerine göre belirlenmiştir.[2]

Depresif bozukluklar tanı grubu, çocukluk yaşında tanı alan yıkıcı duygudurum düzenleme bozukluğu, major depresif bozukluk (MDB), persistan depresif bozukluk (distimi), premenstruel disforik bozukluk, madde/ilaç ilişkili depresif bozukluk, diğer bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk, diğer tanımlanmamış depresif bozukluk ve tanımlanmamış depresif bozukluk tanılarını içermektedir.[2] Tanı kriterlerine bakıldığında, depresif bozuklukların bilişsel, duygusal ve fiziksel bir çok bileşenden oluşan belirti kümeleri olduğu görülmektedir, ancak depresif bozukluklar, belirti kümeleri, süreleri ve etiyolojileri açısından birbirlerinden bazı temel farklılıklar göstermektedir.

Major depresif bozukluk, DSM-5'te sunulan dokuz kriterden, en az biri depresif duygudurum ya da anhedoni (keyif alamama) olmak üzere beş tanesinin, en az 2 hafta süre ile devam etmesi, kişinin işlevselliğinin önemli oranda etkilenmesi ve belirtilerin başka bir tıbbi durum ya da ilaç etkisi ile daha iyi açıklanamıyor olması olarak tanımlanır.[2] Bu tanı, aşağıda diğer depresif belirtiler kısaca tanımlandıktan sonra, daha detaylı olarak incelenecektir.

Persistan depresif bozukluk (distimi), en az yıl süre ile ve arada 2 aydan uzun tamamen iyi olunan bir süre olmadan süren, depresif duyguduruma eşlik eden, iştah azalması ya da artması, uykusuzluk ya da fazla uyuma, düşük enerji ve yorgunluk, düşük kendine güven, karar verme ve dikkati sürdürmede güçlük, umutsuzluk düşünceleri belirtilerinden en az iki tanesinin mevcudiyeti, kişinin işlev-

selliğinin önemli oranda etkilenmesi ve belirtilerin başka bir psikiyatrik bozukluk, tıbbi durum ya da ilaç etkisi ile daha iyi açıklanamıyor olması olarak tanımlanır.[2] Distimi tanısının üzerine major depresif bozukluk eklenebilir. Sıklığı, MDB'ye göre çok daha azdır. Genellikle daha erken yaş başlangıçlıdır. Kişilik bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları eşlik edebilir. MDB kadar hastaların sosyal ve bireysel işlevselliklerini olumsuz etkileyebilir.[2-6] Bu hastalaların %75'i hayatlarının bir döneminde MDB kriterlerini karşılarlar ve daha persistan özellikler taşıyan çifte depresyon tanısını alabilirler.[7]

Premenstruel disforik bozukluk, menstruel periodların büyük çoğunluğunda gözlenen, genellikle menstruel dönem başlamadan önceki birkaç gün belirtilerinin yoğunlaştığı ve menstruel dönem bittikten sonraki birkaç gün içerisinde belirtilerin azaldığı ya da yok olduğu belirtiler kümesinden oluşur.[2] Bu belirti kümesini, belirgin emosyonel labilite, belirgin irritabilite, öfke ya da kişiler arası sorunlar, belirgin depresif duygudurum, karamsarlık ve kendini değersiz gören düşüncelerden en az biri ve bunlara eşlik eden ve toplamda 5 kriter sayısını tamamlayan, günlük yaşam aktivitelerine karşı ilginin azalması, konsantrasyon güçlüğü, letarji ya da enerji kaybı, iştah değişiklikleri, uyku süresindeki değişiklikler, tükenmişlik ya da kontrolünü kaybetmişlik hissi, ağrı, şişkinlik, göğüste şişme ve hassasiyet gibi fiziksel belirtilerde artma oluşturur. Yine, kişinin işlevselliğinin önemli oranda etkilenmesi ve belirtilerin başka bir psikiyatrik bozukluk, tıbbi durum ya da ilaç etkisi ile daha iyi açıklanamıyor olması gerekir. Ayrıca, belirtilerin bir menstruel günlük tutularak kaydedilmesi önemlidir. Belirtilerin şiddeti ve sıklığı, kişilerin mizaç özellikleri, sosyal ve kültürel özelliklerinden belirgin olarak etkilenir. İşlevsellik, bu dönemlerde en az MDB nöbetleri kadar etkilenebilir ve kişilerin evlilik, iş ve sosyal alanlarında belirgin sıkıntıya yol açabilir. Sıklığının %2-6 aralığında olduğu tahmin edilmektedir.[2-6]

Madde/ilaç ilişkili depresif bozukluk, duygudurumu etkileyebileceği bilinen bir madde intoksiyonu ya da çekilmesinden, bir ilaç maruziyetinden ya da yoksunluğundan kısa süre sonra gelişen, depresif duygudurum ya da eskiden ilgi duyulan aktivitelerin büyük çoğuna ya da hepsine karşı olan ilgisizlik ile karakterize uzun süreli bir duygudurum bozukluğu olarak tanımlanır.[2] Belirtilerin, madde/ilaç kullanımı dışındaki bir psikiyatrik ya da tıbbi durum ile daha iyi açıklanamaması ve deliryum sürecinde gözlenmiş olmaması, kişinin işlevselliğini birçok alanda etkiliyor olması gerekir. Alkol, fensiklidin, uçucular, opiyatlar, sedatif ajanlar, amfetaminler ve diğer stimulanlar, kokain ve diğer bir çok madde bu duruma sebep olabilir.[2] Depresif bozukluk demek için aranan tanı belirti kümeleri, MDB'ye benzerdir. Antibiyotikler, Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar, kemoterapi ajanları, steroidler gibi pek çok ilaç bu tanı ile ilişkili olabilir. Klinisyenlerin, bu tanıyı koyabilmeleri için madde/ilaç kullanımı ve belirtiler arasında zaman ve şiddet ilişkisi konusunda ayrıntılı inceleme yapmaları ve bu şekilde karar vermeleri gerekmektedir. Eğer, belirtiler madde/ilaç kullanımı ya da yoksunluğundan 1 ay sonraki süreç içerisinde gözleniyor ise tanı daha olasıdır.[2-5]

Diğer bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk, öykü, fizik muayene ya da laboratuvar testleri ile gösterilebilen diğer bir tıbbi hastalığın varlığına dair olan kanıt olan, depresif duygudurum ya da eskiden ilgi duyulan aktivitelerin büyük çoğuna ya da hepsine karşı olan ilgisizlik ile karakterize uzun süreli bir duygudurum bozukluğu olarak tanımlanır.[2] Belirtilerin, tıbbi durum dışındaki bir psikiyatrik ya da tıbbi durum ile daha iyi açıklanamaması ve deliryum sürecinde gözlenmiş olmaması, kişinin işlevselliğini birçok alanda etkiliyor olması gerekir. MDB kriterlerinin tam karşılanmadığı depresif özellikli, MDB kriterlerinin tan karşılandığı MDB benzeri nöbet içeren ve karışık tip (mani ve hipomani belirtilerinin de klinik tabloya eşlik ettiği) alt tipleri olabilir. Belirtiler ve tıbbi durum arasındaki zamansal ilişkinin tespit edilmesi, bu tanı için de çok önemlidir. İnme, Parkinson hastalığı, travmatik beyin hasarı gibi tıbbi durumlar konusunda yüksek kanıtlar mevcuttur.[2-5]

Bu ana tanı kategorileri dışında, tekrar eden 12 ay boyunca, her ay en az 2-13 gün aralığında süren, depresif duygudurum yanısıra depresyonun diğer belirtilerinden 4 tanesini gösteren tekrarlayan kısa depresif bozukluk, 4-13 gün arasında süren kısa depresif bozukluk ve en az 2 hafta süren, azalmış duygulanım yanısıra diğer depresyon belirtilerinden en az birini gösteren yetersiz belirtili depresif nöbet tanıları da depresif bozukluklar içerisinde yer almaktadır.[2] Bu tanılarının hiçbirinin özelliklerini taşımayan depresif belirtili bozukluklar ise, tanımlanmamış depresif bozukluk olarak sınıflanmaktadır. Bölümün bundan sonraki kısmında MDB kategorisi üzerine odaklanılacaktır.

Major depresif bozukluk

MDB, psikiyatrik bozukluklar arasında en sık görülenlerdendir ve çalışmaların yöntemleri ve inceledikleri populasyona göre değişiklik göstermekle birlikte, hayat boyu depresyon tanısı alma sıklığının %10-20, insidansının ise %3-5 civarında olduğu bildirilmektedir ve günümüzde işlevsellik üzerinde olan etkisi, intihar riski ile ilişkili olması ve kardiyovasküler hastalıklar gibi genel tıbbi hastalıklardan artmış ölüm riski sebepler gibi nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır.[2,3,7] Psikiyatri dışı hekimler açısından da MDB'nin tanınması önemlidir, çünkü MDB ile genel tıbbi bozukluklar arasında da çift yönlü bir ilişki vardır. MDB, diğer bozuklukların prognozunu kötüleştirebilir ve diğer tıbbi bozukluklar MDB'ye sebep olabilir.[8] Depresyon hastalarında inflamatuar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diğer santral sinir sistemi hastalıkları ve diabet gibi endokrinolojik bozukluklar da sıktır 3 ve depresyon varlığı, bu hastalıkları da etkileyebilir. MDB, ayrıca kişilerin sosyal işlevselliğini belirgin oranda azaltır ve kalıcı bozulmalara sebep olabilir.[9,10]

MDB, tanı kriterleri incelendiğinde de görüleceği üzere, bilişsel, duygusal ve fiziksel bir çok bileşenden oluşan bir belirtiler kümesidir. Bu nedenle de depresyon tanısı alan kişiler, heterojen bir grup oluşturmakta ve bir çok psikiyatrik ve tıbbi bozukluk ile ayırıcı tanı yapılmasını gerektirmektedir. Bu belirtilerden tanı koymada en önemli olan iki kriter, depresif duygudurum ve anhedonidir ve klinisyenler, hastaları bu açılardan detaylı sorgulamalıdır. Depresif duygudurum, kişiler tarafından üzgün, mutsuz, keyifsiz, çökkün, boş hissetme olarak tanımlanabilir. Bazen de kişiler bu duygudurumu ifade edemeyebilir ve klinisyenin kişiyi önceki dönemlerdeki duygudurumuna ve davranışlara kıyasla sorgulamaları gerekebilir, ya da kişilerin jest, ve mimiklerinden anlaşılabilir. Anhedoni, ilgi kaybının da kişiler belirtmese bile örnekler verilerek sorgulanması gerekir.[11] Depresyon tanısı alan vakaların büyük kısmı, psikiyatrist dışındaki hekimlere başvurmakta ya da hiç tedavi almamaktadır. Nöroşirürji uzmanlarının da bu bozukluğu tanımaları bu nedenle önemlidir.

MDB, çocukluk ya da yaşlılık döneminde de görülebilmekle birlikte çoğunlukla başlangıç yaşı, 20-50 yaş aralığıdır. Belirtiler, bir tedavi alınmasa bile 6 ay-1 yıl gibi bir sürede kendiliğinden düzelebilir, ancak eşlik eden psikotik belirtiler, yüksek derece anksiyete belirtileri ve kişilik bozukluğu olması, belirtilerin tekrarlayan nitelikte olması gibi durumlarda süreç çok daha uzayabilir ve kronik hal alabilir. İlaç tedavileri ile ise belirtilerin süreleri belirgin olarak azalır, genellikle ilk ayda yanıt alınmakla birlikte remisyona 3 ay içerisinde ulaşılabilir.[12,13] Geç tedavi, belirtilerin kronik nitelik kazanmasını sağlayabilir. MDB, kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenmektedir ancak yapılmış çalışmalar kadınlar ile erkekler arasında MDB'nin sunumu, gidişi ve tedavileri konularında çok belirgin farklılıklar göstermemektedir. Kadınlarda intihar düşüncesi daha sık olsa da, erkeklerde tamamlanmış intihar girişimi daha sıktır.[2-5] MDB'ye bir çok psikiyatrik ve tıbbi bozukluk eşlik edebilir. MDB için ayrıca şu alt tipler tanımlanmıştır: gerginlik, yerinde duramama ve sürekli kaygı hali ile karakterize anksiyeteli alt tip, eleve duygudurum, grandiyözite, basınçlı konuma, artmış enerji ve risk alıcı davranışlar gibi hipomani-mani belirtilerini de kısıtlı derecelerde içerebilen karma özellikli tip, sabahları belirtilerin daha kötüleştiği, depresif duygudurum ve anhedoni belirtilerinin ciddi şekilde hissedildiği, suçluluk ve değersizlik düşüncelerinin yoğun olduğu ve iştah ve uykuda azalmanın daha belirgin olduğu melankolik özellikli tip, uyku ve iştahta artma, leaden paralizisi gibi kol ve bacaklarda ağırlaşma ile giden psikomotor retardasyon, kişiler arası ilişkilerde rejeksiyona duyarlılık ve duygudurumda olumlu olaylara geçici süre ile yanıt verme yeteneğinin korunması ile karakterize atipik özellikli tip, sanrı ve halusinasyonların eşlik edebildiği psikotik özellikli tip, katatonik özellikli, peripartum ve mevsimsel özellikli MDB.[2]

MDB'nin ayırıcı tanısı

Tanı kriterlerinde de belirtildiği üzere, MDB tanısı için öncelikle başta nörolojik, endokrinolojik ve inflamatuar hastalıklar ve madde ya da ilaç olmak üzere genel tıbbi bozukluklar konusunda dikkatli olunmalıdır. Genel tıbbi duruma ait belirtiler depresyon belirtilerini taklit edebilir ve depresif bozuklukların tanı kriterleri arasında bulunan iştah, uyku ve aktivite değişiklikleri bir çok tıbbi hastalığa bağlı da gelişebilir. Parkinson hastalarında MDB, %40 civarında bildirilmektedir[14], nöroonkoloji

açısından bakıldığında ise, primer beyin tümörü olan hastalarda cerrahi öncesinde depresif belirtiler %9.7, cerrahi sonrasında ise %50 civarında olarak belirtilmektedir.[15] Hastaların değerlendirilmesinde mutlaka iyi bir öykü, fizik muayene ve gerekli laboratuvar testlerinin yapılması ile bu tanılar dışlanmalıdır. Öyküde, klinisyeni MDB konusunda yönlendirebilecek ana özellikler, anhedoni, değersizlik ve suçluluk düşünceleri ve intihar düşünceleridir. Rutin laboratuvar testleri arasında kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, CRP gibi inflamasyon belirteçleri, tiroid fonksiyon testleri, folik asit, b12, D vitamini gibi vitaminler, kan şekeri ve elektrolitler olmalıdır. Geçmişteki tüm tıbbi hastalıklar ve operasyonlar, ilaç tedavileri hakkında bilgi alınmalıdır.[2-5] MDB, aynı zamanda diğer psikiyatrik bozukluklardan da ayrılmalıdır. Aşağıda ayırıcı tanıda önemli olan psikiyatrik bozukluklar sıralanmıştır:

Bipolar bozukluk: Bipolar bozuklukta, MDB'den farklı olarak, hastaların hayatlarında en az bir kez, kişilerin hemen hemen her gün ve günün büyük çoğunluğunda duygudurumlarının yükseldiği, enerjilerinin ve hedefe yönelik davranışlarının arttığı, en az 1 hafta süren belirtiler yanı sıra, şu 7 belirtiden: grandiyözite, düşünce akışında hızlanma, uyku miktarında azalma, daha fazla miktarda ve basınçlı konuşma, dikkatin çabuk dağılması, hedefe yönelik davranışta artma veya psikomotor ajitasyon, zararlı olma ihtimali yüksek olan davranışlara eğilim gösterme, en az üçünün ve eğer duygudurum irritabl ise dördünün olduğu, işlevselliğin bir çok alanda belirgin olarak bozulduğu ve bu durumun bir ilaç, madde ya da tıbbi durum ile daha iyi açıklanamadığı manik dönem olarak adlandırılan dönem ya da bu belirtilerin 4 gün civarında sürmesi ile karakterize hipomanik dönem yaşamış olmaları ile karakterizedir. Bipolar 1 bozuklukta en az 1 manik dönem, bipolar 2'de ise manik dönem olmadan, hipomanik dönem öyküsü vardır.[2-5] Bipolar bozukluk tedavisinde, antidepresan kullanımının tercih edilmemesi ve bipolar bozukluk hastalarının çoğunlukla antidepresan tedavilerden fayda görmemeleri nedeni ile bu ayırıcı tanı önemlidir.[16,17] Çoğu bipolar bozukluk hastasının ilk psikiyatrik belirtileri depresif bozukluk belirtileri ile başlayabilir ve bipolar bozukluk tanısını yerleştirmek zor olabilir. Ayrıca, bipolar bozukluk hastalarının çoğunluğunda, depresif dönemler manik dönemlerden daha sıktır.[18] İlk psikiyatrik dönemi MDB olan hastaların yaklaşık %5'inin ileriki 6 yıl içerisinde bipolar bozukluk tanısı aldıkları gösterilmiştir. Ailede bipolar bozukluk öyküsü olması, erken başlangıç, mevsimsellik, uyku ve iştahta artış ile giden atipik özellikli dönemlerin olması, karma dönemlerin olması, tedaviye direnç, antidepresan kullanımı altında manik belirtilerin olması gibi özellikler, MDB tanısı olan hastalarda bipolarite hakkında fikir verici olabilir.[19]

Siklotimi: En az 2 yıl süre ile devam eden, MDB kriterlerini karşılamayan depresif dönemler ve hipomanik dönemlerin olduğu, kişilerin 2 aydan fazla süren belirtisiz dönemlerinin olmadığı, genellikle ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlayan bir bozukluktur.[2] Distimi, yukarıda belirtildiği üzere MDB kriterlerini karşılamayan ve daha uzun süreli belirtiler ile ilişkilidir. Uyum bozukluğu, depresyon belirtilerini karşılamayan, stresli olaylar ile tetiklenen belirti kümesidir. Yeme bozukluklarında, iştahta artma, tıkınırcasına yeme ya da iştah normal olmasına rağmen yemeyi kısıtlama görülebilir.[2] Bu bozuklukta eğer depresif duygudurum ve anhedoni yanısıra diğer depresyon tanı kriteri belirtilerinin de mevcudiyetinde hastalar ek MDB tanısı da alabilirler.

Demans: Depresyona eşlik eden ve aşağıda daha detaylı olarak bahsedilecek olan bilişsel belirtiler nedeni ile depresyon, demans bulguları ile de karışabilir. Bu ayırıcı tanıda da en önemli unsur, depresyonda belirgin depresif duygudurum olmasıdır. Depresyondaki hafıza ve dikkat problemleri, demansa göre daha hafiftir[20] ve verbal akıcılık, depresyonu demanstan ayırmakta kullanılabilir.[21] Ayrıca, depresyon hastaları, demans hastalarına göre bilişsel belirtileri konusunda daha fazla şikayetçidirler, çevreleri de bu belirtilerin farkındadır, muayene sırasında biliş ile ilişkili sorulara yanıt verme konusunda çok çaba göstermeyebilirler ve 'bilmiyorum' şeklindeki yanıtları sıktır, şikayetlerin başlangıcı daha akut ve bir stres etmeni ile ilişkili olabilir.[3]

Anksiyete bozuklukları: bu bozukluğa sahip olan hastalarda da yüksek oranda MDB birlikteliği olabilir ve anksiyeteli depresyon gibi tanılar ile ayırıcı tanı yapmakta zorlanılabilir. Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu gibi tanılar MDB ile en sık birliktelik gösteren tanılardır.[22] Yaygın anksiyete bozukluğu, sürekli gergin hissetme, huzursuzluk, uyku sorunları,

artmış uyarılmışlık ve kas gerginliği ile karakterizedir.[2] Bu bozukluklar dışında alkol madde kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları, yas reaksiyonları da ayırıcı tanıda yer alır.[2-5]

Depresyonun etiyolojik ve nörobiyolojik özellikleri

Yapılmış çalışmalar, MDB'nin etiyolojisinde hem doğal yani genetik hem de çevresel faktörlerin rol aldığını gösterir. MDB'yi açıklayan sistemler, mizaç, özellikle nörotisizme yatkınlık, olumsuz erken yaşam olayları ve kronik stres, psikodinamik faktörler, monoaminerjik hipotez ve diğer nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikler, ikincil mesajcı sistemindeki değişiklikler, nörodejenerasyon, inflamasyon, hormonal değişiklikler (hipotalamus hipofiz adrenal bezi aksı ve tiroid hormonları gibi), birinci dereceden aile yakınlarında depresif bozukluklar olması, genetik risk faktörleri[23], beyindeki bazı gri cevher alanlarında azalma ve fonksiyonel bağlantılardaki uyumsuz adaptasyon üzerinde durmaktadır.[2-5,13,24]

MDB, tekrarlayabilen ve ilerleyiş gösterebilen bir beyin hastalığıdır, bu nedenle ayırıcı tanısı ve uygun tedavisi önemlidir. MDB, tekrarladıkça depresif dönemlerin tedavisi zorlaşır, belirtilerin tekrarlaması olasılığı artar ve belirtiler tetikleyici stres etmenlerinden bağımsızlaşarak kendiliğinden de tetiklenebilir ya da daha düşük stresli olaylar bozukluk belirtilerini tetiklemek için yeterli olabilir (kindling fenomeni).[25] Bu yönleri ile, MDB'nin de nörobiyolojisi ve tetikleyicilerinin iyi anlaşılması ve moleküler seviyede hedeflenmesi gereken bir bozukluk olduğu söylenebilir.

Çevresel faktörler arasından MDB etiyolojisinde rolü olan en önemli faktörlerden biri, psikolojik strestir ve stres, duygudurum bozukluklarına en çok katkısı olan faktörlerdendir. Stres anında hipotalamus, hipofiz, adrenal aksı çalışır. Bu aksta beyin üzerinde etkili olabilen çeşitli nörotransmitterler salınır: bunlardan bir tanesi kortikotropin salıverici hormon: beyinde stres yanıtını başlatıcıdır, beyinde kendine ait reseptörleri vardır ve bu reseptörler aracılığı ile beyin eksitabilitesini artırıcı bir etki gösterir[26], ikincisi HPA aksının sonunda salınan kortizol, kan beyin bariyerini hızlıca geçerek kronik ve yüksek doz durumunda özellikle hipokampusta atrofiye sebep olabilir. Üçüncü ise kortizol ile birlikte adrenal bezden salınan mineralokortikoidlerdir. Hipokampusta bol miktarda bulunan mineralerali-kortikoid reseptörler (MR) depresyon ve kronik stres sırasında down regule edilir. MR agonisti, fludrokortizon, depresyondaki genç bireylerde antidepresanların etkinliğini arttırır ve yürütücü işlevlerle birlikte hafızayı geliştirir.[28] Çocukluk çağı travmaları gibi, depresif bozukluklara zemin hazırlayan önemli bir etmen de yine HPA aksı üzerinde epigenetik değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir, çocukluk çağı travmaları öyküsü KRH yı regule eden NR3C1 geninde hipermetilasyona neden olarak, HPA geri besleme sisteminin uygun çalışmamasına sebebiyet vermektedir.[29] Artmış kortizol seviyeleri, hipokampusta hasara sebep olur ve oluşan hipokampal hasar da yine HPA aksının bozulmasına katkıda bulunur.[27] Fazla kortizol sekresyonu, depresyonda görülen ve serotonin fonksiyonunun bozulmasına sebep olan bir durumdur.[30] Kronik strese maruz kalan MDB hastaları, kronik stres yaşamayan MDB hastalarına göre %30 oranında daha fazla plazma kortizol düzeyine sahiptir.[31] Antidepresan tedavilerin, hayvan modelleri üzerinde hipokampal sinaptogenezi artırdığının ve depresif belirtilerdeki azalmayı belirleyici etki gösterdiğinin saptanması, bu biyolojik mekanizmanın MDB'nin nörobiyolojisinde önemli bir rolü olduğunu da destekler niteliktedir.[32] Stres ile birlikte artan sempatik desarj ve noradrenalin de beyindeki nörotransmitter seviyelerini ve bağlantıları etkiler.

MDB'nin, farklı nörobiyolojik mekanizmalarla açıklanan ve birden çok moleküler, hücresel ve sistemsel mekanizmanın iç içe olduğu heterojen bir grup bozukluk olduğu düşünülmektedir. MDB ile ilişkili beyin bölgelerini inceleyen bir çok araştırma yürütülmüştür ve depresif nöbette değerlendirilen hastalarda yapısal beyin manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında, başta hipokampus, prefrontal korteks ve anterior singulat korteks olmak üzere, beynin birçok bölgesinde depresif şikayetleri olmayan kişilere göre azalmış gri cevher hacmi saptanmıştır ve gri cevher hacmindeki bu azalma, glial hücre kaybı ile de patolojik olarak desteklenmiştir.[33] MDB'ye ait görüntüleme bulguları, bilişsel özellikler içerisinde daha detaylı bahsedilecektir.

Günümüzde MDB'nin nörobiyolojisini açıklamak adına yürütülen ve çoğu MDB'nin bütününü açıklamakta yetersiz olan birçok hipotez kurulmuştur, ancak son 10 yıla kadar en çok üzerinde du-

rulan mekanizma monoamin hipotezi olmuştur. Bu hipotez, serotonin, noradrenalin ve dopamin nörotransmitterlerini azaltan ilaçlar kullanıldığında, depresif belirtiler gözlenmiş olmasına dayanır. Monoaminler, tüm beyne yayılan difuz modülatör sistem adı verilen bir projeksiyon ağı oluştururlar. Bu hipoteze göre, beynin farklı işlevlerden sorumlu bir çok bölgesi, azalan nörotransmitter seviyelerinden etkilenir ve MDB'nin olumsuz duygulanım, iştah değişiklikleri, uyku değişiklikleri, dikkat bozulmaları gibi bir çok heterojen belirtisi aynı anda gelişebilir. Günümüzde kullanılan antidepresan tedaviler de genel olarak bu üç nörotransmitterin seviyesini artırmaya yönelik tedavilerdir. Ayrıca kronik stres de, beyin de monoamin seviyelerinde azalmaya neden olabilir.[2-5,13] Çoğu antidepresanın doğrudan veya dolaylı olarak serotonin iletimini arttırmaya yönelik olmasının gösterdiği üzere serotonerjik sistem MDB'nin önemli bir bileşenidir.[34] Miller ve meslektaşları tarafından sağlanan önemli bir bulgu, MDB tanısı olan hastalarda amigdala, dorsolateral PFC, ACC ve hipokampüs gibi bazı beyin bölgelerinde serotonin (5-HT1A) reseptör bağlanmasının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında arttığını göstermektedir.[35] Bu artış, muhtemelen serotonerjik nöronların aktivasyonunun azalmasına ve dolayısıyla beyindeki serotonin seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır. MDB'de gözlenen azalmış serotonin seviyesi ile ilgili ilk bulgular, bu hasta grubunda trombosit serotonin düzeylerini ölçen bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla MDB'li hastalarda serotonin düzeylerinde anlamlı azalma olduğunun gösterilmesi ile elde edilmiştir36. Bir diğer çalışma ise serotonin salınımını düzenleyen serotonin taşıyıcısına (SERT) dayanmakta ve orta beyin, talamus ve striatumda SERT kullanılabilirliğinin MDB hastalarında önemli derecede azaldığını göstermektedir.[37] Öte yandan, serotonin projeksiyonları, beyindeki glutamat nörotransmisyonunu da kontrol eder.[38] Dirençli MDB olgularında yeni bir tedavi yaklaşımı olan kullanılan ketamin de, bir glutamat reseptörü alt tipi olan NMDA reseptörü antagonistidir.[32] Bu nedenle glutamat sistemi de yeni bir tedavi yolağı olarak MDB'de incelenmektedir. Beyindeki glutamat tamponlamasında astrositler büyük oranda rol oynar. Son yıllarda hem MDB hem de diğer psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojisinde astrositlerin rolü konusunda daha çok bulgu edilmiştir.[39]

MDB ve uzun süreli stres durumlarında beyinde başta BDNF olmak üzere nörotrofik faktörler de azalabilir.[13] MDB'yi açıklayan hipotezlerden bir tanesi de nörotrofik modeldir.[40] Bu modele göre, beyinde azalan nörotrofik etkiler nedeni ile, sinaptik bağlantılar azalır ve depresif belirtiler gelişir. Stres, ayrıca inflamasyon yaratarak depresyona duyarlılığı artırır. Artmış HPA aksı aktivitesi, artmış amigdala aktivitesi ve noradrenerjik aktivite, makrofajları uyararak sitokinlerin salınımını artırarak inflamatuar yanıtı artırabilir.[41,42] IL-1b, IL-6 ve TNF-a gibi artmış proinflamatuar sitokinler, beyinde başta serotonin olmak üzere monoamin seviyesinin azalmasına katkıda bulunur.[43] Son literatür, psikolojik stresin ayrıca, glikojen sentaz kinaz-3, GSK3'ü içeren bir yol aracılığıyla nöroinflamasyonu arttırdığını önermektedir.[44] GSK3'ün artmış aktivasyonu MDB hastalarının post-mortem beyin incelemerinde[45] ve öğrenilmiş çaresizlik, sosyal yenilgi, stres ve anhedoni gibi depresyon benzeri davranışlar sergileyen kemirgen beyinlerinde de gösterilmiştir.[46] GSK3, inflamasyon sinyal yolunda transkripsiyonel faktörlerin düzenlenmesinde yer alır ve inflamasyon ve uzun vadeli potensiyasyonun (LTP) inhibisyonuyla öğrenme ve hafızaya zarar verebilir. MDB tedavisinde, en hızlı tedavi yöntemi olabilme ihtimali olan ve intihar düşüncesi konusunda hızlı etki edebildiği gösterilen ketamin ajanının ve hem bipolar bozukluk hem de dirençli depresyonlarda kullanmakta olan lityumun da GSK3 yolu üzerinden etki ediyor olması bu yolağının MDB nörobiyolojisindekini önemini göstermektedir.[47]

Depresyonun bilişsel özellikleri

Bilişsel işlev bozukluğu, depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm gibi çeşitli zihinsel rahatsızlıklarda kritik bir alan olarak tanımlanmaktadır. Bilişsel işlev bozukluğu ve psikiyatrik rahatsızlıklar arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir çok çalışma yapılmasına rağmen, depresyondaki bilişsel bozuklukların kesin nedenleri ve altında yatan mekanizmalar halen belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca, insanda bilişsel bozuklukları inceleyen araştırmalar komorbite, kullanılan ilaçların yarattığı farklılıklar gibi ek durumlar nedeniyle kısıtlı kalmaktadır. Bu nedenle verilerin büyük bir çoğunluğu hayvan modelleri üzerinedir. Aşağıda yapılan sayılı insan üzerine bilişsel bozukluklar ile ilgili bulgular kısaca özetlenmiştir.

DSM-V, majör bir depresif dönemi (MDD) teşhis etmek için kognitif bozukluk ve psikomotor yavaşlamayı gerekli semptomlar olarak listelemektedir. MDB Kriteri[8], depresyondaki bireylerin "düşünme ya da konsantre olma veya karar verme" becerilerinde bozulma, MDB Kriteri 2'de kişilerin ödül yanıtlılığının bir göstergesi olan anhedonidir. Anhedoninin tanımı "Günün neredeyse her saati, neredeyse tüm etkinliklerde belirgin derecede azalmış ilgi veya zevk" olarak verilmiştir. Bu kriterler, depresyonun kişinin çevreye olan algısını ve etkileşimlerini değiştirdiğini ve bilgi işleme yeteneklerini kısıtladığını savunmaktadır.[48] Depresyon hakkında, çalışma belleği, karar verme, yürütme işlevi, dikkat, öğrenme, bellek ve ödül işleme gibi çeşitli biliş alanlarının nasıl etkilendiğini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. MDB tanısı alan kişilerin yaklaşık %50-52'si bilişsel işlevlerinde önemli bir düşüş (çoğunlukla birden fazla biliş alanında değişiklik) göstermektedir. İkizleri inceleyen bir çalışma, MDB hastalarının sağlıklı ikizlerinin normal bireylerden daha fazla bilişsel sorunlar sergilediğini göstermektedir ve bu durum depresyonun genetik bir bileşeninin bulunduğunu kanıtlamaktadır.[49] MDB'de semptomlarının devam ettiği ve iyileşme safhasındaki hastalar sıklıkla bilişsel şikâyetler yaşadıklarını rapor etmektedir. Potter ve meslektaşları, depresyondaki yaşlı hastalarda ileri bilişsel bozukluğun antidepresan tedaviye rağmen daha az düzelmeye sebep olduğunu bulmuştur.[50] Bütün bu sonuçlar, bilişin MDB hastalarının işlevselliğinde önemli bir faktör olduğunu ispatlamaktadır.[51]

Bilişsel işlev, iyileşme sürecindeki MDB hastalarındaki sonucun bir yordayıcısı olarak kullanılabilmektedir. Örneğin, hastanelerde depresyon vakalarından toplanan bilişsel ölçümlerin sonuçları, taburcu olduktan 6 ay sonra bile hastaların düzelme başarılarını tahmin etmektedir.[52] İleri MDB hastalarında görülen bilişsel bozukluklar bilişsel-davranışçı terapinin faydalarını engelleyebilmekte ve antidepresan ilaçlara zayıf tepki vermelerine neden olabilmektedir.[48] MDB'nin ilk atak süresince oluşan bilişsel eksikliklerin bir meta-analizi, psikomotor hız, dikkat, görsel ve öğrenme hafızasında ve yürütme işlevinin tüm alanlarında belirgin bir düşüş bildirmektedir. Bu sonuçlar, bilişsel performansın bozukluğun erken tanımlanması için bir gösterge olabileceğini belirtmektedir.[53] Bu bulgulara bağlı olarak, bilişsel bozuklukların MDB'nin depresyonun çekirdek bir özelliği olduğunu daha çok desteklemektedir.

Depresyondaki bilişsel bozuklukların ortaya çıkış zamanları hala tartışılmaktadır. Çoğu araştırma, bilişsel anormalliklerin depresyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığını savunmaktadır, ancak nadiren ve çoğunlukla yaşlı hastalarda bilişsel problemlerin depresyon tanısından önce bile ortaya çıktığını göstermektedir.[54]

Farklı bilişsel alanlar değerlendirildiğinde depresyon en fazla yürütücü işlevleri etkilediği görülmektedir. Yürütücü işlevler, prefrontal korteks tarafından kontrol edilen, çevreye uygun tepki vermek için algı ve motor tepki olarak alt düzey süreçleri düzenleyen daha üst düzey bilişsel süreçler olarak tanımlanır. İdari işlev bozuklukları, bellek, dikkat ve problem çözme becerileri[55] gibi yürütme işlevine ve prefrontal kortekse dayalı diğer alanları etkilediğinden MDB için çok önemli bir bozukluk olarak görülmektedir. Bu bulgularla aynı çizgide, MDB hastaları, psikomotor hız, dikkat, görsel ve öğrenme hafızası da dahil olmak üzere yürütme işlevlerinin hemen hemen tüm yönlerinde önemli bir düşüş göstermektedirler.[53] Dolayısıyla, yürütücü işlev açıkları, tedaviye verilen yanıtı yetersizliklerinin öngörücüleri arasında yer almaktadır[56] ve aynı zamanda bozukluğun erken tanımlanması için bir hedef görevi üstlenmektedir.

Neredeyse tüm MDB hastaları bilişsel inhibisyon içeren görevlerde bozulmalar göstermektedir. Bilişsel inhibisyon, prepotant ve ilgisiz cevapların üstesinden gelme ve bunun yerine önemli bilgilere odaklanma kabiliyetini ifade eder.[57] Örneğin, MDB hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla Stroop renkli kelime görevinde renk adlandırmada daha yavaş sonuçlar vermektedir.[58] İnhibisyon açıklarının, prepotent yanıtları inhibe edememe, bilişsel kaynaklardan yoksun olma ve psikomotor gerilikten oluşan bir kombinasyon olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, ilgisiz bilgileri geçersiz kılamayan hastalar dikkat sorunları ve duygusal düzensizlikten muzdarip olmaktadır. Beyindeki inhibisyon bozuklukları, dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFC) aktivasyonunun azalmasına bağlı olmaktadır, bu bölge en uygun sunumu seçmek ve bunlara odaklanmak için kritik bir alandır. MDB'de inhibisyon bozuklukları da anterior singulat korteksteki hasar ile de ilişkilendirilmektedir.[59]

MDB hastaları, farklı uyarılar (örn. rakamlardan harflere) arasında geçiş yapmaları gereken görevlerde daha yavaş performans sergilemektedir. Bununla birlikte, yazarlar görev değiştirme açıklarının sıralamaya, işleme hızına ve çalışma bellek bozuklukların bağlı olduğunu da göstermektedir, bu nedenle MDD hastalarının görev değiştirebilme bozukluğuna sahip olduğunu söylemek henüz mümkün değildir.[58] Başka bir çalışma, görev değiştirme anormalliklerinin çoğunlukla depresyon ruh halinde görüldüğünün ve özellikle depresyon tanısında bulunmadığını savunmaktadır.[60] Karar verme ve planlama becerileri de depresyonda bozulmaktadır. Örneğin, MDD hastaları 'Tower of London' görevinde olumsuz geri bildirimleri verimli bir şekilde kullanamamakta ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında görevi yerine getirmek için daha fazla zaman harcamaktadır.[61] Planlama görevleri, sol dorsolateral prefrontal korteks aktivitesi (DLPFC) ile ilişkilidir[62] ve birçok çalışma MDB hastalarının yürütücü işlev görevlerini yerine getirirken DLPFC'de azalmış aktiviteye sahip olduğuna dair kanıtlar göstermektedir.

Bir meta-analizde, MDB'li hastaların iş belleğinde güncelleme, manipülasyon veya bilgi tutmayı içeren görevlerde bozukluk gösterdiği kaydetmiştir. Bu bozukluklar, güncelleme ve manipülasyon görevlerinde daha fazladır, bu durum MDB'da çalışma belleği açıklarının daha çok bilgi ekleme, kaldırma veya yeniden değerlendirme gerektiren alanlarda meydana geldiğini göstermektedir.[58] Görüntüleme çalışmaları MDB ve kontrol deneklerinde önemli beyin aktivitesi farklılıkları göstermektedir. Örneğin, harf-ve-geri görevinde (çalışma belleğinin kullanılmasını gerektiren bir görevdir), MDB ve kontroller arasında belirgin davranış farklılıkları olmamasına karşın, MDB hastalarında prefrontal kortekste (PFC) ve anterior singulat korteksinde (ACC) daha fazla aktivasyon gözlenmektedir.[63] Ayrıca, gecikmeli eşleştirme-örnek görevi yerine getirirken, MDB hastaları daha yavaş ve yanlış cevaplar vermektedir; aynı zamanda dorsolateral prefrontal kortekslerinde daha fazla aktivasyon gözlenmektedir.[64] Önceki çalışmalar, MDD'de çalışma belleği eksikliklerinin çoğunlukla prefrontal korteks ve anterior singulat korteksde arttırılmış aktivasyon içerdiğini belirtmektedir, bu durum çalışma bellek ağları arasında verimsiz bağlantılarla sonuçlanmaktadır.

Hipokampüs öğrenme ve hafıza merkezidir ve daha önceki araştırmalar, depresyonun başlamasından önce bile hipokampüsün etkilenmiş olduğunu göstermektedir. Örneğin, depresyon tanısı olmayan katılımcılar üzerine yapılan 3 yıllık bir takip çalışmasında, hipokampüse dayanan epizodik hafıza bozuklukların, 3 yıl sonra daha yüksek depresyon riski ile ilişkilendirmektedir.[54] Çalışmalar MDB hastalarında hafıza defisitlerinin yaygın olduğunu gösterdiğinden, bu hastalarda stres ilişkili çalışmalarda da gözlendiği üzere, hipokampal alanların dejenerasyonunu beklemekte ve gözlemlemektedir; sol hipokampüste CA1, CA3 ve dentat girus alt alanlarında hacim azalması gözlenirken tüm beyin hacimleri aynı kalmaktadır.[65]

MRI çalışmaları MDB hastalarında belirgin morfolojik ve yapısal anormallikler olduğunu göstermektedir. Tedavi edilmemiş ilk epizot yaşam boyu MDB'li hastalarda orta frontal korteksteki kortikal kalınlık azalma göstermektedir.[66] Çalışmalar genellikle korteks kalınlığı, gri madde hacmi ve beyaz cevher bütünlüğünü ele alır.[67] MDB'de çeşitli bilişsel alanlardaki bozukluklarla ilişkili en önemli bölge anterior singulat korteks (ACC)'dir. ACC, duygusal tepkileri düzenleyen limbik sistemi ve kognitif merkez olan prefrontal korteksi bağlar ve depresyonda görülen birçok yürütücü işlev eksikliği kortikal-limbik ağlardaki bozulmalar sebebiyle olmaktadır. Bu nedenle ACC, çalışma belleği, dikkat ve karar verme gibi bilişin birçok yönünde görev almaktadır. Araştırmalar MDB hastalarında ACC'nin gri cevher hacminde belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir.[68] Ön insula ACC'yi ve alt frontal korteksi birbirine bağlar ve uygun yanıtların üretilmesi için önemli bir bölgedir. Bu bağlantılarda görülen anormallikler, MDB'de yaygın görülen negatif bilişsel yanlılık ile sonuçlanmaktadır.[69] Ayrıca ACC, anterior insular korteks ve ayrıca DLPFC fonksiyonel inhibisyon, represyon ve görev değiştirme becerileri için çok önemlidir. Daha önceki bir çalışma, bu bölgeler ve bağlantılarındaki düzensizliklerin genellikle depresyonun başlamasından da önce olduğunu kanıtlamıştır (bu çalışma depresyon için genetik risk taşıyan kadınlarda uygulanmıştır).[70]

Difüzyon tensör görüntülemeyi kullanarak yapılan çalışmalar, MDB'li bireylerde beyaz cevherde de anormallikler göstermiştir. MDB'li hastalarda beyinsapını amigdalaya bağlayan, sağ soliter fasikül ve prefrontal korteks beyaz cevherinde düşük beyaz madde bütünlüğü işaret edilmiştir.[71] Bu bulgu, depresyon durumunda beyinsapı ile amigdala arasındaki potansiyel bir kopukluğa işaret edebilir. Amigdala kalp hızı, kan basıncı gibi değerleri beyinsapına iletmekte ve beyinsapı buna göre yanıtlar üretmektedir. Bu bölgelerde bağlantı kesilmesi MDB hastalarına önemli zararlar verebilmektedir.

Dikkat de depresyonda sıklıkta araştırılan bir problemdir ve araştırmalar, pek çok depresyondaki bireyin dikkatlerini duygusal uyaranlardan nötr uyaranlara yönlendiremediklerini göstermektedir. Temporaparietal birleşim, ventral frontal korteks ve intraparietal sulkus, beynin "dikkat ağı" nın bir parçasıdır ve bu beyin bölgeleri arasındaki bağlantılar, dikkati değiştiren görevleri yerine getirirken depresyondaki hastalarda önemli ölçüde azalmış aktivite göstermektedir.[72] Dikkat ve duygu işleme alanındaki diğer bir ağ, DPFC ve anterior singulat korteks arasındaki bağlantılardır, bu bölgelerdeki işlev bozuklukları da dikkat eksikliğine neden olabilmektedir.[73] Dikkat eksikliğinin, olumsuz bilgi işlemede ve sağlıksız duygusal düzenlemede önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.[57]

MDB hastalarında görülen diğer bir önemli anormallik ödüllendirme işlemi görevlerindedir. Örneğin, bir kumar göreviyle karşılaşıldığında, depresyondaki hastalar, sağlıklı kontrollerde olduğu gibi, daha iyi sonuçlar elde etme konusundaki paylarını arttıramamaktadır. Bu bulgu ve ödül işleme ve karar verme üzerine olan diğer çalışmalar, çoğunlukla, depresyondaki hastaların motivasyon eksikliği ya da keyifsizlik, anhedonia gibi nedenlerle daha fazla puan kazanmaya yönelmedikleri sonucuna varmaktadır.[74] Roiser ve Sahakian, olumsuz olarak önyargılı ödül işlemenin monoamin nörotransmisyonundaki işlev bozukluğundan kaynaklandığını öne sürmektedir.[75] Depresyonda, orbitofrontal korteksdeki bozulmalar, anhedonik davranış ve motivasyon yetersizliği ile ilişkilidir ve ödül işlemedeki azalmış yeteneklere yol açabildiği düşünülmektedir.[76] MDB'de etkilenen ödül, korku ve motivasyonu düzenleyen nukleus akumbens, ve ventral tegmental alan gibi subkortikal yapıların da etkilendiği görülmüştür. Ventral tegmental alan, amigdala ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerine dopaminerjik inervasyon sağlar.[77]

Bir başka nokta, depresyonun da duygusal yüklü bilişsel işlevleri etkilediğidir. MDB hastaları genellikle olaylara karşı gerçekçi olmayan, olumsuz yanlılıklara sahiptir. Bilişsel önyargı olarak da bilinen bu durum, MDB hastalarında algı, bellek, dikkat ve çalışma belleği üzerine çeşitli görevler yaparken sıklıkla görülmektedir. Örneğin, depresyondaki hastalar, kelime kartı oyunu sırasında olumlu olanlara oranla olumsuz olarak değerli sözcükleri seçmeyi tercih etmektedir.[78] Sağlıklı kontroller olumsuz duygusal bilgilerin önüne geçebilirken, MDB hastaları duygusal zayıflama veya negatif emosyonel işlevselliğe sahiptirler.[48]

MDB hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla, başetme mekanizması olarak duygusal ifadenin uygunsuz şekilde önlenmesi anlamına gelen represyon/bastırma yöntemini kullanmaktadır. Represyon ile ilgili beyin alanlarını araştıran çalışmalar, dorsal medial frontal korteks (DMFC), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFC), orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks de aktivasyon gözlemlemiştir.[79] MDB hastalarından duygusal uyaranlardan olumlu bir şekilde yeniden yorumlanmaya yönelik adaptif bir strateji olan yeniden değerlendirme uygulamaları istendiğinde, MDB'li bireylerin başarılı olma oranları çok daha azdır ve represyon ile ilgili bölgelerin artmış aktivasyonu görülmektedir. Bu bulgular, depresyon hastalarının yeniden değerlendirme yerine ruminasyon kullandıklarını ve bu durumun semptomların gelişmesinde ve sürekliliğinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Diğer taraftan, ruminasyon gerçekçi olmayan ve çoğunlukla olumsuz bilgi işlemeyi ifade eder ve MDD'de gözlemlenen başka bir uyumsuz davranıştır. Joorman ve meslektaşları, artmış ruminasyonun MDB'deki bilişsel engelleme açıklarından kaynaklanabileceğini öne sürmektedirler.[57] Ruminasyon üzerine görüntüleme araştırmaları, ruminasyon ile amigdala ve prefrontal korteks gibi beyin bölgeleriyle önemli bir korelasyon görmektedir. Duygu yüklü ve nötr görevlerle karşılaştıklarında depresif hastalar ruminatif davranışlara girerler ve aynı zamanda amigdala ve prefrontal korteks aktivitelerinde azalma göstermektedirler.[80,81] Ruminasyonda önemli olan bir diğer ağ, posterior singulat korteks ve

medial prefrontal korteksi içerir. Bu bağlantılar, ruminatif davranışları değerlendiren görevleri yerine getirirken MDB'li hastalarda artmış aktivite göstermektedir.[82] Daha önce belirtildiği gibi, ruminasyon ve diğer duygusal davranışların beyin ağları çoğunlukla amigdala, anterior singulat korteks ve anterior insulayı içerir; bu alanlar aynı zamanda iştah, uyku ve cinsel istekleri düzenler. Bu nedenle bu bağlantılardaki hiperaktivite, MDB hastalarında sık görülen sıkıntılar olan işlevselliği ve yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen semptomlara neden olmaktadır.[83] Talamus da, özellikle olumsuz duygularda, duygusal tepkiler üzerinde düzenlemelerde yer almaktadır ve korteks ile amigdala gibi duygusal açıdan önemli yapılara bağlıdır.[84] Dinlenme durumu fMRI verileri MDB hastalarının talamuslarında artmış aktivite göstermektedir.[85] Ayrıca, hastalarda remisyon evresine girdiklerinde hiperaktif talamik metabolizmanın da normale döndüğü gözlemlenmiştir.[86]

Depresyonun en etkili müdahalelerinden biri olan bilişsel-davranışçı terapi, MDB'de gözlenen işlevsiz düşünce kalıplarını değiştirmeyi ve bozukluğun negatif duygulanım ve anhedoni gibi diğer semptomlarını düzeltmeyi amaçlar ve bu terapiden elde edilen bulgular da MDB'nin bilişsel özelliklerinin anlaşılmasına katkıda bulunur.[87]

Sonuç olarak, duygudurum bozuklukları arasında yer alan MDB'nin biliş ile ilgili önemli patolojik bozukluklar ile ilişkili olduğu, bu bozuklukların çeşitli beyin alanlarının anormal işlev göstermesi ya da gri cevher hacim kayıpları ile açıklanabildiği ve MDB'nin bir parçası olan bilişsel belirtilerin, hem tanı hem de tedavi planlanması konusunda önemli belirleyiciler olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Yapijakis C. Hippocrates of Kos, the father of clinical medicine, and Asclepiades of Bithynia, the father of molecular medicine. in vivo. 2009; 23(4):507-14.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub. 2013.
3. Kaplan BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 2016.
4. Stern TA, Fava M, Rosenbaum JF, Wilens TE. Massachusetts general hospital comprehensive clinical psychiatry. Elsevier Health Sciences. 2015.
5. Black DW, Andreasen NC. Introductory textbook of psychiatry. American Psychiatric Pub. 2014.
6. Klein DN, Shankman SA, Rose S. 2006. Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. American Journal of Psychiatry. 2006;163(5): 872-880.
7. Wulsin LR., Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. Psychosomatic medicine. 1999; 61(1): 6-17.
8. Cassem EH. Depression and anxiety secondary to medical illness. Psychiatr Clin North Am. 1990; 13:597-612.
9. Kennedy N, Foy K, Sherazi R, McDonough M, McKeon P. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. Bipolar disorders. 2007; 9(1-2): 25-37.
10. Hirschfeld R, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Möller HJ, Montenegro R. Social functioning in depression: a review. The Journal of clinical psychiatry. 2000.
11. Oyebode F. Sims' Symptoms in the Mind: Textbook of Descriptive Psychopathology (5th ed.). UK: Saunders Ltd. 2014.
12. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons. 2015.
13. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press. 2013.
14. Eser HY, Bora HA, Kuruoglu A. Depression and Parkinson disease: prevalence, temporal relationship, and determinants. Turkish journal of medical sciences. 2017; 47(2):499-503.
15. Yapıcı-Eser H, Onay A, Öztop-Çakmak Ö, Egemen E, Vanlı-Yavuz EN, Solaroğlu İ. Rare case of glioblastoma multiforme located in posterior corpus callosum presenting with depressive symptoms and visual memory deficits. BMJ case reports. 2016.
16. Baldessarini R.J, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. Psychiatr. Serv. 2007; 58(1): 85–91.
17. Gaynes BN. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. The Journal of clinical psychiatry. 2009; 70: 10-15.
18. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. Journal of Clinical Psychiatry, 2002; 63(2): 120-125.
19. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. Journal of affective disorders. 2014; 169: S12-S16.
20. Downing LJ, Caprio TV, Lyness JM. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's-delirium, dementia, and depression. Current psychiatry reports. 2013; 15(6): 365.
21. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2005; 27(1): 78-101.

22. Zbozinek, Tomislav D, et al. Diagnostic overlap of generalized anxiety disorder and major depressive disorder in a primary care sample. Depression and anxiety. 2012; 29(12): 1065-1071.
23. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. American Journal of Psychiatry. 2000; 157(10): 1552-1562.
24. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Psychiatry. 2003; 160(6): 1147-1156.
25. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting the onset of major depression. Am J Psychiatry. 2001; 158: 582– 6.
26. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. Nature reviews neuroscience. 2009;10(6):459.
27. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. International journal of clinical practice. 2007; 61(12): 2030-2040.
28. Kloet ER, Otte C, Kumsta R, Kok L, Hillegers MHJ, Hasselmann H, Kliegel D. Stress and Depression: a Crucial Role of the Mineralocorticoid Receptor. J Neuroendocrinology. 2016; 28.
29. Melas PA, Wei Y, Wong CC, Sjöholm LK, Åberg E, Mill J,Lavebratt C. Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2013; 16(7), 1513-1528.
30. Deakin JF. The role of serotonin in panic, anxiety and depression. International clinical psychopharmacology. 1998.
31. Deakin JW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. Journal of psychopharmacology. 1991; 5(4):305-15.
32. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. Neuropsychopharmacology. 2008; 33(1):88.
33. Lima-Ojeda J. M, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. The World Journal of Biological Psychiatry. 2017; 1-11.
34. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004; 28: 435–451.
35. Miller JM, Hesselgrave N, Ogden RT, Zanderigo F, Oquendo MA, Mann JJ, et al. Brain serotonin 1A receptor binding as a predictor of treatment outcome in major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2013; 74: 760–767.
36. Le Quan-Bui KH, Plaisant O, Leboyer M, Gay C, Kamal L, Devynck MA, Meyer P. Reduced platelet serotonin in depression. Psychiatry Research. 1984; 13(2):129-39.
37. Yeh YW, Ho PS, Chen CY, Kuo SC, Liang CS, Ma KH, et al. Incongruent reduction of serotonin transporter associated with suicide attempts in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with 4-[18F]-ADAM. Int Neuropsychopharmacol. 2014; 18.
38. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. CNS Spectrums. 2014; 19(02): 121-133.
39. Wang Q, Jie W, Liu JH, Yang JM, Gao TM. An astroglial basis of major depressive disorder? An overview. Glia. 2017.
40. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. The World Journal of Biological Psychiatry. 2017; 1-11.
41. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. International journal of clinical practice. 2007; 61(12): 2030-2040.
42. Kim YK, Won E. The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder. Behavioural Brain Research. SreeTestContent1, 2017.
43. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. Brain, Behavior, and Immunity. 2013; 31: 105-114.
44. Jope RS, Cheng Y, Lowell JA, Worthen RJ, Sitbon YH, Beurel E. Stressed and Inflamed, Can GSK3 Be Blamed? Trends in Biochemical Sciences. 2017; 42(3): 180-192.
45. Karege F. et al. Protein levels of beta-catenin and activation state of glycogen synthase kinase-3 beta in major depression. A study with post mortem prefrontal cortex. J. Affect.Disord. 2012; 136: 185–188.
46. Cline BH. et al. Dicholinesuccinate, the neuronal insulin sensitizer, normalizes behavior, REM sleep, hippocampal pGSK3 beta and mRNAs of NMDA receptor subunits in mouse models of depression. Front. Behav.Neurosci. 2015; 9: 37.
47. Jope R, Roh M. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in Psychiatric Diseases and Therapeutic Interventions. Current Drug Targets. 2006; 7(11): 1421-1434.
48. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. CNS Spectr. 2013; 18: 139–149.
49. Watters AJ, Gotlib IH, Harris AW, Boyce PM, Williams LM. Using multiple methods to characterize the phenotype of individuals with a family history of major depressive disorder. J Affect Disord. 2013; 150(2): 474–80.
50. Story TJ, Potter GG, Attix DK, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC. Neurocognitive correlates of response to treatment in late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2008; 16(9): 752–759.
51. Buist-Bouwman MA, Ormel J, de GR, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. Acta Psychiatr Scand. 2008; 118(6): 451–458.
52. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. Psychiatry Res. 2006; 145(1): 39–48.
53. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. J Affect Disord. 2012; 140(2): 113–124.
54. Airaksinen E, Wahlin A, Forsell Y, Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. Acta Psychiatr Scand. 2007; 115(6): 458–465.
55. Levin RL, Heller W, Mohanty A, Herrington JD, Miller GA. Cognitive deficits in depression and functional specificity of regional brain activity. Cognitive Therapy and Research. 2007; 31:211– 233.
56. McLennan SN, Mathias JL. The depression-executive dysfunction (DED) syndrome and response to antidepressants: a meta-analytic review. Int J Geriatr Psychiatry. 2010; 25(10): 933–944.
57. Joormann J. Cognitive inhibition and emotion regulation in depression. Curr Dir Psychol Sci. 2010; 19: 161–166.
58. Snyder, H. R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. Psychological Bulletin. 2013; 139(1): 81-132.
59. Mega MS, Cummings JL. Frontal subcortical circuits: anatomy and function. In: Salloway, S.P., Malloy, P.F., Duffy, J.D. (Eds.), The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness. American Psychiatric Publishing Inc., Washington, DC. 2001; 15–32.
60. Channon S, Green PS. Executive function in depression: the role of performance strategies in aiding depressed and non-depressed participants. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1999; 66(2): 162-171.

61. Nejad AB, Fossati P, Lemogne C. Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. Front Hum Neurosci. 2013; 7: 666.
62. Shallice T. Specific impairments of planning. Philos. Trans. R. Soc. Lond. 1982; 298: 199–209.
63. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. Human Brain Mapping. 2008; 29: 683–695.
64. Walter H, Wolf RC, Spitzer M, Vasic N. Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: An event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. Journal of Affective Disorders. 2007; 101: 175–185.
65. Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. Neuroscience. 2015; 309: 200–213.
66. Qiu L, Lui S, Kuang W, Huang X, Li J, Li J, Gong Q. Regional increases of cortical thickness in untreated, first-episode major depressive disorder. Translational Psychiatry. 2014; 4(4).
67. Zhang K, Zhu Yungi. Molecular, Functional and Structural Imaging in Major Depressive Disorder. Neurosci. Bull. 2016; 32(3): 273-285.
68. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yucel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. J Affect Disord. 2012; 138: 9–18.
69. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. The American journal of psychiatry. 2012; 169: 693–703.
70. Clasen PC, Beevers CG, Mumford JA, Schnyer DM. Cognitive control network connectivity in adolescent women with and without a parental history of depression, Dec Cogn. Neurosci.. 2014; 7: 13-22.
71. Li L, Ma N, Li Z, Tan L, Liu J, Gong G, et al. Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. Brain Res. 2007; 1168: 124–128.
72. Lisiecka DM, Carballedo A, Fagan AJ, Ferguson Y, Meaney J, Frodl T. Recruitment of the left hemispheric emotional attention neural network in risk for and protection from depression. J Psychiatry Neurosci. 2013; 38: 117–128.
73. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus- driven attention in the brain. Nat Rev Neurosci. 2002; 3: 201–215.
74. Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A, et al. Decision-making cognition in mania and depression. Psychol Med. 2001; 31(4): 679–693.
75. Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. Cognitive mechanisms of treatment in depression. Neuropsychopharmacology. 2012; 37(1): 117–136.
76. Rolls ET. The functions of the Orbitofrontal cortex. In: Stuss, D.T., Knight, R.T. (Eds.), Principles of Frontal Lobe Function. Oxford University Press, Oxford. 2002; 338–353.
77. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron. 2002; 34(1): 13-25.
78. Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. Psychological Medicine. 1999; 29(6): 1307-1321.
79. Beauregard M, Paquette V, Levesque J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. NeuroReport. 2006; 17: 843–846.
80. Mandell D, Siegle GJ, Shutt L, Feldmiller J, Thase ME. Neural substrates of trait ruminations in depression. J Abnorm Psychol. 2014; 123: 35–48.
81. Berman KF, Doran AR, Pickar D, Weinberger DR. Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. Br. J. Psychiatry. 1993; 162: 183–192.
82. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. Neurosci Biobehav Res. 2009; 33: 279–296.
83. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 11020–11025.
84. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. Neuropsychopharmacology. 2010; 35: 192–216.
85. Michael DG, Benjamin HF, Vinod M, Gary HG, Hugh BS, Heather K, Allan LR, Alan FS. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. Biological Psychiatry. 2007; 62(5): 429-437.
86. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zundorf G, Triemer A, Ludecke S, Winiecki P, et al. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. Acta Psychiatr Scand. 2004; 110: 184–194.
87. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. Annu Rev Clin Psychol. 2010; 6: 285–312.

131

Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Oğuz Tan

Klinik Özellikler ve Tanı

Obsesif kompülsif bozukluk (OKB) iki temel belirtiyle seyreden bir hastalıktır: **obsesyon** ve **kompülsiyon**. Obsesyon ve kompülsiyonun ne anlama geldiği, DSM-5 kriterleri esas alınarak **Tablo 1**'de belirtilmiştir.[1] Obsesyon için önerilen Türkçe karşılık *saplantı,* kompülsiyon için önerilen Türkçe karşılık zorlantıdır (dolayısıyla bazıları bu hastalığa *saplantı zorlantı bozukluğu* adını da verir). Obsesyon bir *düşünce* bozukluğu, kompülsiyon ise bir *davranış* bozukluğudur. Hastalığın bir başka çok önemli semptomu **kaçınma**dır.

Tablo 1- Obsesyon ve kompülsiyonun tanımı ve temel özellikleri (DSM-5'te verilen tanım esas alınmıştır).[1]

Obsesyon	*Düşünce, imaj veya dürtü*	**Kompülsiyon**	*Davranışlar veya zihinsel eylemler*
	İstenmeden gelir		Obsesyona cevap olarak gerçekleştirilir (anksiyeteyi azaltmak veya obsesyonu nötralize etmek amacıyla)
	Rahatsız edicidir, anksiyete yaratır		Hasta kompülsiyonları yerine getirmek için büyük bir baskı hisseder, gerçekleştirmekten kendisini alıkoyamaz
	Tekrarlayıcıdır		Tekrarlayıcıdır
	Bilinçli bir çabayla zihinden atılamaz		Belli kurallarla katı biçimde uygulanmak zorundadır, yani *ritüalistik*tir.

En sık rastlanan obsesyon *bulaşma*dır (kontamine olma, kirlenme). En sık rastlanan kompülsiyon ise, bulaşma obsesyonu sonucunda ortaya çıkan, *yıkama*dır. Hasta obsesyonu (yani kirlendim hissini) uyandıracak, bu yüzden anksiyete yaratacak uyarıcılardan kaçınmaya çalışır. Yani kendisine kirli gelen cisimlerden, insanlardan, etkinliklerden uzak durmaya çabalar. Örneğin kapı kollarına dokunmaz, otobüse binmez, lokantada yemek yemez, umumi tuvaletlere girmez, başkalarının elini sıkmaz; bunlar kaçınmadır. Kontaminasyondan kaçınamadığı durumlarda da şiddetli bir anksiyete/distres yaşar. Bu anksiyeteden/distresten kurtulabilmek ümidiyle el yıkar, yüz yıkar, banyo yapar, kıyafetlerini çamaşır

makinesine veya çöpe atar; bunlar da kompülsiyondur. Kompülsiyonlar sık tekrarlanır (bir defayla yetinmemek, defalarca el yıkamak gibi) ve/veya uzun sürer (saatlerce banyoda kalmak gibi). Ağır vakalar kirli buldukları şeylerden kaçınmak için tamamen eve kapanırlar, neredeyse bütün günlerini temizlikle geçirirler. Kompülsiyonların belli bir ritüeli vardır. Ellerin hangi bölgesinin ne şekilde yıkanacağı, sabunun nereye nasıl sürüleceği, bileklerin veya dirseklerin hangi hizaya kadar temizleneceği, banyoda sağ veya sol kol/omuz/ayak/parmaklara nasıl muamele edileceği bellidir ve sanki bir ibadet kesinliği içinde, hiç şaşmadan sürdürülür.

Sık rastlanan bir başka obsesyon türü de *tabu düşünceler*dir. Tabu düşünceler üçe ayrılır: 1) *Agresyon obsesyonları*: Kişi kontrolünü kaybedip intihar edeceğini, insanları bıçaklayacağını, çocukları boğazlayacağını veya camdan atacağını, araba kullanırken direksiyonu çevirip yayaları ezeceğini düşünür. 2) *Cinsel obsesyonlar:* Hastanın aklına haz duymadığı, sapkınca bulduğu cinsel düşünce, imaj veya dürtüler gelir. Örneğin annesiyle cinsel ilişki imajlarından kurtulamaz. Çocuklara**,** yakın akrabalarına, kendi cinsiyetinden olanlara cinsel ilgi duyduğu hissine kapılır. İradesi dışında insanlara cinsel imalar içeren bakışlar yollayacağını (hatta bazen yolladığını), sarkıntılık yapacağını veya tecavüz edeceğini (hatta bazen ettiğini) düşünür. 3) *Dini obsesyonlar:* Kişi Tanrı'ya inandığı halde Tanrı var mı yok mu düşüncelerine kapılır. İçinden Tanrı'ya veya diğer kutsal şeylere küfürlü sözler geçebilir. Abdesti eksik aldığından, namazı yanlış kıldığından şüphelenip defalarca tekrarlayabilir. Dini literatürde ve halk arasında *vesvese* denen düşünceler dini obsesyonlardır. Tabu düşüncelerin diğer obsesyonlardan dikkat çekici bir farkı utanç ve suçluluk duygularına yol açmalarıdır. Hasta bu düşünceleri zihninden uzaklaştırmaya çalışır (kaçınma). Sorma ("Birine saldırdım mı?"), kontrol etme (arabayı durdurup çevrede ezdiği kimse var mı bakmak), dua ve tövbe etme gibi kompülsiyonlar gelişir. Tabu düşüncelerin yerine başka düşünceleri koymaya çalışmak, yani kendini başka şeyler düşünmeye zorlamak gibi *mental eylem*lere *(mental kompülsiyon)* başvurulur.

OKB hastaları bazen de dikkatsizlik veya unutkanlık sonucu kendilerine veya başkalarına zarar verecekleri kuşkusuna kapılırlar *(şüphe obsesyonları)*. Açık bırakılan camdan çocukların düşmesi, kilitlenmeyen kapıdan hırsız girmesi, prizde unutulan ütünün yangın çıkarması gibi. Bu gibi durumlarda *kontrol kompülsiyonları* ortaya çıkar: Pencereler, kapılar, elektrikli cihazlar defalarca kontrol edilir, fotoğrafları çekilir, yoldan hatta işyerinden eve geri dönülür.

OKB semptomları arasında başka örnekler de sayılabilir: Eşyaların kusursuz bir düzen veya simetri içinde olmasını sağlamaya çalışmak; her şeyi (arabaları, düğmeleri, adımları, binaları) saymaya, çeşitli matematiksel işlemlerden geçirmeye ve belli rakamlara ulaşmaya çalışmak (plaka numaralarını toplamak, çift sayı çıkarsa işlerin ters gideceği endişesine kapılmak), aynı eylemleri tekrarlayıp durmak (kapıdan girip çıkmak, koltuğa oturup kalkmak, aynı paragrafı tekrar tekrar okumak, yazdığını bir daha yazmak); kendisinin veya sevdiklerinin başına bir felâket geleceğini düşünmek ve bu düşünce aklına geldiği sırada yapmakta olduğu işi yinelemek; tehlikeli bir hastalığı olduğundan kaygılanıp doktor doktor gezmek ve onlarca tahlil yaptırmak.

Daha pek çok türden obsesyon ve kompülsiyon gözlenebilir, ama hepsini sıralamak bu kitabın alanının ötesindedir. Aslında hastaların %60'ında birden fazla tipte obsesyon veya kompülsiyon vardır. Bunlardan biri ön plana **çık**abilir (en fazla rahatsız eden ve en fazla zaman alan). Hastalığın seyri esnasında obsesyon/kompülsiyon türlerinden biri ortadan kaybolup başka türden biri gelişebilir.

Bazı hastalarda sadece obsesyonlar bulunabilir, kompülsiyon görülmeyebilir. Bunun zıddı da doğrudur: Sadece kompülsiyonlarla seyreden, obsesyonların eşlik etmediği vakalara da şahit olunur. Mesela kişinin cinsel obsesyonları vardır, bundan ileri derecede rahatsızlık duymaktadır, ama herhangi bir kompülsiyona başvurmayabilir. Örneğin *dokunma* kompülsiyonu olanlar hiçbir obsesyondan yakınmayabilirler. Hasta bir odaya girer girmez bir sürü eşyaya parmağıyla dokunmak ister, bunu niçin yaptığı sorulunca "Bilmiyorum, sadece dokunmak zorunda hissediyorum" der.

DSM-5 genel nüfusta sık rastlanan ve klinik önemi olmayan obsesif kompülsif belirtileri patolojik şiddetteki OKB'den ayırmak için şu üç özellikten en az birini de tanı koyabilmek için şart koşmuştur:

Obsesyon veya kompülsiyonlar a) dikkate değer zaman kaybına yol açmalıdır (ki bu süre 1 saatin üstü olarak belirtilmiştir) veya b) klinik olarak anlamlı derecede distres/sıkıntı yaramalıdır veya c) sosyal veya meslekî işlevsellikte veya diğer türden herhangi bir işlevsellik alanında (örneğin okul veya aile içi işlevsellik) klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olmalıdır.[1]

Semptomlar hastaların yarıya yakınında sinsi olarak, yarıdan biraz fazlasında aniden (örneğin gebelik veya bir yakının ölümü gibi stresli bir olayın ardından) başlar. Semptomların başlangıcıyla klinisyene başvurma arasında genellikle beş on sene zaman geçer. Hastaların önemli bir bölümü (hepsi değil) düşüncelerinin saçma veya aşırı olduğunun farkındadır, yani az veya çok içgörülüdür. Başka bir ifadeyle hastalık "egodistonik" yaşanır.

Ayırıcı tanı ve komorbidite

OKB, Sydenham koresi ve Huntington hastalığı gibi bazal ganglionları tutan nörolojik tablolarla fenomenolojik benzerlik ve komorbidite gösterir.[2] Tourette bozukluğu olan hastaların %90'ında obsesif kompülsif belirtiler bulunur ve üçte ikisinde tabloya OKB eşlik eder.[2] Mükemmeliyetçilik ve ayrıntıcılık, obsesif kompülsif kişilik bozukluğunun temel özellikleri arasındadır. Bu yüzden obsesif kompülsif kişilik bozukluğu OKB ile karışabilir, ayrıca OKB'ye refakat de edebilir. Psikotik bozukluklarda obsesif kompülsif belirtiler ender değildir. Depresyonda görülen ruminasyonlar (belli olumsuz konularda uzun boylu düşünmeler) obsesyon sanılabilir. OKB'nin en sık komplikasyonu depresyondur. Hastaların üçte bir ila üçte ikisi depresyona girer. İntihar en büyük risktir. Cilt ekskoriasyonları bazen OKB'den kaynaklanabilir veya OKB ile karıştırılabilir. Sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu gibi anksiyete bozuklukları da OKB'ye sık eşlik eden tablolar arasındadır. Son yıllarda OKB'lilerde bipolar bozukluğun da yaygın olduğu anlaşılmıştır ki tedaviyi oldukça zorlaştıran bir komorbiditedir.

Epidemiyoloji

OKB genel popülasyonda dördüncü sıklıktaki psikiyatrik hastalıktır (fobiler, alkol ve madde ile ilişkili bozukluklar ve depresyondan sonra). Büyük epidemiyolojik çalışmalar erişkinlerde yaşam boyu OKB prevalansının %2-3 arasında, 12 aylık prevalansının %1'in üzerinde olduğunu göstermiştir.[3,4] Başlangıç yaşı erkeklerde 17-18, kadınlarda 20-21 civarıdır (vakaların sadece %15'i 35 yaşından sonra başlar). Çocukların %0.25'inde, 13-15 yaş arasındaki ergenlerin %0.6'sında OKB mevcuttur.[5] Erişkinlikte kadınlarda hafifçe fazla görülür (%55), ama çocukluk çağında erkeklerde sıktır.

Türkiye'de 2000'li yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde genel toplumda 18 yaş üzerinde 12 aylık OKB prevalansının %3 olduğu görülmektedir.[6] Lise öğrencilerinde nokta prevalans %5.9,[7] üniversite öğrencilerinde nokta prevalans %4.2,[8] 15-49 yaş arasındaki kadınlarda yaşam boyu prevalans %3.2,[9] genel toplumda 65 yaş üzerindekilerde nokta prevalans %3.2[10] olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların tamamının belli bir ille sınırlı olduğu, Türkiye genelini temsil etmediği belirtilmelidir.

Yeti kaybı

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yürüttüğü hastalıkların endirekt maliyeti (çalışamama, aileye binen yük, erken emeklilik gibi dolaylı kayıplar) konulu analize göre OKB, fatal olmayan hastalıklar arasında, en ağır etkiye yol açan 11inci hastalıktır.[11] OKB'lilerde yaşam kalitesi ve yeti kaybının şizofrenlerdekinden daha düşük olmadığı bildirilmiştir.[12] OKB'nin hastaların evliliklerini, aile hayatlarını, iş hayatlarını, duygusal ve sosyal işlevselliklerini belirgin derecede bozduğu çeşitli çalışmalar tarafından gösterilmiştir.[13,14]

Klinik dışı bir örneklemede yürütülen İngiliz Ulusal Psikiyatrik Morbidite Araştırması 2000 kapsamında 8580 bireyle görüşülmüştür.[15] Bunların 114'ünde OKB saptanmıştır (ağırlıklı 1 aylık prevalans %1.1). OKB hastaları 1) Başka bir nevrotik hastalığı (herhangi bir anksiyete veya depresif bozukluğu) olanlarla, b) Non-nevrotik kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. **Tablo 2**'de görüldüğü gibi OKB hastalarının yarıdan fazlası kadındır, ağırlıklı olarak kentte yaşarlar, bekâr ve yalnızdırlar, işsizdirler, az kazanırlar, ancak eğitim düzeyleri diğerlerinden farksızdır.

Tablo 2- OKB'lilerin, başka bir nevrotik hastalığı olanların ve non-nevrotik kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırması.*

Özellik		**OKB grubu (n=114)**	**Diğer nevrozları olanlar (n=1395)**	**Non-nevrotik kontrol grubu (n=7071)**	**P****	**P*****
		(%)	(%)	(%)		
Kadın		60.9	59.0	48.2	0.73	0.02
Kentte yaşayan		78.3	70.4	65.1	0.11	0.009
Medeni durum					**0.04**	**<0.001**
	Evli veya beraber yaşıyor	48.2	62.9	66.5		
	Bekâr	28.7	20.1	22.9		
	Dul	6.7	3.8	3.6		
	Boşanmış veya ayrılmış	16.4	13.2	6.9		
	Yalnız yaşıyor	36.1	19.0	15.5	**<0.001**	**<0.001**
İşsiz veya inaktif iş durumu		52.9	41.4	31.2	**0.04**	**<0.001**
Geliri haftada 300 poundun altında		86.7	75.4	66.4	**0.02**	**0.002**

* Torres ve arkadaşlarından modifiye edilerek alınmıştır.[15]
** OKB'lilerle diğer nevrozları olanların ki-kare testi ile karşılaştırması
*** OKB'lilerle non-nevrotik kontrol grubunun ki-kare testi ile karşılaştırması

Tablo 3'te, OKB'lilerin yaşam kalitelerinin diğer nevrotik bozukluğu olanlardan ve non-nevrotik kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. OKB'lilerin dörtte biri intihar girişiminde bulunmuştur. Emosyonel semptomlar hastaların büyük bölümünün gerek sosyal gerekse iş hayatını fazlaca etkiler. 12 maddelik Yaşam Kalitesi Kısa Formu'nun hem mental sağlık hem de fiziksel sağlık bileşeni puanları düşüktür.

Tablo 3- OKB'lilerin, başka bir nevrotik hastalığı olanların ve non-nevrotik kontrol grubunun yaşam kalitelerindeki bozulmanın karşılaştırması.*

Özellik		**OKB grubu (n=114)**	**Diğer nevrozları olanlar (n=1395)**	**Non-nevrotik kontrol grubu (n=7071)**	**P****	**P*****
		%	%	%		
Emosyonel semptomların sosyal hayatı fazlaca etkilemesi		59.4	34.6	5.6	**<0.001**	**<0.001**
Emosyonel semptomların iş hayatını ve düzenli aktiviteleri fazlaca etkilemesi		74.5	49.5	7.2	**<0.001**	**<0.001**
Ömrün herhangi bir döneminde intihar düşünceleri		63.5	38.3	10.0	**<0.001**	**<0.001**
Ömrün herhangi bir döneminde intihar girişimi		25.7	14.5	2.3	**0.005**	**<0.001**
Ömrün herhangi bir döneminde diğer kendine zarar verme davranışları		11.0	7.9	1.2	0.28	**<0.001**

12 maddelik kısa form skorları****		**Ortalama**	**Ortalama**	**Ortalama**		
	Mental sağlık bileşeni	32.5	38.8	52.9	**<0.001**	**<0.001**
	Fiziksel sağlık bileşeni	45.0	45.3	51.2	0.82	**<0.001**

* Torres ve arkadaşlarından alınmıştır.[15]

** OKB'lilerle diğer nevrozları olanların ki-kare testi ile karşılaştırması

*** OKB'lilerle non-nevrotik kontrol grubunun ki-kare testi ile karşılaştırması

**** 12 maddelik kısa form, kronik durumların yol açtığı mental ve fiziksel sağlık yükünü değerlendiren bir yaşam kalitesi ölçeğidir.

Tarihçe

Bilimsel devrime kadar (XVI. ve XVII. Yüzyıllar) mental bozuklukların insanın içine giren kötü güçler tarafından oluşturulduğu yaygın bir inanıştı. OKB'nin ilk tanımının Dominiken tarikati papazları tarafından ilk baskısı 1486'da yapılan *Malleus Malleficarum (Cadı çekici)* adlı kitapta yapıldığı iddia edilmektedir.[16] Bu kitapta şeytanın insana musallat olup takıntılar oluşturabileceği, arzusu hilafına davranmaya zorlayabileceği anlatılıyordu. Dominiken papazların bu bilgileri vermekteki amacı cadıların nasıl tanınacağı ve kovuşturulacağı konusunda engizisyon soruşturmacılarını aydınlatmaktı.[16]

Ünlü din reformcusu, Protestan mezhebinin kurucusu Martin Luther Tanrı'ya küfür etme isteği duyduğunu, manastırdaki diğer keşişlere cinsel uyarılma hissettiğinden kuşkulandığını yazar. Yine bir Hristiyan tarikati olan Cizvitliğin kurucusu Loyolalı İgnatius, 1553'te yazdığına göre, Tanrı'ya küfür isteğinin yanı sıra kendisini bir çukura atmaktan korkuyordu.[16] Yaşadıkları dini, cinsel ve agresyon içerikli obsesyonlar iki papaza da büyük acılar yaşatmıştır. Luther ve Ignatius anksiyetelerini gidermek için sayısız defa günah çıkartmış, takatsiz kalana kadar ibadet etmişlerdir.

Norwhich piskoposu John Moore 1691 tarihli vaazında *obsessed* kişilerden bahseder: Bazı insanların aklına ibadet sırasında ahlak dışı fikirler, Tanrı'ya küfür sözleri gelir. Bunları bütün çabalarıyla bastırmaya çalışırlar, ama başaramazlar. Modern çağa kadar en popüler tedavi yöntemi de dualarla kötü güçleri (cin veya şeytanları) kovmaya çalışmaktı.[16]

Edebiyat tarihinde OKB'nin en çarpıcı örneklerinden biri şüphesiz Shakespeare'in Lady Macbeth'idir. 1603-1607 tarihlerinde yaratılmış bu karakter, kocasını öldürdükten bir süre sonra ellerinde kan lekeleri olduğu obsesyonuna kapılır. Devamlı ellerini yıkar, ama "Arabistan'ın bütün kokulu sabunlarının bile ellerini temizleyemeyeceğini" söyler.

OKB'nin dinin ve edebiyatın yanı sıra tıbbın da ilgi alanına girmeye başlaması XIX. yüzyılın başlarına denk gelir. Paris'in meşhur Salpêtriére Hastanesi'nde Pinel'in öğrencisi olan büyük hekim Esquirol 1838'de Bayan F vakasını yazar. Esquirol Bayan F'in durumunu "bir tür monomani" olarak tanımlar. Bu "delilik", "iflah olmaz" değildir ve hastanın muhakemesini tamamıyla bozmaz. Hasta düşüncelerinin karşı konulamaz olduğunun farkındadır, bir miktar içgörüsü de vardır; bu yüzden Esquirol'e göre söz konusu olan "kısmî hezeyan"dır (*délire partiel*). Yine bir Fransız hekimi olan Dagonet 1870'de kompülsiyonların bir tür "impülsif delilik" (*folie impulsive*) olduğunu belirtir. OKB XIX. yüzyıl boyunca Fransız psikiyatrisinde türlü şekilde adlandırılır: *délire emotif (*emosyonların hezeyanı), *manie sans delire* (hezeyansız çılgınlık), *folie raissonante* (akla uygun delilik), *idée fixes* (değiştirilemeyen fikirler), *idée irresistable* (direnilemez fikirler), *délire avec conscience* (şuurlu hezeyan), *délire de toucher* (dokunaklı hezeyan), *folie de doute* (çifte delilik).[16] İngiliz psikiyatristler hastalığın dini ve melankolik yönlerine vurgu yaparken Almanya'da OKB paranoyayla birlikte değerlendiriliyor, irrasyonel düşüncelerin nörolojik hastalıkların kognitif reprezantasyonları olduğu yazılıyordu.

XIX. yüzyılın sonlarına doğru psikiyatrik hastalıklara psikolojik bakış açısı ön plana çıkmaya başladı. İlk defa Amerikalı nörolog George Miller Beard tarafından 1869'da önerilen *nevrasteni* terimi obsesif kompülsif belirtileri de kapsıyor, medeniyetin gelişmesi sonucunda merkezi sinir sisteminin enerji-

sinin tükenmesinden kaynaklandığı düşünülüyordu. XX. yüzyılın başlarında Janet ve Freud obsesif kompülsif semptomları nevrasteniden ayırdılar. Janet'nin 1903 tarihli ünlü klasiği *Les Obsessions et La Psychastenie* obsesyonları, kompülsiyonları, tikleri veya dismorfofobisi olan 325 hasta üzerindeki gözlemlere dayanıyordu. Janet'ye göre obsesyonlu hastaların anormal bir kişiliği vardı; bu kişiliğin temel özellikleri anksiyete, aşırı endişe, kuşku ve enerji azlığıydı. Obsesyon ve kompülsiyonlar psikastenik hastalığın son evresinde ortaya çıkan, sinirsel enerjinin sapmasından kaynaklanan primitif psikolojik operasyonlardı. Psikastenik mental durumda önemli rol oynayan "zorlu/zorlantılı ajitasyon" (forced agitation) semptomlarını Janet üç gruba ayırıyordu: mental grup (obsesyonlar), motor grup (tikler), emosyonel grup (dismorfofobi). Bu sınıflandırma günümüzün anlayışına oldukça yakındır.

Öte yandan Freud 1895'te kendine has ve son derece orijinal *obsesif nevroz* (Zwangsneurose) kavramını geliştiriyordu.[16] Frued'a göre obsesyonel düşünceler çocuklukta haz alarak yaşanmış cinsel aktlarla ilişkiliydi; bu haz önce bastırılıyor (represyon), gelişen suçluluk duygusu sonucunda transforme olarak obsesyon şeklinde ortaya çıkıyordu. Obsesif nevrozun oluşumunda şu savunma mekanizmaları da önem taşıyordu: entelektüalizasyon, izolasyon (kabul edilemez düşünce ve dürtülerle ilgili etkileri yalıtarak etkisiz hale getirmek), "undoing" (hoşa gitmeyen düşünce ve dürtüleri nötralize etmek için kompülsiyonlar yapmak) ve reaksiyon formasyon (korkulan dürtülerin tam zıddı olan karakter özelliklerini benimsemek).

Freud 1926'da obsesif kompülsif semptomlar hakkındaki teorisini yeniden formüle edecekti.[16] Yeni formülasyona göre obsesif kompülsif semptomlar egonun superego tarafından cezalandırılma korkusundan kaynaklanıyordu. Obsesif kompülsif nevroz titiz, didikleyici, katı ve kontrolcü kişilik özellikleriyle ilişkiliydi.

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından ilk versiyonu 1952'de, üçüncüsü 1980'de, beşincisi de 2013'te yayınlanan, istatistiklere ve geniş bir konsensüse dayanan, hastalıklara "deskriptif" bir yaklaşımı temsil eden DSM kitaplarıyla bütün psikiyatrik bozuklukların -ve bu arada OKB'nin de- tanımı giderek oturdu, yani çoğu uzman tarafından benzer şekilde tanımlanır oldu.

OKB konseptindeki çarpıcı bir değişiklik, uzun süre *anksiyete bozuklukları* arasında sınıflandırılmış (yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, sosyal fobi, spesifik fobi ve travma sonrası stres bozukluğu ile birlikte) bu hastalığın, son yıllarda oradan alınarak başka bir yere konulmasıydı. 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te OKB, anksiyete bozuklukları arasından çıkarıldı; *obsesif kompülsif ve ilişkili bozukluklar* başlığı altında sınıflandırıldı (vücut dismorfik bozukluğu, biriktirme/istifleme bozukluğu, trikotilomani ve cilt ekskoriasyonu bozukluğu ile birlikte).[1] Sınıflandırmadaki bu önemli farklılaşma OKB'nin anksiyete bozukluklarından çok yeni ailesindeki hastalıklarla benzeşen fenomonoji, etyoloji, nörobiyoloji ve komorbidite gösterdiği düşüncesine dayanmaktadır.[17]

1966'da davranışçı psikoterapinin, 1967'de intravenöz klomipraminin OKB'de etkili olduğunu bildiren ilk çalışmalar yayınlandı. Bu iki yaklaşım, hâlâ OKB tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Sonraki yıllarda OKB'de serotonin hipotezi ortaya atıldı ve giderek kuvvet kazandı. Fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte OKB'de tutulan başlıca beyin bölümlerinin orbitofrontal korteks (OFK), anterior singülat korteks (ASK), talamus ve kaudat çekirdek olduğu anlaşıldı.

Tarihteki yolculuğuna "şeytanî güçlerin bir kötülüğü" olarak başlayan OKB, yoluna tipik bir "nevroz" olarak devam etmiş, bugüne nöropsikiyatrik bozuklukların bir prototipi (biyolojik mekanizmaları iyi bilinen mental bozuklukların kusursuz bir örneği) olarak ulaşmıştır.[18]

Etyoloji

OKB beyindeki biyolojik değişikliklerle ilişkisi en iyi anlaşılmış hastalıklardan biridir. Bazal ganglionların nörolojik hastalıklarına (Sydenham koresi, Huntington hastalığı, Tourette bozukluğu ve diğer tik bozuklukları) sıklıkla OKB semptomlarının eşlik ettiğinden yukarıda söz edilmiştir.[2] Figee ve arkadaşları enfarktlara veya diğer beyin lezyonlarına bağlı OKB'si olan 37 vakayı gözden geçiren bir makale yayınlamışlardır.[19] A grubu β-hemolitik streptokok enfeksiyonlarıyla ilişkili pediyatrik otoimmün

nöropsikiyatrik hastalıklardan (PANDAS) biri de erken başlangıçlı pediyatrik OKB olabilir ki, bazal ganglionların enflamasyonu sonucunda geliştiği düşünülmektedir.[20]

OKB'nin etyolojisi açıklanırken önce nörokimyasal etkenler (daha açıkçası, hastalığın oluşumunda rol oynayan nörotransmiterler), sonra nöroanatomi incelenecektir.

Nörokimya

Serotonin

OKB etyopatogenezini açıklamada kullanılan en yaygın görüşlerden biri serotonin hipotezidir.[21,22] Serotonin hipotezini destekleyen başlıca kanıt, bu hastalığın tedavisinde en yararlı ilaçların, serotonin reseptörleri üzerinde seçici etki gösteriyor olmasıdır (klomipramin ve seçici serotonin gerialım inhibitörleri [selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs, SSRI'lar]).[18] OKB'li hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda BOS'ta 5-HIAA düzeylerinin yüksek olduğu ve söz konusu ilaçlarla azaldığı (bu azalmanın da tedaviye iyi cevapla ilişkili olduğu) bulunmuştur.[22]

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) çalışmaları dorsolateral prefrontal korteks (PFK), OFK ve temporopariyetal kortekslerde 5-HT_{2A} reseptörlerinin azaldığını, striatumda serotonin gerialım taşıyıcısının yoğunluğunun düştüğünü, üstelik bütün bunların hastalığın şiddetiyle korele olduğunu göstermiştir.[18] Kemirgenlere 5-HT_{2A} antagonisti verildiğinde farmakolojik olarak stereotipik davranışlar oluşturulabilir.[23] Ayrıca 5-HT_{2C} reseptörleri silinmiş (knockout) farelerin kompülsif eylemler sergiledikleri bildirilmiştir (mesela ödül olmaksızın tekrar tekrar pedala basma).[24] Deneyden önce fluoksetin verildiğinde kompülsif davranışların ortaya çıkması önlenebilmiş, ama diazepam veya desipramin ile önlenememiştir. Sıçanların OFK'larında lezyon oluşturulduğunda kompülsif davranışlar artar ve bu artışa striatal serotonin taşıyıcısı (SERT) düzeyinde yükselme eşlik eder.[24,25]

Ancak serotonin hipotezi tek başına OKB'yi açıklamaya yetmez. Hastaların yarıya yakını klomipramin ve SSRI'lara iyi cevap vermez. Ayrıca, triptofan deplesyonu sonucunda semptomlarda kötüleşme depresyon için tipik olduğu halde, OKB'nin klinik şiddetinde bir değişme gözlenmez.[24]

Dopamin

Sydenham koresi ve Huntington hastalığı gibi hiperdopaminerjik durumlarda veya L-dopa kullanan Parkinson hastalarında obsesif kompülsif belirtilerin sıklığı dikkat çekicidir.[18] SSRI'lara ve klomipramine dirençli OKB vakalarının bir kısmında dopamin reseptör antagonistleri (yani antipsikotikler) faydalıdır. Tik bozukluğunun eşlik ettiği OKB'de antipsikotiklerin etkisi daha da belirgindir. Dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlar (apomorfin ve bromokriptin gibi doğrudan uyaranlar veya kokain, amfetamin, metilfenidat gibi dolaylı yoldan uyaranlar) önceden obsesif-kompülsif semptomları olanlarda kötüleşmeye, olmayanlarda ise bu belirtilerin gelişmesine yol açarlar.[18] PET ve SPECT çalışmaları OKB'lilerin bazal ganglionlarında D2 reseptörlerinde azalma, dopamin taşıyıcısının (DAT) yoğunluğunda artış olduğunu, SSRI tedavisiyle bunun tersine döndüğünü göstermiştir.[18] DAT geni silinmiş (knockout) farelerde stereotipik grooming (tımarlanma, temizlenme) davranışları çıkmıştır.[26] Bir D2 reseptör agonisti olan kinpirolün sıçanların cilt altına tekrarlı enjeksiyonu kompülsiyon benzeri stereotipik davranışların gelişmesiyle sonuçlanmış, klomipramin veya derin beyin uyarımı yoluyla subtalamik çekirdeğin inaktivasyonu bu davranışları ortadan kaldırmıştır.[18]

Öte yandan striatumda dopamin konsantrasyonunun arttığını bildiren çalışmalar da azaldığını bildiren çalışmalar da vardır.[18] OKB semptomları sadece hiperdopaminerjik tablolarda değil, L-dopa kullanmaya henüz başlamamış Parkinson hastalarında da görülebilmektedir.[18] OKB tedavisinde fayda sağlayan atipik antipsikotikler ve hatta haloperidol bazı kişilerde de obsesif kompülsif belirtiler oluşturabilir.[18] Özetle, OKB'de dopaminin rolü kesin olmakla birlikte bunun mekanizmaları yeterince aydınlatılabilmiş değildir.

Glutamat

OKB hastalarında glutamat konsantrasyonunun 1) BOS'ta, OFK'da, ASK'da ve striatumda arttığı, 2) OKB'nin şiddetiyle korelasyon gösterdiği, 3) tedaviyle azaldığı bildirilmiştir.[18,27] Hayvan modellerinde suçlanan genlerden bazıları glutamat reseptörleriyle (GRIN2B ve SLC1A1) ve kortikostriatal glutamaterjik sinapslarla (SAPAP3) ilişkilidir.[28]

GABA

OKB hastalarında yapılan az sayıda çalışma GABA'nın da hastalıkta rolü olabileceğini düşündürmektedir. MRS çalışmalarında PFK'da GABA düzeyinin düştüğü ve ketamin verildikten sonra OKB'deki hafiflemeye paralel olarak yükseldiği bildirilmiştir.[18] Ayrıca $GABA_B$ reseptör 1 genindeki polimorfizmlerle OKB arasında ilişki bulunmuş, primatların ventral striatumuna bir $GABA_A$ reseptör antagonisti olan bikusilin enjeksiyonunun obsesif kompülsif belirtilere yol açtığı gözlenmiştir.[18]

Nöroanatomi

Gerek yapısal gerek fonksiyonel görüntüleme çalışmaları OKB'de limbik alanların ve ilişkili kortikal bölgelerin (ASK, OFK ve bunlarla ilişkili bazal ganglionlar) etkilendiğini ortaya koymuştur.[29-31] Kortikobazal ganglion devrelerinde (circuits) anormallikler saptanmıştır.[32] Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve PET çalışmaları göstermiştir ki OKB hastalarında OFK ve ASK'da görülen anormal hemodinamik cevaplar gerek ilaç tedavisi, gerek psikoterapi, gerekse derin beyin uyarımı sonrasında azalmaktadır.[33-35] Anlaşılmaktadır ki limbik frontal bazal ganglion "loop"ları patolojik kuşku, obsesif anksiyete ve kompülsif davranışlarla ilişkilidir. "Nörogörüntüleme" bahsinde OKB'nin nöroanatomisi daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Nörogörüntüleme

OKB tanısı günümüzde tamamen hastalığın klinik özelliklerine dayanılarak konulmaktadır. Nörogörüntülemeye, 40 yaşından sonra bu hastalığa yakalananlarda, başka herhangi bir beyin hastalığını dışlamak için başvurulmaktadır.[36] Ancak yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, hastalığın etyolojisinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır.

Yapısal nörogörüntüleme

OKB'de genellikle dorsolateral prefrontal striatal kortekslerde ve temporoparietooksipital alanlarda yapısal anormalliklere rastlanmıştır.[37] Yakın tarihte yapılan bir meta-analiz ve mega-analizde toplam 1830 OKB hastasında ve 1759 kontrolde çekilen T1 imajları karşılaştırılmış, yetişkin hastaların hipokampus hacimleri daha küçük, pallidum hacimleri daha büyük bulunmuştur.[38] İlaç kullanan hastalarda bu farklılıklar (kontrollere göre) daha belirgindir. İlaç kullanmayan pediyatrik hastaların talamus hacimleri kontrollerden büyüktür.

Voksel temelli morfometri (voxel-based morphometry, VBM) çalışmalarında çoğunlukla gri cevher anormallikleri izlenmiştir.[39] Rotge ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde parietal ve frontal alanlarda (superior frontal girus, supramarginal girus, dorsolateral PFK ve anterior PFK) gri cevher dansitesinde azalma, OFK'nın lateral kısmında ve putamende gri cevherde artış olduğunu saptamışlardır.[40] Uluslararası OKB Beyin Görüntüleme Konsorsiyumu 2014'de 412 OKB hastasını ve 368 sağlıklı bireyi içeren çok-merkezli bir VBM mega-analizi yayınlamıştır.[39] Buna göre OKB'lilerde frontal gri ve beyaz cevher hacimleri iki tarafta da daha küçüktür (ASK ve anterior insulaya kadar, inferior frontal girus dahil). Ayrıca OKB'liler bilateral olarak daha büyük serebellar gri cevhere sahiptirler. Öte yandan OKB hastalarında yaş ilerledikçe putamen, insula and OFK hacimleri görece iyi korunmakta, ancak temporal kortekste iki tarafta da daha fazla hacim kaybı olmaktadır.

Daha yakın tarihli bir VBM çalışmaları derlemesine göre OFK, ASK, striatum, talamus ve temporolimbik bölgelerde defektler (kortekste volüm azalması, derin gri cevher yapılarında ve limbik seviyelerde görece doku genişlemesi) dikkat çekicidir (temporolimbik yapıların "afektif" parçasını oluşturan yerler).[41] Ayrıca dorsomedial, dorsolateral, ventrolateral, frontopolar/prefrontal kortekslerde ve asosiyatif temporoparietooksipital alanlarda ("yürütücü" devreler) küçülmeler saptanmıştır.[41] Beyaz

cevher değişiklikleri kapsula interna hacminde artış, frontal ve parietal hacimlerde düşüşten ibarettir.[41] Medial OFK ve kapsüla internada hacim artışının, artmış semptom şiddetiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.[41] Prefrontal, parietal and temporooksipital alanlardaki morfometrik değişiklikler ise yaş ve hastalığın süresi gibi klinik özelliklerle ilişkili olabilir.[41]

Yeni bir çalışma gri ve beyaz cevher analizinde T1 imajlarında destek vektör makinesi ve Gauss süreci sınıflandırma tekniklerini kullanmış ve OKB'lileri sağlıklı kontrollerden %75 kesinlikle ayırt edebilmiştir.[42] En bariz farklılık gösteren bölgeler frontostriatal devre, temporoparietooksipital bileşke ve serebellumdur.

OKB, panik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğunda yapılan VBM çalışmalarının meta-analizine göre bu üç hastalığın ortak özelliği dorsomedial ve anterior singülat giruslarda bilateral gri cevher azalmasıdır.[43] OKB'ye özgü bulgu, anterior putamende gri madde artışıdır (hâlbuki panik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğunda anterior putamen hacmi azalmıştır).

OKB'lilerde 2014'e kadar yapılan difüzyon tensör görüntüleme (diffusion tensor imaging, DTI) çalışmaları korpus kallozumda, singulumda ve kapsula internanın sol ön bacağında azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) olduğunu göstermiştir.[44]

Daha yeni DTI çalışmalarından birinde Fan ve arkadaşları ilaçsız OKB hastalarında sol singulum demetinde FA değerlerinin, etkilenmemiş kardeşlerinden ve sağlıklı kontrollerden düşük olduğunu gözlemlemişler, beyaz cevher bütünlüğünün OKB için bir endofenotip olduğunu ileri sürmüşlerdir.[45]

FA görüntülerine destek vektör makinesini uygulayan Li ve arkadaşları bilateral prefrontal ve temporal bölgeleri, inferior frontooksipital fasikulusu, superior frontoparietal fasikulusu, korpus kallozumun spleniumunu and sol orta singulum demetini içine alan yaygın bir ağın OKB hastalarını %86 duyarlılık, %82 özgüllük ve %84 kesinlikle tanımlayabildiğini bildirmişlerdir.[46]

OKB'lilerin akrabalarında da yapısal beyin anormallikleri bulunmuştur (kaudat başında ve kuyruğunda ve talamusta yüzey artışı; sol lateral OFK'da, sol medial temporal kortekste ve sağ posterior singülatta kalınlaşma).[47]

Fonksiyonel nörogörüntüleme

OKB hastalarında yaklaşık 30 yıldır yapılan çok sayıda fMRI, PET veya SPECT çalışması frontal kortekste, OFK'da, ASK'da, kaudat çekirdekte ve talamusta artmış aktivite olduğunu göstermektedir.[2,48,49] OKB'nin patolojik anatomisini açıklamada kullanılan kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) model ağırlıklı olarak bu fMR, PET ve SPECT çalışmalarına dayanmaktadır. Bu modele göre OKB patolojisi lateral OFK ile ventral striatum arasındaki disfonksiyonel iletişimden kaynaklanmaktadır.[18,49,50] Daha açık bir ifadeyle OKB semptomlarının sebebi, KSTK çevriminin frontotalamik kısmının aşırı aktifleşmesi ve limbik striatumun bu aktiviteyi baskılayamamasıdır.[51] Kaudat ve singülatın da OKB patogenezinde oldukça önemli rol oynadığı düşünülmektedir.[52] Son yıllarda ayrıca hipokampus, amigdala ve parietal korteks devrelerinin de etkilendiği anlaşılmıştır.[50]

OKB'ye ilişkin fonksiyonel nörogörüntüleme araştırmalarında yaygın bir paradigma, "semptom provokasyonu"dur: Hastalar, anksiyeteyi veya semptomatik durumu tetikleyen uyaranlara maruz bırakılırlar. Kirli bir mendili tutturmak, kirli eldiven giydirmek, ojeyi düzensiz biçimde silmek, şiddet içeren resimler göstermek, evin darmadağın edildiği gerçek zamanlı video seyrettirmek gibi. OKB'de hiperaktivite gösteren KSTK alanları semptom provokasyonu esnasında daha da aktifleşirler, ilaçla veya bilişsel davranışçı terapiyle (BDT) başarı sağlanırsa aktiviteleri azalır.[48,49,53,54] Bu alanda öncü çalışmalardan birinde semptom provokasyonu esnasında çekilen PET görüntülerinde sağ kaudat, sol ASK and bilateral OFK'da glukoz tüketiminin arttığı görülmüştür.[55] Kısa süre sonra Breiter ve arkadaşları fMRI kullanarak aynı bölgelerin tutulduğunu tespit etmişlerdir.[56] Yakın tarihli bir fonksiyonel MR çalışmasında semptom provokasyonu kaudat ve prefrontal devrelerde deaktivasyon, subtalamik çekirdek ve putamende hiperaktivasyon ile ilişkili bulunmuştur.[57]

Açıktır ki ASK, bilhassa dorsal ASK, OKB'de etkilenen başlıca yapılardan biridir.[58] "Beklenen anksiyete" (expected anxiety) koşullanmasına maruz kalan hastalarda dorsal ASK'da aktivite artışı görülür.[58] Bu artış, singülatın korku cevabında, anksiyetede ve tehdidin değerlendirilmesinde rolü olduğunu düşündürür. Kognitif kontrol de (yani enterferansın ve habitüel yanıtların üstesinden gelmeyi sağlayan süreç) singülat korteks ile ilişkilidir. Singülat korteks anatomik olarak amigdala, talamus, striatum ve diğer bölgelerden gelen liflerin kesiştiği yerdir. Bazı yazarlara göre singülat korteksin temel görevi bütün buralardan gelip kendisinde birleşen girdileri kullanarak, en iyi eylem tarzının ne olduğunun belirsiz olduğu durumlarda, optimal davranış şeklini belirlemektir.[59]

Mental bozuklukların sınırları belli lokalizasyonların değil, beynin türlü yerlerine dağılmış olan ağların hastalıkları olduğunu iddia edenler, istirahat halinde yapılan fonksiyonel görüntülemenin, semptom provokasyonu kadar değerli olabileceğini düşünmüşlerdir.[37] Bu yaklaşımla, Harrison ve arkadaşları frontostriatal çevrimlerde fonksiyonel konnektivite dengesizliği olduğunu bulmuşlardır (kaudatı lateral PFK'ya dorsal aksta azalmış, nükleus akümbens ile anterior PFK arasındaki ventral aksta artmış konnektivite).[60] Anticevic ve arkadaşlarının bulgularına göre, subkortikal dokularda bulunan "regions of interest (ROI)" içinde dorsal striatum ve anterior talamusta global konnektivite artmıştır.[61]

Fonksiyonel MR ile yapılan daha yeni çalışmalar fonksiyonel konnektivite üzerine odaklanmıştır. KSTK konnektivitesinin çalışmaların çoğunda artmış,[62-69] daha az sayıda çalışmada azalmış olduğu gözlenmiştir.[70-72] Bazı çalışmalarda ise *spesifik* KTSK bölgesine konnektivitenin arttığı veya azaldığı saptanmıştır.[60,73] İstirahat halinde konnektivite açısından OKB anksiyete bozukluklarıyla (travma sonrası stres bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu) karşılaştırıldığında, kortikostriatal ağlardaki ve default mode networkteki anormalliklerle en fazla ilişkili hastalık olduğu görülmüştür.[74] Ayrıca KSTK devrelerindeki fonksiyonel konnektivite, OKB semptomlarının şiddetine paralel olarak artmakta[60,62,69]veya azalmaktadır.[70]

Beyinde serotonin varlığını araştıran PET ve SPECT çalışmalarının sonuçları tutarsızdır: Serotonin dansitesi kimi çalışmalara göre OKB hastalarında kontrollerden düşüktür, kimi çalışmalara göre ise fark yoktur.[75] PET ile 5-HT_{2A} reseptörlerini inceleyen çalışmalardan birinde kaudat çekirdekte 5-$_{HT2A}$ reseptör dağılımının tedavi edilmeyen OKB'lilerde kontrollerdekinden yüksek olduğu bulunmuştur.[76] Perani ve arkadaşları 5-HT_{2A} reseptörlerinin kortikal varlığının hiç ilaç kullanmamış hastalarda azaldığını saptamışlardır.[77] Diğer bir çalışmada ise kortikal veya limbik bölgelerde 5-HT_{2A} varlığı OKB'lilerle kontroller arasında farklılık göstermemiştir.[78]

Proton manyetik rezonans spektroskopi (^{1}H MRS) ile frontostriatal glutamaterjik profil incelendiğinde OKB hastalarında striatumda Glx'in (glutamat ve glutamin kombinasyonu) arttığı gözlenmiştir.[79] Brennan ve arkadaşları Glx'in kaudatta arttığını ama ASK'da azaldığını, tNAA'nın (N-asetil aspartat ile N-asetil aspartil glutamatın toplamı) ASK ve kaudatta azaldığını bulmuşlardır.[80] Tükel ve arkadaşlarının çalışmasına göre OKB'lilerde NAA (N-asetil aspartat)/kreatinin oranı anterior singulatta düşük olup kaudat ve putamende de bu yönde bir eğilim vardır.[81] Ayrıca anterior singulatta NAA/kreatinin oranı ile Yale-Brown Obsesyon ve Kompülsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ)[82] skorları arasında negatif korelasyon olduğunu hesaplamışlardır. Daha yeni çalışmalar OKB fizyopatolojisinde glutamatın rolü olduğu (ve ASK'daki işlev bozulmasıyla glutamaterjik ileti arasında bir ilişki bulunduğu) görüşünü doğrulamamıştır.[83,84] Glutamatın hastalık süresiyle de ilişkisi bulunabilir. Ortiz ve arkadaşlarının çocuk ve ergenlerdeki bulgularına göre, ASK'da Glx konsantrasyonları, OKB'liler ve sağlıklılar arasında farksız, ama hastalık süresi uzun olanlarda kısa olanlara göre anlamlı derecede düşüktür.[85]

Kognitif etkilenme

OKB'de kognitif etkilenme olduğunun çarpıcı kanıtlarından biri, bu hastalığın gerek çocukluk gerekse erişkinlik çağında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile sıklıkla komorbidite göstermesidir.[86] Çeşitli çalışmalarda OKB'de kognitif etkilenmenin düzeyleri araştırılmıştır. Biz burada kognitif işlevin yedi temel alanındaki etkilenmeyi ele alacağız.

Bellek

OKB'de daha çok *epizodik bellek* (kişinin anılarıyla ilgili bellek türü) ve epizodik belleğin *sözel* ve *sözel olmayan* alttipleri incelenmiştir.[87-89] OKB'de sözel olmayan bellek kusurları daha belirgindir. Sözel belleği ölçmek için OKB hastalarında en çok kullanılmış olan araç Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi'dir. OKB'liler California Sözel Öğrenme Testi'nde de kontrollerden daha düşük performans göstermişlerdir. Wechsler Bellek Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu'nun Mantıksal Bellek I ve II alttestlerinde defisit bulunmuştur. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi'nde sonuçlar çelişkilidir. Sayı dizisi testi, Seçici Hatırlama Testi ve Luria Nebraska Nöropsikolojik Bataryası'nın 223'üncü maddesi normaldir.

Çelişkiler belki şöyle açıklanabilir: Californiya, Rey ve Wechsler testleri özellikle epizodik sözel belleğin ölçümünde duyarlıykan, mesela sayı dizisi testi ayrıca dikkatle de yakından ilişkilidir.[31] Kimi yazarlara göre ise OKB'de bellek bozukluğu daha çok organizasyonel stratejilerdeki bozulmayla bağlantılıdır.[31] Organizasyonel stratejiler belleğin kodlanmasında kullanılır. OKB hastaları kognitif ödevlerin gerektirdiği uygun organizasyonel stratejiyi bulup doğru biçimde kullanamıyor olabilirler. Nitekim Deckersbach ve arkadaşları OKB hastalarında görülen sözel bellek bozukluğunun, bellek kodlanması sırasında sözel organizasyonu spontan olarak başlatabilme stratejileriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.[90] Hâlbuki OKB'lilere sözel organizasyonu başlatma talimatı verildiğinde bunu yapabilmektedirler. Ayrıca OKB'liler kelimelerin semantik anlamlarını kontrollere göre daha yavaş, ama doğru olarak analiz ederler.[91] Bu yavaşlık da kodlama kusurundan sorumlu olabilir.

Son birkaç yıl içinde yapılmış üç kapsamlı meta-analiz OKB'de belleğin bozulduğu görüşünü desteklemektedir.[87-89] Bulgular her zaman tutarlı olmasa da, söz konusu hastalıkta gerek sözel gerekse sözel olmayan belleğin zaafa uğradığı söylenebilir. Fakat bu sorunun primer bir bellek bozukluğundan çok organizasyonel stratejilerdeki ve sonuçta kodlamadaki bozulmaya bağlı olduğunu düşündüren güçlü kanıtlar vardır.[31]

Dikkat

En fazla çalışılan alan *odaklanma* (focused attention) olup çoğu zaman İz Sürme Testi'nin A kısmı kullanılmıştır. Bulgular çelişkili olmakla beraber, odaklanmada az veya çok bozulma bulan çalışma sayısı daha fazladır.[88,89] Odaklanmadan sonra ise en çok *dikkatin sürdürülmesi* (sustained attention) araştırılmıştır. Çalışmaların daha büyük bölümü OKB'de dikkatin sürdürülmesini bozuk bulmuştur.[31] *Seçici dikkat* ve *bölünmüş dikkat* konusunda çalışma sayısı az ve bulgular çelişkilidir, ancak bölünmüş dikkatte bozulma yönünde bir eğilim izlenmektedir.[31]

İki meta-analiz OKB'de dikkatte, tipinden bağımsız olarak, bir kusur olduğunu desteklemektedir.[87,88] Dikkat bozukluğunu kullanılan psikotrop ilaçlara bağlayanlar olmuşsa da,[31] hiç ilaç kullanmamış OKB'lilerin kognitif fonksiyonlarını inceleyen Rajender bu görüşü çürütmüştür.[92]

Esneklik

Tekrarlayıcı davranışların ve katı ritüellerin OKB'nin temel belirtileri arasında olduğu düşünüldüğünde, bu hastalıkta davranışsal esnekliğin azaldığı daha ilk adımda ileri sürülebilir. Hâlbuki esnekliği değerlendiren tipik araçlardan biri olan İz Sürme Testi'nin B kısmı, çelişkili sonuçlar vermiştir. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi kullanıldığında OKB'de genellikle esnekliğin azaldığı doğrulanmaktadır.[87-89] Son yıllarda geliştirilen bilgisayarlı paradigmalar da, kesin sonuç vermemekle birlikte, OKB'de esneklik kaybı olduğunu doğrular yöndedir.[87-89]

İnhibisyon

İstenmeyen düşüncelerin ve kompülsif davranışların baskılanamaması, OKB'de inhibisyon zorluğunun önemli yeri olabileceğini düşündürmüştür. Kognitif inhibisyonu ölçen en ünlü test olan Stroop testi OKB hastalarında genellikle bozuk çıkmıştır.[88] Farklı paradigmalar kullanan çalışmalar farklı bulgulara ulaşmışlardır. Davranışsal inhibisyonun değerlendirilmesinde yap/yapma (go/no go) testleri kullanıldığında sonuçlar çelişkilidir; ama stop-sinyal ödevi kullanan bütün çalışmalar OKB'de inhibisyonun bozulduğunu göstermişlerdir.[31,87-89]

Sözel akıcılık

Sözel akıcılığı değerlendirmek amacıyla kullanılan Kontrollü Kelime Çağrışım Testi'nde (COWAT) katılımcıdan bir dakika içinde belli bir kategoriden mümkün olan en fazla sayıda kelimeyi söylemesi istenir. Araştırmaların sonuçları tutarlı olmamakla birlikte iki meta-analiz OKB'de sözel akıcılığın bozulduğunu göstermektedir.[88,89]

Planlama

Planlamayı değerlendirebilmek için Hanoi Kulesi Testi gibi problem çözme becerisini ölçen araçlar kullanılır. Çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar vermekle beraber meta-analizler OKB'de planlamanın bozulduğunu görüşünü destekler.[87-89] Dikkat çekici bir bulgu, hastaların performansı bozulmasa bile ödevi tamamlama sürelerinin uzamış olmasıdır. Bu da OKB'lilerdeki genel yavaşlamayla veya yukarıda belirttiğimiz gibi, organizasyonel stratejilerindeki bozulmayla ilişkili olabilir.

Karar verme

Kararsızlık ve şüphe OKB'de sık görülen belirtilerdir. OKB'de karar verme, Iowa Kumar Oynama Testi'nin kullanıldığı çalışmalarda genellikle bozuk, Cambridge Kumar Oynama Testi'nin kullanıldığı çalışmalarda genellikle normal bulunmuştur.[31] Bu testlerden birincisinde denek ödül olasılığını bilmezken (belirsizlik altında karar verme), ikincisinde bilmektedir (risk altında karar verme).

Tedavi

OKB'de etkililiği ispatlanmış iki farklı yaklaşım tedavinin temelidir: a) SSRI'lar ile farmakoterapi, b) BDT.[93]

OKB çalışmalarında tedaviye cevap genellikle semptom şiddetinde %25-35 azalma olarak kabul edilir. Semptom şiddeti ise (toplam skoru 40 olan) Y-BOKÖ ile ölçülür.[82] Hastaların yaklaşık yarısı SSRI ile monoterapiye cevap verir.[93] BDT'ye cevap verenler de OKB'lilerin yine yaklaşık yarısı, belki biraz daha fazlasıdır.[93]

En etkili tedavi ise, özellikle şiddetli OKB'de, ilaç+BDT kombinasyonudur.[93] Ancak bu başarılı yaklaşıma bile vakaların %10'u cevap vermez, cevap veren hastaların da %40'ı belirgin semptomlarla yaşamaya devam eder.[94] Tedaviye dirençli durumlarda psikoşirürji yararlı bir seçenektir.

Farmakoterapi

OKB farmakoterapisinde en etkili ilaçlar serotonin geri alımını seçici olarak engelleyen moleküllerdir: trisiklik olan klomipramin ve trisiklik yapıda olmayan altı tane SSRI.[93] Soomro ve arkadaşları 17 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi sonucunda SSRI'ları plaseboya üstün bulmuşlardır.[95] Bir serotonin ve noradrenalin geri alım engelleyicisi (serotonin and norepineprine reuptake inhibitor, SNRI) olan venlafaksinin de söz konusu ilaçlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir.[93]

OKB hastasına bir ilaç verileceği zaman ilk tercih, adı geçenlerden biri ile monoterapidir. Eldeki kanıtlara göre bu ilaçların hiçbiri diğerinden üstün değildir. Klomipramin lehine daha fazla etki büyüklüğü yönünde bir eğilim varsa da, bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hâlbuki görece eski bir meta-analiz klomipraminin SSRI'lardan daha etkili olduğunu göstermiştir.[96] Klinisyenlerin de inancı genellikle klomipraminin diğerlerinden daha yararlı olduğu yönündedir. Ancak klomipraminden önce SSRI kullanımı önerilmektedir, çünkü SSRI'lar daha iyi tolere edilirler.[93,97]

İlaçlara cevap, genellikle 8-12 hafta sonunda Y-BOKÖ skorlarında %25 veya 35 azalma olarak tanımlanır (daha uzun süreli çalışmalarda %50 azalma da cevap olarak tanımlanabilir). Buna göre OKB hastalarının %40-50'si ilaçlara cevap verirler.[98] OKB'nin farmakoterapisinde özellik taşıyan bir nokta, genellikle yüksek dozlara ve uzun süreye ihtiyaç duyulmasıdır. Antidepresanların depresyon tedavisinde etkileri zaten en erken iki veya üç haftada başlar, anlamlı cevaplar altı ila sekiz haftada alınır. OKB'de ise düzelme en erken üç dört haftada başlar, anlamlı cevaplar için en az iki veya üç ay beklemek gerekir. **Tablo 4**'te görüldüğü gibi, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin OKB tedavi kılavuzuna göre, zaman zaman maksimum dozların dahi üstüne çıkmak gerekir (elbette hastanın güvenliği kuralını ihlal etmemek şartıyla).[99]

Tablo 4- Amerikan Psikiyatri Birliği OKB tedavi kılavuzuna göre yedi SSRI'ın OKB'de önerilen dozları.[99]

SSRI	Olağan hedef doz	Olağan maksimum doz	Bazen önerilen maksimum doz*
Sitalopram	40-60	80	120
Klomipramin	120-150	250	**
Essitalopram	20	40	60
Fluoksetin	40-60	80	120
Fluvoksamin	200	300	450
Paroksetin	40-60	60	100
Sertralin	200	200	400

*Bu dozlar şu hastalar için önerilir: a) Maksimum ilaç dozunu en az sekiz hafta kullandığı halde tedaviye yeterli cevap vermeyenler, b) Hızlı metabolizörler (yani karaciğerdeki sitokrom P450 enzimleri normalin üstünde aktif olanlar), c) Yan etki yaşamayanlar veya sadece hafif yan etkiler yaşayanlar.

**İlaç dozundan 12 saat sonra klomipramin+desmetilklomipramin kombine plazma düzeyleri, nöbet ve kardiyak ileti gecikmesi riskleri nedeniyle, 500 ng/mL'nin altında tutulmalıdır (klomipramin bir trisiklik antidepresan olduğu halde etki mekanizması açısından SSRI'lara benzer. Bu yüzden SSRI başlığı altında ele alınmıştır).

SSRI'a cevap vermeyen vakalarda bile SSRI kesilmez, ancak başka ilaçlar tedaviye eklenir. En sık başvurulan yöntem, antipsikotik augmantasyonudur (günümüzde bu amaçla daha çok atipik antipsikotikler kullanılmaktadır). Bu kombinasyona cevap verenlerin oranı da üçte biri geçmez. Bunun dışında klonazepam, antikonvülsanlar (lamotrijin ve topiramat gibi), hatta donepezil denenmiş ve iyi sonuçlar vermiştir, ama kanıtlar görece zayıftır.

Bilişsel-davranışçı terapi

On altı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, BDT'nin OKB'de kontrol şartlarından daha etkili olduğunu göstermiştir.[100] Hastaların %50-60'ı BDT'ye cevap vermektedir (cevap Y-BOKÖ'de %25-35 düşüş olarak tanımlandığında). Hatta yakın tarihli iki meta-analize göre kognitif-davranışçı psikoterapilerin etki büyüklüğü ilaçlara göre daha fazladır.[93,101] Ancak psikoterapi çalışmalarında, ilaç kullanmakta olan hastaların buna devam etmesine (stabil dozda) izin verildiği unutulmamalıdır. Dolayısıyla BDT'nin ilaçtan üstün olduğu yönünde de kuvvetli bir kanıt yoktur.

OKB'de BDT'nin temel yöntemi *exposure and response prevention (ERP)* adı verilen yaklaşımdır. Hasta klinikte veya günlük hayatında kendisini rahatsız eden uyaranla (örneğin kirle, dağınıklıkla, korkutucu veya cinsel imajla vs.) karşılaştırılır (yani *exposure* yapılır, kaçınma önlenir). Oluşan anksiyeteyi gidermek için hastanın eğilimi kompülsiyonlara başvurmak olacaktır (elini yıkamak, düzensizliği toparlamak, aklına kendisini rahatlatan bir düşünce getirmeye çalışmak, tövbe etmek vs.), ama buna engel olunur (*response prevention).* ERP uygulamalarının şiddeti, süresi ve sıklığı önemlidir. Uyaran tolere edilemeyecek şiddette ağır anksiyete veya tam tersine çok hafif anksiyete yaratırsa, uyaranla gereğinden kısa süre karşılaşılırsa, seans sıklığı yetersizse tedavi faydalı olmayacaktır. ERP seansları esnasında giderek *duyarsızlaşma* (desensitization) gelişir, yani hastanın rahatsız edici etkene verdiği reaksiyon zayıflar.

Psikoşirürji

Farmakoterapiye ve BDT'ye dirençli vakalar cerrahiye adaydırlar. OKB hastalarında çeşitli nöroşirürjikal yöntemler etkili görünmektedir. Uygulanan yöntemler ve başarı oranları **Tablo 5**'te belirtilmiştir.[102-105]

Tablo 5- OKB'de kullanılan nöroşirürjikal yöntemler.[102-105]

Yöntem		Anlamlı düzelme sağlanan hastaların oranı (%)
Subkaudat traktotomi		50
Anterior singulotomi		56
Limbik lökotomi		89
Anterior kapsülotomi	Termokapsülotomi	50
	Gama ventral kapsülotomi	60
Derin beyin uyarımı (kapsüla internanın ventral bacağına ve komşuluğundaki ventral striatuma)		70

Prognoz

Seyir hastaların %85'inde kronik, %10'unda progresif, sadece %2'sinde epizodiktir. OKB'de uzun vadeli sonlanım çalışmalarının incelendiği, toplam 1265 kişiyi kapsayan bir meta-analize göre, ortalama 4.91 yıllık takip süresi şu verileri ortaya koymuştur: Hastaların çoğu erkektir, ayaktan takip edilmektedir, hastalıkları ikinci dekadda başlamıştır, hastalık şiddeti orta ila ileridir. Havuz analizine göre remisyon hızı (pooled remission rate) %53'tür.[106] Söz konusu meta-analizde Y-BOKÖ'nün 16'nın altına düşüşü remisyon olarak kabul edilmiştir. Erken başlangıç yaşı, uzamış hastalık süresi, Y-BOKÖ skorlarıyla ölçülen göre yüksek klinik şiddet ve erkek cinsiyeti kötü prognozla ilişkilidir.

Demek ki OKB hastalarının yarısından biraz fazlası dört ila beş yıl**ın** sonunda remisyon halinde olmaktadır. Hâlbuki klinisyenler OKB hastalarında prognozun daha kötü olduğuna inanırlar. Fakat dikkatten kaçmamalıdır ki, meta-analizin iyi sonucuna göre bile, hastaların yarıya yakınında hastalık sürmektedir. Bir başka problem de remisyonun tanımıyla ilgilidir. Y-BOKÖ skorlarının 16'nın bir miktar altında olması, hekimi de hastayı genellikle yeterince tatmin etmez; azımsanamayacak sayıda hastada başarılabilen ise, sadece, eskiye oranla görece bir iyileşme halidir.

Kırk sekiz çalışmanın incelendiği bir meta-analize göre süisidalite ile OKB arasında orta ila yüksek bir ilişki vardır (Hedge g=0.66, %95 güvenlik aralığı 0.49-0.82).[107] İsveç'te 1969 ile 2013 arası kayıtlar incelendiğinde 36.788 OKB hastasından 545'inin intihar sonucu öldüğü (%1.5), 4297'sinin (%11.7) intihar girişiminde bulunduğu görülmektedir (intihar sonucu ölüm için odds oranı=9.83, %95 güvenlik aralığı 8.72-11.08).[108] Komorbid hastalıklar açısından düzeltme yapıldığında bu oran düşmekle beraber yine de OKB'lilerde intihar riski yüksektir.

Bir çalışmada Danimarka'da 1955-2006 arasında doğmuş 3 milyon kişinin 2002-2011 arasındaki kayıtları gözden geçirilerek ölüm nedenleri incelenmiştir.[109] 10.155 OKB hastasından 110'u bu zaman sırasında hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin %60'ı doğal nedenlere bağlıyken %40'ı doğal olmayan nedenlere (intihar ve kaza) bağlıdır (cinayet kurbanı olan hiç OKB'li yoktur). OKB'lilerde gerek doğal nedenlerden (mortalite hız oranı 1.68, %95 güvenlik aralığı 1.31-2.12) gerekse doğal olmayan nedenlerden (mortalite hız oranı 2.61, %95 güvenlik aralığı 1.91-3.47) kaynaklanan ölüm oranları yüksektir.

Epidemiologic Cacthment Area çalışması kapsamındaki dört örneklemde 1979-1983 yılları arasında görüşülmüş 15.440 kişinin 2007'ye kadar ölüm kayıtları incelendiğinde, 25 yılı aşkın bu süre zarfında 388 OKB'liden 112'sinin (%28.9), diğerlerinden 6385'inin (%44.1) hayatını kaybettiği görülmektedir.[110] ABD'de OKB'nin ölüm riskini azalttığı anlaşılmaktadır ($p<0.03$). Ancak yaş gruplarına göre analiz yapıldığında OKB'de azalmış ölüm riskinin genç ve orta yaş içim geçerli olduğu, 55-60 yaşından sonra tam aksine artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Nakao T, Okada K, Kanba S. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. Psychiatry Clin Neurosci 2014;68(8):587-605.
3. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62(6):617-27.
4. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The Epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry 2010;15(1):53-63.
5. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. Br J Psychiatry 2001;179:334-9.
6. Çilli AS, Telcioğlu M, Aşkın R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. Compr Psychiat 2004;45(5):367-74.
7. Selvi Y, Akbaba AT, Beşiroğlu L, Aydın A, Özbebit Ö, Atlı A ve ark. Van il merkezi lise son sınıf öğrencilerinde obsesif kompulsif bozukluk yaygınlığı. Klinik Psikiyatri Dergisi 2010;13(1):5-13.
8. Yoldaşcan E, Ozenli Y, Kutlu O, Topal K, Bozkurt AI. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in Turkish university students and assessment of associated factors. BMC Psychiatry 2009;9:40.
9. Şimşek Z, Ak D, Altındağ A, Güneş M. Prevalence and predictors of mental disorders among women in Sanliurfa, Southeastern Turkey. J Public Health (Oxf) 2008;30(4):487-93.
10. Kırmızıoğlu Y, Doğan O, Kuğu N, Akyüz G. Prevalence of anxiety disorders among elderly people. Int J Geriatr Psychiatry 2009;24(9):1026-33.
11. Ayuso-mateos JL. Global Burden of Obsessive-Compulsive Disorder in the Year 2000. Available at: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_obsessivecompulsive.pdf (accessed March 16, 2015).
12. Solanki RK, Singh P, Midha A, Chugh K, Swami MK. Disability and quality of life in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a cross-sectional comparative study. East Asian Arch Psychiatry 2010;20(1):7-13.
13. Macy AS, Theo JN, Kaufmann SC, Ghazzaoui RB, Pawlowski PA, Fakhry HI, et al. Quality of life in obsessive-compulsive disorder. CNS Spectr 2013;18(1):21-33.
14. Subramaniam M, Soh P, Vaingankar JA, Picco L, Chong SA. Quality of life in obsessive-compulsive disorder: impact of the disorder and of treatment. CNS Drugs 2013;27(5):367-83.
15. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. Am J Psychiatry 2006;163(11):1978-85.
16. Alvarenga P, Hounie AG, Mercadante MT. Obsessive-compulsive disorder: a historical overview. In: Storch E, Geffken G, Murphy T, eds. Handbook of Child and Adolescent Obsessive-Compulsive Disorder. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.;2007. p 1-15.
17. Van Ameringen M, Patterson B, Simpson W. DSM-5 obsessive-compulsive and related disorders: clinical implications of new criteria. Depress Anxiety 2014;31(6):487-93.
18. Barahona-Corrêa JB, Camacho M, Castro-Rodrigues P, Costa R, Oliveira-Maia AJ. From thought to action: how the interplay between neuroscience and phenomenology changed our understanding of obsessive-compulsive disorder. Front Psychol 2015;6:1798.
19. Figee M, Wielaard I,Mazaheri A, Denys D.Neurosurgical targets for compulsivity: What can we learn from acquired brain lesions? Neurosci Biobehav Rev 2013;37(3):328-39.
20. Pérez-Vigil A, Fernández de la Cruz L, Brander G, Isomura K, Gromark C, Mataix-Cols D. The link between autoimmune diseases and obsessive-compulsive and tic disorders: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2016;71:542-62.
21. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. Nat Rev Neurosci 2014;15(6):410-24.
22. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. World J Biol Psychiatry 2016; 15:1-53.
23. Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. Neuropsychopharmacology 2010;35(3);591-604.
24. Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. CNS Spectrum 2007;12(Suppl 3):14-27.
25. Brimberg L, Flaisher-Grinberg S, Schilman EA, Joel D. Strain differences in "compulsive" lever-pressing. Behav Br Res 2007:179(1):141-51.
26. Wang L. Simpson HB, Dulawaa SC. Assessing the validity of current mouse genetic models of obsessive-compulsive disorder. Behav Pharmacol 2012:20(2);119-133.
27. Kariuki-Nyuthe C, Gomez-Mancilla B, Stein D J. Obsessive-compulsive disorder and the glutamatergic system. Curr Opin Psychiatry 2014;27(1):32-37.
28. Wan Y, Ade KK, Caffall Z, Ilcim Ozlu M, Eroglu C, Feng G, et al. Circuit-selective striatal synaptic dysfunction in the Sapap3 knockout mouse model of obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2014;75(8):623-30.
29. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. Neurosci Biobehav Rev 2008;32(3):525-49.
30. Burguière E, Monteiro P, Mallet L, Feng G, Graybiel AM. Striatal circuits, habits, and implications for obsessive-compulsive disorder. Curr Opin Neurobiol 2015;30:59-65.
31. Benzina N, Mallet L, Burguière E, N'Diaye K, Pelissolo A. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. Curr Psychiatry Rep 2016;18(9):80.
32. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, et al. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. J Psychiatry Neurosci 2008;33(5):405-12.
33. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, et al. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 1999;21(6):683-93.
34. Thorsen AL, van den Heuvel OA, Hansen B, Kvale G. Neuroimaging of psychotherapy for obsessive-compulsive disorder: a systematic review. Psychiatry Res Neuroimaging 2015;233(3):306-13.
35. Le Jeune F, Vérin M, N'Diaye K, Drapier D, Leray E, Du Montcel ST, et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. Biol Psychiatry 2010;68(11):1016-22.

36. Frydman I, Ferreira-Garcia R, Borges MC, Velakoulis D, Walterfang M, Fontenelle LF. Dementia developing in late-onset and treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. Cogn Behav Neurology 2010;23(3):205-8.
37. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Altamura C, Dell'Osso B, Domschke K, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD - a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. World J Biol Psychiatry 2016;17(5):321-65.
38. Boedhoe PS, Schmaal L, Abe Y, Ameis SH, Arnold PD, Batistuzzo MC, et al. Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: a worldwide meta- and mega-analysis. Am J Psychiatry 2016; Epub ahead of print.
39. de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchon JM, et al. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 2014;171(3):340-9.
40. Rotge JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, et al. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. Neuropsychopharmacology 2010; 35(3):686-91.
41. Piras F, Piras F, Chiapponi C, Girardi P, Caltagirone C, Spalletta G. Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. CORTEX 2015;62:89-108.
42. Hu X, Liu Q, Li B, Tang W, Sun H, Li F, et al. Multivariate pattern analysis of obsessive-compulsive disorder using structural neuroanatomy. Eur Neuropsychopharmacol 2016;26(2):246-54.
43. Radua J, van den Heuvel OA, Surguladze S, Mataix-Cols D. Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. Arch Gen Psychiatry 2010;67(7):701-11.
44. Koch K, Reeß TJ, Rus OG, Zimmer C, Zaudig M. Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review. J Psychiatr Res 2014;54:26-35.
45. Fan S, van den Heuvel OA, Cath DC, van der Werf YD, de Wit SJ, de Vries FE, et al. Mild white matter changes in un-medicated obsessive-compulsive disorder patients and their unaffected siblings. Front Neurosci Frontiers 2016;9:495.
46. Li F, Huang X, Tang W, Yang Y, Li B, Kemp GJ, et al. Multivariate pattern analysis of DTI reveals differential white matter in individuals with obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp 2013;35(6):2643-51.
47. Shaw P, Sharp W, Sudre G, Wharton A, Greenstein D, Raznahan A, et al. Subcortical and cortical morphological anomalies as an endophenotype in obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry 2015; 20(2):224-31.
48. Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. Semin Clin Neuropsychiatry 2001;6(2):82-101.
49. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 2004;132(1):69-79.
50. Frydman I, de Salles Andrade JB, Vigne P, Fontenelle LF. Can Neuroimaging Provide Reliable Biomarkers for Obsessive-Compulsive Disorder? A Narrative Review. Curr Psychiatry Rep 2016;18(10):90.
51. Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1989;1(1):27-36.
52. Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1992;49(9):739-44.
53. Maia TV, Cooney RE, Peterson BS. The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. Dev Psychopathol 2008;20(4):1251-83.
54. Del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C, Serata D, Ambrosi E, Simonetti A, et al. Functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychobiology 2011;64(2):61-85.
55. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. Arch Gen Psychiatry 1994;51(1):62-70.
56. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1996;53(7):595-606.
57. Banca P, Voon V, Vestergaard MD, Philipiak G, Almeida I, Pocinho F, et al. Imbalance in habitual versus goal directed neural systems during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. Brain 2015;138(Pt 3):798-811.
58. Dyster TG, Mikell CB, Sheth SA. The Co-evolution of Neuroimaging and Psychiatric Neurosurgery. Front Neuroanat 2016;10:68.
59. Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. Nat Rev Neurosci 2011;12(3):154-67.
60. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, Hernández-Ribas R, et al. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 2009;66(11):1189-200.
61. Anticevic A, Hu S, Zhang S, Savic A, Billingslea E, Wasylink S, et al. Global resting-state functional magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2014;75(8):595-605.
62. Beucke JC, Sepulcre J, Talukdar T, Linnman C, Zschenderlein K, Endrass T, et al. Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. JAMA Psychiatry 2013;70(6):619-29.
63. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, et al. Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry. 2013;73(4):321-8.
64. Kang D-H, Jang JH, Han JY, Kim J-H, Jung WH, Choi J-S, et al. Neural correlates of altered response inhibition and dysfunctional connectivity at rest in obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;40:340-6.
65. Gruner P, Vo A, Argyelan M, Ikuta T, Degnan AJ, John M, et al. Independent component analysis of resting state activity in pediatric obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp 2014;35(10):5306-15.
66. Hou J-M, Zhao M, Zhang W, Song L-H, Wu W-J, Wang J, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their healthy first-degree relatives. J Psychiatry Neurosci 2014;39(5):304-11.
67. Jhung K, Ku J, Kim SJ, Lee H, Kim KR, An SK. Distinct functional connectivity of limbic network in the washing type obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;53:149-55.
68. Jung WH, Kang D-H, Kim E, Shin KS, Jang JH, Kwon JS. Abnormal corticostriatal-limbic functional connectivity in obsessive-compulsive disorder during reward processing and resting-state. Neuroimage Clin. 2013;3:27-38.
69. Tian L, Meng C, Jiang Y, Tang Q, Wang S, Xie X, et al. Abnormal functional connectivity of brain network hubs associated with symptom severity in treatment-naive patients with obsessive-compulsive disorder: a resting-state functional MRI study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016;66:104-11.
70. Posner J, Marsh R, Maia TV, Peterson BS, Gruber A, Simpson HB. Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp 2014;35(6):2852-60.
71. Weber AM, Soreni N, Noseworthy MD. A preliminary study of functional connectivity of medication naïve children with obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;53:129-36.

72. Bernstein GA, Mueller BA, Schreiner MW, Campbell SM, Regan EK, Nelson PM, et al. Abnormal striatal resting-state functional connectivity in adolescents with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 2016;247:49-56.
73. Fitzgerald KD, Welsh RC, Stern ER, Angstadt M, Hanna GL, Abelson JL, et al. Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50(9):938-48.
74. Peterson A, Thome J, Frewen P, Lanius RA. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? Can J Psychiatry 2014;59(6):294-300.
75. Maron E, Nutt D, Shlik J. Neuroimaging of serotonin system in anxiety disorders. Curr Pharm Des 2012;18(35):5699-708.
76. Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH, Hasselbalch SG, Svarer C, Holm S, et al. Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT2A receptor binding in the caudate nuclei. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8(3):391-401.
77. Perani D, Garibotto V, Gorini A, Moresco RM, Henin M, Panzacchi A, et al. In vivo PET study of 5HT(2A) serotonin and D(2) dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. Neuroimage 2008;42(1):306-14.
78. Simpson HB, Slifstein M, Bender J Jr, Xu X, Hackett E, Maher MJ, et al. Serotonin 2A receptors in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [11C]MDL 100907. Biol Psychiatry 2011;70(9):897-904.
79. Naaijen J, Lythgoe DJ, Amiri H, Buitelaar JK, Glennon JC. Fronto-striatal glutamatergic compounds in compulsive and impulsive syndromes: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. Neurosci Biobehav Rev 2015;52:74-88.
80. Brennan BP, Rauch SL, Jensen JE, Pope Jr HG. A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2013;73(1):24-31.
81. Tükel R, Aydın K, Ertekin E, Özyıldırım SŞ, Taravari V. Proton magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for reduced neuronal integrity in the anterior cingulate. Psychiatry Res Neuroimaging 2014;224(3):275-80.
82. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischman RL, Hill CL et al: The Yale-Brown Obsessive- Compulsive Scale, I: Development, use, and reliablity. Arch Gen Psychiatry 1989;46(11):1006-11.
83. Brennan BP, Tkachenko O, Schwab ZJ, Juelich RJ, Ryan EM, Athey AJ, et al. An examination of rostral anterior cingulate cortex function and neurochemistry in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 2015;40(8):1866-76.
84. Simpson HB, Kegeles LS, Hunter L, Mao X, Van Meter P, Xu X, et al. Assessment of glutamate in striatal subregions in obsessive-compulsive disorder with proton magnetic resonance spectroscopy. Psychiatry Res Neuroimaging. 2015;232(1):65-70.
85. Ortiz AE, Ortiz AG, Falcon C, Morer A, Plana MT, Bargalló N, et al. 1H-MRS of the anterior cingulate cortex in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder: a case-control study. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(1):60-8.
86. Abramovitch A, Dar R, Mittelman A, Wilhelm S. Comorbidity between attention deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder across the lifespan: a systematic and critical review. Harv Rev Psychiatry 2015;23(4):245-62.
87. Abramovitch A, Abramowitz JS, Mittelman A. The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. Clin Psychol Rev 2013;33(8):1163-71.
88. Shin NY, Lee TY, Kim E, Kwon JS. Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. Psychol Med 2013;44(6):1121-30.
89. Snyder HR, Kaiser RH, Warren SL, Heller W. Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function a meta-analysis. Clin Psychol Sci 2014;3(2):301-30.
90. Deckersbach T, Savage CR, Dougherty DD, Bohne A, Loh R, Nierenberg A, et al. Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. Bipolar Disord 2005;7(2):166-75.
91. Olley A, Malhi G, Sachdev P. Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review. J Affect Disord 2007;104(1-3):15-23.
92. Rajender G, Bhatia MS, Kanwal K, Malhotra S, Singh TB, Chaudhary D. Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls: neurocognitive endophenotypes in OCD. Acta Psychiatr Scand 2011;124(2):152-61.
93. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg NA, Salkovskis P, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2016;3(8):730-9.
94. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. Psychiatr Clin North Am 2006;29(2):553-84.
95. Soomro GM, Altman D,Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database Syst. Rev 2008;(1):CD001765.
96. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 2002;22(3):309-17.
97. National Institute for Health and Care Excellence. Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. London, 2005.
98. Fineberg NA, Hengartner MP, Bergbaum CE, Gale TM, Gamma A, Ajdacic-Gross V, et al. A prospective population-based cohort study of the prevalence, incidence and impact of obsessive-compulsive symptomatology. Int J Psychiatry Clin Pract 2013; 17(3):170-7.
99. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. WORK GROUP ON OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. American Psychiatric Association, 2007.
100. Olatunji BO, Davis ML,Powers MB, Smits JA.Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of treatment outcome and moderators. J Psychiatr Res 2013;47(1):33-41.
101. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons: World Pyschiatry 2013;12(2):137-48.
102. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. Neurosurg Clin N Am 2003;14(2):199-212.
103. Heeramun-Aubeeluck A, Lu Z. Neurosurgery for mental disorders: a review. Afr J Psychiatry (Johannesbg) 2013;16(3):177-81.
104. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. PLoS One 2015;10(7):e0133591.
105. Brown LT, Mikell CB, Youngerman BE, Zhang Y, McKhann GM 2nd, Sheth SA. Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. J Neurosurg 2016;124(1):77-89.
106. Sharma E, Thennarasu K, Reddy YC. Long-term outcome of obsessive-compulsive disorder in adults: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2014;75(9):1019-27.
107. Angelakis I, Gooding P, Tarrier N, Panagioti M. Suicidality in obsessive-compulsive disorder (OCD): a systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev 2015;39:1-15.

108. Fernández de la Cruz L, Rydell M, Runeson B, D'Onofrio BM, Brander G, Rück C, et al. Suicide in obsessive-compulsive disorder: a population-based study of 36 788 Swedish patients. Mol Psychiatry 2016 (Epub ahead of print).

109. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Schendel DE, Mortensen PB, Plessen KJ. Mortality among persons with obsessive-compulsive disorder in Denmark. JAMA Psychiatry 2016;73(3):268-74.

110. Eaton WW, Roth KB, Bruce M, Cottler L, Wu L, Nestadt G, et al. The relationship of mental and behavioral disorders to all-cause mortality in a 27-year follow-up of 4 epidemiologic catchment area samples. Am J Epidemiol 2013;178(9):1366-77.

132

Posttravmatik Stres Bozukluğu Tanı ve Sağaltımı: Fonksiyonel ve Kognitif Özellikler

Sinem Zeynep Metin

Travma

Kişiyi korku, çaresizlik, dehşet içinde bırakan, kendisi ya da bir başkasının fizik bütünlüğüne tehdit yaratan olaylar travma olarak tanımlanabilir. Travmalar kısa süreli ve tekrarlamayan ya da kompleks; devamlı, tekrar edici, daha kalıcı olabilir. Kişinin gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır bir yaralanma, kendisi ya da başkalarının fiziki bütünlüğüne bir tehdit olayını yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş ya da böyle bir olayla karşı karşıya gelmiş olması ve bu olaya aşırı korku, çaresizlik ya da dehşete düşmek gibi tepkiler vermesi söz konusudur.

Akut stres bozukluğu

Travmatik yaşantıdan sonra Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) belirtilerinin ilk bir ay içinde görüldüğü durum Akut Stres Bozukluğu (ASB) olarak tanımlanır. ASB'nun tanı kılavuzlarına girmesinin temel sebebi TSSB için ön belirleyici olup olmadığını saptamaktır; fakat daha sonrasında yapılan çalışmalarda bu bozukluğun tek başına da bir klinik antite olabileceği önerilmiştir. Tedavisinde travma odaklı bilişsel davranışçı terapiler birinci seçenektir, asıl hedef TSSB'nun ortaya çıkmasını önlemektir.

Travma sonrası stres bozukluğu

TSSB, kronik olduğu ve işlevselliği bozduğu, genel fiziksel sağlığı kötüleştirdiği ve madde kullanım bozuklukları ve duygudurum bozuklukları gibi eş tanı oranlarının yüksek olması nedeniyle önemli bir psikiyatrik bozukluk olarak değerlendirilmektedir.

Temel belirtiler; travma ile ilgili istenmeyen ve tekrar tekrar deneyimlenen anılar, duyumlar ya da rüyalar (intrüziv küme); travma hatırlatıcılarının davranışsal kaçınma; travma işaretlerine ya da bağımsız olarak (örneğin, uyku problemlerine) yanıt olarak aşırı fizyolojik uyarılmışlık halidir.

Bu çekirdek kümeler DSM III, IV ve 5'de kabul edilmiştir. DSM-5'te TSSB anksiyete bozukluklarından ayrı sınıflandırılmıştır.[1] A tanı kriteri daraltılmıştır, kaçınma belirtileri ayrı bir kümeye dönüştürülmüş ve ek semptomlar eklenmiştir. Bunlar travma ile ilgili iç veya dış uyaranlardan kaçınma, bilişte

olumsuz veya duygudurumda değişiklikler ve arışı uyarılmışlıktır. Korku ve kaygılar TSSB'nun temelinde olmakla birlikte, utanç, suçluluk, öfke ve iğrenme gibi diğer olumsuz duyguların varlığı kabul edilmiştir: "kendi kendine sürekli çarpıtılmış suçlama veya travmatik olayın sonuçlarına sebep olmuş olma" ve "travma ile ilgili kalıcı negatif duygular-örneğin: korku, dehşet öfke, suçluluk, ya da utanç". TSSB, travmatik yaşantıdan kısa süre sonra ya da aylar ve hatta yıllar sonra da ortaya çıkabilir. 6 aydan sonra ortaya çıkan TSSB DSM-V'te gecikmiş TSSB olarak tanımlanmıştır.[1,2]

Semptomlar savaş, doğal afet, fiziksel ya da cinsel saldırı gibi travmatik yaşantıları takiben ortaya çıkar. Daha önce de belirtildiği gibi yeniden yaşantılama, kaçınma ve aşırı uyarılmışlık olarak üç ana grup altında toplanabilir. Semptomatoloji oldukça değişkendir, her bireyde farklı tablolar görülebilir; başka psikiyatrik tabloları kapsayabilir ya da karışabilir.

Özellikle uykuya dalmakta güçlük sık görülür. Travmayla ilgili korkular nedeniyle uykuya dalmak saatler sürebilir, normalde uyandırmayacak seslerle kişi kolayca uyanabilir.

Kabuslar; travmatik olayla ilgili görüntüler, sesler; olanları düşünmek istemediği halde bile kişinin zihnine gelebilir. Bu anıların canlanması kişiyi genellikle çok rahatsız eder ve iç sıkıntısı, çarpıntı, terleme, titreme, nefes alamama gibi fiziksel anksiyete belirtileri ortaya çıkabilir. Bazen de kişi olayı gerçekten tekrar yaşantılıyormuş gibi hissedebilir.

Yaşam boyu prevalansı genel toplumda %6.4 -7.8,[3] savaş veteranlarında yaklaşık %20'dir.[4]

Psikopatoloji

Günümüzde yapılan araştırmalar bu bozukluğun etyolojisini tam olarak aydınlatamamaktadır.

Psikanalitik model, travmatik yaşantının çözümlenmemiş iç çatışmayı harekete geçirdiğini varsaymaktadır. Buna göre baş edilemeyen çatışmalar karşısında içe çekilme, kaçınma başlamakta; birey yalnızlık ve çaresizlik hissedebilmektedir. Egonun gelecek olayları hayalde, önceden yaşama ve böylece gelişebilecek olumsuz yaşantılara hazırlıklı olma yeteneğine sahip olduğu varsayıldığında, onun dışarıdan gelen uyarıları elemesini ve organize etmesini kolaylaştığı düşünülebilir. Beklenmedik olaylar, hazırlanma olanağı bulunmuş olaylardan daha büyük şiddetle yaşanmaktadır ve ego mevcut savunma düzeneklerini devreye sokamamaktadır.

Bilişsel model ise, travmatik olayın kendisinin değil, yaşantılayan bireyin travmatik olaya verdiği tepkinin TSSB'na sebep olduğunu kabul eder. Travmanın yarattığı sıkıntıdan ve bilgi yükünden kurtulmak için inkar, hissizleşme, amnezi ve diğer disosiyatif belirtiler gibi çeşitli başetme stratejileri kullanılır. Bu stratejiler travma anında yaşamsal bir önem taşıyıp bireyi kurtarsa da; daha sonrasında da kullanılmaya devam edildiğinde, bireyin travmatik yaşantıyı duygusal olarak işlemlemesini engelleyebilir; böylece travmanın yaşandığı an bellek ve hayal gücünde sabitlenir. Doğal işleyişleri yoğun ve şiddetli duygularla engellenir. Travmatik anılar sözel bir bağlamda organize edilemez, birey travmatik yaşantı ile ilişkili gerçekçi bir algı oluşturamayabilir.

Nöropatofizyoloji

Travma ile ilişkili beyin alanları duyu girdisi, bellek oluşumu ve strese yanıt mekanizmalarını içerir. Bellekle ilgili etkilenen temel alanlar; hipokampus, amigdala ve frontal korteks; artmış stres yanıtı ile ilgili alanlar ise talamus, hipotalamus ve lokus ceruleustur.

TSSB patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen nörotransmitterlerle ilişkili aşağıda değerlendirmeler yapılmıştır.

Serotonin

Serotonin (5-HT) nörotransmitterinin hücre gövdeleri beyinsapının median ve dorsal raphe nukleuslarındadır, beynin içinde geniş yayılımlar yapar, amigdala, hipokampus ve ventromedial prefrontal korteks içeren korku döngüsüne de uzanır. Temel olarak GABAerjik inhibitör nöronları hedef alır.[5]

Artmış 5-HT salımı, dorsal raphe çekirdeklerinde nöronal aktiviteyi ve 5-HT sentezi ve dönüşümünü arttırır. Ayrıca, bir 5-HT2C reseptör agonisti olan meta-klorofenilpiperzinin verilmesi, erkek savaş gazilerinde akut endişe, panik atak ve TSSB belirtilerini tetiklemiştir; bu durum TSSB'nda 5-HT sisteminin etkili olduğunu düşündürür.[6]

Oksitosin

İnsanlarda yapılan çalışmalar oksitosinin korku koşullanmasını etkilemediğini, fakat korkunun söndürülmesini kolaylaştırabileceğini göstermektedir.[7]

Glutamat

Glutamat merkezi sinir sistemindeki primer uyarıcı nrotransmitterdir; kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri içinde bilginin hızlı yayılmasından sorumludur. TSSB'nda NMDA reseptörleri üzerinden öğrenme ve bellekle ilgili sinaptik plastisiteye etki eder. NMDA korkuyu söndürmeyi kolaylaştırabilir. Ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin sağlıklı bireylerde disosiyatif belirtilere sebep olduğu bilinmektedir.[8,9]

Kanabinoidler

Kanabinoid reseptörü tip 1 merkezi sinir sisteinde en çok bulunan reseptördür; en yoğun olarak amigdalahipokampal kortikostriatal döngüde bulunur. Bu bölge korku ile ilişkili davranışların ve anıların koordine edilmesi ve depolanmasından sorumlu bölgedir.[10]

GABA

TSSB'nda GABAerjik sistemde bozukluklar tespit edilmiştir. Meziyal temporal lob ve pariyeto-oksipital kortekste azalmış GABA düzeyleri tespit edilmiştir.[11] GABA'nın bellek kaydı, emosyonel ve korku ile ilişkili bellek kaydında etkili olduğu öne sürülmektedir.[12] Pariyeto-oksipital kortekste azalmış GABA etkinliği uykusuzluk ile ilişkilendirilmiştir.[11] TSSB'nda azalmış GABA düzeyleri, daha önceden tespit edilmiş azalmış kortikal ve subkortikal benzodiazepin reseptör bağlanması ile uyumludur ve tedavide GABA'yı hedef alan ajanların kullanılabileceğini düşündürür.[13]

Noradrenalin (NA)

Bedenin tehdit edici uyarana yanıtı sırasında oluşan korku ve uyanıklıkta önemli bir rol oynar. Strese yanıt olarak NA nöronal ateşleme sisteminde belirgin bir tonus artışı olur. Organizmanın kendisini tehdit eden duruma karşı kendini savunmaya hazırlanması için gerekli fiziksel ve mental uyarılmayı sağlar. Travmanın uzun sürmesi NA aşırı tüketimine neden olmakta bu da yıllar içinde strese duyarlılığı artırmaktadır.[14]

Sitokinler ve CRP

TSSB'nda proinflamatuar sitokinlerin ve CRP'nin arttığı metaanalizlerde gösterilmiştir.[15]

Doğal (innate) alarm sistemi

Doğal alarm sistemi (DAS) beyinsapı, amigdala, pulvinar ve frontotemporal korteksi içeren işlevsel olarak bağlantılı beyin bölgelerinden oluşur. Tehdite karşı hızlı etki eden bir subkortikal beyin ağıdır. TSSB'nda tehdit bilinçli ve bilinçaltı algılanır ve aşırı uyarılmışlık belirtileri ortaya çıkar. Mevcut literatür, bu yolakların bozulmuş olduğunu göstermektedir; DAS bölgelerinde artmış nöral aktivite ve işlevsel bağlantılar gösterilmiştir.[16] Schutter ve arkadaşları bilinen DAS'ne ek olarak serebellumun tehdit altında dengeyi sağlamak için önemli bir aracı olduğunu önermişlerdir.[17]

Hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseni

Organizma stres altında bulunduğunda, hipotalamusta CRH, hipofizde ACTH ve adrenal bezde de kortizol salgılanması zincir olarak oluşmaktadır. Kronik streste, zaman içinde HPA ekseninde sürekli uyarıma cevap oluşmamaya başlar. HPA ekseninde yanıtın azalması, aminerjik sistemdeki down regülasyon ya da eksene aynı şekilde gelen uyarılara yanıtsızlık oluşması ve kortizol salgısının düşmesi şeklinde açıklanmaktadır.

Strese karşı kısa vadeli olarak beklenen HPA ekseninin aktive olmasıdır; ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda TSSB hastalarının sabah ve öğleden sonra kortizol düzeylerinin travmaya maruz kalmış kontrollerden düşük olduğu; ayrıca travmatize olan bireylerin glukortikoid reseptörlerinde (GR) artmış geri-bildirim duyarlılığı saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, travmadan itibaren geçen zaman ve komorbid depresyonun bazal kortizol düzeyi ve GR işlevini etkilediği görülmektedir. Ayrıca farklı TSSB alttiplerinde GR işlevi ile ilişkili olarak tek nukleotid polimorfizmi de gösterilmiştir.[15]

Prognoz ve tedaviler

TSSB yaşayan kişilerin sadece %30'u tam remisyona girmektedir.[18] Depresyon, madde ve alkol kullanım bozuklukları gibi eştanılar durumu komplike edebilmektedir. Tedavide erken dönemde uygulanan travma odaklı bilişsel davranılşçı terapiler, SSRI kullanımı prognozu iyileştirmektedir. Daha önceden uygulanmış olan "debriefing" tanımlı olayı gruplar halinde tekrar anlatma yönteminin uygulanmasının TSSB belirtilerini kötüleştirdiği bildirilerek tedavi algoritmalarından çıkarılmıştır. Mindfullness, etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte umut vaat eden bir terapi yöntemidir.

Bilişsel-davranışçı terapiler

Günümüzde travma odaklı bilişsel davranışçı terapiler, TSSB'nun tedavisinde altın standart olarak görülmektedir. Daha öncede ifade edilidiği gibi DSM-V'te TSSB'nun tanı kriterlerine bilişsel ögeler eklenmiştir: Travmatik yaşantının nedeni ya da sonucu ile ilişkili çarpıtılmış bilişler ve kendisi, diğerleri ve dünya hakkında negatif inanışlar. Bu bilişsel belirtilerin özellikle kişilerarası ilişkilerdeki travma, kadın cinsiyet ve daha fazla travmatik yaşantı deneyimlemiş olmakla ilişkili olduğu belirtilmiştir.[19]

Bilişlerdeki kalıcı değişiklerin semptom iyileşmesi sağladığı görülmüştür. Kendilik (örn kendini suçlama, yetersizlik), dünya (dünyanın tehlikeli oluşu), travma sonrası belirtiler (örn. Kalıcı olarak zarar görmüş olma) ve kontrol (algılanan çaresizlik) gibi bilişlerin TSSB'nda önemli olduğu daha önceden bildirilmiştir.[19]

Bazı duygularımız bilişsel olarak geçiş gösterir. Örneğin kişinin kendisi ile ilgili negatif düşünceleri utanç ve depresyonla, dünya ile ilgili negatif düşünceleri suçluluk ve kendini suçlama ile ilişkilendirilmiştir. Ruminatif düşünceler (örn sürekli olumsuz deneyimlerin sebepleri ve sonuçları ile ilişkili düşünme), düşünce baskılamaya çalışma (istenmeyen olumsuz düşünceler), deneyimsel kaçınma (içsel istenmeyen his ve düşünce deneyimlerinden kaçınma çabası) gibi ortaya çıkar. Gerçek yaşanmışlığa karşı geliştirilen düşünceler, sürekli olayların başka farklı nasıl gelişlebilecek oldğuunu dair ruminasyonlar, TSSB'na özgüdür.[20]

TSSB ile ilişkili iki diğer süreç ise zayıf metabiliş (kişinin kendi duygu ve düşüncelerinin farkındalığı) ve azalmış bilişsel esnekliktir (alternatifleri görme ve değişik zorluklara adapte olma becerisi). Bilişsel çarpıtmaları hedef alan terapilerin en etkin tedavi yöntemleri olduğu gösterilmektedir.[20]

Farmakoterapiler

TSSB'nda çeşitli yolaklardan etki eden ajanlar kullanılmış ya da denenmekte olup tamamen remisyon sağlayan bir farmakoterapi ne yazık ki günümüzde mevcut değildir. Öte yandan bazı ajanlar semptomatik kısa süreli iyileşme sağlarken uzun vadede prognozu kötüleştirebilmektedir.

TSSB için FDA onayı olan iki terapötik ajan paroksetin ve sertralindir.[21] Bu iki ilaçla hastaların sadece %30'unda remisyon sağlandığı belirtimiştir. Diğer serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) kısmi etkili olduğu gösterilmiştir. Placebo kontrollü diğer çalışmalarda da etkin sonuç bulunamamıştır.[21] En çok çalışma yapılanlar fluoksetin, paroksetin, sertralin ve venlafaksindir.

Benzodiazepinler uykusuzluk ve anksiyete için işe yarasa da kaçınma ve disosiyatif belirtilerde etkili değildir, korku söndürmeyi bozar ve maruz bırakma terapisinin etkinliğini azaltabilir.[22] Benzodiazepinlerin iyileşmeyi kötüleştirdiğine dair kanıtlar arttığından tedavi algoritmalarında benzodiazepin kullanılması önerilmemektedir.

Eszopiklon GABA-A reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan agonist bir ajandır ve TSSB ile ilişkili uyku bozukluklarında iyileşme sağlayabilir.[18]

Günümüzde TSSB araştırmalarının ilerlemesiyle birlikte patofizyolojiyi hedef alan başka ajanlar da test edilmektedir: adrenerjik, hipotalamik-hipofizer-adrenokortikal (HPA), glutamaterjik, GABA-erjik, anti-inflamatuar. Glutamat sisteminin ketamin ile manipülasyonu, endokanabinoid sistemi etkileyen FAAH(fatty acid amide hydrolase) inhibitörleri, kannabinoidler, tıbbi marihuana, oksitosin, D-sikloserin gibi ajanların potansiyel etkinlikleri çalışmalarda değerlendirilmektedir. Birden fazla TSSB fenotipi olduğundan klinisyen tarafından klinik özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.[18,22]

D-sikloserin TSSB için değerlendirilmiş bir parsiyel NMDA agonistidir, etkili olduğuna dair minimal kanıt bulunmaktadır.[18]

Travmatik yaşantıdan hemen sonra morfin uygulanmasının da TSSB gelişimini önlediğine yönelik bildirimler mevcuttur; fakat randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.[23]

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM V). 4th. Washington, DC: 2013. Revised
2. Weathers FW. Redefining posttraumatic stress disorder for DSM-5. Current Opinion in Psychology 2017, 14: 122-126.
3. Pietrzak RH ve ark. Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: Results from wave 2 of the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. Journal of Anxiety Disorders. 2011; 25(3): 456-465.
4. Seal KH ve ark. Trends and risk factors for mental health diagnoses among Iraq and Afghanistan veterans using Department of Veterans Affairs health care, 2002-2008. American Journal of Public Health. 2009; 99(9): 1651-1658.
5. Neumeister A ve ark. Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in posttraumatic stress disorder: A positron emission tomography study. Molecular Psychiatry. 2013; 18(9): 1034-1040.
6. Krystal JH ve Neumeister A. Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. Brain Research. 2009; 1293: 13-23.
7. Heinrichs M ve ark. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. Biological Psychiatry. 2003; 54(12): 1389-1398.
8. Pitman RK ve ark. Biological studies of posttraumatic stress disorder. Natural Reviews Neuroscience. 2012; 13(11): 769-787.
9. Bailey CR ve ark. Recent progress in understanding the pathophysiology of posttraumatic stress disorder: Implications for targeted pharmacological treatment. CNS Drugs. 2013; 27(3): 221-232.
10. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. Neuroscience. 1997; 77(2): 299-318.
11. Meyerhoff DJ ve ark. Cortical gamma-aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality. Sleep. 2014; 37(5): 893-900.
12. Corcoran KA, Maren S. Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. The Journal of Neuroscience. 2001; 21(5): 1720-1726.
13. Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: Implications for successful adaptation to extreme stress. American Journal of Psychiatry. 2004; 161(2): 195-216.
14. Southwick SM ve ark. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. Archives of General Psychiatry. 1997; 54(8): 749-758.
15. Olff M, van Zuide M. Neuroendocrine and neuroimmune markers in PTSD: pre-, peri- and post-trauma glucocorticoid and inflammatory dysregulation. Current Opinion in Psychology 2017, 14: 132-137.
16. Lanius RA ve ark. The innate alarm system in PTSD: conscious and subconscious processing of threat. Current Opinion in Psychology 2017, 14:109-115.
17. Schutter DJLG. Human cerebellum in motivation and emotion. In Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders. Edited by Manto M, Gruol DL, Schmahmann JD, Koibuchi N, Rossi F. Dordrecht: Springer Science+Business Media; 2013:1771-1782.
18. Kelmendi B. PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. European Journal of Psychotraumatology 2016, 7:1.
19. LoSavio ST, Dillon KH ve Resick PA. Cognitive factors in the development, maintenance, and treatment of post-traumatic stress disorder. Current Opinion in Psychology 2017, 14:18-22.
20. Schnurr PP. Focusing on trauma-focused psychotherapy for posttraumatic stress disorder. Current Opinion in Psychology 2017, 14:56-60
21. Berger W ve ark. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: A systematic review. Progress in Neuropsychopharmacology. Biological Psychiatry 2009, 33(2), 169-180
22. Bernardy NC, Friedman MJ. Pharmacological management of posttraumatic stress disorder. Current Opinion in Psychology 2017, 14:116-121
23. Bryant RA ve ark. A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder. Biological Psychiatry 2009, 65(5), 438-440.

133

Stereotaktik Cerrahinin Temel Kavramları ve Lezyon Oluşturma

Ali Akay, Sertaç İşlekel

Stereotaktik kelimesi, yunanca stereo (üç boyutlu) ve latince tactic (dokunuş) kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur. Stereotaktik cerrahi ise kranium içinde derin yerleşimli ve küçük lezyonlara, normal parankimal yapıları kat ederek ulaşmayı sağlayan minimal invaziv fonksiyonel nöroşirürji tekniğidir.

Horsley ve Clarke tarafından 1908 yılında deney hayvanlarında kullanmak için geliştirilen bu teknik, 1947 yılında Spiegel-Wycis tarafından ilk kez insanlarda kullanılmıştır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan bu yöntemde temel prensip; radyolojik tetkikler üzerinde belirlenen noktanın, kartezyen kooordinat sistemindeki (x,y,z) değerlerinin hesaplanmasıdır. Hesaplanan bu noktaya stereotaktik cerrahi sistemleri yardımı ile milimetrik hata payı ile ulaşılmaktadır.

Radyolojik tekniklerin gelişiminden önce stereotaktik cerrahi yöntemi pnömoensefalografi görüntüleri kullanılarak yapılmaktaydı. Bu dönemde yapılan bu girişimlere de *stereoensefalotomi* adı verilmiştir. 1980 yılından sonra bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve sonraki yıllarda stereotaktik sistemlerin bu radyolojik yöntemlere adepte edilmesi ile stereotaktik cerrahi yöntemler daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde radyolojik tekniklerin daha üstün düzeylere çıkması, stereotaktik cerrahinin hem başarısını arttırmış, hem de kullanım alanlarını genişletmiştir.

Stereotaktik cerrahi, başlangıç döneminde psikoşirürji alanında kullanılmak amacıyla geliştirilmesine rağmen, yıllar içersinde hareket bozuklukları, ağrı tedavisi, biyopsi alma, tümör cerrahisi ve radyoşirürji alanlarında sık kullanılan yöntemlerden biri olmuştur.

Stereotaktik cerrahinin, temel aracı stereotaktik çerçeve (frame)den oluşur. Stereotaktik işlemler bu çerçeve kullanılarak gerçekleştirilir. Günümüzde kullanılan stereotaktik çerçevelerin görüntüleri değişse de kullanım mantığı aynıdır. Farklı stereotaktik çerçeveler tarih içinde tasarlanmış olmasına rağmen , Lars Leksell'in tasarladığı çerçeve MR döneminde, MR uyumlu hale gelmesi ve düşük distorsiyon oranı nedeni ile en yaygın kullanılan sistem olmuştur.

Stereotaksinin kullanım alanları

1. Stereotaktik biyopsi: Stereotaktik işlemlerinin çoğunluğunu oluşturur.
2. Serebral kist, abse, hematom boşaltılması.
3. Derin beyin stimülasyonu için elektrod yerleştirilmesi.
4. Gamma knife tedavisi.
5. Kist veya tümör içine kateter yerleştirilmesi.
6. Pallidotomi, talamatomi, kordotomi gibi hedeflerde; hareket bozuklukları ve ağrı tedavisi amaçlı lezyon yaratma.
7. Epilepsi tedavisinde lezyon cerrahisi.
8. Psikoşirürji alanında lezyon cerrahisi.
9. Stereotaksi temelli kraniotomi: Küçük ve/veya derin lezyonların yerinin streotaksi ile belirlenerek, 2-3 cm'lik kraniotomilerle lezyon eksizyonu yapılmasını sağlayan, minimal invaziv nöroşirürji yöntemi.

Streotaktik hedef hesaplama

Stereotaktik cerrahi işlemin başlangıç aşaması; streotaktik çerçevenin, kranium dış tabulasına vidalarla, lokal anestezi altında, rijid bir şekilde sabitlenmesidir. Çerçeve, simetrik ve düz bir şekilde kraniuma sabitlendikten sonra içinde kontrast madde bulunan, işaretleyici kutu çerçeveye takılır. Bu kutu sayesinde kranium içindeki her noktanın kartezyen koordinat sisteminde x,y,z koordinatlarının hesaplanabileceği bir hacim oluşur. Çerçeveye monte edilmiş işaretleyici kutu ile gerekli görülen radyolojik tetkik yapılır. Radyolojik tetkik üzerinde hedef işaretlendikten sonra x,y,z koordinatları hesaplanır. Ülkemizde ve dünyada bir çok klinikte kullanılan Leksell stereotaksi sisteminin başlangıç noktası (x,y,z:0) sağ arka üst köşedir. Kutunun merkezinin kordinatları ise üç düzlemde de 100'dür. Hedefin, merkez noktasına olan uzaklıklarına göre x,y,z koordinatları belirlenir. Bu değerlere göre yarıçapı 190 mm olan ark sistemi çerçeveye monte edilir. Böylece hedef noktası, ark sisteminin tam merkezine oturtulmuş olur. Sisteme verilen değişik açılardan hedefe farklı giriş yollarından ulaşılabilir. Giriş acısının değişmesi hedefi değiştirmez. Bu şekilde giriş noktası olarak fonksiyonel korteks, ventrikül ve vasküler yapılar korunarak en uygun nokta hesaplanır. Supratentorial lezyonlarda prekoronal frontal giriş yeri olarak kullanılırken, infratentorial lezyonlarda koronal sütür bir, iki santim gerisi giriş için kullanılır. Doğru koordinat hesaplamaları yapıldığında arkın yarıçapı uzunluğundaki prob kafatasına dik açıyla giriş yaptığında mutlaka hedefin bulunduğu merkez noktasını gösterecektir.

Stereotaktik biyopsi ve radyoloji

Doğru histopatolojik tanının konulabilmesi için özellikle glial tümörlerde, tümör dokusunun yüksek derece olduğu alandan biyopsi yapılmalıdır. BT eşliğinde biyopsi yapıldığı durumda yoğun kontrast tutan alandan biyopsi alınmalı, ancak bu noktaların damar görüntüsü olmadığından emin olunmalıdır. BT kullanılarak yapılan biyopsilerde düşük dereceli tümörlerde, beyinsapı lezyonlarında normal ve patolojik dokunun ayırt edilmesindeki zorluklar nedeniyle MR görüntüleri daha sık olarak kullanılmaktadır. MR görüntüleri anatomik detayları, biyopsi trasesindeki vasküler yapıları, önemli serebral alanları detaylı şekilde göstermektedir.

MR çekimi ile aksiyel, koronal, sagittal incelemeye olanak sağlayan görüntüler oluşur fakat manyetik dalgaların yayılma şekli ve bir çok materyalin MR ile artefakt yaratması distorsiyona yol açabilir. Bu gibi durumlarda BT ile hesaplamalar yapılır, MR görüntüleriyle füzyon yapılarak bu görüntülerden faydalanılır. MR eşliğinde biyopsi alınması durumunda kontrast tutmanın yanı sıra, spektroskopik incelemede yüksek kolin değeri, perfüzyon incelemesinde yüksek kan akımı gösteren alanların seçilmesi daha doğru tanı konulmasını sağlar. Bu amaçla normal doku tümör kesişme noktası ve tümörün en yüksek derecesini gösterdiği düşünülen noktalardan biyopsi alınmalıdır. Stereotaktik biyopsiler, yardımcı aparatlar yardımı ile ameliyathane koşullarında steril olarak alınır. En yaygın kullanılan, biyopsi iğnesi “Sedan side cutting” ignesidir. Bu iğnenin en önemli özelliği yeterli materyal alınmasına

olanak sağlamasıdır. Stereotaktik biyopsi serilerinde %2 oranında intraserebral hematom gelişme ve %2-3 negatif biyopsi riski görülmektedir.

Stereotaksinin hareket bozukluklarındaki yeri

Parkinson hastalığı (PH) ve diğer hareket bozukluklarında substansia nigra dejenerasyonu sonucu bazal çekirdeklerdeki inhibisyonun ortadan kalkmasına bağlı patolojik bir hiperaktivite mevcuttur. Ablatif veya stimulasyon cerrahi teknikleri ile bu anormal hiperaktivite normalleştirilmeye çalışılarak, hareket bozukluklarının tedavi edilmesi amaçlanır.

1950 ve 1960'lı yıllarda ablatif stereotaktik nöroşirürji PH ve diğer hareket bozuklukları için ana tedavi yöntemlerinden biriydi. Tremor üzerinde etkisinin daha güvenilir olması nedeniyle beyindeki hedef, adım adım pallidumdan talamusa doğru yer değiştirdi. Levodapanın keşfi ile dünya genelinde çok az merkez tremor için talamotomi yapmaya devam etti. 1985 yılında Laitinen ve ark. Parkinsonizmdeki akinezi ve bradikinezinin hafifletilmesi için globus pallidus internusun (GPi) postero-ventral bölümünü hedef alan pallidotomiler yaptılar. 1990'lı yıllarda ise sadece Parkinson triadı için değil, L-dopanın indüklediği diskinezi ve diğer hareket bozuklukları için de ablatif cerrahide artış gözlendi. Yine bu dönemde, bazal ganglionların patofizyolojik modeli daha iyi anlaşılmaya başlanarak, akinezi için posterior-ventral pallidotomi yapıldı.

Aynı zamanlarda Benabid ve Pollak ekibi tremor için talamik ventralis intermedialis (Vim) nükleusunu hedef alan derin beyin stimülasyonunu (DBS) uygulamaya başladılar. Stimulasyon cerrahi sayesinde, lezyona oranla daha güvenli ve yan etkilerin geri dönüşebilir oldugu bilateral talamik ameliyat yapılabilir hale geldi. Yapılan kontrollü çalışmalarla tek veya bilateral Vim-DBS'nin tek taraflı talamotomi üzerine üstünlüğü gösterildi. PH'ndaki klasik triad üzerindeki iyileşmelerde önemli ilerleme STN ve GPi hedeflendiğinde sağlandı. Yine birkaç yıl içersinde bilateral pallidal-DBS primer distoni tedavisinde kabul edilir hale geldi.

Günümüzde ise teknolojik ilerlemelerle DBS tedavisi daha da gelişim göstermektedir. Son zamanlarda gamma-knife ve fokuslu ultrason lezyon uygulamaları, radyofrekans lezyon ve DBS uygulamaları ile rekabet eder duruma gelmiştir. Tüm bu gelişmelere rağmen stereotaktik lezyon uygulamaları bu tedavilerin temelidir. Bu sebeple de önemini korumaktadır. Bu sebeple yazının devamında spesifik hastalıklar için yapılan lezyonel ablatif işlemler hakkında bilgi verilecektir.

Hareket bozukluklarında kullanılan ablatif cerrahi prosedürler

Pallidotomi: Pallidotomi işlemi, globus pallidum interna (GPi)'nın hedeflendiği ablatif cerrahi tekniktir. Parkinson hastalığında özellikle ilaç diskinezilerinde ilaç dozunu değiştirmeden iyileşmeler sağlamaktadır. Birleştirilmiş Parkinson Derecelendirme Ölçeğinde (BPHDÖ) %25-%30 oranında motor düzelmeler görülmektedir. Tek taraflı pallidotomi, güvenli iyi tolere edilen bir işlemdir. Kontrlateral rijidite, tremor ve diskineziyi belirgin azalttığı gösterilmiştir. Denge, yürüme ve donma şikayetleri üzerinde olumlu etkisi vardır. Bilateral pallidotomi ise kortikobulber sendrom, dizartri, disfaji gibi ciddi yan etkileri nedeniyle risklidir. Pallidotomi PH dışında primer ve sekonder distonilerde, kore, ballizm, Tourette sendromu diğer hareket bozukluklarında da kullanılan etkin bir yöntemdir. Pallidotomi için kullanılan koordinatlar AC-PC orta noktasından 18-20 mm lateral, 2-4 mm inferior ve 3 mm anterior olarak kullanılır.

Talamotomi: Talamusun ventralis intermedius nükleusunun (Vim) hedeflendiği ablatif cerrahi tekniktir. Talamotomi tremor-dominant parkinson hastalığında etkin bir tedavi yöntemidir. Tedaviye dirençli her türlü tremorda etkilidir. Esansiyel tremor (ET), serebellar tremor ve posttravmatik tremorda, tremoru %80-90 oranında azalttığı gösterilmişir. Uzun vadede etkinliğinin azalmasıyla ilgili bilgi olmamasına rağmen, uzun dönem takip çalışmalarında genel işlem başarısızlığı ve nüks tremor oranı %15'ler oranında bildirilmektedir. Esansiyel tremorda, talamotomiye bağlı komplikasyon oranı %16 oranındadır. Talamotomi işlemleri sonrasında kontralateral parezi, dizartri ve konfüzyon gibi semptomlar geçici olarak görülebilir. Bilateral talamotomi için çok sınırlı sayıda vaka bildirilmesine rağmen; hipofoni, disfaji, dizartri gibi ciddi ve yüksek riskli komplikasyonlardan dolayı önerilmez. Bilateral

kullanım için Vim-DBS önerilir. Vim için kullanılan koordinatlar AC-PC orta noktasından 14 mm lateral, 1-2 mm superior ve 5 mm posterior olarak kullanılır.

Subtalamotomi: Parkinson hastalığında, unilateral subtalamotomi ile diskinezilerde büyük oranda düzelme ve ilaç kullanımında azalma mümkündür. Subtalamotomi unilateral olarak uygulanır; jeneralize kore, ataksi ve konuşma bozukluğu gibi ciddi nörolojik yan etki riskleri yüzünden bilateral uygulanmaz. Unilateral subtalamik lezyon sonrasında kontralateral hemikorea ve hemiballizm sıklıkla izlenmesine rağmen çoğunlukla kısa dönemde kaybolur. Subtalamotomi sonrasında kalıcı hemikore %15 oranında bildirilmiştir. Subtalamotomi için kullanılan koordinatlar AC-PC orta noktasından 11-12 mm lateral, 2-4 mm inferior ve 3 mm posterior olarak kullanılır.

Derin beyin stimülasyonu uygulanmaya başladığından bu yana bilateral ablatif lezyon cerrahileri riskleri nedeniyle yapılmamaktadır. Subtalamik nükleus stimülasyonu parkinson hastalığında ilaçla beraber kullanılan en etkin tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Tremor için yapılan lezyon cerrahilerinde talamusun vim çekirdeği hedef alınır. Tremor semptomu yoğun olan parkinson hastalarında ise subtalamik nükleus stimülasyon için tercih edilir, çünkü; ilerleyen yıllarda hastalık progresyon gösterdiğinde rijidite ve bradikineziye subtalamik nükleus stimulasyonu daha etkilidir.

Cerrahi yöntem: Stereotaktik çerçeve lokal anestezi altında takılırken, AC-PC düzlemine parelel ve orta hatta kalmaya özen gösterilmelidir. Stereotaktik çerçeve takılmış hastaya hedef hesaplaması için CT veya MR çekimi yapılır. CT ve MR füzyonu kullanılması hata payını en aza indiren yöntemdir. 1-2 mm kesit kalınlığı olan AC-PC hattına paralel radyolojik tetkik kullanılarak direk hedef koordinatları hesaplanır. Bu koordinatlar Stereotaktik beyin atlasları kullanılarak, anatomik hedeflerin AC-PC hattının orta noktasına uzaklıklarını belirleyen standart formüller kullanılarak doğrulanır. Bu hesaplanan koordinatlar üzerinden hedef lokalizasyon, makro-stimulasyon, mikro-stimulasyon ve/veya mikroelektrod kayıt yöntemleriyle nörofizyolojik izlem ile doğrulanır. Endikasyonuna göre radyofrekans enerjisiyle talamotomi, pallidotomi veya subtalamatomi işlemi uygulanır. İşlem, hastalarının en ağır olduğu semptomatik tarafın karşı çekirdeğine uygulanmalıdır. İki taraflı lezyon cerrahisi, yüksek morbidite riski nedeniyle uygulamaktan kaçınılmalıdır. Tek taraflı lezyon cerrahisi uygulanan hastaya gerekirse diğer taraf için stimülasyon cerrahisi uygulanabilir.

Stereotaksinin epilepsideki yeri

Son yıllarda dirençli epilepsi vakalarında derin beyin stimülasyonu tekniklerinin kullanımı artmıştır. Hareket bozukluklarında olduğu gibi epilepside de stimülasyon teknikleri, uygulanan stereotaktik lezyon cerrahisinin ışığındaki eski tecrübelerle geliştirilmiştir. Epilepsi kontrolü için uygulanan stimülasyon teknikleri, iki temel yaklaşımı içerir. Bunlardan ilki beyindeki bir nükleus veya korteksin belli bir bölgesi uyarılarak epileptik nöbetlerin sıklığının azaltılması amaçlanır. Belirli bir nöbet odağı bulunamayan hastalarda bu yaklaşım avantaj sağlamaktadır. Diğer yaklaşım ise; tanımlanan nöbet odağının direkt olarak stimüle edilmesiyle, nöbet kaynağının bozulması hedeflenerek epileptik nöbet sıklığının kontrolü amaçlanır. Her iki yaklaşımda da hareket bozukluklarında kullanılan stimülasyon parametreleri kullanılmaktadır. Stereotaktik lezyon yaratılarak yapılan etki ise stimülasyon cerrahisindeki gibi nöbet aktivitesi inhibe veya bloke ederek sağlamaktadır.

Nöbet odağı tanımlanamayan olgularda, stimülasyon veya lezyon için subtalamik nükleus, hipokampus, anterior talamus, sentromedian talamus, serebellum, kaudate nükleus gibi beyinin farklı bölgeleri hedeflenebilir. Epileptik fokus varlığında ise hipokampus ve çeşitli kortikal bölgeler hedeflenebilir. Hipokampal lezyon (hipokampektomi)'lar ile en iyi epileptik nöbet kontrolü sağlanmıştır. Stimülasyon ve lezyon cerrahisi için tek başına amigdala kullanılmamasına rağmen, amigdalayı içine alan kombinasyon stereotaktik lezyonlarla (amigdala hipokampektomi, forniko-amigdalatomi, pallodo-amigdalatomi) daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Hipotalamik hamartomalara yönelik yapılan hypotalamotomilerle, nöbet kontrolünde iyi sonuçlar sağlanmıştır. Literatürde talamotomi ve kortikal lezyonektomi ile bildirilmiştir iyi sonuçlar vardır.

Stereotaksinin Psikoşirürjideki Yeri

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde birçok cerrahi yöntem kullanılmış olmasına rağmen günümüzde güvenliği ve etkinliği kabul gören dört cerrahi prosedür mevcuttur. Bu yöntemlerin hepsi stereotaktik olarak bilateral uygulanmaktadır. Bunlar; lezyon cerrahileri anterior singulotomi, subkaudat traktotomi, limbik lökotomi, anterior kapsulotomidir. Subkaudat traktotomi uygulanan 134 hastalık seride majör depresyonda %68'lik düzelme, obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) %50, anksiyetede %62,5'lik düzelme bildirilmiştir. Diğer serilerde; depresyon, OKB'ta subkaudat traktotomi ile klinik düzelme oranları 2/3'tür. Anterior singulotominin kullanımı ise daha çok tedaviye dirençli majör affektif hastalık, kronik anksiyete durumu ve OKB da bildirilmiştir. Ballatine ve ark. 198 hastalık seride affektif hastalıklarda düzelme oranını %62,5 verirken, OKB'da iyileşme oranını %56 olarak sunmuştur. Limbik lökotomi ile obsesyonel nevroz, kronik anksiyete, depresyon ve şizofreni de yüksek oranlarda iyileşme literatürde gösterilmiştir. Anterior kapsulotomi Leksell tarafından popülarize edilmiştir. Yine bu yöntemde tedaviye dirençli şizofreni, OKB, anksiyete ve depresyon durumlarında kullanılmıştır.

Psikiyatrik hastalıklardan özellikle OKB'da bu dört yöntemin düzelme oranları karşılaştırılacak olursa; subkaudat traktotomi %50, singulotomi %56, limbik lökotomi %61, kapsulotomi %67 etkilidir.

KAYNAKLAR

1. Ali Savaş, Cenk Bostancı, Yücel Kanpolat. Surgical Treatment of Parkinson's Disease Türkiye Klinikleri J Neurourg-Special Topics 2008:1(2):5-12
2. Alvarez L, Macias R, Lopez G, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. Brain 2005: 128:570-583.
3. Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, et al. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. Neurology 2006;66(10):1571-3.
4. Aydın Aydoseli,Murat İmer. Surgical Treatment for Dystonia and Cerebral Palsy: Destruction and Neurostimulation Türkiye Klinikleri J Neurourg-Special Topics 2008:1(2):19-22
5. Ballantine, H. T., Bouckoms, A. J., Thomas, E. K., and Giriunas, I. E.. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. Biol. Psychiatry 1987:22, 807-19.
6. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long- term follow-up. Br J Neurosurg 2007;21:504-509.
7. Büşra Arıca, Cenk Bostancı. Patient Selection for Surgery for Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: Preoperative and Postoperative Evalution. Türkiye Klinikleri J Neurourg-Special Topics 2008:1(2):8-13
8. Bouvier G, Saint-Hilaire JM, Maltais R, Belique R, Desrochers P. Stereotactic lesions in primary epilepsy of the limbic system. Acta Neurochirurgica Supple- mentum 1980;30:151-9.
9. Christmas, D., Eljamel, M. S., Butler, S., Hazari, H., MacVicar, R., Steele, J. D., et al.. Long term outcome of thermal anterior capsulotomy for chronic, treatment refractory depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011:82, 594-600
10. Dyster TG, Mikell CB and Sheth SA (2016) The Co-evolution of Neuroimaging and Psychiatric Neurosurgery. Front. Neuroanat. 2016;10,68.
11. Foltz, E. L., and White, L. E. Jr. Pain "relief" by frontal cingulumotomy. J. Neurosurg. 1962:19, 89-100
12. Fountas KN, Smith JR, Murro AM, Politsky J, Park YD, Jenkins PD. Implantation of a closed-loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy: a technical note. Stereotactic and Functional Neurosurgery 2005;83(4):153-8
13. Gillingham FJ, Watson WS, Donaldson AA, Cairns VM. Stereotactic lesions for the control of intractable epilepsy. Acta Neurochirurgica 1976;(23 Suppl):263- 9.
14. Greenberg, B. D., Rauch, S. L., and Haber, S. N.. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. Neuropsychopharmacology 2010:35, 317-336
15. Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguiere F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. Epilepsia 2004;45(11):1368-74
16. Hullay J, Gombi R, Velok G. Surgical and stereotactic attempts in intractable epilepsy. Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae 1976;33(2):119-24
17. Hurwitz, T. A., Honey, C. R., Allen, J., Gosselin, C., Hewko, R., Martzke, J., et al. Bilateral anterior capsulotomy for intractable depression. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.2012: 24, 176-182
18. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. Epilepsia 2002;43(6):603-8
19. İ.Sertaç İşlekel. Stereotaktik Biyopsi ve Açık Kraniotomi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007:3(51):66-69

20. James W. Leiphart, Richard M. Young , Donald C. Shields. A historical perspective: Stereotactic lesions for the treatment of epilepsy. Seizure 2014:23,1-5
21. Kanaka, T., and Balasubramaniam, V.. Stereotactic cingulumotomy for drug addiction. Appl. Neurophysiol.1978: 41, 86-92
22. Kim, C.-H., Chang, J. W., Koo, M.-S., Kim, J. W., Suh, H. S., Park, I. H., et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. Acta Psychiatr. Scand. 2003:107, 283-290
23. Kuzniecky RI, Guthrie BL. Stereotactic surgical approach to hypothalamic hamartomas. Epileptic Disorders International Epilepsy Journal with Videotape 2003;5(4):275-80
24. L.D.Lansford, D.Kondziolka, D.Leksell. Leksell Stereotactic Aparatus. Text Book of Stereotactic and Functional Neurosurgery 2009:469-487
25. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:289- 296.
26. Lopes, A. C., Greenberg, B. D., Canteras, M. M., Batistuzzo, M. C., Hoexter, M. Q., Gentil, A. F., et al.. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2014:71, 1066-1076
27. Lozano, A. M., Giacobbe, P., Hamani, C., Rizvi, S. J., Kennedy, S. H., Kolivakis, T. T., et al. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. J. Neurosurg. 2012:116, 315-322
28. Magara A, Buhler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P, Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultra- sound in the treatment of Parkinson's disease. J Ther Ultrasound 2014;2:11.
29. Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M. L., Fontaine, D., et al.. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. N. Engl. J. Med. 2008:16, 2121-2134.
30. Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 2005:45, 651-660
31. Mikell, C. B., Sinha, S., and Sheth, S. A.. Neurosurgery for schizophrenia: an update on pathophysiology and a novel therapeutic target. J. Neurosurg. 2016:124, 917-928
32. Mullan S, Vailati G, Karasick J, Mailis M. Thalamic lesions for the control of epilepsy. A study of nine cases. Archives of Neurology 1967;16(3):277-85
33. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a mul- ticenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkin- son's disease. Mov Disord 2010;25:578-586
34. Morrell MJ, Group RNSSiES. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. Neurology 2011;77(13):1295-304.
35. Nadvornik P, Sramka M, Gajdosova D, Kokavec M. Longitudinal hippocampect- omy. A new stereotaxic approach to the gyrus hippocampi. Confinia Neurologica 1975;37(1-3):245-8
36. Nashold Jr BS, Flanigin Jr H, Wilson WP, Stewart B. Stereotactic evaluation of bitemporal epilepsy with electrodes and lesions. Confinia Neurologica 1973;35(2):94-100
37. Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J., and Meyerson, B.. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. Lancet 1999:354:1526
38. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised con- trolled trial. Lancet Neurol 2013;12:37-44
39. Paul Krack, Raul Martinez-Fernandez, Marta del Alamo, Jose A. Obeso. Current Applications and Limitations of Surgical Treatments for Movement Disorders. Movement Disorders, 2017, Vol. 32, No. 1
40. Patel, S. R., Aronson, J. P., Sheth, S. A., and Eskandar, E. N.. Lesion procedures in psychiatric neurosurgery. World Neurosurg. 2013:80, S31. e9-e16
41. P.L.Gildenberg, J.K.Krauss History of Stereotactic Surgery.. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery 2009: 1-35.
42. Rück, C., Karisson, A., Steele, D., Edman, G., Meyerson, B. A., Ericson, K., et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. Arch. Gen. Psychiatry 2008:65, 914-922
43. Samuel M, Caputo E, Brooks DJ, et al. A study of medial palli- dotomy for Parkinson's disease: clinical outcome, MRI location and complications. Brain 1998;121(Pt 1):59-75.
44. Sheehan, J. P., Patterson, G., Schlesinger, D., and Xu, Z. γ knife surgery anterior capsulotomy for severe and refractory obsessive-compulsive disorder. J. Neurosurg. 2013:119, 1112-1118
45. Sheth, S. A., Neal, J., Tangherlini, F., Mian, M. K., Gentil, A., Cosgrove, G. R., et al. Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a prospective long-term follow-up of 64 patients. J. Neurosurg. 2013:118, 491-497
46. Shields, D. C., Asaad, W., Eskandar, E. N., Jain, F. A., Cosgrove, G. R., Flaherty, A. W., et al. Prospective assessment of stereotactic ablative surgery for intractable major depression. Biol. Psychiatry 2008:64, 449-454
47. Speelman JD, Schuurman R, de Bie RM, Esselink RA, Bosch DA.Stereotactic neurosurgery for tremor. Mov Disord 2002;17:S84-S88.
48. Spiegel, E., Wycis, H., Marks, M., and Lee, A. Stereotaxic appartus for operations on the human brain. Science 1947:80, 349-350
49. Steele, J. D., Christmas, D., Eljamel, M. S., and Matthews, K. Anterior cingulotomy for major depression: clinical outcome and relationship to lesion characteristics. Biol. Psychiatry 2008:63, 670-677
50. Tseng HM, Su PC, Liu HM, Liou HH, Yen RF. Bilateral subtha- lamotomy for advanced Parkinson disease. Surg Neurol 2007; 68(suppl 1):S43-S50
51. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. The role of neuromodulation of the hippocampus in the treatment of intractable com- plex partial seizures of the temporal lobe. Acta Neurochirurgica Supplement 2007;97(Pt 2):329-32
52. Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, et al. Randomized trial of palli- dotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. Ann Neu- rol 2003;53:558-569.
53. Wycis HT, Baird 3rd HW, Spiegel EA. Long range results following pallidotomy and pallidoamygdalotomy in certain types of convulsive disorders. Confinia Neurologica 1966;27(1):114-20
54. Yang, J. C., Ginat, D. T., Dougherty, D. D., Makris, N., and Eskandar, E. N. Lesion analysis for cingulotomy and limbic leucotomy: comparison and correlation with clinical outcomes. J. Neurosurg. 2014:120, 152-163
55. Yang WD, Yu Q, Zhang JN, Shen CH, Wang FL, Cui LY, et al. Stereotactic combined amygdala and hippocampus lesions for treatment of medial tempo- ral lobe epilepsy. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2005;43(9):616-9
56. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: thera- pies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcom- mittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005; 64:2008-2020.

134

Stereotaktik Radyocerrahi Temel Kavramları

Selçuk Peker, Alperen Şirin

Radyocerrahi

1951 yılında İsveçli nöroşirürjiyen Prof. Dr. Lars Leksell, ortovoltaj X ışını tüpü ve kendi imal ettiği ilk jenerasyon stereotaktik cihazı kombine ederek tarhite ilk olarak odaklanmış radyasyon tedavisini kullanmıştır.[45,71,76] Bu tekniği ilk olarak bir trigeminal nevralji olgusunda gasser ganglionunu hedefleyerek kullanmıştır ve bu tekniğe "Radyocerrahi" ismini vermiştir.[44] Daha sonra Leksell bu yöntemde X ışını kaynağı olarak protonların ve lineer akseleratörlerin kullanılabileceğini fark etmiş fakat o dönemin teknik imkanları nedeniyle bunların kullanımında dezavantaj oluşmuştur.[71] 1960'lı yıllara kadar LINAC kullanılmış daha sonra ise Leksell ve fizikçi Larsson 1960'ların sonunda radyasyon kaynağı olarak kobalt 60 kullanımının daha kolay olacağını saptamışlardır.[43] Gamma knife cihazının ilk prototipi 1967 yılında imal edilmiş ve 1968 yılında ilk defa tedavi amaçlı bir kraniofarengiom olgusunda kullanılmıştır.[65] Tarihsel olarak 1969 yılında ilk defa bir vestibular schwannoma vakası ve yine aynı yıl ilk defa bir hipofiz adenomu vakası gamma knife ile tedavi edilmiştir.[65] 1974 yılında tedavi planlaması için ilk bilgisayar programı yazılmış, 1976 yılında ilk defa bir meningiom vakası gamma knife ile tedavi edilmiştir. 1985 yılında gamma knife İsveç dışına ilk defa çıkmış ve kullanımına başlayan ülkeler Arjantin ve İngiltere olmuştur.[65] 1987 yılında Gamma Knife Pittsburg (ABD) da kullanıma girmiştir. Gamma knife'ın ABD'ye gelmesi ile bu tedavi yöntemi tüm dünyanın dikkatini çekmiş ve hasta sayılarında patlama yaşanmıştır.[50] 1989 yılında metastaz tedavisinde gamma knife kullanımı ile ilgili ilk çalışma yayınlamış, 1990 yılında Leksell Gama plan kullanılmaya başlanmıştır.[65] 1996'da CT ve MR görüntü füzyonu yapılabilir hale getirilmiştir.[21]

İlk jenerasyon gamma knife olan Model U'da 179 adet kobalt 60 kaynağı dairesel şekilde yerleştirilmiş ve bunlardan yayılan gamma ışınları tek bir odakta toplanmıştır. Daha sonra sırasıyla Model B, Model C ve Model 4C'de 201; Perfexion ve Icon'da 192 adet kobalt 60 kaynağı kullanılmıştır.[21]

Radyocerrahi sistemleri:

Günümüzde 3 ana sistem vardır. Bunlar, gamma knife radyocerrahisi, Linac radyocerrahisi ve Proton ve ağır yüklü parçacık radyocerrahisidir.

Gamma knife sistemi

Gamma knife 5 ayrı üniteden oluşmaktadır.[21]

1. Işınlama ünitesi: Gamma knife'ın farklı modellerinde farklı sayıda kobalt kaynaı bulunmaktadır. Perfexion ve Icon harici modellerde 201 adet kolimatör ve bunlara denk gelen kobalt kaynakları bulunmaktadır. Bunlar bir yarım küreye kürenin merkez noktasını hedefleyecek şekilde yerleştirilmiştir. Bu kaynaklar 30 cm kalınlığında br koruyucu çelik duvar içinde yer almaktadır. Co 60'ın yarı ömrü 5.23 yıldır ve cihaz ağırlığı modeller arasında değişim göstermekle birlikte yaklaşık 18 tondur.
2. Kolimatör sistemi: Model B, Model C ve Model 4C'de 4, 8, 14 ve 18'lik kolimatörler kullanımıştır. Perfexion ve Icon'da kullanılan kolimatörler ise 4,8 ve 16'lıktır. 4 mm'lik bir kolimatör ışını 0.007 ml'lik bir alana yoğunlaştırırken, 18 mm'lik bir kolimatör ise ışını 6 ml'lik bir alana yoğunlaştırmaktadır. Bu kolimatörler ile lezyonun şekline özel radyasyonları alanları planlanabilmektedir. Perfexion ve Icon'da kolimatör sistemi sektör raylar üzerine yerleştirilmiştir.
3. Hasta taşıyıcısı: Hastanın üzerine yatırıldığı, hastayı ışınlama ünitesi içerisine otomatik taşıyan yatak kısmıdır.
4. Stereotaktik çerçeve: Kullanılan çerçeve Leksell stereotaktik çerçevedir. Çerçeve lokal anestezi altında, lezyonu olabildiğinde çerçevenin merkezine (X:100, Y:100, Z:100) oturtacak şekilde takılır. Bu çerçeve görüntüleme öncesinde takılır ve tedavi bitene kadar hastada kalır. Çerçeve başı sabit tutacak şekilde sıkı takılmalıdır. Bu çerçeveye CT, MR ve DSA için işaret özelliği taşıyan farklı kutular monte edilir.
5. Tedavi planlama sistemi: Hastanın CT, MR ve DSA görüntüleri önce sisteme kaydedilir ve bu tedavi edilecek hedefin belirlenmesini ve uygulanacak dozun ayarlanmasını sağlar. Tedavi ünitesi tedavi planını aktaran ayrı bir bilgisayar sistemidir.

Yaklaşık 2 yıldır kullanımda olan gamma knife Icon modeliyle büyük farklılıklar getirilmiştir. Sisteme eklenen Cone Beam CT ve infrared stereoscopic kamera sayesinde, hem çerçeveli hem de çerçevesiz (maske ile) tedavi uygulanabilmektedir. Çerçevesiz sistemde görüntü kılavuzu veya ficudial bazlı sistemlerle kafa hareketi algılanarak planlamaya uygun tedavi akışı sağlanır. Bu sayede önceki modellerde mümkün olmayan hipofraksiyone radyocerrahi uygulaması da yapılabilmektedir.

Gamma knife tedavi sisteminin aşamaları

Gamma knife tedavisi genelde 2-3 saat içinde tamamlanabilmekte ve hastanede yatış gerektirmemektedir. Bu tedavi çerçeve takılmasıyla başlar ve doz uygulamasıyla tamamlanır.

1. Stereotaktik çerçeve takılır.
2. Nöroradyolojik inceleme yapılır: Çerçeveyi görüntüleme masasına kitleyen adaptörler kullanılarak CT, MR ve/veya DSA çekilir. Kafa tabanı lezyonlarında kemik yapıyı belirlemek için CT çok avantajlıdır. T1 kontrastlı MR en çok tercih edilen MR sekansıdır. Kesit kalınlığının 1,5 mm'den fazla olmaması gerekir.
3. Doz planlanır: Özel bilgisayar programları ile stereotaktik görüntüler sisteme önce kaydedilir daha sonra ise hedef doku belirlenir ve uygulanacak doz hedefin şekline uygun belirlenir. Hedef 3 boyutlu yapı, maksimum dozun çoğunlukla %50 izodoz eğrisi ile sarılır. Bu süre zarfında komşu kritik yapıların alacağı dozlar ölçülür ve planlamada gerekli değişikliklerle güvenlik artırılır. Doz belirlerken göz önüne alınan faktörler: patoloji, hedef hacim, önceki radyasyon tedavisi varlığı ve lokalizasyondur. Sistem içinde uygulayıcı ve sistem hatalarını sıfırlayan pek çok sayıda otomatik kontrol sistemi bulunmaktadır.

4. Doz uygulanır: Planlama bilgisayarından tedavi ünitesine aktarılan program çerçevesinde tedavi uygulanır. Gamma knife 0.1 mm hata payıyla hedefe spesifik 3 boyutlu tedavi uygulaması sağlamaktadır. Tedavi süresi doz ve hacime göre değişmektedir. Model 4C ve üstü modellerde otomatik pozisyonlandırma sisteminin kullanılması ile tedavi süresi koordinatların elle ayarlandığı eski sistemlere göre yarı yarıya kısalmıştır.

Gamma knife tedavi endikasyonları

1. Lezyonun boyutu: Genel olarak kabul edilen lezyonun boyutunun 3.5-4 cm'den küçük olmasıdır. Asıl burada vurgulanmak istenen hacimdir. Klinik çalışmalarda 12 Gy'den fazla radyasyon dozu alan hacim 20 ml'yi geçerse radyasyon nekrozu gelişme ihtimali artmaktadır. Yani lezyonun hacmi ile uygulanabilecek radyasyon dozu arasında ters ilişki bulunmaktadır.
2. Nöroanatomik uygunluk: Lezyonun yerleşimi ve lezyona komşu dokular gamma knife'ın endikasyonunda önemli rol oynamaktadır. Beyinsapı, optik sinir, kiazma, optik trakt ve kısmen bazal nükleuslar doz sınırlamasına neden olabilmektedir.
3. Doku tanısı: Eğer doku tanısında radyolojik incelemede şüphe varsa kesinlikle histopatolojik örnek alınmalıdır. Böylece hem lezyonun gamma knife'a uygunluğu hem de uygulanacak doz belirlenmektedir.
4. Latent dönem: Gamma knife sonrası etkinin görülmesi için belli bir zaman geçmesi gerekmektedir. Örneğin AVM gibi iyi huylu bir lezyonun oklüzyonu için gamma knife sonrası 2-3 yıl geçmesi beklenmelidir.
5. Morbidite ve mortalite: Gamma knife'a bağlı morbidite oranı %3'ün altındadır. Kalıcı morbidite oranı ise %1'in altındadır. Gamma knife nedeniyle mortalite oranı ise %0.3'ün altındadır.

Lineer akseleratör sistemleri

İlk olarak 1950'li yıllarda proton ve helyum iyonu gibi ağır yüklü partiküller intra-aksiyel kitlelerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.[22] Gamma knife'ın ve ağır yüklü partikül hızlandırıcıların pahalı olması alternatif teknolojilerine yönelinmesine sebep olmuş ve bunun üzerine stereotaktik radyocerrahinin lineer hızlandırıcılara adapte edilmesi için çalışmalara başlanmıştır.[22] 1983 yılında Betti ve Colombo, gantriye yerleştirilen özel aparatlar ile ilk LINAC tabanlı radyocerrahi sistemini geliştirmişlerdir.[10,16] 1986 yılında üç boyutlu koordinat sistemine sahip stereotaktik çerçeve LINAC için Winston ve Lutz için geliştirilmiştir.[51,95] 2000 yılından itibaren LINAC cihazlarının gelişmesi, görüntüleme özelliklerinin artması ile tüm vücuda stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi uygulaması mümkün olmuştur.[22] Yeni nesil LINAC'larda cone beam CT veya stereoskobik X ışını gibi sistemlerle görüntü kılavuzluğu eşliğinde stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi uygulanabilmektedir.[22]

Günümüzde ticari olarak piyasa pek çok LINAC modeli bulunmaktadır. Bunlardan bazıları: Novalis (BrainLab Inc., Feldkirchen, Almanya), X-knife (Radionics Inc., Burlington, MA, ABD), Tomoterapi (Tomotherapy Inc., Madison, Wisconsin, ABD), Cyberknife (Accuray Inc., Sunnyvale, California, ABD)'dır.[22] Bu sistemlerin çoğu aynı prensiple çalışmaktadır. Stereotaktik olarak belirlenen hedefe kolimatörlerle şekillendirilmiş X-ışınları verilmesi ana mekanizmadır.[22] LINAC gantrisi hasta etrafında döner ve hasta masası horizontal planda hareket eder. Bu sayede birden fazla non-coplanar ışın huzmesi meydana gelir ve bu ışın huzmeleri hedef hacimde kesişerek yoğun doz bölgesi oluşturur. Eş doz eğrilerinin hedef dışında kesişimi en aza indirgenerek çevredeki beyin dokusuna ulaşan doz minimalize edilir.

Tedavi planlanırken ilk olarak hastaya termoplastik maske uygulanarak planlama için CT ve MR görüntüleri alınır. Bu görüntürler planlama sistemine aktarıldıktan sonra birleştirilir ve hdef hacim ve hedef hacim komşuluğundaki kritik organlar konturlanır. Tedavi dozu genelde %70-90 izodoz eğrisine göre ayarlanır. Daha sonra hedef hacim ve kritik organ dozları kontrol edilir ve hasta tedaviye alınır. LINAC ve gamma knife'ı karşılaştırdığımız zaman gamma knife üzerinde klinik tecrübe ve fonksiyonel hastalıklarda deneyim çok daha fazladır ancak LINAC'ın maaliyetinin düşük olması, daha kolay

ulaşılabilir olması, fraksiyone tedavi ve ekstra-kranial ışınlama yapabilmesi gibi avantajları da bulunmaktadır.[22]

Cyberknife

1980'li yıllarda lineer tabanlı hızlandırıcıların devreye girmesi ile yüksek enerjili X ışınları ile stereotaktik radyocerrahi uygulamaları da başlamıştır.[42] Fakat bu ışınlamaların çoğu hastaya invaziv bir girişimle takılan çerçeve ile belirli bir izomerkez etrafında cihazın veya kaynakların yönlendirilmesiyle yapılmaktaydı.[42] Bu sebeplerdden ötürü Leksell ile birlikte çalışmış olan Stanford Üniversitesi'nden Adler ve ark. 1995 yılında stereotaktik radyocerrahi için yeni bir robot merkezli sistem tanımlamıştırlar.[1,2] 1990'lı yılların sonunda Accuray (Sunnyvale, CA, ABD) firması tarafından lineer hızlandırıcı, bu kaynaktan çıkan ışınları hastaya ulaştıran robotik sistem ve non-invaziv görüntü rehberliği- lokalizyon sistemini kombine etmiş ve Cyberknife adıyla piyasata çıkarmıştır.[42] İkinci kuşak Cyberknife cihazı 1998'de baş-boyun ve vertebra ışınlamaları için FDA onayı almış, 2001 yılında ise alınan FDA onayı ile tüm beden ışınlamaları için yol açılmıştır.[42]

Cyberknife robotik radyocerrahi sisteminin parçaları donanımsal ve yazılımsal olarak ikiye ayrılabilir.[42]

Donanımsal parçalar

1. Lineer hızlandırıcı
2. Robotik maniplatör
3. X-Işını görüntüleme sistemi
4. Stereo kamera sistemi

Yazılımsal parçalar

1. "6D Skull Tracking" sistemi
2. "X-Sight Spine Tracking" sistemi
3. "X-Sight Lung Tracking" sistemi
4. "Ficudial Marker Tracking" sistemi
5. Adaptif görüntü elde etme sistemleri
6. "Syncrony Respiratory Tracking" sistemi

Cyberknife kısaca bir robot üzerine yerleştirilmiş 6 MV X-ışını üreten bir lineer hızlandırıcı ve hasta yatağından oluşmaktadır ve cihazın hassasiyeti 1 mm'nin altındadır. Cyberknife'ta diğer radyocerrahi sistemlerinde olanın aksine çerçeve yerine maske kullanılmaktadır.

Proton ve ağır yüklü parçacık tedavisi

Proton ışınlarının nükleer fizik alanında geliştirilip kullanılması 1950'li yıllarda olmasına rağmen sağlık alanına entegre edilmesi 1980'li yıllarda başlamıştır.[100] 2000 yılından itibaren teknolojik gelişmelerle paralel biçimde daha yaygın kullanıma başlanmış ve giderek artan sayıda ülkede ve merkezde onkolojik tedavilerin önemli bir parçası olmuştur.[100] Bu tedavi yönteminin asıl avantajı çok yüksek enerji seviyelerine ulaşan proton partiküllerinin sınırlı bir kanserli tümör hedefinin tam üzerine hassas bir odaklamayla tam isabetle verilebilmesidir.[100] Bu sayede oldukça etkin bir tedavi sağlanırken çevre dokular çok düşük doza maruz kalmaktadır. Böylece yakın ve uzun dönemdeki komplikasyonlar minimize edilebilmektedir. Bu tedavi yönteminin yaygınlaşmasındaki asıl kısıtlayıcı faktör geniş bir alanda kurulmasının gerekliliği ve maaliyetinin yüksek olmasıdır.

Parçacık demetlerinin doz karakteristiği derinlikle birlikte artmakra ve sonunda maksimum değere ulaşmaktadır (Bragg Peak). Bu doz karakteristiği sayesinde dokuda giriş dozu düşük olmakta ve ulaşılan hedeften sonra çok az veya sıfır doza ulaşılmaktadır.[100] Doğadaki yüklü parçacıklar genellikle düşük enerjilere sahiptirler ve bu sebeple dokuda sadece 50-100 μm ilerleyebilirler.[100] Özel tasarlanmış Sinkrotron ve Siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları ile yüksek enerjilerde tek enerjili demet üretilerek dokuda 30 cm'den fazla ilerlemesi sağlanmaktadır.[100]

Radyobiyolojik etkinlik açısından kıyaslandığında bu değer proton için ortalama 1.1 iken karbon, helyum ve neon gibi daha ağır parçacıklarda 2.5 ila 3 civarındadır.[100] Teorik olarak bu ağır parçacıkların radyobiyolojik etkinliği daha yüksek olmasından ötürü daha kompleks DNA hasarlarına sebebiyet vererek apoptosis oluşturabilirse de bu sistemlerin daha pahalı olması, Bragg Peak'lerinin arkasında kalan alanın (stopping distance) daha fazla olması ve protonlara göre daha az klinik veriye sahip olunması bunların dezavantajlarıdır.[4,41]

Ülkemizde radyocerrahinin tarihçesi

Ülkemizde ilk stereotaktik radyocerrahi merkezi 1997 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda kurulmuş ve yine ülkemizde ilk sistematik nöroradyocerrahi uygulamaları bu merkezde başlatılmıştır.[63]

2004 yılında ülkemizdeki ikinci merkez Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda kurulmuştur. Bu merkezde ilk başta kurulan model gamma knife Model C iken 2014 yılında gamma knife Perfexion modelinin kurulmasıyla merkez daha ileri şekilde çalışmalarına devam etmektedir.[63]

2005 yılında ülkemizde üçüncü radyocerrahi merkezi, Gebze'de Anadolu Sağlık Merkezi'nde kurulmuştur. Bu merkezde kurulan ünite Cyberknife'tır.[63]

2007 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Cyberknife kurulmuştur.[63]

2005 yılında Acıbadem Kozyatağı Hastanesinde gamma knife Model 4C ünitesi kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra Acıbadem Altunizde Hastanesine gamma knife Icon modeli kurulmuştur ve kullanımına devam edilmektedir.[63]

2011 yılında Başkent Üniversitesi Adana Hastanesinde gamma knife Model B ünitesi kurulmuş ve hastaların tedavisine başlanmıştır.[63]

2013 yılında Ankara Medicana Hastanesinde Cyberknife Radyocerrahi Merkezi Prof. Dr. Kaan Oysul ve Prof. Dr. Sait Şirin tarafından kurulmuştur.[63]

2010 yılından sonra hem kamu hem de özel girişimlerle radyocerrahi merkezi sayısında ülkemizde belirgin artış olmuştur.

Günümüzde İstanbul'da yedi, Ankara'da bir, Adana'da bir, Denizli'de bir adet gamma knife merkezi bulunmaktadır.[63]

Yine günümüzde İstanbul'da beş, Ankara'da üç; İzmir, Samsun ve Gebze'de birer adet olmak üzere toplam 11 Cyberknife merkezi bulunmaktadır.[63]

Ülkemizde ilk başta radyocerrahi uygulamalarına tüm dünyadaki gibi şüpheyle yaklaşılmış olsa da zamanla başarılı tedavi sonuçları, belli patolojilerde riski minimize edip daha etkin etkin tedavi sağlayabilmesi gibi sebeplerle zamanla benimsenmiştir ve günümüzde ülkemizde birçok gelişmiş ülkedekinden fazla sayıda nöroradyocerrahi ünitesi bulunmaktadır.

Yine ülkemizde 2010 yılında Avrupa Gamma Knife Kullanıcıları Kongresi düzenlemiştir.

Radyocerrahi endikasyonları:

Radyocerrahi günümüzde pek çok sorunda kullanılmaktadır.

AVM tedavisinde stereotaktik radyocerrahi

Arterivenöz malformasyonlar kapiller ağın hatalı gelişimi sonucu oluşan konjenital damar anomalileridir. Bu malformasyonlar sonucu serebral arter ve venler arası direkt geçiş oluşmaktadır. En yaygın semptomları serebral kanama ve nöbetlerdir. AVM kaynaklı serebral kanama ihtimali yılda %3 olarak belirtilmiştir.[81,88] Öte yandan AVM'nin klinik ve anatomik özelliklerine bağlı olarak bu oran %1-33 arasında değişebilmektedir.[81]

AVM sınıflandırmasında en yaygın kullanılan sınıflandırma Spetzler-Martin sınıflardırmasıdır.[81,88] Bu sınıflandırmada serebral AVM'ler boyut, lokasyon ve venöz drenaj durumuna göre sınıflandırılmaktadır.[81] AV'lerin tedavisinde bir konsensus bulunmamaktadır.[88] AVM'lerin beyindeki yeri, boyutu ve vasküler anatomisi tedavide belirleyici unsurlardır.[88]

Kanamamış AVM'lerin tedavisinde bu lezyonların eradikasyonu ve gözlem sonuçlarını karşılaştırmak için ARUBA adı verilen bir multimerkezli, randomize, non-blinded bir çalışma yapılmıştır.[58] Bu çalışmada 226 kanamamış AVM vakası gözlem ve müdahale grupları arasında randomize edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre ölüm veya inmeyi engellemek için sadece gözlem altına almak müdahaleye üstün bulunmuştur. Öte yandan bu çalışmaya karşı pekçok eleştiri yöneltilmiştir. Belki de bu eleştirilerden en önemlisi takip süresinin sadece 33 ay ile sınırlı olması ve tedavi modalitelerinin ayrı ayrı analiz edilmemiş olmasıdır.

AVM'lerin stereotaktik radyocerrahi ile tedavisi hakkında geniş bir bilgi birikimi bulunmaktadır. AVM'lerin stereotaktik radyocerrahi ile tedavisinde amaç yüksek doz radyasyon ile bu damarların kademeli sklerozisini ve lezyonun zamanla tromboze olmasını sağlamaktır.[39,60,67,83] Radyocerrahinin AVM'lerdeki obliterasyon başarısını etkileyen faktörler lezyonun boyutu ve lezyonun marjinine uygulanan radyasyon dozudur.[39,60,67] AVM'lerde stereotaktik radyocerrahi başarısını tahmin etmek için Virginia Radiosurgery AVM Scale (VRAS) adlı sınıflandırma oluşturulmuştur.[81] VRAS'a göre AVM'ler lezyonun hacmi, eloquent lokasyonu, önceden serebral kanama olup olmamasına göre sınıflandırılır. Radyocerrahiye en iyi yanıt veren AVM'lerin VRAS grade 1-2 lezyonlar olduğu görülmüştür.[81] Bu lezyonlar genelde 18 Gy ve üstü ile tedavi edilmiştir ve lezyonun obliterasyon oranları %80'lere yakındır.[81] VRAS grade 3-4-5 lezyonlar ise genelde daha düşük marjinal radyasyon dozları ile tedavi edilmiştir ve tedavi oranları %48 olarak belirtilmiştir.[81] Öte yandan bu lezyonların radyocerrahi ile tedavisinde radyasyon kaynaklı nekroz oranı %3 olarak belirtilmiştir.[81]

İlk olarak Steiner ve ark. tarafından 1972 yılında bir serebral AVM vakası GKRS ile tedavi edilmiştir.[84]

Starke ve ark. 2017 yılında 2236 hastayı GKRS ile tedavi etmiş ve ortalama 7 yıl takip etmiştirler. Lezyonun tamamen obliterasyonu vakaların %64.7'sinde sağlanmıştır. 165 hastada GKRS sonrası kanama görülmüştür. Hastaların %9.7'sinde radyasyon kaynaklı semptomatik değişim, %2.7'sinde radyasyon kaynaklı kalıcı defisit oluşmuştur.[82]

AVM'lerin stereotaktik radyocerrahisinde en sık kullanılan modalite GKRS olmasına rağmen LINAC, Cyberknife ve Proton ışın tedavisi ile tedavi edilen AVM vaka serileri literatürde vardır.

Wang ve ark. 116 AVM hastasını LINAC ile tedavi etmiş ve ortalama 104 ay takip etmiştir. Bu hastalardan 42'si LINAC öncesi cerrahi rezeksiyon veya endovasküler embolizasyon geçirmiştir. Vakaların %81.9'unda lezyon tamamen oblitere olmuştur. Komplikasyonlar vakaların %19.8'inde görülmüştür.[92]

Colombo ve ark. 279 AVM vakasını Cyberknife ile tedavi etmiştir. 36 ay üzeri takip ettikleri 102 vakanın 65'inde lezyon tamamen oblitere olmuştur.[17]

Walcott ve ark. 44 pediyatrik serebral AVM vakasını proton ışın tedavisi ile tedavi etmiş ve median 52 ay takip etmiştirler. 24 vakada tedaviye kısmı cevap, 18 vakada ise tedavi sonrası lezyonda obliterasyon görülmüştür. 4 hastada tedavi sonrası kanama görülmüştür.[90]

Arslan ve ark. 199 serebral AVM vakasına gamma knife uygulamıştırlar. Total obliterasyon hastaların 141'inde bildirilmiştir. Hastaların 7'sinde radyocerrahi sonrası intrakranial kanama görülmüştür.[5]

Genel anlamda AVM'lerde stereotaktik radyocerrahi tedavisinde obliterasyon oranı yüksek ve uzun süreli radyasyon toksisitesi kabul edilebilir düzeydedir.

Dural AVF tedavisinde radyocerrahi

Wang ve ark. 21 intrakranial dural arterivenöz fistula vakasını gamma knife ile tedavi etmişlerdir. Median takip süreleri 70.5 aydır. 5 hastaya embolizasyon, 1 hastaya ise 2 kez gamma knife uygulanmış-

tır. Total obliterasyon oranı %47 ve kısmi obliterasyon oranı ise %88 olarak bildirilmiştir. Semptomlar hastaların %77'sinde tamamen çözülmüştür. Bir hastada rekürran kanama, 2 hastada beyin ödemi ve 1 hastada kistik formasyon görülmüştür. Toplam morbidite oranı %19 olarak bildirilmiştir.[91]

Chen ve ark. yaptıkları literatür taramasında 743 intrakranial dural arterivenöz fistula vakasının stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edildiğini belirtmiş ve ortalama obliterasyon oranını %63 olarak bulmuştur. Kavernöz sinüs yerleşimli dural AVF'lerde total obliterasyon oranı %73, kavernöz sinüs yerleşimli olmatan dural AVF'lerde ise total obliterasyon oranı %58 olarak bildirilmiştir.[14]

Kavernöz malformasyonların tedavisinde radyocerrahi

Lopez-Serrano ve ark. 95 semptomatik kavernöz malformasyon olgusuna gamma knife uygulamışlardır. Bu kavernöz malformasyonlar cerrahi için yüksek risk taşıyan kavernöz malformasyonlardır. Bu kavernöz malformasyonlardan 76'sı derin yerleşimli olarak bildirilmiştir. Tüm hastalar gamma knife öncesi en az 1 kez kanama geçirmiştir. Uygulanan median marjinal doz 11.87 Gy ve ortalama maksimum doz 19.56 Gy'dir. Bu hastalar median 78 ay takip edilmiştir. Tedavi sonrası 3 yıllık latent periyot boyunca yıllık kanama oranı %1.4, bu süreden sonra ise yıllık kanama oranı ise %0.16 olarak bildirilmiştir.[49]

Vestibular schwannomaların tedavisinde radyocerrahi

Vestibular schwannomalar tüm intrakranial tümörlerin %10 unu oluşturan bening tümörlerdir.[66] Görülme sıklıkları toplumda 1/100000'dir.[66] Vestibular schwannomalar vestibulokohlear sinirin vestibular dalına ait schwann hücrelerinden kaynaklanır.[6] En sık görülen semptomları tinnitus, sağırlık, baş dönmesi, dengesizlik ve hidrosefalidir.[66] Cerrahi girişim bu lezyonların tedavisinde tarihsel olarak en çok kullanulmış tedavi yöntemidir ancak son yıllarda gelişen görüntüleme yöntemleri ile vestibular schwannomalar daha küçük boyutlarda yakalanabilmekte bu sayede radyocerrahi vestibular schwannomaların tedavisinde gitgide cerrahinin yerini almaktadır.[66,74,86] Radyocerrahi uygulanacak vestibular schwannomalar 2.5-3 cm'den küçük olmalıdır.[66] Koos sınıflamasına göre de Stage I-III olguların radyocerrahi için uygun olduğu belirtilmiştir.[66] Bu lezyonun radyocerrahisi sonrasında vakaların yarısına yakınında santral bölgede nekroz gelişmekte ve tümörde bir şişme, psödöprogresyon görülmektedir.[66,74] Delsanti ve ark. 332 vestibular schwannoma olgusunu gamma knife ile tedavi etmiş ve tümörlerin %53'ünde ilk 6 ayda belirgin büyüme görmüş fakat 3 yıllık takibinde sadece 74 hastada tümör boyutu radyocerrahi anındaki boyuta kıyasla büyük kalmışlardır. Bu tümörler de stabil kalmıştır.[18] Vestibular schwannomaların tedavisinde radyocerrahi kullanımı mikrocerrahiye kıyasla daha yüksek tümör kontrol, fasial sinir korunumu ve işitme korunumu oranları ve de minimal yan etkiler sebebiyle günümüzde tümör boyutları da göz önüne alınarak primer tedavi olarak öne çıkmaktadır.[86,99]

Regis ve ark. 927 hastaya gamma knife uygulamışlar ve bu hastaları ortalama 84 ay takip etmiştirler. Tümör kontrol oranı %97 olarak bildirilmiş, fasial sinir korunma oranı %99 olarak ve işitme korunma oranı %84 olarak bildirilmiştir.[73]

Frischer ve ark. minimum 2 yıldır takip edilen 426 vestibular schwannoma vakasına gamma knife uygulamıştır. Bu hastaların %81'ine sadece radyocerrahi uygulanmıştır. Radyolojik tümör kontrol oranları tedavi sonrası 5, 10 ve 15 yıl sonra %92, %91 ve %91 olarak bildirilmiştir. Son takipte tedavi öncesi Gardner-Robertson Class I-II işitmeye sahip olan hastaların %55'inde işitme korunmuştur. 5, 10 ve 15 yıllık işitme korunma oranları %53, %34 ve %34 olarak bildirilmiştir.[24]

Tsao ve ark. 2017 yılında vestibular schwannoma tedavisinde International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guideline'ı yayınlamışlardır. Bu literatür taramasında 55 makaleyi incelemişlerdir. 12-14 Gy doz verilen tek fraksiyon radyocerrahi (LINAC veya gamma knife) uygulamasının 5 yıllık tümör kontrol oranlarını %90-99 ve işitme korunma oranlarını %41-79 ve fasial sinir korunma oranlarını %95-100 olarak bildirmişlerdir.[87]

Mahboubi ve ark. 2017 yılında yaptıkları literatür taramasında Cyberknife ile tedavi edilmiş 800 vakanın sonuçlarını paylaşmışlardır. Ortalama tümör hacmi 0.02 ve 19.8 cm^3 arasında değişmektedir.

Takip süresi ise 6-120 ay arasında değişmektedir. Uygulanan marjinal doz ise 14-25 Gy arasında değişmektedir. Kolektif ortalama tümör kontrol oranı %96.3 olarak bildirilmiş ve işitme korunma oranı %79.1 olarak bildirilmiştir.[54]

Ikonomidis ve ark. 84 unilateral vestibular schwannoma vakasına LINAC uygulamışlardır. 1 ve 3 yıllık işitme korunma oranlarını %51 ve %36 olarak bildirmişlerdir. 1 ve 3 yıllık tümör kontrol oranları ise %94 ve %91 olarak bildirilmiştir.[31]

Trigeminal schwannomaların tedavisinde radyocerrahi

Trigeminal schwannomaların tedavisinde total cerrahi eksizyon halen ana hedef olmasına rağmen alternatif teknik ve yaklaşımlar tedavide da rol alabilmektedir.[66,68] Özellikle subtotal cerrahi sonrası nüks oranının yüksek olması bu yaklaşımları önemli kılmaktadır. Radyocerrahi özellikle vestibuler schwannomalarda kendini kanıtladıktan sonra diğer schwannomalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Radyocerrahide ana amaç ek nörolojik defisite yol açmamak ve tümör büyümesini kontrol altına almaktır.[68] Özellikle küçük ve orta büyüklükteki trigeminal schwannoma vakaları için radyocerrahi idealdir.[68] Büyük schwannomaların da cerrahi eksizyonu sonrası rezidüel tümöre yönelik yaklaşımda stereotaktik radyocerrahi etkin bir tedavi yöntemidir.[68]

Hasegawa ve ark. 53 trigeminal schwannoma vakasını gamma knife radyocerrahisi ile tedavi etmiş ve ortalama 98 ay takip etmiştirler. Tedavi sonrası 31 (%58) hastada tümör küçülmüş, 15 (%28) hastada stabil kalmış, 7 (%13) hastada ise tümör büyümüştür. Tedavi öncesi 41 hastada nörolojik defisit olduğu bildirilmiş ve bu hastaların 20'sinde tedavi sonrası semptomlarda iyileşme bildirilmiştir.[29]

Sakamoto ve ark. 13 trigeminal schwannoma vakasına Cyberknife uygulamıştır. Bu hastaları ortalama 21.8 ay takip etmiştirler. Tümör kontrol oranı %100 olarak bildirilmiştir.[75]

Fasial schwannomaların tedavisinde radyocerrrahi

Fasial schwannomalar kranial sinirlerle ilişkili, vestibuler ve trigeminal schwannomadan sonra en yaygın üçüncü primer tümördür.[68] Bu tümör tipik olarak yavaş büyür ve geleneksel tedavi yöntemi cerrahi eksizyon ve sinir anastomozudur. Fakat bu tip bir yaklaşımla genelde tedavi sonucu en iyi House Brackmann grade 3 sonuçlar elde edilir.[68] Stereotaktik radyocerrahinin vestibular schwannomalarda efektif, güvenli ve uzun süreli tümör kontrolü sağladığı sonuçların bildirilmesiyle bu tedav yöntemi diğer schwannomaların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.[68] Özellikle gamma knife radyocerrahisi sıkça bu tümörün tedavisinde kullanılmaktadır ve literatürde hem primer hem de rezidü fasial schwannomaların tedavisinde efektif ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Fasial schwannomalarda radyocerrahinin endikasyonu özellikle küçük-orta boyutlu tümörler, fasial fonksiyonu iyi olan hastalar ve duyma yeteneğini kaybetmemiş hastalar içindir.[68]

Günümüze kadar fasial schwannomaların tedavisinde gamma knife radyocerrahisi sıkça uygulanmıştır. Literatürdeki tüm yayınlar göz önünde bulundurulduğunda 152 vakanın tümör kontrol sonuçları bildirilmiştir. Bu vakaların 145 (%95)'inde tümör kontrolü sağlanmıştır. Diğer vakaların 7'sinde ise tümör hacminde büyüme görülmüştür.[23,27,37,48,53,59,79]

Gamma knife radyocerrahisi tedavisi sonrası fasial fonksiyon ile ilgili toplam 104 vakanın sonuçları literatürde bildirilmiştir. 23 (%22) hastada tedavi sonrası tedavi öncesine göre fasial fonksiyonda iyileşme görülmüş, 69 (%66) hastada ise tedavi öncesi ve sonrası fasial fonksiyonda bir değişim olmamıştır.[23,27,33,37,48,53,59,93]

Yine literatürde toplam 91 hastanın gamma knife radyocerrahisi tedavisi sonrası işitme fonksiyonlarındaki değişim bildirilmiştir. 1 hastada işitme fonksiyonu tedavi sonrası daha iyiye giderken 7 hastada ise tedavi sonrası kötüleşmiştir.[23,27,37,48,53,59]

LINAC'ın fasial schwannomaların tedavisinde kullanımı literatürde iki seride vardır. Mabanta ve ark. 2 fasial schwannoma vakasında bu tedavi yöntemini uygulamışlardır ve hastaların durumunda tedavi sonrası kötüleşme görülmemiştir.[52] Kimball ve ark. 2 vakada bu tedavi yöntemini kullanmış ve bu vakaların 1'inde tedavi sonrası fasial güçsüzlük oluşmuştur.[40]

Cyberknife'ın fasial schwannomaların tedavisinde kullanımıyla alakalı tek yayın bulunmaktadır. Channer ve ark. 3 fasial schwannoma vakasında bu tedavi yöntemini kullanmışlardır. Hastaların 1'inde tedavi sonrası fasial fonksiyon stabil kalmış, 1'inde kötüleşmiştir. 3 vakanın 2'sinin odyogram sonuçları mevcuttur ve ikisinde de işitme fonksiyonu stabil kalmıştır.[13]

Jugular foramen schwannomalarının tedavisinde radyocerrahi

Jugular foramen schwannomaları nadirdirler ve glossofaringeal, vagus veya aksesuar sinirden kaynak alırlar. Bu tümörlerin cerrahi olarak total eksizyonu mümkün olsa da özellikle alt kranial sinir morbiditesi sık görülen bir olgudur. Bu tümörün tedavisinde cerrahide morbiditenin yüksek olması, radyocerrahinin morbidite oranının düşük olması ve tedavide etkin olması sebebiyle radyocerrahi öncelikli tedavi yöntemi olarak ön plana çıkmıştır.

Peker ve ark. 17 jugular foramen olgusuna gamma knife uygulamış ve ortalama 64 ay takip etmiştir. Takip sonrası 13 hastada tümör boyutu küçülmüş, 4 hastada ise sabit kalmıştır. 1 hastada tedavi sonrası geçici ses kısıklığı oluşmuştur.[70]

Hasegawa ve ark. 117 jugular foramen schwannoması olgusuna gamma knife radyocerrahisi uygulamış ve ortalama 52 ay takip etmiştirler. Bu vakaların 56'sında radyocerrahi primer tedavi yöntemi olarak uygulanmıştır. Radyocerrahi sonrası 62 (%53) hastada tümör boyutu kısmen küçülmüş, 42 (%36) hastada stabil kalmış, 13 (%11) hastada ise büyümüştür. 20 hastada tedavi sonrası çeşitli semptomatik kötüleşmeler görülmüş fakat bunların 12'si geçici olmuştur.[28]

Meningiomların tedavisinde radyocerrahi

Çapı 3-4 cm'den küçük olan meningiomlar yani boyutları uygun meningiomlar radyocerrahi için çok uygun tümörlerdir.[64,89] Kontrast tutması ve normal beyin dokusundan kolayca ayırt edilebilmesi bu tümörlerin tanılarının zor olmamasını sağlar.[64] Meningiom radyocerrahisinde ana amaç tümörün büyümesini durdurmak ve yeni nörolojik defisit oluşmasını engellemektir.[64,89]

2018 yılında Seo ve ark. 424 benign meningiom vakasına gamma knife uygulamış ve bu vakaların hepsini 5 yıldan uzun süre takip etmiştirler. Median takip süreleri 92 ay ve uyguladıkları median marjinal doz 14 Gy'dir. Tümör kontrol oranını %84 olarak bildirmişlerdir. 5 yıllık aktüeryal tümör kontrol oranı %91.7, 10 yıllık aktüeryal tümör kontrol oranı ise %78.9 olarak bildirilmiştir. Kalıcı komplikasyon oranını ise %4 olarak bildirmişlerdir.[77]

Glial tümörler

Glial tümörlerin tedavisinde radyocerrahi az yer tutmaktadır. Bu tümörlerde cerrahi primer yaklaşımdır ancak ameliyata uygun olmayan küçük bir hasta grubunda yahut operasyon sonrası rezidü veya nüks tümörlerde radyocerrahi düşünülebilir.[85]

Niranjan ve ark. 2018 yılında son 20 yılda tedavi gamma knife ile tedavi ettikleri 297 rekürrant veya nüks glioblastom olgusunun sonucunu paylaşmışlardır. İlk teşhisten sonra median sağkalımın 18 ay olduğunu, 1 ve 2 yıllık sağkalım oranlarının 72.5 ve %29.5 olduğunu bildirmişlerdir. Radyasyon yan etkileri hastaların %23'ünde görülmüştür. Stereotaktik cerrahi ve bevacizumab'ın birlikte kullanılmasının genel ve progresyonsuz sağkalımı artırdığını ve radyasyonun yan etkilerinin insidansını azalttığını belirtmişlerdir.[61]

Düşük dereceli gliomalar

Gagliardi ve ark. 39 düşük dereceli glioma tanısı almış hastaya gamma knife uygulamıştır. Bu hastaların %48'i daha önce cerrahi geçirmiş, %20.5'i ise daha önce radyoterapi almıştır. Uyguladıkları median marjinal doz 15 Gy'dir. Aktüeryal progresyonsuz sağkalım oranları 1,5 ve 10 yılda sırasıyla %74.9, %52.8 ve %39.1 ve aktüeryal genel sağkalım oranları 1, 5 ve 10 yılda sırasıyla %97.4, %94.6 ve %91.8 olarak bildirilmiştir. Son takipte vakaların %57.7'sinde tümör küçülmesi görülmüş, genel olarak klinik iyileşme durumu ise hastaların %52.4'ünde bildirilmiştir.[25]

Ependimoma

Wu ve ark. 19 rekürran ependimoması olan 11 hastaya gamma knife uygulamışlardır. Son takipte 7 tümörde devamlı küçülme veya boyutta stabilite bildirmişlerdir.[97]

Indelicato ve ark. 179 intrakranial pediyatrik ependimom vakasına proton terapisi uygulamışlardır. 3 yaşından küçük çocuklara uygulanan median doz 54 Gy, 3 yaşından büyük çocuklara uygulanan median doz ise 59.4 Gy'dir. 3.2 yıllık median takip süresi sonucunda 3 yıllık lokal kontrol, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları %85, %76 ve %90 olarak bildirilmiştir.[32]

Beyin metastazları

Xu ve ark. 111 beyin metastazı olan 64 hastaya gamma knife uygulamışlardır. Ortalama genel sağkalım oranı gamma knife sonrası 13.5 ay olarak bildirilmiştir. Aktüeryal lokal tümör kontrol oranı 6 ayda %84 olarak bildirilmiştir.[98]

Ahmed ve ark. 80 beyinde metastatik BRAF V600E mutant melanom metastazı olan 24 hastaya LINAC tabanlı radyocerrahi uygulamıştır. Bu hastalar ayrıca tedavi süresince vemurafenib kullanmışlardır. Lezyonlar median 24 Gy dozla tedavi edilmiş ve median 5.1 ay takip edilmiştir. Median genel sağkalım stereotaktik radyocerrahi uygulanmasından sonra 7.2 ay, beyin metastazı tanısından sonra 11.9 ay olarak bildirilmiştir.[3]

Hemanjioblastomların tedavisinde radyocerrahi

Pan ve ark. 2018 yılında santral sinir sistemi hemangioblastom olgularına stereotaktik radyocerrahi uygulanmasına ilişkin literatür taraması yapmışlardır. Yaptıkları taramaya göre 596 hastada 1535 hemanjiblastom vakası stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilmiştir. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranını %88.4 olarak bildirmişlerdir.[62]

Hipofiz adenomlarının tedavisinde radyocerrahi

Sheehan ve ark. 9 gamma knife merkezinde tedavi edilen 512 non-fonksiyonel hipofiz adenomu vakasının sonuçlarını bildirmişlerdir. 479 hastada daha önceden rezeksiyon uygulanmıştır. Hastaların %58'inde tedavi öncesi farklı derecelerde hipopitüiterism bulunmaktadır. Hastalara 16 Gy median marjinal doz uygulanmıştır. Median takip süresi 36 aydır. Genel tümör kontrol oranı son takipte %93.4'tür. Aktüeryal tümör kontrol oranları ise radyocerrahi sonrası 3, 5, 8 ve 10. yıllarda %98, %95, %91 ve %85 olarak bildirilmiştir. Hastaların %21'inde tedavi sonrası yeni hipopitüiterism oluşmuş veya varolan hipopitüterism kötüleşmiştir. Yeni veya progresif kranial sinir defisitleri hastaların %9'unda görülmüştür.[80]

Kim ve ark. 30 postoperatif olarak kalıntı kalan kavernöz sinüse invaze growth hormon salgılayan hipofiz adenomu olgusuna gamma knife uygulamışlardır. Vakalar median 47 ay takip edilmiştir. Uygulanan ortalama marjinal doz 26.2 Gy'dir. Tüm hastalarda radyocerrahi sonrası tümör kontrolü sağlanmıştır. 14 hastada endokrinolojik remisyon görülmüştür. Aktüeryal remisyon oranları 2, 5 ve 10. yılda %7.1, %43.6 ve %65.6'dır.[38]

Mehta ve ark. adenokortikotropik hormon salgılayan hipofiz adenomu sebebiyle Cushing hastalığı olan 278 hastaya gamma knife uygulamasının multimerkezi sonuçlarını yayımlamışlardır. Ortalama takip süreleri 5.6 yıldır. 22 hasta stereotaktik radyocerrahiyi primer tedavi yöntemi olarak almıştır. 10 yıllık kümülatif ilk hyperkortikolizm kontrol oranı %80 olarak bildirilmiştir. Vakaların %18'inde daha sonra kortizol seviyelerinde rekürans görülmüştür. Primer gamma knife uygulanan hastaların %68'inde uzun süreli hyperkortikolizm kontrolü sağlanmıştır.[56]

Wilson ve ark. 36 Cushing hastalığı tanısı almış hastaya LINAC uygulamışlardır. 9 hastada tedavi sonrası kortisol seviyelerinde iyileşme görülmüştür. Tümör kontrolü 35 hastada sağlanmıştır.[94]

Cohen-Inbar ve ark. medikal ve cerrahi açıdan refraktuar 38 prolaktinoma olgusuna gamma knife uygulamış ve bunların uzun süreli takip sonuçlarını bildirmiştir. Median takip süresi 42.3 aydır. Hastaların %55.3'ü gamma knife uygulandığı zaman dopamin agonisti kullanmaktadır ve %63.2'sinde ka-

vernöz sinüs invazyonu vardır. Tedavi sonrasında hastaların %50'sinde prolaktin seviyesinde düzelme görülmüştür. Gamma knife kaynaklı hipopitüiterism hastaların %30.3'ünde bildirilmiştir.[15]

Glomus jugulare tümörü tedavisinde stereotaktik radyocerrahi

Glomus juguare tümörleri (GJT) kemoreseptör sistemin paragangliomalarıdır. GJT genel anlamda bening karakterde olmasına rağmen, malign değişim oranı literatürde %2-5 oranında bildirilmişve bu malign değişimlerin kemik, akciğer ve karaciğer metastazlarına sebebiyet verdiği belirtilmiştir.[35] Bu tümörler juguler foramen bölgesinde yer alırlar. Bu tümörlerin sıklıkla invaze ettiği yapılar temporal kemik, orta kulak boşluğu ve infratemporal fossadır. Semptomlar tümörün invaze ettiği yapılara ve kitle etkisine göredir. Yaygın bulgular işitme kaybı, pulsatil tinnitus, aritmi ve kan basıncında dalgalanmalardır.[34,35] Sheehan ve ark. GKRS ile tedavi ettikleri GJT vakalarının %40'ında tedavi öncesi pulsatil tinnitus olduğunu bildirmişlerdir.[78]

GJT tedavisinde kesin bir optimal tedavi belirlenmemiştir.[34,35]

Cerrahi eksizyonun endikasyonu genelde genç hastalar veya alt kranial sinir fonksiyonları tam kayıp olan olgulardır.[35] GJT hipervasküler yapıddır, kafa tabanındaki önemli nörovasküler yapılara yakındır ve intrakranial alana dahi yayılım ihtimali vardır.[35] GJT'nin bu özellikleri cerrahi rezeksiyonda mortalite ve morbiditeye sebebiyet verebilmektedir.[34,35] Kanama riskini azaltmak için cerrahi eksizyon öncesi embolizasyon uygulansa da bu cerrahide kranial sinir zedelenme oranını etkilememektedir.[35] Son dönemde kranial sinirleri koruyucu subtotal rezeksiyon daha düşük morbidite riski sebebiyle ön plana çıkmıştı.[34] Bu sebeple subtotal cerrahi ve stereotaktik radyocerrahi kombinasyonu özellikle genç ve büyük tümörlü vakalarda fayda sağlayabilir.[26,34,35] GJT'nin radyocerrahi ile tedavisindeki ana amaç ise tümör büyümesini durdurmaktır.[26]

GJT'nin radyocerrahi ile tedavisindeki en geniş hasta serisini Sheehan ve ark. 2012 yılında yayınlamışlardır. Bu seride 132 hastaya GKRS uygulanmıştır. 51 hastada GKRS öncesi rezeksiyon uygulanmış, 6 hasta ise GKRS öncesi fransiyone ekstrenal radyoterapi uygulanmıştır ve bu hastalar median 50.5 ay takip edilmiştir. Tümör marjinine uygulanan median doz 15 Gy'dir. Tümör kontrolünü son takipte hastaların %93'ünde sağladıklarını bildirmişlerdir. 5 yıllık aktüeryal tümör kontrol oranları ise %88'dir. Hastaların %40'ında tedavi öncesi pulsatil tinnitus gördüklerini ve hastaların %49'unun tedavi sonrası pulsatil tinnituslarının durumunun iyiye gittiği bildirilmiştir. Tedavi sonrası oluşan veya progresif kranial sinir defisit ise hastaların %15'inde görülmüştür.[78]

Ibrahim ve ark. 2017 yılında 75 GJT vakasına GKRS uygulamışlardır. Ortalama takip süresi 51.5 ay ve uygulanan doz 18 G'dir. Tümör kontrol oranını %93.4 olarak bildirmişlerdir. 15 hastada tedavi öncesi defisitlerde düzelme görmüşlerdir.[30]

LINAC ise GJT tedavisinde GKRS kadar sık uygulanmasa da literatürde vaka serileri vardır. El Majdoub ve ark. 27 GJT olgusuna LINAC uygulamışlar ve ortalama 148 ay takip etmiştirler. Tüm hastalarda tümör kontrolü sağlanmıştır. 10 hastada tedavi öncesi nörolojik şikayetlerde düzelme görülmüştür.[20]

Trigeminal nevralji tedavisinde radyocerrahi

Radyocerrahi ilk olarak 1951'de Leksell tarafından 2 trigeminal nevralji vakasına uygulanmış ve hastaların 2'sinde de 20 yıl boyunca ağrı yakınması görülmediği bildirilmiştir.[44] Trigeminal nevralji etiyolojisinde günümüzde en çok kabul edilen etiyoloji kök giriş bölgesindeki damarsal bası ve buna bağlı olan denervasyondur.[72] Hastalarda eğer daha önce herhangi bir girişimsel yöntem uygulanmamışsa gamma knife sonrası iyileşme oranı yüksektir lakin nüks sonrası uygulanması halinde bu oran düşmektedir. Gamma knife ile trigeminal nevralji tedavisinde genelde uygulanan doz 70-90 Gy olmakta ve etkisinin görülmesi için ortalama 6 hafta (4-12 hafta) gibi bir süre geçmesi gerekmektedir.[72]

Mendelson ve ark. 2018 yılında trigeminal nevralji konusunda gamma knife ve mikrovasküler dekompresyonun karşılaştırıldığı bir literatür taraması yayımlamışlardır. Bu taramada 2846 trigeminal nevralji hastasına gamma knife uygulandığı bulunmuştur. Yaptıkları kıyaslamada son takipte ağrısız-

lığın gamma knife ile tedavi edilen grupta hastaların %41.24'inde, mikrovasküler dekompresyonda hastaların %79.37'sinde görüldüğü bildirilmiştir.[57]

Aykol ve ark. 185 trigeminal nevraljili hastaya tek seans gamma knife uygulamıştır. Bu çalışmada hedef nokta olarak dorsal root entry zone belirlenmiş ve beyinsapının maruz kalacağı güvenli doz 15 Gy olarak belirlenmiştir. Hastalar ortalama 28 ay takip edilmiştirler. Tedavi dozları 70-90 Gy arasında değişmiştir. Takip sonucunda hastaların %29'unda mükemmel, %39.8'inde iyi derecede tedavi başarısı sağlanmıştır. Ağrısız dönem hastaların 36 aylık takiplerinde %67'inde görülmüş, 72 aylık takiplerinde ise %58'inde bildirilmiştir.[7]

Hareket bozukluklarında radyocerrahi

Witjas ve ark 50 tremor hastasına gamma knife ile talamatomi uygulamışlardır. Bu hastalardan 36'sı esensiyal, 14'ü Parkisonyandır. Üst ekstremite tremor skoru %54.2 iyileşmiş ve tüm tremor komponentleri (dinlenme, postural, intention) iyileşmiştir. Normal yaşam aktiviteleri %72.2 iyileşmiş, kognitif fonksiyonlar stabil kalmıştır. Gamma knife sonrası iyileşmeler için median bekleme süresi 5.3 ay olarak bildirilmiştir. Tek yan etki 1 hastada talamatomi çevresinde aşırı ödem oluşumu sonucu oluşan geçici hemiparezidir.[96]

Keep ve ark. 2002 yılında bir olguda subtalamotomi uygulamışlar ve olumlu sonuç almışlardır. 4 mm kolimatör kllanarak 120 Gy ile ışınlama uygulamışlardır.[36]

Young ve ark ilerlemiş parkinson hastalığı olan 40 hastaya; 29 hastada unilateral, 11 hastada bilateral olarak toplam 51 kez gamma knife ile posteroventral pallidotomi uygulamıştır. UPDRS (off medication unified parkinson's disease rating scale) skorlarında total skorlarda %18.4, motor skorlarda %18.2, tremor skorlarında %72.4, rijidite skorlarında %51.2, bradikinezi skorlarında %23.4 ve ilaçlı diskinezi skorlarında %70 iyileşme bildirilmiştir.[101]

Friehs ve ark. parkinson hastalığına bağlı bradikinezi ve rijidite için bir olguda gamma knife ile kaudatomi uygulamıştır. Bilateral olarak kaudat nükleusun başı 4 mm kolimatör ile ışınlanmıştır ve olumlu sonuç elde edildiği bildirilmiştir.[46]

Epilepsi tedavisinde radyocerrahi

Radyocerrahi ile epilepsi tedavisinde asıl amaç tedaci edilen kortikal bölge sınırları içindeki epileptojenik odaktan kaynaklı nöbetleri azaltmak hatta durdurmaktır.[69]

İlk olarak Barcia ve ark. 1994 yılında daha önceden epileptik odakları belirlenmiş 11 hastaya stereotaktik radyocerrahi uygulamışlardır. Uyguladıkları soz 10-20 Gy arasında değişmiştir ve bu hastaları ortalama 8.5 yıl takip etmiştirler. Takip süresi sonunda 4 hasta ilaç kullanımını bırakmış ve nöbetsiz hale gelmiştir. 5 hastanın nöbet frekansları %75-98 oranında aralmış, 2 hastada ise değişim olmamıştır. Radyasyonla ilgili komplikasyon hastaların hiçbirinde görülmemiştir.[9]

Barbaro ve ark. 30 mezial temporal lob epilepsili hastaya gamma knife radyocerrahisi uygulamış ve dozajı 20 ve 24 Gy olarak randomize etmiştir. Tedavide hedefledikleri bölgeler amigdala, hipokampus ve parahipokampal gyrustur. 36. aydaki takip sonucunda hastaların %67'sinin geçen 12 ayda nöbet geçirmediği bildirilmiştir. Değerlendirilen 26 hastanın 4'ünde ise verbal hafıza kötüleşmiştir.[8]

Liang ve ark. 7 temporal lob epilepsisi hastasını LINAC ile tedavi etmiştir. Tüm hastalara %85 izodoz hattında 12 Gy marjinal doz uygulanmıştır. Tedavi sonrası 2 hastada nöbet sıklığı azalırken; 1 hastada %30, 2 hastada %100 artmıştır.[47]

Mathieu ve ark. 9 hipotalamik hamartom kaynaklı epilepsisi olan hastaya gamma knife uygulamıştır. Bu lezyonlardan 6'sı küçük boyuttadır ve bütün olarak tedavi edilmişlerdir, bunların tedavisi sonucunda 4 hasta nöbetten kurtulmuştur. Diğer 3 hastada ise büyük hamartom sebebiyle ana amaç olarak hipotalamusla bağlantı alanı hedeflenmiştir. Bu tedavi yöntemi başarısız olmuştur.[55]

Ditty ve ark. nöbet geçmişi olan 78 AVM hastasına gamma knife uygulamıştır. Uygulanan doz %50 izodoz hattına 17.5 Gy'dir. Bu hastaların 49'unun radyocerrahi öncesi antiepileptik ilaç kullandığı belirtilmiştir. Radyocerrahi sonrası antiepileptik ilaç alan hasta sayısı 17'ye düşmüştür.[19]

Bodaghabadi ve ark. 3 yıl boyunca diğer hiçbir tedaviye uygun yanıt vermemiş ve ameliyata uygun bir aday olmayan jeneralize epilepsisi olan bir hastaya gamma knife ile kallozotomi uygulamıştır. Uyguladıkları marjinal doz 22.2 Gy ve maksimum doz 50.51 Gy'dir. Hastanın tedaviyi takiben 10 ay boyunca nöbet geçirmediği bildirilmiştir.[11]

Celis ve ark. tedaviye dirençli multifokal epilepsisi olan 1 hastaya LINAC ile kallozotomi uygulamıştır. Tedaviden 8 ay sonra hastada kayda değer beyin ödemi ve orta derece geçici motor defisit gelişmiş ve steroidlerle kontrola altına alınmıştır. Tedaviden 32 ay sonra hastanın düşme atakları ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerinde %84 iyileşme bildirilmiştir.[12]

KAYNAKLAR

1. Adler J, Scwikard A, Tombropoulos. Image Guided Radiosurgery. Bunke, Noltemeier, Kanada (ed) Modelling and Planning for Sensor Based Intelligent Robot Systems. World Scientific, 1995
2. Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 69:124-8,1997
3. Ahmed KA, Freilich JM, Sloot S, Figura N, Gibney GT, Weber JS, Sarangkasiri S, Chinnaiyan P, Forsyth PA, Etame AB, Rao NG. LINAC-based stereotactic radiosurgery to the brain with concurrent vemurafenib for melanoma metastases. J Neurooncol. 122:121-6,2015
4. Allen C, Borak TB, Tsujii H, Nickoloff JA. Heavy Charged Particle Radiobiology: Using Enhanced Biological Effectiveness and Improved Beam Focusing to Advance Cancer Therapy. Mutation research. 711:150-157,2011
5. Arslan I, Tezcanli E, Yilmaz M, Cizmeli O, Sengoz M, Peker S. Gamma Knife Radiosurgery for Arteriovenous Malformations: Clinical Series of 199 Patients. Turk Neurosurg. 27:301-308,2017
6. Arthurs BJ, Fairbanks RK, Demakas JJ, Lamoreaux WT, Giddings NA, Mackay AR, Cooke BS, Elaimy AL, Lee CM. A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. Neurosurg Rev. 34:265-77; discussion 277-9,2011
7. Aykol S, Börcek AO, Emmez H, Ocal O, Paşaoğlu A. Results of radiosurgery for trigeminal neuralgia: Ankara experience. Br J Neurosurg. 15:1-5,2014
8. Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, Ward MM, Lamborn KR, Laxer KD, Larson DA, Dillon W, Verhey L, Garcia P, Steiner L, Heck C, Kondziolka D, Beach R, Olivero W, Witt TC, Salanova V, Goodman R. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. Ann Neurol. 65:167-75,2009
9. Barcia JA, Barcia-Salorio JL, Lopez-Gomez L, Hernandez G. Stereotactic radiosurgery may be effective in the treatment of idiopathic epilepsy: report on the methods and results in a series of eleven cases. Stereotact Funct Neurosurg 1994;63:271-279
10. Betti O, Derechinsky V. Irradiation stereotaxique multifasceaux. Neurochirurgie 29:295-8,1983
11. Bodaghabadi M, Bitaraf MA, Aran S, Alikhani M, Ashrafian H, Zahiri A, Alahverdi M. Corpus callosotomy with gamma knife radiosurgery for a case of intractable generalised epilepsy. Epileptic Disord. 13:202-8,2011
12. Celis MA, Moreno-Jiménez S, Lárraga-Gutiérrez JM, Alonso-Vanegas MA, García-Garduño OA, Martínez-Juárez IE, Fernández-Gónzalez MC. Corpus callosotomy using conformal stereotactic radiosurgery. Childs Nerv Syst. 23:917-20,2007
13. Channer GA, Herman B, Telischi FF, Zeitler D, Angeli SI. Management outcomes of facial nerve tumors: comparative outcomes with observation, CyberKnife, and surgical management. Otolaryngol Head Neck Surg. 147:525-30,2012
14. Chen CJ, Lee CC, Ding D, Starke RM, Chivukula S, Yen CP, Moosa S, Xu Z, Pan DH, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for intracranial dural arteriovenousfistulas: a systematic review. J Neurosurg. 122:353-62,2015
15. Cohen-Inbar O, Xu Z, Schlesinger D, Vance ML, Sheehan JP. Gamma Knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas: long-term results. Pituitary. 18:820-30,2015
16. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al. External stereotactic irradiation by linear accelerator. Neurosurgery. 16:154-60,1985
17. Colombo F, Cavedon C, Casentini L, Francescon P, Causin F, Pinna V. Early results of CyberKnife radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 111(4):807-19,2009
18. Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Régis J. Morphological changes of vestibular schwannomas after radiosurgical treatment: pitfalls and diagnosis of failure. Prog Neurol Surg. 21:93-7,2008
19. Ditty BJ, Omar NB, Foreman PM1, Miller JH1, Kicielinski KP, Fisher WS 3rd, Harrigan MR. Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for the treatment of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg. 126:845-851,2017
20. El Majdoub F, Hunsche S, Igressa A, Kocher M, Sturm V, Maarouf M. Stereotactic LINAC-Radiosurgery for Glomus Jugulare Tumors: A Long-Term Follow-Up of 27 Patients. PLoS One. 10:e0129057,2015
21. Emmez H, Peker S (2017) Gamma Knife Radyocerrahi. Peker S, Emmez H (eds). Nöroradyocerrahi. Ankara: 25-32
22. Erpolat ÖP. (2017) Lineer Akseleratör Tabanlı Sistemler. Peker S, Emmez H (eds). Nöroradyocerrahi. Ankara: 33-38

23. Fezeu F, Lee CC, Dodson BK, Mukherjee S, Przybylowski CJ, Awad AJ, Xu Z, Ball BZ, Basuel D, Schlesinger D, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for facial nerve schwannomas: A preliminary assessment and review of the literature. Br J Neurosurg. 29:213-8,2015
24. Frischer JM, Gruber E, Schöffmann V, Ertl A, Höftberger R, Mallouhi A, Wolfsberger S, Arnoldner C, Eisner W, Knosp E, Kitz K, Gatterbauer B. Long-term outcome after Gamma Knife radiosurgery for acoustic neuroma of all Koos grades: a single-center study. J Neurosurg. 2:1-10,2018
25. Gagliardi F, Bailo M, Spina A, Donofrio CA, Boari N, Franzin A, Fava A, Del Vecchio A, Bolognesi A, Mortini P. Gamma Knife Radiosurgery for Low-Grade Gliomas: Clinical Results at Long-Term Follow-Up of Tumor Control and Patients' Quality of Life. World Neurosurg. 101:540-553,2017
26. Guss ZD, Batra S, Li G, Chang SD, Parsa AT, Rigamonti D, Kleinberg L, Lim M. Radiosurgery for glomus jugulare: history and recent progress. Neurosurg Focus. 27:E5,2009
27. Hasegawa T, Kato T, Kida Y, Hayashi M, Tsugawa T, Iwai Y, Sato M, Okamoto H, Kano T, Osano S, Nagano O, Nakazaki K. Gamma Knife surgery for patients with facial nerve schwannomas: a multiinstitutional retrospective study in Japan. J Neurosurg. 124:403-10,2016
28. Hasegawa T, Kato T, Kida Y, Sasaki A, Iwai Y, Kondoh T, Tsugawa T, Sato M, Sato M, Nagano O, Nakaya K, Nakazaki K, Kano T, Hasui K, Nagatomo Y, Yasuda S, Moriki A, Serizawa T, Osano S, Inoue A. Gamma Knife surgery for patients with jugular foramen schwannomas: a multiinstitutional retrospective study in Japan. J Neurosurg. 125:822-831,2016
29. Hasegawa T, Kato T, Iizuka H, Kida Y. Long-term results for trigeminal schwannomas treated with gamma knife surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 87:1115-21,2013
30. Ibrahim R, Ammori MB, Yianni J, Grainger A, Rowe J, Radatz M. Gamma Knife radiosurgery for glomus jugulare tumors: a single-center series of 75 cases. J Neurosurg. 126:1488-1497,2017
31. Ikonomidis C, Pica A, Bloch J, Maire R. Vestibular Schwannoma: The Evolution of Hearing and Tumor Size in Natural Course and after Treatment by LINAC Stereotactic Radiosurgery. Audiol Neurootol. 20:406-15,2015
32. Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL, Nanda RH, Logie N, Sandler ES, Aldana PR, Ranalli NJ, Beier AD, Morris CG, Mendenhall NP. Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. Acta Oncol. 14:1-5,2017
33. Jacob JT, Driscoll CLW, Link MJ. Facial Nerve Schwannomas of the Cerebellopontine Angle: The Mayo Clinic Experience. Journal of Neurological Surgery Part B, Skull Base. 73:230-235,2012
34. Jayashankar N, Sankhla S. Current perspectives in the management of glomus jugulare tumors. Neurol India 63:83-90,2015
35. Karaaslan B, Peker S. Glomus Jugulare Tümörlerinde Radyocerrahi. Peker S, Emmez H (eds). Nöroradyocerrahi. Ankara: 195-202
36. Keep MF, Mastrofrancesco L, Erdman D, Murphy B, Ashby LS. Gamma knife subthalamotomy for Parkinson disease: the subthalamic nucleus as a new radiosurgical target. Case report. J Neurosurg. 97(5 Suppl):592-9,2002
37. Kida Y, Yoshimoto M, Hasegawa T. Radiosurgery for facial schwannoma. J Neurosurg. 106:24-9,2007
38. Kim EH, Oh MC, Chang JH, Moon JH, Ku CR, Chang WS, Lee EJ, Kim SH. Postoperative Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Sinus-Invading Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. World Neurosurg. 110:e534-e545,2018
39. Kim EJ, Vermeulen S, Li FJ, Newell DW. A review of cerebral arteriovenous malformations and treatment with stereotactic radiosurgery. Transl Cancer Res 3:399-410,2014
40. Kimball MM, Foote KD, Bova FJ, Chi YY, Friedman WA. Linear accelerator radiosurgery for nonvestibular schwannomas. Neurosurgery. 68:974-984,2011
41. Kraft G. Tumor therapy with heavy charged ions, Progr. Part. Nucl. Phys. 45:473-544,2000
42. Küçük N, Çağlar HB. Cyberknife Radyocerrahi. Peker S, Emmez H (eds). Nöroradyocerrahi. Ankara: 39-60
43. Lasak JM, Gorecki JP. The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Otolaryngol Clin North Am. 42:593-9,2009
44. Leksell L. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. Acta Chirurgica Scandinavica 137:311-4,1971
45. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. Acta Chir Scand 102:316-9,1951
46. Lesion size following Gamma Knife treatment for functional disorders. Friehs GM, Norén G, Ohye C, Duma CM, Marks R, Plombon J, Young RF. Stereotact Funct Neurosurg. 66 Suppl 1:320-8,1996
47. Liang S, Liu T, Li A, Zhao M, Yu X, Qh O. Long-term follow up of very low-dose LINAC based stereotactic radiotherapy in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 90:60-7,2010
48. Litre CF, Gourg GP, Tamura M, Mdarhri D, Touzani A, Roche PH, Régis J. Gamma knife surgery for facial nerve schwannomas. Neurosurgery. 60:853-9,2007
49. López-Serrano R, Martínez NE, Kusak ME, Quirós A, Martínez R. Significant Hemorrhage Rate Reduction after Gamma KnifeRadiosurgery in Symptomatic Cavernous Malformations: Long-Term Outcome in 95 Case Series and Literature Review. Stereotact Funct Neurosurg. 95:369-378,2017
50. Lunsford L, Flickinger J, Lindner G, Maitz A. Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 cobalt-60 gamma knife. Neurosurgery 24:151-9,1989
51. Lutz W, Winston K, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:373-81. 41,1988
52. Mabanta SR, Buatti JM, Friedman WA, Meeks SL, Mendenhall WM, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for nonacoustic schwannomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 43:545-548,1999
53. Madhok R, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery for facial schwannomas. Neurosurgery. 64:1102-5,2009
54. Mahboubi H, Sahyouni R, Moshtaghi O, Tadokoro K, Ghavami Y, Ziai K, Lin HW, Djalilian HR. CyberKnife for Treatment of Vestibular Schwannoma: A Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 157:7-15,2017
55. Mathieu D, Deacon C, Pinard CA, Kenny B, Duval J. Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas causing refractory epilepsy: preliminary results from a prospective observational study. J Neurosurg. 113 Suppl:215-21,2010
56. Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, Kano H, Sisterson N, Su YH, Krsek M, Nabeel AM, El-Shehaby A, Kareem KA, Martinez-Moreno N, Mathieu D, McShane B1, Blas K, Kondziolka D, Grills I, Lee JY, Martinez-Alvarez R, Reda WA, Liscak R, Lee CC, Lunsford LD, Vance ML, Sheehan JP. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 102:4284-4291,2017
57. Mendelson ZS, Velagala JR, Kohli G, Heir GM, Mammis A, Liu JK. Pain-Free Outcomes and Durability of Surgical Intervention for Trigeminal Neuralgia: A Comparison of Gamma Knife and Microvascular Decompression. World Neurosurg. 2018 Jan 31. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.141.
58. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJ, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ; international ARUBA investigators. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. Lancet. 383:614-21,2014
59. Moon JH, Chang WS, Jung HH, Lee KS, Park YG, Chang JH. Gamma Knife surgery for facial nerve schwannomas. J Neurosurg. 121 Suppl:116-22,2014

60. Moorthy RK, Rajshekhar V. Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations: A review. Neurol India 63:841-51,2015
61. Niranjan A, Monaco EA III, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic Radiosurgery in the Multimodality Management of Residual or Recurrent Glioblastoma Multiforme. Prog Neurol Surg. 31:48-61,2018
62. Pan J, Jabarkheel R, Huang Y, Ho A, Chang SD. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma: systematic review and meta-analysis. J Neurooncol. 137:11-22,2018
63. Peker S, Emmez H. (2017) Ülkemizde Radyocerrahinin Tarihçesi. Peker S, Emmez H (eds). Nöroradyocerrahi. Ankara: 1-2
64. Peker S, Pamir MN. Meningioma tedavisinde radyocerrahi. Türkiye Klinikleri Nöroşirürji Radyocerrahi özel sayısı. 2:31-34,2009
65. Peker S, Pamir MN. Radyocerrahinin tarihçesi ve uygulaması. Türkiye Klinikleri Nöroşirürji Radyocerrahi özel sayısı. 2:1-7,2009
66. Peker S, Pamir MN. Schwannomaların radyocerrahi ile tedavisi. Türkiye Klinikleri Nöroşirürji Radyocerrahi özel sayısı. 2:35-41,2009
67. Peker S, Pamir MN. Vasküler patolojilerin tedavisinde radyocerrahi. Türkiye Klinikleri Nöroşirürji Radyocerrahi özel sayısı. 2:13-19,2009
68. Peker S, Sirin A. Diğer Schwannomalarda Radyocerrahi. Peker S, Emmez H (eds). Nöroradyocerrahi. Ankara: 185-194
69. Peker S, Şirin A (2017) Epilepsi Tedavisinde Radyocerrahi. Peker S, Emmez H (eds). Nöroradyocerrahi. Ankara: 297-308
70. Peker S, Sengöz M, Kılıç T, Pamir MN. Gamma knife radiosurgery for jugular foramen schwannomas. Neurosurg Rev. 35:549-53; discussion 553,2012
71. Peker S. (2005) Radyocerrahi. Aksoy K (ed). Temel Nöroşirürji. Ankara:836-844
72. Peker S. Fonksiyonel hastalıkların tedavisinde radyocerrahi. Türkiye Klinikleri Nöroşirürji Radyocerrahi özel sayısı. 2:70-77,2009
73. Régis J, Roche PH, Delsanti C, Thomassin JM, Ouaknine M, Gabert K, Pellet W. Modern management of vestibular schwannomas. Prog Neurol Surg. 20:129-41,2007
74. Rykaczewski B, Zabek M. A meta-analysis of treatment of vestibular schwannoma using Gamma Knife radiosurgery. Contemp Oncol (Pozn). 18: 60-66,2014
75. Sakamoto GT, Borchers DJ 3rd, Xiao F, Yang HJ, Chang SD, Adler JR Jr. Cyberknife radiosurgery for trigeminal schwannomas. Neurosurgery. 64(2 Suppl):A14-8,2009
76. Schulder M., Patil V. (2008) The History of Stereotactic Radiosurgery. In: Chin L.S., Regine W.F. (eds) Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery. Springer, New York, NY
77. Seo Y, Kim DG, Kim JW, Han JH, Chung HT, Paek SH. Long-Term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Benign Meningioma: A Single Institution's Experience With 424 Patients. Neurosurgery. 2018 Mar 12. doi: 10.1093/neuros/nyx585. [Epub ahead of print]
78. Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife surgery for glomus jugulare tumors: an intermediate report on efficacy and safety. J Neurosurg. 102 Suppl:241-6,2005
79. Sheehan JP, Kano H, Xu Z, Chiang V, Mathieu D, Chao S, Akpinar B, Lee JY, Yu JB, Hess J, Wu HM, Chung WY, Pierce J, Missios S, Kondziolka D, Alonso-Basanta M, Barnett GH, Lunsford LD. Gamma Knife radiosurgery for facial nerve schwannomas: a multicenter study. J Neurosurg. 123:387-94,2015
80. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, Lee JY, Kano H, Park KJ, Niranjan A, Kondziolka D, Barnett GH, Rush S, Golfinos JG, Lunsford LD. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. J Neurosurg. 119:446-56,2013
81. Solomon RA, Connolly ES Jr. Arteriovenous Malformations of the Brain. N Engl J Med. 377:498,2017
82. Starke RM, Kano H, Ding D, Lee JY, Mathieu D, Whitesell J, Pierce JT, Huang PP, Kondziolka D, Yen CP, Feliciano C, Rodgriguez-Mercado R, Almodovar L, Pieper DR, Grills IS, Silva D, Abbassy M, Missios S, Barnett GH, Lunsford LD, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: evaluation of long-term outcomes in a multicenter cohort. J Neurosurg. 126:36-44,2017
83. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Fischer LE, Garrett MC, Otten ML, Connolly ES. Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery. British Journal of Neurosurgery, 23:4, 376-386,2009
84. Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO: Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. Acta Chir Scand 138:459-464, 1972
85. Şengöz M, Tezcanlı E. Kötü huylu tümörlerde radyocerrahi: Glial tümörler ve Metastazlar. Türkiye Klinikleri Nöroşirürji Radyocerrahi özel sayısı. 2:54-69,2009
86. Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how? Myrseth E, Pedersen PH, Møller P, Lund-Johansen M. Acta Neurochir (Wien) 149: 647-660,2007
87. Tsao MN, Sahgal A, Xu W, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, Régis J, Ryu S, Slotman BJ, Paddick I. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guideline. J Radiosurg SBRT. 5:5-24,2017
88. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van der Sprenkel JW, Vandertop WP, Algra A, Klijn CJ. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011 306:2011-9,2011
89. Vera E, Iorgulescu JB, Raper DMS, Madhavan K, Lally BE, Morcos J, Elhammady S, Sherman J, Komotar RJ. A Review of Stereotactic Radiosurgery Practice in the Management of Skull Base Meningiomas. Journal of Neurological Surgery Part B, Skull Base. 75:152-158,2014
90. Walcott BP, Hattangadi-Gluth JA, Stapleton CJ, Ogilvy CS, Chapman PH, Loeffler JS. Proton Beam Stereotactic Radiosurgery for Pediatric Cerebral Arteriovenous Malformations. Neurosurgery. 74: 367-374,2014
91. Wang GC, Chen KP,Chiu TL, Sua CF. Treating intracranial dural arteriovenous fistulas with gamma knife radiosurgery: A single-center experience. Ci Ji Yi Xue Za Zhi. 29: 18-23,2017
92. Wang YC, Huang YC, Chen HC, Wei KC, Chang CN, Lee ST, Wu CT, Tseng CK, Wang CC, Chen YL, Hsu PW. Linear accelerator stereotactic radiosurgery in the management of intracranial arteriovenous malformations: long-term outcome. Cerebrovasc Dis. 37:342-9,2014
93. Wilkinson EP, Hoa M, Slattery WH 3rd, Fayad JN, Friedman RA, Schwartz MS, Brackmann DE. Evolution in the management of facial nerve schwannoma. Laryngoscope. 121:2065-74,2011
94. Wilson PJ, Williams JR, Smee RI. Cushing's disease: a single centre's experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy. J Clin Neurosci. 21:100-6,2014
95. Winston K, Lutz W. Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 22:454-64,1988
96. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, Azulay JP, Régis J: A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. Neurology. 85: 1562-8, 2015
97. Wu CC, Guo WY, Chung WY, Wu HM. Tumor pseudoprogression and true progression following gamma knife radiosurgery for recurrent ependymoma. J Chin Med Assoc. 79:292-8,2016
98. Xu Z, Elsharkawy M, Schlesinger D, Sheehan J. Gamma knife radiosurgery for resectable brain metastasis. World Neurosurg. 80:351-8,2013
99. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, Aranda D, Pitts LH, Cheung SW, Parsa AT. A comprehensive analysis of hearing preservation after radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical article. J Neurosurg. 119 Suppl:851-9,2013

100. Yılmaz M, Tezcanlı EK, Şengöz M. (2017) Proton ve Ağır Yüklü Parçacık Tedavisi. Peker S, Emmez H (eds). Nöroradyocerrahi. Ankara: 61-66

101. Young R, Li F, Vermeulen S, Clayton D, Hesselgesser R. Gamma knife pallidotomy for treatment of Parkinson's disease: long term results, clinical study. Translational Cancer Research. [Online] 2014 Aug 26 3:4. Accessed July 9, 2016

135

Hareket Bozuklukları Cerrahisine Giriş ve Tarihçe

Mehmet Osman Akçakaya, Tuğrul Cem Ünal

1. Giriş & tarihçe

Hareket bozukluklarının cerrahi tedavisi 19. yüzyılın ikinci yarısından başlayarak günümüze kadar olan süreçte, bu konuda özelleşmiş birçok hekim tarafından uygulanmıştır. Bu cerrahide amaç parkinsonizm, distoni, tremor, kore, ballismus, atetoz gibi hastalıklarının belirtilerini azaltmaktır.[19] Hareket bozuklukları cerrahisinin ortaya çıkışından bu yana cerrahi yöntemlerde büyük değişiklikler görülmüştür.[44] Ancak genel olarak hareket bozuklukları cerrahisinin altında yatan temel mantık, motor sistemdeki bazı bölgeleri devre dışı bırakarak bu bölgelerin motor fonksiyonunu azaltmak, sonucunda ise bu motor fonksiyonun yol açtığı bozukluğu gidermek olarak özetlenebilir.[7] Cerrahi tekniğin gelişmesi ve motor yolakların kompleks motor fonksiyonlardaki rolünün zaman içinde daha iyi anlaşılması ile cerrahi yöntemler, hareket bozuklukları tedavisinde temel tedavilerden biri olarak kabul edilmektedir.

1.1. Stereotaksi öncesi dönem

Parkinson hastalığının semptomlarını rahatlatmaya yönelik ilk ameliyat 1912'de Frenchman Leriche tarafından gerçekleştirilmiştir.[70] Leriche, C5 C6 ve C8'in posterior rizotomisi ile kolda bir miktar fonksiyon kazanımı ve tremorda azalma bildirdi. Posterior rizotominin spastisite tedavisinde kullanılabileceği tezinden hareket edilerek yapılan bu girişim kısa zamanda kötü sonuçları nedeniyle terkedildi.

Serebral enfakt sonucunda tremorda geçici bir azalma olabileceği James Parkinson tarafından 1817'de bildirilmiş ve 20. yüzyılın başında Patrick tarafından doğrulanmıştı.[36,37] Bucy ve Buchanan 1932'de hareket bozukuklarının tedavisinde piramidal sisteme yönelik girişim yapılması gerektiğini önerdiler.[14] Bucy 1939'da pre-motor ve motor korteks ekstirpasyonu yaparak post-travmatik tremoru olan bir hastanın semptomlarında rahatlama sağladı.[15] Ameliyat sonrası hastanın sadece hafif bir hemiparezisi mevcuttu. Bu dönemden sonra kortikal ablasyonlar, ensizyonlar ve ekstirpasyonlar 1950'lere kadar yüksek komplikasyon oranı nedeniyle terkedilene dek devam etti.

Motor kortekse yönelik yapılan müdehalelerin fokal epilepsi, hemiparezi, apraksi, afazi ve spastisite gibi yan etkilerin olması ve tremor dışındaki parkinsonizm semptomlarına bir etkisi olmama-

sı nedeniyle diğer piramidal yolakların hasarlanması denendi. Kortikospinal trakta yönelik Putnam 1933'de lateral servikal kordotomiyi, daha sonrasında da Walker mezansefalik pedinkülotomiyi tanımladı.[38,49] Bu girişimlerde amaç tek taraflı ventral kortikospinal traktı diseke ederek tremor ve rijiditeyi azaltmaktı. Kontrlateral hemiparezi, ipsilateral ağrı ve ısı duyusu kaybı bu ameliyatların sık görülen komplikasyonlarındandı. Bu iki operasyonun asıl endikasyonu tek taraflı ağır Parkinson hastalığı ve tremordu.

O zamana kadar ekstrapiramidal yolaklara yönelik girişimlere temkinli bakılırken, 1939'da Russel Meyers transventriküler yaklaşım kullanarak kaudat nükleus ekstirpasyonu gerçekleştirdi.[32] Ameliyattan belirgin fayda gören 26 yaşındaki kadın hastanın, Parkinson bulguları ve ciddi sol taraf tremoru mevcuttu. Öncesinde de premotor korteks ablasyonu yapılmış bir kadın hastaydı. Meyers daha sonra yaptığı kaudat başı ekstirpasyonlarında aynı iyi sonucu alamadı ancak kapsula interna ön bacağı, pallidofugal lifler gibi başka ekstrapiramidal yolaklara denemeler yaptı. En iyi sonucu ise pallidofugal lifleri hedefleyerek aldı. Transventriküler yaklaşımla yaptığı girişimleri 1951'de 38 hastalık bir seri olarak yayınladı.[33] Pallidofugal liflerin hedeflendiği hastaların %60'ında rijidite ve tremorun azaldığını gözlemledi. Bu seride toplamda %15.7'lik bir mortalite mevcuttu ki bu oran elektif bir ameliyat için kabul edilemeyecek düzeydeydi.

1.2. Stereotaksi dönemi

Clarke ve Horsley'in 1908'de geliştirdiği stereotaksi cihazından esinlenerek 1947'de Ernest A. Spiegel ve Henry T. Wycis geliştirdikleri cihazla insanda ilk stereotaktik cerrahiyi bildirdiler.[24,46] İlk hastada hedef nokta olarak globus pallidus ve dorsomedial talamus belirlenerek alkol enjeksiyonu yapıldı. Huntington koresi olan bu hastada bu hedefler, pallidumdaki ekstrapiramidal yolağı ve frontal lobun talamik projeksiyonlarını bloklamak amacıyla seçilmişti. İlk hastalarında belirgin bir iyileşme sağlayamasalar da Spiegel ve Wycis hedeflenmeyen beyin dokusuna çok az zarar vererek yolakların ablasyonunun yapılabileceğini gösterdiler. Açık fonksiyonel nöroşirürjinin yüksek mortalite ve morbidite oranlarının bulunması bu tarihten itibaren fonksiyonel uygulamaların stereotaktik cerrahi yönüne kaymasını sağladı.[27] Bu atılım sonrasında 1950'lerde bir çok cihaz tasarlandı ve gelecek 20 yılda stereotaktik fonksiyonel girişimler büyük ölçüde yaygınlaştı.[31] İlk insan beyni stereotaktik atlası 1952'de yine Spiegel ve Wycis tarafından yayınlandı.[45] Bu tarihten sonra çok sayıda atlas ve intraserebral yapıların değişkenliğini bildiren ölçüm çalışmaları yayınlandı.[3,51]

1930'larda ve 40'lar boyunca haereket bozukluklarının tedavisine yönelik bir çok piramidal ve ekstrapiramidal hedef denenmiş olsa da hareket hastalıklarının cerrahi tedavisinde milat Irving Cooper'ın ünlü 'kaza'sı olarak kabul edilmektedir. Cooper 1953'te yayınladığı bir makalede pedinkülotomi yaptığı bir hastada anterior koroidal arterin yaralanması üzerine Parkinson semptomlarının gerilediğini bildirdi ve globus pallidus hareket bozukluğu tedavisinde bir hedef olarak kullanılmaya başlandı.[16]

Palliduma yapılan lezyonlarının sonuçlarının iç açıcı olmaması ve yüksek komplikasyon oranı araştırmacıları yeni hedefler aramaya yöneltti. Hassler ve Riechert 1954'te yaptıkları fizyonatomik çalışmalara dayanarak ventrolateral talamotomi ile Parkinson hastalığının semptomlarının -özellikle tremorun- tedavi edilebileceğini öne sürdü.[22] Cooper pallidotomi yaptığı hastaların birinde semptomların çok belirgin bir şekilde gerilediğini farketti. Cerrahi dışı sebeplerden ölüm sonrasında yapılan otopside, iğnenin pallidumdan ventral talamusa ilerlediğini gördü.[17] Bu bulgular 1950'lerin sonundan itibaren talamotominin tedricen pallidotominin yerini almasını sağladı. Spiegel ve Wycis 'kampotomi' adını verdikleri işlemlerinde lezyonlarını 'Forel's field'e taşıdı. Subtalamik nukleus ve zona incertayı koruyarak rubrotalamik ve pallidofugal yolakları bloklamayı hedeflediler.[47] Subtalamik çekirdek korunarak yapılan 'subtalamotomiler' bir çok merkezde uygulandı.[5] Sonuçlar ventrolateral talamotomi ile benzerdi. Hem talamotomi hem de pallidotomi 1960'larda parkinsonizm dışında distoni tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Jeneralize ve servikal distonide yapılan fonksiyonel girişimlerin parkinsonizm belirtileri olan hastalara göre daha az fayda sağladığı görülmekteydi.[21]

Albert Fessard 1961'de tarafından hedef noktaların teyidinde kullanılan mikroelektrod kayıt yöntemi geliştirildi.[1] Bu yöntem sonraları olmazsa olmaz bir cerrahi yöntem olarak fonksiyonel nöroşirürjide kullanıma girdi. 1960'ların sonuna gelindiğinde stereotaktik cerrahinin tekniği hemen hemen oturmuştu. Hedef bölgeler ya talamik nukleuslar ya da subtalamik bölgeydi. Tremor ve rijidite semptomları yüksek oranda giderilmekte ancak hipokinetik yakınmalarda fayda sağlanamamaktaydı. Bilateral lezyonlar ise yüksek komplikasyon oranları nedeniyle tercih edilmemekteydi.

1.3. L-dopa sonrası dönem

1965 itibariyle dünya genelinde parkinsonizm semptomlarına yönelik yapılan stereotaktik girişimlerin sayısı 25000'e ulaşmıştı. L-dopa'nın 1968'den sonra tedavide kullanılmaya başlaması Parkinson hastalığına ve hareket bozukluklarına yönelik yapılan girişimleri belirgin ölçüde azalttı.[20] 1970'lerin başında sadece bir kaç merkez aktif olarak fonksiyonel nöroşirürji ameliyatları yapmaktaydı. Ancak 1970'lerin ortalarından itibaren parkinsonizm tedavisinde talamotomi tekrar yaygınlaşmaya başladı. L-dopa'nın uzun vadede ilk etkisini koruyamadığı ve Parkinson hastalığının ilerlemesinde bir fayda göstermediği ortaya çıkınca, Parkinson hastalığının tedavisinde talamotomi tekrar popülerlik kazanmaya başladı.[43] Talamotominin l-dopa tedavisini, l-dopa'nın ve anti-parkinson ilaç tedavisinin ise talamotomiyi kötü yönde etkilemediği ortaya çıktı.[31] Hatta bazı yazarlar cerrahi tedavinin dopa bağımlı diskinezileri de belirgin bir şekilde azalttığını öne sürdü.[35]

Stereotaktik çerçevelerin ilk jenerasyonları 1970'lere kadar çok az değişiklik gösterdi. Ancak BT'nin kullanıma girmesi ile çerçeveleri bu teknolojiye uyarlama gereksinimi doğdu. Amerikada o sıralarda tıp öğrencisi olan Russell A. Brown 'N-localizer' konseptini 1978'de stereotaktik çerçevelere uyarladı.[13] N şeklinde olan radyoopak çubuklar ile BT kesitinin hangi konumda olduğunu göstermeyi sağlayan bu sistem, 1979'dan itibaren ise Leksell ve Todd-Wells dahil olmak üzere kullanımda olan tüm çerçevelere entegre edildi. Çerçevelerin BT ile birlikte kullanılabilmesi stereotaktik cerrahinin hassasiyetini büyük ölçüde arttırdı.

1.4. Derin beyin stimülasyonu

Nörostimülasyonun ilk defa 1950'de Heath ve arkadaşları tarafından dirençli psikiyatrik hastalıklarda kullanılabilceği öne sürüldü.[23] Alberts 1961'de internal pallidum ve ventrolateral talamusta lezyon öncesi stimülasyon denemesi yaparak tremorun bu stimülasyon ile durabileceğini gösterdi.[2] Shealy 1967'de kronik ağrı hastasında spinal kordda elektriksel stimülasyon uyguladı ve nöromodülasyonun ilk adımı atılmış oldu.[42] Hosobuchi ise 1973'te bir anestesia dolorosa hastasında somatosensoryel talamusa elektriksel stimülasyon gerçekleştirdi.[25] Bu girişim derin beyin stimülasyonunun (DBS) ilk uygulaması olarak tarihe geçti. Bechtereva 1975'te ilk defa hareket bozukluklarında nörostimülasyon uygulaması yaptı.[6] Mundinger 1977'de distoni ve spastisitenin nörostimülasyondan fayda görebileceğini gösterdi.[34] 1980'lerde hem hedefleme yönteminin hem de nörostimülasyon teknolojisinin gelişmesi DBS'nin klinik kullanımının önünü açtı. 1980'lerin ilk yarısında Cooper, Brice, Andy ve bir çok yazar distoni, spatisite, tremor ve parkinsonizm tedavisinde değişik hedeflere uygulanan DBS'nin, bu hastalıkların semptomların azaltılmasında büyük fayda sağlayabileceğini gösterdiler.[4,12,18]

Derin beyin stimülasyonunda modern çağ 1987'de, Grenoble ekibinden Benabid ve Pollack'ın tek taraflı talamotomi yapılmış tremor hastalarında kontrlateral talamusta yüksek frekanslı DBS uygulaması ile başladı.[10] Yüksek frekanslı DBS'nin ablasyon etkisini geri dönülebilir ve ayarlanabilir bir şekilde taklit ettiği ortaya çıktı. 1990'lardan itibaren hareket bozukluklarında cerrahi tedavi tekrardan yaygınlaşmaya başladı. Benabid bu yıllarda DBS'nin hareket bozukluklarında kullanılmasının bayraktarlığını yaptı. Talamusun Vim nukleusuna uygulanan DBS'nin tremorda büyük fayda sağladığını 1991'de yayınladığı seride bildirdi.[8] 1994'te yayınladığı bir seride ise subtalamik nukleusun Parkinson hastalığı tedavisinde DBS için en uygun hedeflerden biri olduğunu gösterdi.[9] Bu çalışmadan sonra subtalamik nukleusa uygulanan DBS'nin tremor ile birlikte özellikle hipokinetik semptomlarda da büyük fayda sağladığı gösterildi. Böylece subtalamik nukleus parkinsonizmde primer hedeflerden biri haline geldi.

Laitinen ve ark. tekrar globus pallidusun posteroventral kısımının talamotiminin uygun olmadığı hastalarda uygun bir hedef olabileceğini yayınladı.[28] Laitinen 1992'de yayınladığı pallidotomi serisinde Parkinson hastalarında rijidite, diskinezi ve dopa bağımlı diskinezi semptomlarında belirgin azalma gösterdi.[29] Yine bu yıllarda diskinetik semptomları azaltmasından hareketle pallidotomi, distoni hastalarında kullanılmaya başladı. Ancak bilateral pallidotominin yüksek yan etki oranı olduğu ve yıllar içerisinde etkisini yitirdiği ortaya çıkınca 1999'dan itibaren globus pallidus internusa DBS uygulaması servikal ve jeneralize distonide yaygın olarak kullanılmaya başlandı.[48] Hem hedefleme tekniklerinin hassaslaşması hem de nörostimülasyon teknolojisinin gelişmesi uygun hastalarda DBS'yi hareket bozukluklarının primer tedavilerinden biri haline getirdi.

1.5. Türkiye'de hareket bozuklukları cerrahisi

Aslında Türkiye'de cerrahi disiplinlerin gelişimi daha uzun bir geçmişe dayansa da nöroşirurjinin ülkemizde bağımsız bir disiplin olarak ortaya çıkışı görece yeni sayılır.[26] Nöroşirürjikal cerrahinin alt disiplinleri arasında ise stereotaktik ve fonksiyonel nöroşirurjinin, spesifik olarak da hareket bozuklukları cerrahisinin daha geç gelişim gösterdiği söylenebilir. 1950'li yıllara gelindiğinde psikocerrahi alanında cerrahi girişimler yapılmaya başlandığı, bu alanda Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nden Dr. Ertuğrul Saltuk ile Dr. Aysima Altınok'un ve İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Dr. Feyyaz Berkay'ın öncü olduğu bilinmektedir.[50] Türkiye'de, hareket bozukluklarına yönelik olarak ise stereotaktik talamotomi ve pallidotomi gibi ameliyatlar 1960'lı yıllarda yapılmaya başlandı. Bu dönemde, bu ameliyatların yapılabildiği merkezler arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi sayılabilir.[11] Bu alanda öncü isimler; genel olarak ihtisaslarını yurtdışında tamamlamış ve stereotaksi cihazlarına hem aşina olmaları hem de bu cihazları tedarik edip ülkemize getirmeleri sebebiyle ülkemizde stereotaktik ve fonksiyonel nöroşirurjinin gelişiminin temellerini atmışlardır.

Dr. Hüsamettin Gökay ihtisasını Chicago'da Dr. Paul C. Bucy'nin yönetimi altında 1954 yılında tamamlamış, Amerika Birleşik Devletleri'nde uzman doktor olarak çalıştıktan sonra ülkemize dönmüştür.[26] ABD'deki hocası Dr. Bucy'nin hareket bozuklukları cerrahisine olan ilgisi sebebiyle kendisi de bu alanda iyi bir bilgi birikimi ve tecrübeye sahip olmuş, ABD'den ülkemize getirdiği stereotaktik çerçeve ile bu ameliyatları başlatmıştır. Dr. Gökay, 1962'de ilk stereotaktik girişimleri önce Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde başlatmış, 1968 yılından itibaren İstanbul Tıp Fakültesi'nde bu ameliyatlara devam etmiştir.[11] Yine aynı dönemde 1962 yılından itibaren, Dr. Nurhan Avman, Dr. Hamit Ziya Gökalp, Dr. Turgut Derinkök ve Dr. Ertekin Arasıl'ın öncülüğünde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hareket bozukluklarına yönelik girişimler başladı. 1968 yılından itibaren bu bölümde ihtisasına başlayan ve 1975'den itibaren ise öğretim üyesi olarak çalışmaya başlayan Dr. Yücel Kanpolat ise gerek ülkemizde gerekse dünyada stereotaktik ve fonksiyonel nöroşirurjinin gelişimine önemli katkılarda bulunmuş ve 1960'larda başlanan stereotaktik ameliyatları 1970'lerden itibaren devam ettirmiştir.[39,40] Ankara Üniversitesi'nde 1962-1984 yılları arasındaki dönemde hareket bozukluklarına yönelik 80 stereotaktik cerrahi girişim uygulanmış ve bunların önemli kısmını Parkinson hastalığına yönelik girşimler oluşturmuştur.[11] Benzer şekilde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Dr. Erdem Tunçbay 1967 yılından itibaren ve GATA'da Dr. Şefik Ünlü 1975 yılından itibaren stereotaktik hareket bozukluğu cerrahisi uygulayan hekimlerdi. L-dopanın kullanıma girmesi ile Avrupa ve Amerika'daki stereotaktik cerrahi sayısının düşmesi ile paralel olarak ülkemize de ameliyatların sayısında azalma yaşandı.

1980'lerin sonundan itibaren BT yönlendirimli çerçeveler ülkemizde kullanıma girdi. Dünyadaki hareket bozukluğu cerrahisi ile paralel olarak talamotomi ve pallidotomi ameliyatları sayısında bu yıllarda tekrar artış görüldü. Bu dönemde bir üst paragrafta bahsettiğimiz öncü öğretim üyeleri, yeni kuşak öğrencilerini yetiştirmiş ve bayrağı onlara devretmiştir. İstanbul Tıp Fakültesi'nde Türkiye'deki BT yönlendirimli ilk Leksell çerçevenin alınmasıyla, bu yeni kuşak isimlerden Dr. Orhan Barlas yoğun şekilde hareket bozuklukları cerrahisiyle ilgilenmeye başladı. 1990'lı yıllarda ise Dr. Orhan Barlas, devam ettirmekte olduğu pallidotomi ve talamotomi ameliyatlarına ek olarak Parkinson ve Distoni

hastalarına DBS ameliyatları yapmaya başladı. Bu yıllarda Ankara Üniversitesi'nde, bu yeni jenerasyonun en önemli isimlerinden Dr. Ali Savaş da DBS ameliyatlarına başladı. İhtisasını İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nde tamamlayan Dr. Savaş, hem Dr. Hüsamettin Gökay hem de Dr. Yücel Kanpolat gibi hareket bozuklukları cerrahisinin ülkemizdeki ilk öncülerinden ikisi ile çalışma şansına sahip olmuştur ve onların başlattığı geleneği günümüzde de halen başarıyla sürdürmektedir. Bu dönemde, Dr. Necmettin Pamir'in yönlendirmesi ve desteği ile Marmara Üniversitesi'nden Dr. Ali Zırh, yurtdışında DBS ameliyatlarının mikroelektrod kayıt tekniklerini öğrenmiş ve ülkemizde yaygınlaşmasını sağlamıştır.[11] Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ise Dr. Erdem Tunçbay'ın yönlendirmesi ve desteği ile Dr. Sertaç İşlekel de yurtdışında eğitim almış ve DBS ameliyatlarını uygulamaya başlamıştır. 1990'lı yıllarda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Dr. Bülent Boyar, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Dr. Zafer Kars, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Dr. Mustafa Uzan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden yakın zamanda kaybettiğimiz Dr. Hakan Oruçkaptan ülkemizde bu cerrahinin yaygınlaşmasını sağlamış ve yetiştirdikleri öğrencileri ile ülkemizde hareket bozuklukları cerrahisinin yaygınlaşmasına katkı vermişlerdir. 2000'li yıllarda stereotaktik ve fonksiyonel nöroşirürji konusunda uzmanlaşan beyin cerrahlarının sayısının da artmasıyla hareket bozukluklarına yönelik cerrahi yaygınlaştı. Günümüzde ülkemizin birçok şehrinde üniversite ve eğitim kliniklerinde hareket bozukluklarının cerrahi tedavisi yapılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Albe-Fessard D, Arfel G, Guitot G, Hardy J, Vourc'h G, Hertzog E, Aleonard P (1961) [Identification and precide delimitation of certain subcortical structures in man by electrophysiology. Its importance in stereotaxic surgery of dyskinesia]. Comptes rendus Hebd des séances l'Académie des Sci 253:2412-4
2. Alberts WW, Wright EW, Levin G, Feinstein B, Mueller M (1961) Threshold stimulation of the lateral thalamus and globus pallidus in the waking human. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 13:68-74
3. Andrew J, Watkins ES (1969) A stereotaxic Atlas of the Human Thalamus. Williams and Wilkins, Baltimore
4. Andy OJ (1983) Thalamic stimulation for control of movement disorders. Appl Neurophysiol 46(1-4):107-11
5. Andy OJ, Jurko MF, Sias FR (1963) Subthalamotomy in Treatment of Parkinsonian Tremor. J Neurosurg 20(10):860-870
6. Bechtereva NP, Bondartchuk AN, Smirnov VM, Meliutcheva LA, Shandurina AN (1975) Method of electrostimulation of the deep brain structures in treatment of some chronic diseases. Confin Neurol 37(1-3):136-40
7. Benabid AL, Chabardes S, Torres N, Piallat B, Krack P, Fraix V, Pollak P (2009) Functional neurosurgery for movement disorders: a historical perspective. Prog. Brain Res. , pp 379-391
8. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet (London, England) 337(8738):403-6
9. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J (1994) Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg 62(1-4):76-84
10. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol 50(1-6):344-6
11. Boyar B, Tucer B (2014) Stereotaktik cerrahinin tarihçesi. Türk Nöroşir Derg 24(2):204-208
12. Brice J, McLellan L (1980) Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation. Lancet (London, England) 1(8180):1221-2
13. Brown RA, Nelson JA (2012) Invention of the N-Localizer for Stereotactic Neurosurgery and Its Use in the Brown-Roberts-Wells Stereotactic Frame. Oper Neurosurg 70(2 Suppl Operative):ons173-ons176
14. Bucy P, Buchanan D (1932) Athetosis. Brain 55:479-92
15. Bucy P, Case T (1939) Tremor, physiologic mechanism and abolition by surgical means. Arch Neurol 7:711-720
16. Cooper IS (1953) Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements of parkinsonism. Psyciat Quart 27:317-319
17. Cooper IS, Bravo GJ (1958) Anterior choroidal artery occlusion, chemopallidectomy and chemothalamectomy in parkinsonism: a consecutive series of 700 patients. In: Fields W (ed) Pathog. Treat. Park. Springfield, pp 325-363
18. Cooper IS, Upton AR, Amin I (1980) Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. Appl Neurophysiol 43(3-5):244-58
19. Gabriel EM, Nashold BS (1998) Evolution of neuroablative surgery for involuntary movement disorders: an historical review. Neurosurgery 42(3):575-90-1
20. Gildenberg PL (1987) Whatever happened to stereotactic surgery? Neurosurgery 20(6):983-7

21. Hassler R, Dieckmann G (1970) Stereotactic treatment of different kinds of spasmodic torticollis. Confin Neurol 32(2):135-43
22. Hassler R, Riechert T (1954) Indikationen und Lokalisations-methode der gezielten Hirnoperationen. Nervenarzt 25:441-447
23. Heath R (1963) Electrical self-stimulation of the brain in man. Am J Psychiatry 120:571-577
24. Horsley V, Clark R (1908) The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. Brain 31:45-124
25. Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B (1973) Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. Arch Neurol 29(3):158-61
26. Kiris T, Akçakaya MO (2016) History and Current Status of Neurosurgery in Turkey. Neurosurgery 63:56-63
27. Krauss JK, Gildenberg PL (2009) History of Stereotactic Surgery. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR (eds) Textb. Stereotact. Funct. Neurosurg. , pp 3-34
28. Laitinen L V., Bergenheim AT, Hariz MI (1992) Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 76(1):53-61
29. Laitinen L V, Bergenheim AT, Hariz MI (1992) Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. Stereotact Funct Neurosurg 58(1-4):14-21
30. Leriche (1912) Ueber chirurgischen Eingriff bei Parkinson'scher Krankheit. Neurol Zeitblaetter 13:1093-1096
31. van Manen J, Speelman JD, Tans RJ (1984) Indications for surgical treatment of Parkinson's disease after levodopa therapy. Clin Neurol Neurosurg 86(3):207-18
32. Meyers R (1940) Surgical Procedure for postencephalitic tremor, with notes on the physiology of the premotor fibers. Arch Neurol 44:455-459
33. Meyers R (1951) Surgical experiments in the therapy of certain "extra-pyramidal" diseases: a current evaluation. Acta Neurol suppl 67:7-40
34. Mundinger F (1977) [New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl)]. Med Klin 72(46):1982-6
35. Narabayashi H, Yokochi F, Nakajima Y (1984) Levodopa-induced dyskinesia and thalamotomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47(8):831-9
36. Parkinson J (1817) An Essay on the Shaking Palsy. London:Sherwood, Neely and Jones
37. Patrick H, Levy D (1922) Parkinson's disease. Arch Neurol 7:711-720
38. Putnam T (1933) Treatment of athetosis and dystonia by section of the extrapyramidal motor tracts. Arch Neurol Psyciat 29:504-521
39. Savas A (2017) Yucel Kanpolat, MD (1941-2016). Turk Neurosurg 27(3):483-486
40. Savas A, Akbostanci C, Kanpolat Y (2008) Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi. Turkiye Klin Neurosurg-Special Top 1(2):5-12
41. Schaltenbrand G, Baily P (1959) Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain. Thieme, Stuttgart
42. Shealy CN, Taslitz N, Mortimer JT, Becker DP Electrical inhibition of pain: experimental evaluation. Anesth Analg 46(3):299-305
43. Siegfried J (1980) Is the neurosurgical treatment of Parkinson's disease still indicated? J Neural Transm Suppl 16:195-8
44. Speelman JD, Bosch DA (1998) Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective. Mov Disord 13(3):582-8
45. Spiegel E, Wycis H (1952) Methods and Atlas of the Human Brain. Stereoenceph. (thalamic Relat. Proced.
46. Spiegel E, Wycis H, Marks M, Lee A (1947) Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science (80-) 106:349-350
47. Spiegel E, Wycis H, Szekely E, Adams J, Flanagan M, Baird W (1963) Campotomy in various extrapyramidal disorders. J Neurosurg 20:871-881
48. Vidailhet M, Jutras M-F, Roze E, Grabli D (2013) Deep brain stimulation for dystonia. Handb. Clin. Neurol. , pp 167-187
49. Walker A (1952) Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. J Nerv Ment Dis 116:766-775
50. Zahmacioğlu O, Dinç G, Naderi S (2009) The history of psychosurgery in Turkey. Turk Neurosurg 19(3):308-14

136

Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavinin Dayanakları

Akın Akakın, Teyyub Hasanov

İleri evre Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde cerrahi seçeneüi son 20 yılda hastalarda bir alternatif olarak gozükmektedir. İleri evre hasta tanımı son dönemde tartışmalidir. Şiddetli diskinezileri ve off dönemleri olan, gün içinde off süresi en az iki saat olan, off döneminde postural instabilitesi olan, ağrılı distonisi olan ve off süresince ağır donma yaşayan hastalarda derin beyin stimulasyonu tedavilerine uygundur.[1] Ancak tanımlanan durumlar dışındaki en önemli değerlendirme ölçeği kısıtlanmış günlük yaşam aktiviteleridir. Parkinson hastalığında etkisiz cerrahi en yüksek nedeni 'yalnış hasta seçimi'dir.[2]

Hasta seçiminde risk/fayda oranı dikkate alınarak hasta cerrahiye yönlendirilir. Parkinson hastasının hastaya özel bulguları ve cerrahi riskleri uzman bir ekip tarafından değerlendirilir. Derin beyin stimülasyonu ekibin nörolog, beyin cerrahı, psikiyatrist, nöroradyolog, anestezi uzmanından oluşur. Derin beyin stimülasyonu için ideal hasta erken başlangıçlı, iyi levodopa yanıtı olan ve kontrol edilemeyen motor komplikasyonu olan hastalardır.[3] Hastalığın hasta bazında sorunlarla değerlendirilmesi önemlidir. Planlama için bazı sorunlar sunlardır: Yaş limiti, cerrahi kontraendikasyonlar, kognitif disfonksiyon, Levodopa dirençli semptomların fazla olması durumu (disartri, disfazi, postural instabilite ve yürüme-denge sorunları) ve hastanın cerrahi sonrası kontrolü önemlidir. Yaşlı hastalarda kognitif rezerv kısıtlıdır, levodopa dirençli semptomlar daha sık, yaşam beklentisi daha kısa ve eşlik eden hastalıklar daha fazladır. Cerrahi kontraendikasyonlar içinde hipertansiyon ve kontrolsüz kalp hastalığında da cerrahi riskleri artar. Ameliyat öncesi manyetikrezonans (MR) incelemeleri normal sınırlarda olmalı yaşına göre de olsa bulunan bazı lezyonlar incelemeye alınmalıdır. Ağır kortikal atrofisi olan hastalarda da ameliyat sonrası subdural hematom riski yüksektir. Cilt enfeksiyonlarından uzak durabilmek, kanama üzerine etkili ilaç kullanımını dikkate almak, ameliyat sırası veyas onrası psikoz ve konfüzyon ihtimalini minimalize etmek, yüksek doz ilaç tedavisinden daha basit ve takip edilebilir bir tedaviye geçmek amaçlanmalıdır. İleri evre hastalara tüm tedavilerin beklenen faydaları, olası riskleri ve teknik ve kullanım problemleri anlatılmalıdır. Derin beyin stimülasyonu tedavisi için demans kesin dışlama kriteridir. İleri yaş ve sınırda kognitif fonksiyonu olan hastalar özellikle DBS sonrası frontal ve yürütücü işlev kayıplarında artma yaşar. Standard testlerle değerlendirme de standardize edilmelidir.

Hastanın intihar riski değerlendirimeli girişim yapmış hastada işlemden uzak durulmalıdır. Levodopaya verien yanıt oldukça önemlidir. DBS cerrahisi sonrası alınacak yanıtı aşağı yukarı belirler. Cevabı iyi olan hasta en iyi aday hastadır. Diskinezi de iyi bilinen cerrahi kriterleden biri olduğu düşünülmektedir. Hastalık süreci toplumdan ve kişiye göre değişmesine rağmen ortalama 7-8 yıl şikayet sonrası ameliyat için uygun zaman olarak bilinir. Hastalık süresince ilaca rağmen kötüleşmenin artması da cerrahi kriterlerden biridir.

İlk defa 1817'de James Parkinson tarafından 'titremeli felç' olarak tanımlanan Parkinson hastalığı tanımladığı tarihten bu yana tedavisi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Parkinson hastalığı, kronik progressif nörodejeneratif bir hareket bozukluğu hastalığıdır. Prevlansı 150/100000 olarak bilinmektedir, 65 yaşından büyük insanların %1'inde görülür.[15,16] Bu hastalığın önde gelen nedeni nigro-striatal sistemdeki dopaminerjik nöronların yetersizliğidir.[14] Yirminci yüzyılın başlarından itibaren Parkinson hastalığının tedavisinde çeşitli cerrahi tedaviler geliştirildi. 1930'lu yıllarda, primer motor korteks rezeksiyonu, pallidum ve ansa lentikülerisin açık rezeksiyonu gibi yüksek morbidite ve mortalitesi olan cerrahi yaklaşımlar uygulanmış ve sonradan bu yaklaşımlar terkedilmiştir.[1,2] Sonrasında basal ganglionlar seviyesinde kaudatnükleus başının eksizyonu, internal kapsül anterior bacağının bacağının ve pallidofugal yolakların kesilmesi gibi cerrahi yöntemler uygulanmıştır. Spiegel ve Wycis'in klinik pratikte sterotaksik cerrahi prosedürleri geliştirmesi sonrası, bu method Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozukluklarının tedavisinde pallidum ve ansa lentikülarise lezyon yapmak amacıyla kullanılmıştır. Parkinson semptomlarında ilk steotaksik talamotomi, Hassler ve Riechert tarafından 1951 yılında yapılmıştır. 1960'lı yıllarda Hornykiewicz hastalığın patogenezinde dopamin eksikliğine dikkat çekmiştir. 1967'de Cotzias'ın dopamin prekürsörü levedopanın tedavide etkinliğini ortaya koyması ile cerrahi prosedürlerde belirgin azalma olmuştur.[4,5] O zamadan beri Parkinson hastalığının tedavisi esas olarak ilaçlarla yapılır. Parkinson hastalığının tedavisinde Levodopa altın standart olma özelliğini korumaktadır.[6,7] Hastalığın başlangıç döneminde, dopaminerjik nöronların sinir uçlarında dopamin depolanıp bırakabilmesine karşın, hastalık ilerledikçe dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak basal ganglialarda dopamin konsantrasyonu plazma levodopa düzeyine bağımlı kalmaktadır. Levodapanın yaklaşık 90-120 dk'lık plazma yarılanma ömrü ve bu ilacın gastrointestinal sistemden düzensiz emilimi yüzünden plazma seviyeleri düzensiz seyredebilmektedir. Levodopa kullanan hastaların 5 yıl içinde %50'sinde motor dalgalanma, %35'inde diskinezi gelişir.[6,7,8] Bu semptomlar özellikle genç başlangıçlı Parkinson hastalarında görülmektedir. Motor fluktasyonlar hastanın ilaca iyi yanıt verdiği 'açık' dönemle semptomların yaşandığı 'kapalı' dönemler arasında görülebilmektedir. Diskinezi genellikle 'açık' dönemde görülmektedir.[9,10] Medikal tedavinin yetersiz kaldığı veya yan etkilerinden dolayı kullanılamadığında cerrahi tedaviler gündeme gelmektedir. Parkinson hastalığında nigral dejenerasyon ve dopamin eksikliğine bağlı olarak aşırı duyarlı subtalamik nükleus (STN), globus pallidusinternusu (GPİ) uyarır, uyarılmış GPİ talamusda inhibisyona yol açar. Buda talamokortikal aktivitenin azalmasına bağlı olarak bradikinezi ve rijidite gibi semptomların ortaya çıkmasına sebep olduğuna inanılmaktadır.[10,11,12] Birincil tedavisi medikal ilaçlarla olan Parkinson hastalığında, tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, yan etkilerinden dolayı ilaç kullanılamadığı olgularda, ilaçların yan etkilerine bağlı medikal tedavinin devam ettirilemediği durumlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Güncel cerrahi yaklaşımlar lezyon cerrahisi, derin beyin stimülasyonu ve hücre nakli şeklinde özetlenebilir.[18,19,20] Cerrahi tedavide sık seçilen hedef noktalar talamustan ventralisin termedius (v.i.m), Gpi ve STN'dir. Genel olarak talamotomi tremorun baskın olduğu durumlarda, pallidotomi ise on-diskinezisi geliştirmiş hastalarda semptomatik yarar sağlamaktadır. Nörostimulatörler özellikle STN üzerinde yaptığı supresyon yoluyla semptomatik düzelme sağladığı bilinmektedir.[21,22] Bu bilgiler ışığında cerrahi tedavi planlanan hastalarda, uygun hasta seçiminin doğru bir şekilde yapılması çok önemlidir. Hasta ve yakınlarına cerrahi sonrası beklentiler anlatılmalı, medikal ve cerrahi tüm tedavi yöntemlerine karşın hastalığın progresif ve dejeneratif bir hastalık olduğu, gerek cerrahi gerekse medikal tedavi yöntemlerinin sadece semptomatik düzelme sağladığı unutulmamalıdır. Cerrahi tedavi sonrası medikal tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Cerrahi öncesi bu durumun hasta ve yakınlarına anlatılması gerekmektedir. Cerrahi tedavide amaç, hastalara medikal tedaviye kıyasla daha konforlu bir yaşam

sunabilmek, kullanılan ilaç miktarı ve sıklığında azalma sağlayabilmek ve hastaları topluma kazandırmak olması gerekmektedir.[23,24,25] Hastanın yaşı, hastalığın başlangıç yaşı ve süresi, hastalığın başlangıç döneminde levodopaya olan yanıtı, ek hastalık durumu (demans, alzheimer, depresyon vb), intrakranial bir patolojinin olmaması gibi bir çok etken cerrahi başarının sonuçlarını etkileyebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Walter, Benjamin L, and Jerrold L. Vitek. "Surgical treatment for Parkinson's disease." The Lancet Neurology 2004; 3(12): 719-728.
2. Meyers L, The surgery of the hyperkinetic disorders, In Vincent PJ, Bruyn GW (eds), Handbook of Clinical Neurology, vol 6. Amsterdam, North Holland, 1968, pp 844-878.
3. Savas A, Akbostanci C, Kanpolat Y. Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi. Turkiye Klinikleri Journal of NeuroSurgery Special Topics, 2008; 1(2): 5-12.
4. Fahn, S, Jankovic J, Akbostancı C (Çeviri. Ed.), Hareket Bozuklukları, İlkeler ve Uygulamalar. Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul 2008: 307-451.
5. Hassler R, Mundinger F, Riechert T, Stereotaxis in Parkinson syndrome, New York, Springer, 1979.
6. Erer S, Zarifoğlu M, Parkinson Hastalığında Güncel Medikal Tedavi Yaklaşımları, Parkinson Hastalığı Hareket Bozuklukları Dergisi, 2008;11(1): 45-56
7. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1989; 25: 633-634.
8. Melamed E. Early-morning dytonia: A late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. Arch Neurol. 1979; 36: 308-310.
9. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology 2001; 56:S1.
10. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. Lancet Neurol 2012; 11:429.
11. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 301:63.
12. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355:896.
13. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010; 362:2077.
14. Savaş A, Akbostancı C, Kanpolat, Y, Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi. Turkiye Klinikleri Journal of NeuroSurgery Special Topics, 2008 1(2), 5-12.
15. Tanner CM, Hubble JP, Chan P: Epidemiology and Genetics of Parkinson's Disease. Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice, New York: Watts RLveKollerWc. 1997,137-152s
16. Akbostancı, M. C, Usar, S, & Savaş, A. Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi-Literatüre Bir Bakış. Türk Nöroşirurji Dergisi, 2001; 11, 151-162.
17. Okun MS, Foote KD. Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brain stimulation, the rematch: will pallidal deep brain stimulation make a triumphant return? Arch Neurol 2005; 62:533.
18. Akgün Y, Peker S: Tremor tedavisinde cerrahi girişimler. ACU Sağlık Bil Derg, 2010,1:123-127
19. Barlas O: Hareket bozuklukları cerrahisi. Korfalı E, Zileli M (ed), TND Temel Nöroşirürji, ikinci baskı. Ankara: TND, 2010:2073- 2074
20. Çırak B: Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi. Oruçkaptan H, (ed), Greenberg Nöroşirürji El Kitabı, altıncı baskı. Ankara: Güneş, 2013: 366
21. Limusin P, Krack P, Pollak P et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in ad- vanced parkinson's disease. The NewEngland Journal of Medicine 1998;339:1105-11.
22. Tasker RR. Thalamotomy. Stereotactic Neu- rosurgery. Neurosurgery Clinics of North America 1990;4:841-64.
23. Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C, et al. Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa- carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. J Parkinsons Dis 2015; 5:165.
24. Kedia S, Moro E, Tagliati M, et al. Emergence of restless legs syndrome during subthalamic stimulation for Parkinson disease. Neurology 2004; 63:2410.
25. Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. Neurology 2006; 66:1830.
26. 1. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 2012;25:433-47. 2. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. Arch Neurol 2005;62:1250-5.
27. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24:1154-61.
28. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord 2006;21:290-304.

29. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. Arch Neurol 2011;68:165.
30. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2009;8:67-81.
31. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? Parkinsonism Relat Disord 2014;20:376-81.
32. Dilek İnce Günal Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Candidate Selection Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2016;19(1-2):1-41.

137

Distonide Cerrahi Tedavinin Dayanakları

Halil Ulutabanca

Distoni ilk olarak 1911 yılında Oppenheim tarafından tanımlanan; ve sözlük anlamıyla, genellikle istemli hareketlerle ortaya çıkan; zaman zaman hipotoni, zaman zaman spazmlarla seyreden nörolojik bir hastalıktır. Hastalık her ne kadar Oppenheim tarafından tanımlandığı gibi kalmayıp zaman içerisinde farklı şekillerde sınıflandırılsa da distoni terimi hala bu hastalık grubunu ifade etmek için kullanılmaktadır.

Hastalığın tanımı zaman içerisinde çok değişiklikler göstermiştir. Hastalığı ilk tanımlayan Oppenheim ile aynı yıl (1911) yayımlanan başka bir makalede Flatau ve Sterling, hastalığın klinik belirteçlerinden biri olan değişen kas tonusu yerine torsiyon spazmlarını dikkate alarak distoni terimine alternatif olarak "ilerleyici torsiyon spazmı" isminin kullanılmasını önermiş; ancak ''torsiyon'' terimi gerekli bulunmayarak kullanımdan kalkmıştır. Zaman içerisinde hastalığın etyolojisi daha iyi anlaşılmaya başlandıkça, hastalığın tanımlaması değişmekle beraber distoni terimi kullanımını korumuş, sınıflama bu terim ekseninde genişletilmiştir.

Hastalığın değişken formlarının olması araştırmacıları hastalığın klinik bulguları, başlangıcı ve ortaya çıkış şekli üzerine araştırmaya itmiş; böylelikle değişik tipleri tanımlanmıştır (primer, distoni-plus, sekonder ve heredo-dejeneratif distoni).

Genetik olarak, aralarında kan bağı olan bireyler arasında aynı hastalığın izlenmesi, hastalığın kalıtımsal özellikleri üzerine düşünmeye sevk etmiş; ve genetik haritalaması ve klonlaması yapılarak; hastalığın genetik kalıtımı hakkında daha geniş bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır.

Distoni hareket bozukluklarının en az anlaşılabilmiş formunu oluşturmaktaysa da, görülme sıklığı olarak hareket bozuklukları kliniklerinde Parkinson hastalığından sonra 2. sırada yer almaktadır. Değişik toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmaların farklı sonuçlar vermesi nedeniyle, primer distoni grubunda prevalans değerlerinin jeneralize distoni için 0.2-5/100000 ve fokal distoni için 3-29.5/100000 arasında değiştiği söylenebilir. En sık görülen distoni formları fokal distonilerdir. Distoniler arasında en sık servikal distoninin (%42.7) görüldüğünü, bunu sırasıyla blefarospazm (%21), jeneralize distoni (%9.9) ve kranial segmental distoninin (%6.5) izlediğini göstermiştir.

Sınıflama ve fenomenoloji

19. yüzyılın sonlarındaki ilk tariflerinden beri, distoni sendromlarının nörolojik sınıflandırması ve etyolojisi hakkında sürekli tartışmalar devam etmektedir.

Haziran 1975'te Birinci Uluslararası Distoni Sempozyumunda, blefarospazm, oromandibular distoni, tortikollis, spazmodik disfoni ve yazar krampı gibi formların klinik özellikleri yeniden gözden geçirildi. Daha sonra, *Marsden ve Sheehy*, distoni genel başlığı altında, daha önce bağımsız nörolojik varlıklar olarak düşünülen bu odak bozukluklarının bir arada toplanmasını önerdi. 1984 yılında, Dystonia Medical Research Foundation tarafından toplanan geçici bir komite, "devamlı kas kasılmalarının sıklıkla bükülmeye ve tekrarlayıcı hareketlere veya anormal duruşlara neden olan" bir sendrom olarak distoninin ilk fikir birliğine dayalı tanımını sağladı. Distoni sınıflandırması zamanla gelişmiştir. Fahn ve Eldridge ilk olarak primer distoniyi (kalıtsal karakterde olsun veya olmasın) sekonder distoniden (diğer kalıtsal nörolojik koşullarla veya bilinen çevresel nedenlerden dolayı) ve distoninin psikolojik formlarından ayırt ettiler. Daha sonra, Fahn, Marsden ve Calne üç eksene dayalı bir distoni sınıflandırması önerdiler **(Tablo1)**.

Tablo 1: Distoni sınıflandırmanın türleri

Başlama yaşına göre	**Dağılımına göre**	**Etyolojiye göre**
Genç başlangıç (<28 yaş)	Fokal	**Primer** (sadece distoni +/- tremor; Nörodejenerasyon yok)
Erişkin başlangıçlı (>28 yaş)	Segmental	*Distoni plus sendromları*
	Multifokal	*-Dopaya yanıt veren Distoni*
	Hemidistoni	*-Myoklonus Distonisi*
	Generalize	*-Hızlı başlangıçlı Distoni Parkinsonizması*
		Sekonder
		Kalıtımsal
		Paroksismal
		Psikojenik

Son olarak da Albanese A. ve ark. (2013) yayınlamış olduğu makale distoni iki eksene ayrılmıştır.

1.Eksen

- Başlangıç yaşı

İnfant dönem (0-2 yaş)

Çocukluk yaş (3-12 yaş)

Adelosan (13-20 yaş)

Erken erişkin(21-40yaş)

Geç erişkin(40 yaş üstü)

- Vücut dağılımı

Fokal

Segmental

Multifokal

Generalize (bacak tutulumu olan veya olmayan)

Hemidistoni

- Zamansal ilişki

Hastalıklar seyri

Statik

Progresif

Değişkenlik

Kalıcı

Eyleme özgü

Gün içi değişken

- Eşlik eden klinik bulgular

İzole distoni

Kombine distoni

2. Eksen

- Sinir sistemi patolojisi

Dejeneratif

Yapısal

Bilinmeyen

- Kalıtsal veya kazanılmış

Kalıtsal

Otozomal dominant geçiş

Otozomal resesif geçiş

X'e bağlı geçiş

Mitekondrial geçiş

Kazanılmş

Beyin hasarı (travma veya hipoksik)

Enfeksiyon

İlaç nedenli

Vasküler patolojilere bağlı

Toksik ajanlara bağlı

Tümöre bağlı

Pisikojenik

İdiopatik

Sporadik

Ailesel geçişli

Başlangıç yaşı distonide önemlidir. Genellikle erken yaşta ortaya çıkan distonide prognoz kötüdür. Erken yaşta başlayan distoni gövdenin birçok yarine yayılme eğilimindeyken geç distoniler genelde izole kalma eğilimindedir.

Distoni belli bir vücut bölgesinde kalıcı olabileceği gibi diğer vücut bölgelerini de etkileyebileceğinden vücut dağılımına görede sınıflandırma önemlidir. Aynı zamanda vücuttaki dağılım distonin şiddetini saptamada da bir belirteçdir. Fokal distoni vücudun tek bir kısmını etkileyen distonidir. Blefarospazm, tortikoliz, oromandibular distoni yazıcı krambı müzisyen eli fokal distoniye örnek olarak gösterilebilinir. Distoni genelde ensık komşu vücut bölgesine yayılır. Distoni iki veya daha fazla bileşik vücut yarısına yayılır ise buna segmental distomi eğer komşu olmaya iki vedaha fazla vücut bölgesine yayılırsa buna da multifokal distoni denir. Hemidistonide vücudun bir tarafı tamamen etkilenmiştir.

Etiyolojiye göre sınıflamada distoninin klinik değerlendirmesine ek olarak etiyolojik nedenler ortaya konulabildiği taktirde distonin engellenmesi veya tedavisi mümkün olabilecektir.

Primer distoni

Primer distoni ailevi geçişli ve sporadik olabilir. Sporadik görülen primer distonilerde genetik haritalama ortaya konulamamış iken ailevi geçiş genleri DYT sistemi ile haritalandırılmıştır. Bu sistem, bağlantı analizleri ile tanımlanan gen lokuslarına etiket atamak için geliştirilmiş ve birçok son incelemede kalıtsal distonileri sınıflandırmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte, DYT planı, biyolojik etyolojiye dayalı bir sınıflandırma sistemi yerine, büyük ölçüde tarihsel olarak atanmış genetik lokusların bir listesidir. DYT şemsiyesi altında birlikte görülen hastalıkların listelenmesi, distoni için biyolojik temellerin araştırılması için belirsiz bir değere sahiptir. DYT adlandırma sistemi distoniye bağlı kalıtsal bozuklukların tam bir listesini içermez. DYT lokusuna sahip olmayan distonik hastalıkların örnekleri Wilson hastalığı, Lesch-Nyhan hastalığı, glutarik asitüri ve sağırlık-distoni sendromunu içerir.

Primer distonide hastalarda (tremorlu veya tremorsuz) tek klinik özellik olarak distoni bulunur. Başka sekonder neden olmamalıdır ve beyin görüntülemesi normal olmalıdır. Bir hastanın primer distonisi olup olmadığına karar verirken, sekonder ve dejeneratif distoniye sahip birçok hastanın, tek klinik özellik olarak distoni ile birlikte görülebileceğini ve başlangıçta normal beyin görüntülemeye sahip olabileceğini aklınızda tutmamız önemlidir.

Primer distoni, başlangıç yaşına çok bağımlı anatomik bir dağılıma sahiptir. Bu nedenle, genç başlangıç distonisi (<26 yaş) olan hastalar, bir ekstremitede başlayan distoninin daha sonra genelleşmesine eğilim gösterirler. Bu tip distoni, yüz ve bulber kasları neredeyse hiç etkilemez. Distoni gelişimi 30-40 yaş arasında olan hastalarda, elin fokal distonisi (yazar krampı) veya diğer görev spesifik distonilerin (örneğin müzisyen distonisi) gelişme eğilimi vardır. 40 yaşın üstünde distoni gelişen hastalar (çoğunlukla 50 ve 60'lı yıllarda) servikal distoni, laringeal distoni, oromandibular distoni, blefarospazm, Meige sendromu (blefarospazm + oromandibular distoni) gibi kranio- servikal kasların fokal distonisi gelişme eğilimi gösterirler. Bu kalıpların bilinmesi, distoninin gerçekten primer olup olmadığını değerlendirmede önemlidir. Başlangıca göre distoninin alışılmadık dağılımda olmasının yanı sıra, primer distoni teşhisi konusunda temkinli davranması gereken başka "kırmızı bayraklar" da vardır ve bunlar **Tablo 2**'de listelenmiştir.

Tablo 2: Primer distoni olmayabileceğini düşündüren muayene ve özgeçmişteki 'Kırmızı Bayraklar'

Anormal doğum/perinatal geçmiş
Gelişimsel gecikme
Nöbet öyküsü
İlaç kullanım öyküsü (ör:dopamin reseptör blokörleri)
Belirtilerin ilerlemesinin devam etmesi
Distoni ile belirgin bulber tutulumu
Başlangıca göre distonide alışılmadık dağılım (örn. Bir yetişkinde bacak distonisi)
Distoninin olağandışı doğası (ör. Sabit distonik duruşlar)
Hemidistoni
Başka bir hareket bozukluğunun varlığı (titreme dışında)
Ek nörolojik belirtiler (piramidal bulgular, serebellar bulgular, bilişsel gerileme)
Diğer sistemlerin etkilenmesi (örn: organomegali)

Genç başlangıçlı primer distoni, yaygın olarak DYT1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu gibi hastalarda, DYT1 geninde tek bir GAG delesyonu, ekstremitede distoninin başlamasına neden olur; bu durumun genellikle vücudun geri kalan kısmını etkilemesi genellikle aylar boyu bir yıla yayılır, ancak yüz ve bulber kaslar korunur. Bir takım atipik fenotipler de tarif edilmiştir. Gen, otozo-

mal dominant olarak kalıtılmaktadır, ancak klinik penetrasyonu çok azalmıştır, bu nedenle mutasyon taşıyıcılarının sadece %30'unda distoni geliştirecektir. Buna ek olarak, bu penetrasyon yaşa bağlıdır, böylelikle distoni gelişmeden 30 yaşını dolduran mutasyon taşıyıcılarında, hayatı boyunca neredeyse hiç distoni gelişmeyecektir. DYT1 distonisinin şiddetinde belirgin bir değişkenlik vardır, bazı hastalar hafif fokal distoniye sahipken, bazılarında ciddi derecede disabiliteye neden olmaktadır. Mutasyon, kurucu etkisi nedeniyle Ashkenazi Yahudi nüfusunda yaygın olarak görülürken, diğer pek çok toplumda da görülür. DYT1 distonisi olan hastalar, globus pallidusun iç segmentinin derin beyin stimülasyonuna son derece iyi yanıt verirler. Erişkin başlangıçlı fokal distoniler (yazar krampları, görev spesifik distonileri, kranioservikal distoniler) yaygındır ve ailesel formlar mevcut olmasına rağmen (15-19), test için henüz gen bulunmamaktadır. Tipik klinik gidiş, semptomların 3-12 ay boyunca ilerlemesi, daha sonra bir plato yapmasıdır, sonrasında distoninin ilerlemesi veya yayılması olağan dışıdır. Remisyonlar fokal distoni sırasında ortaya çıkabilir, ancak bunlar nadirdir ve hastalar genellikle sonra tekrar nükseder. Beyin displastisitesinin, beyin plastisite süreçlerinin kontrolündeki anormalliklerden kaynaklanabileceğine dair bir diğer kanıt, görev-odaklı distonide (örneğin müzisyen distonisi) belirli bir hareketin aşırı uygulanmasının, distonun gelişiminde belirgin bir hızlanmaya neden olmasıdır.

Primer genç başlangıçlı distonisi (<30 yaş) olan hastalarda, klinik incelemeler MR görüntüleme, bakır çalışmaları, DYT1 gen testi ve uygunsa levo-dopanın denenmesini içerir (bkz.dopaya yanıt veren distoni). Distoninin bazı sekonder / dejeneratif formlarının distoniyi tek klinik özellik olarak gösterebileceğini ve normal görüntülemeye sahip olabileceğini akılda tutmak gerekir; bu nedenle klinisyen primer distoni tanısı ile çelişen belirtilerin varlığında uyanık olmalıdır (örneğin; semptomların progresyon göstermesi) ve uygun incelemeleri yapmalıdır.

Klinik olarak tipik, yetişkin başlangıçlı primer distonisi olan hastalar sıklıkla kapsamlı bir araştırmaya ihtiyaç duymazlar. Bakır çalışmaları, 60 yaşın altındaki hastalarda uygundur ve daha genç yaştaki hastalarda levodopanın denenmesinde dikkatli olunmalıdır (dopaya yanıt veren distoni'ye bakınız). Yine, primer distonide alışılmadık semptomların gelişmesi, her zaman hastanın tekrar değerlendirilmesini ve daha ileri tetkikleri uygun tetkiklerin yapılmasını gerektirmektedir.

Tablo 3: DYT gen haritalaması etkilenen protein distoni tipi, kalıtım şekli ve gen lokalizasyonu

İsimlendirme	Gen	Protein	Distoni	Kalıtım	Gen lokusu
DYT 1	TOR1A	TorsinA	Erken başlangıç generalize	OD	9q
DYT 2	HPCA	Hippokalsin	Erken başlangıç segmental	OR	1p
DYT 3	TAF1	Transkripsiyon initiation factor TFIID subunit 1	X-linked distoni parkinsonizm	X'e bağlı resesif	Xq
DYT 4	TUBB4a	β-tübülin 4a	Primer larigial ve servikal dsstoni	OD	19p
DYT 5/ DYT 14	GCH1/TH	GTP kisilohidrolaz 1/Tirozin 3-monooksijenaz	DOPA yanıtlı distoni	OD OR	14q 11p
DYT 6	THAP1	THAP domain apopitoz ilişkili protein 1	Adelosan başlangıçlı mixt tip distoni	OD	8p
DYT 7	?	?	Erişkin yaş başlangıçlı servikal ve laringial distoni	OD	18p

Tablo 3 ***(Devamı)*****:** DYT gen haritalaması etkilenen protein distoni tipi, kalıtım şekli ve gen lokalizasyonu

DYT 8	PNKD1/MRI	Myofibrillogenezis regülator-1	Paroksismal nonkinesigenik diskinezi	OD	2q
DYT 9 /	SLC2A1/	Gulukoz transporter protein tip 1	epizotik ataksli ve spastisiteli Paroksismal koreatozis	OD	1p
DYT 18	GLUT1		Parokismal exersion-indüklenmiş diskinezi 2		
DYT10	PRRT2	Proline-zengin transmembran protein 2	Paroksismal kinesigenik koreatozis	OD	16p
DYT11	SGCE	Epsilon sarkoglikan	Miyoklonik distoni	OD	7q
DYT12	ATP1A3	Na/K pompa subünit alpha-3	Hızlı başlangıçlı Distoni parkinsonism	OD	19q
DYT13	?	?	Multifokal/ segmental distoni	OD	1p
DYT15	?	?	Miyoklonik distoni	OD	18p
DYT16	?	Protein kinaz, interferon-induklenebilir duble standart RNA bağımlı aktivatör	Genç başlangıçlı Distoni -Parkinsonizm	OD	2p
DYT17	?	?	Primer distoni	OR	20pq
DYT19	?	?	Epizodik kinesigenetik diskinezi 2	OD	16q
DYT20	?	?	Paroksismal nonkinesigenik diskinezi 2	OD	2q
DYT21	?	?	Geç başlangıçlı distoni	OD	2q
DYT23	CIZ1	CDKN1A interacting zinc finger protein 1	Servikal distoni	OD	9q
DYT24	ANO3	Anoktamin 3	Kranial and servikal distoni	OD	11p
DYT25	GNAL	Guanine nükleotid-bağlayıcı protein G(olf), subünit alfa	Değişik anatomikal semptomlu ve değişik başlangıç yaşlı	OD	18p
DYT26	KCTD17	Potasyum kanal tetramerizasyon domain- protein 17	Mioklonik distoni	OD	22q
DYT27	COL6A3	Alpha-3 Zincir Tip 4 kollajen	Segmental izolate distoni, erken yaş başlangıç	OR	2q
DYT28	KMT2B	Lizine (K)-spesifik metiltransferaz 2B	Kompleks erken başlangıçlı distoni	OD	19q

Distoni plus sendromları

Distoni plus sendromları, diğer semptom ve bulgularla birlikte distoninin ortaya çıktığı üç durum grubudur, ancak nöro-dejenerasyon yoktur. Dopaya yanıtlı distoni dopamin agonistlerine duyarlı distoni ve miyoklonus distoniyi kapsar. Bu distoniler nörodejeneratif değil nörokimyasal bozukluk olarak düşünülür.

Dopaya yanıt veren distoni (DRD)

Bu, vakaların yaklaşık %80'inde, GTP siklohidrolaz 1 geninde (GTPCH1) mutasyonlara neden olan otozomal dominant bir durumdur. Bu genin ürünü, tirozinin dopamine dönüştürülmesinde esansiyel bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin üretiminde hız sınırlayıcı bir adımı katalize eder. Ayrıca serotonin sentezinde ve fenilalanin metabolizmasında bir kofaktördür.

DRD'li hastalar çocukluk çağında sıklıkla ilerlemiş ekstremite distonisi ile başvururlar. Ek olarak parkinsonizm, hatta hafif spastisite ve diğer piramidal işaretler eşlik edebilir. Birçok hastada sabahları belirtiler daha iyidir, gün içinde dalgalanma gösterir ve günün ilerleyen saatlerinde daha da kötüleşir. Atipik klinik presentasyon örneğin; yazar krampı, dinlenme sarsıntısı ve bradikinezi ile birlikte bildirilen birçok hasta da vardır ve bu hastalardan bazıları 20'li yaşlarındadır. Tüm hastalar, parkinson hastalığında görülen diskinezi ve dalgalanmalar gelişmeden, levodopaya dramatik ve sürekli bir yanıt verirler.

GTPCH1 geni büyük olduğu için DRD kesin teşhisini koymak oldukça güçtür ve şimdiye kadar çok sayıda mutasyon bildirilmiştir. Bu durum, gen testini zorlaştırır ve gen testi genellikle kolaylıkla erişilebilir değildir.

Levodopanın denenmesi pragmatik bir tanı aracıdır, çünkü GTPCH1 mutasyonlarına bağlı DRD'li hastaların hepsi iyi cevap verecektir. Bununla birlikte, özellikle Parkin mutasyonları nedeniyle genç başlangıçlı Parkinson hastalığı olan hastaların da, distoni ve parkinsonizm ile birlikte klinik gösterebileceğinden ve levodopaya ilk başta mükemmel cevap vereceklerinden dolayı temkinli olunmalıdır. Başlangıçta levodopa ile bu hastaları tedavi etmek istenilmediğinde, DAT taraması yararlı bir araç olabilir. DAT taraması, Parkinson hastalığında anormal, DRD'de ise normal olacaktır. DRD tedavi edilebilir olduğundan ve klinik tablo bu kadar değişken olabildiğinden, distonide açık bir nedeni belirlenemeyen, genç başlangıçlı distoniye sahip (<30 yaşında) tüm hastalar levodopa denemesine tabi tutulmalıdır.

Miyoklonik distoni

Miyoklonik distoni, çocukluk döneminde miyoklonus ve distoni başlamasıyla karakterize otozomal dominant bir sendromdur. Miyokloni genellikle egemen klinik özelliktir, distoni çok az olabilir (distoni mevcut olmadığında, bu tür hastalar sıklıkla "esansiyel myoklonus" olarak sınıflandırılırlar). Miyoklonus ve distoni tipik olarak yüz, boyun ve kolları etkiler, ancak bacak tutulumu da meydana gelebilir. Miyoklonik refleksler, tipik olarak çok kısadır bazen "tik-tak" veya "yıldırım" refleksleri. Hem distoni hem de miyoklonus genellikle alkole çok iyi cevap verir.

Çoğu hastada mutasyonlar, epsilon sarkoglikan geninde (DYT11) bulunur. Bu gen otozomal dominant bir şekilde kalıtılır, ancak maternal imprinting gösterir. Bu, mutasyona annelerinden alan çocukların neredeyse hiç semptom göstermeyeceği anlamına gelirken, geni babalarından alanların neredeyse daima semptomatik olacağı anlamına gelir. DYT 11 mutasyonu olan iki hastaya medikal tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle kliniğimizde derin beyin stimülasyonu uygulanmış ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir.

Hızlı başlangıçlı distoni parkinsonizması

Bu çok nadir görülen durum, parkinsonizmli veya parkinsonizmi olmaksızın genelleşmiş distonun hızlı bir şekilde başlamasıyla karakterizedir. Semptomlar genellikle hızlı gelişme döneminden sonra plato yapar, ancak genellikle düzelmezler. Belirtiler genellikle bir enfeksiyon veya başka hastalıklar tarafından tetiklenir gibi görünmektedir. Otozomal dominant şekilde kalıtılır ve bazı ailelerde ATP1A3 genindeki mutasyonlar görülmüştür.

Sekonder distoni

Distoni, çoğunluğu putamende bulunan beyin lezyonlarına sekonder olarak ortaya çıkabilir. Distoni, lezyonu takiben birkaç ay, hatta yıllar sonra gelişebilir. Bu gibi durumlarda distoni, hemidistoni olma eğilimindedir ve bu nedenle, hemidistonili herhangi bir hastada, tek klinik bulgu olmasına rağmen beyin görüntülemesi yapılmalıdır.

Distoni, akut distonik reaksiyon şeklinde, çok çeşitli ilaçlara sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bu, tipik olarak ilaca maruz kalmanın ilk 48 saati içinde gerçekleşir ve yüzü ve larenksi etkileyen distonik spazm, okulogirik kriz ve çoğunlukla aşırı psikolojik stres ile karakterizedir. Bulbar distoni nedeniyle solunum problemlerine neden olabileceğinden, hastalar tıbbi bir acil durum olarak yönetilmelidir. Temel destekleyici tedavinin yanı sıra, sorumlu ilaç kesilmeli ve hastalara distoniyi tersine çevirmek için intravenöz antikolinerjik ilaç verilmelidir.

Akut distonik reaksiyonların ortak bir nedeni olan dopamin reseptör bloke edici ilaçlar, kronik olarak bu ilaçlara maruz kalan hastaların küçük bir bölümünde hareket bozukluklarına neden olurlar. Bu hareket bozuklukları tipik olarak yüzün (tardiff diskinezi) koreiform hareketi veya tardiff distonidir. Distoni, aksiyel kasları karakteristik olarak içerir, bu nedenle hastalar sırtları ve boyunları kavisli olarak yürürler. Her iki sendrom da tedavisi çok zordur. Mümkünse, sorumlu tutulan ilaç derhal kesilmelidir. İlacın kesilmesi mümkün değilse, o zaman atipik bir dopamin reseptör blokeriyle değiştirilmelidir. Klozapin bu etki için kanıtlanmış en iyi ilaçtır, fakat kan kontrolü gerektirir. Yardımcı olabilecek diğer ilaçlar arasında antikolinerjikler ve baklofen bulunur ve derin beyin stimülasyonu, bazı ciddi etkilenen hastalar için bir seçenek olabilir. Distoni, örneğin Sydenham Koresi'nin bir parçası olarak veya Japon B ensefaliti sonrasında enfeksiyonlara ikincil olarak ortaya çıkabilir.

Heredo-dejeneratif distoni

Çok sayıda dejeneratif nörolojik durum, nörolojik disfonksiyonun daha geniş bir fenotipinin bir parçası olarak distoniye neden olur. Bu hastalıkların birçoğu nadirdir ve hepsi için test yapılması zahmetli, pahalı ve bazen invaziv olabilir. Bu nedenle, heredo-dejeneratif distoniden şüphelenilen hastalar için akılcı bir yaklaşım gereklidir.

Buradaki anahtar eylem, "sendromik bağlantılar" aramaktır. Bunlar, diagnostik olanakları büyük ölçüde daraltmaya yardımcı olan, distoniye ek olarak hastalarda görülen semptom veya bulgulardır. Örneğin, şüphe edilen dejeneratif distonisi olan hastanızın beraberinde periferik nöropatisi de varsa, bu, tanısal olasılıkları birkaça indirir (örn., Nöroakantiyositoz, spinoserebellar ataksi, metakromatik lökodistrofi).

Klinik

Distoni aynı kas gruplarının belli bir patemde kasılmaları ile oluşur, kasılmaların daima bir yönü vardır ve etkilediği vücut bölgesini bükücü niteliktedir. Genelde kasılmalar uzun sürelidir (tonik) ve hareketin pik noktasında postür oluşturur, bu durum agonist ve antagonistlerin ko-kontraksiyonu sonucudur. Ancak kasılmalar hızlı da (fazik) olabilir, yeterince hızlı ise sıçrayıcı nitelik gösterebilir. Yani distonik kasılmaların süresi geniş bir zaman aralığında değişir; çok hızlı ve sıçrayıcı (miyoklonik distoni) olabileceği gibi çok yavaş da (atetoik distoni) olabilir. Dakikalar-saatler boyunca sürdüğünde distonik postürden, haftalarca veya daha uzun sürdüğünde ise sabit distonik kontraktürlerden bahsedilir. Kasılmalar sıklıkla tekrarlayım nitelikte olabilir, ancak bu durumda da hep benzer patem korunur. Tekrarlar yeterince hızlı ve ritmik olduğunda tremor görüntüsü verir (distonik tremor). Klinikte servikal bölgeyi tutan fokal distonilerde daha sık görülen distonik tremor, ekstremitelerde ve gövde de olabilir. Gerçek tremorun sinüsoidal osilasyonundan farklı olarak daima yön hâkimiyeti vardır. Bu nitelik özellikle servikal distonide alteme eden kasılmalar bir tarafin lehine zorlandığında daha rahat gözlenir; örneğin başm bir yöne döndürülmesi sırasında azalır, hatta en ileri noktada durur (sıfır -"null"- pozisyonu).

Distoni tipik olarak istemli hareketle ortaya çıkar (aksiyon distonisi). Bu nitelik klinikte özellikle alt ekstremiteleri tutan distonik kasılmaların tanımlanmasında zorluk oluşturan durumlarda tanıda yardımcı olur: örneğin yürüme sırasında belirgin olan distonik patem geri adımlama, koşma veya merdiven inip-çıkma gibi değişlik motor aktivitelerde azalabilir veya kaybolabilir Distoninin harekete bağlılığı bazen çok daha belirgin olur, distonik kasılmalar sadece belli hareketlerde ortaya çıkar, aynı vücut bölgesinin diğer hareketlerinde oluşmaz (işe-"task"-spesifik distoni). Ancak bazen tam ters bir durum gözlenebilir, yani distonik hareketler istirahatte olurken istemli hareketle bastırılabilir/azalabilir (paradoksik distoni). îdyopatik distoniler arasında nadir görülen bu dimim özellikle oromandibüler bölgeyi tutan distonilerde gözlenir, tardif distonide ise daha sık gözlenebilen bir özelliktir.

Distoni çoğu diskinetik hareket gibi stresle, yorulma ile artar; istirahat, uyku ve hipnoz sırasında azalır. Ancak özellikle primer distonilere has bir özellik, distonik kasılmaların aynı bölgeye uygulanan taktil veya propiyoseptif manevralarla azalmasıdır. Duyusal hile ("sensory trick") olarak bilenen bu özellik, sıklık sırasına göre servikal distoni, blefarospazm, oromandibulolingual distoni ve yazıcı krampında gözlenir

Primer distoniler sıklıkla aksiyon distonisi olarak başlar ve giderek kalıcı hal alır. Vücudun farklı bölgeleri distonide etkilenebilir, buna göre distoni vücutta dağılım alanlarına bakılarak sınıflandırılır. Sadece bir bölge tutulursa fokal distoni denir. Fokal distonilerin en sık formu spazmotik tortikollis (servikal distoni) ve yazıcı krampıdır (el distonisi) Yayılım iki ya da daha fazla komşu bölgeyi tutarsa segmental distoni denir. Jeneralize distonide gövde ile bacakların biri ya da her ikisi beraber ve diğer vücut bölgeleri de tutulabilir. Multifokal distonide birbiri ile komşu olmayan iki ya da daha fazla alan tutulur. Hemidistoni, aynı tarafta kolun ve bacağm tutulmasıdır.

Tanı:

Distonide tanı anamnez ve klinik muayene ile konulabilir. Ancak altta yatan sebeplere yönelik araştırmalar ve ayırıcı tanı için gerekli görüldüğünde radyolojik, genetik ve biokimyasal tetkikler kullanılır **(Tablo 4)**.

Tablo 4: Distoni tanı ve ayrıcı tanısında kullanılan genetik, biokimyasal ve radyolojik incelemeler

GENETİK TESTLER
Huntingtin (Huntington hastalığı) PANK2 geni (Nöronal beyin demir birikimi) SCA 1, 2, 3, 5, 7, 17 (Spinoserebellar ataksi) Ferritin hafif zincir (nöronal beyin demir birikimi) DRPLA geni (DRPLA) NPC1/2 (Niemann pick C) ATM (Ataxia telangectasia) TIMM8A (Mohr-Tranebjaerg sendromu)
KAN TESTLERİ
Akantositler (Nöroakantositoz, nöronal beyin demir birikimi) Bakır, Seruloplazmin (Wilson, nöronal beyin demir birikimi) Plazma aminoasitleri (amino asidemiler) Beyaz cevher enzimleri (GM1/2 gangliosidoz, metakromatik lökodistrofi) Alfafetoprotein (Ataksi telenjiektazi) İmmünoglobülinler (Ataksi telenjiektazi) CK (Nöroakantositoz) Lipid kromatografisi (HARP)
İDRAR TESTLERİ
Üriner organik asitler (amino asidemiler) 24 saat idrarla bakır (Wilson hastalığı)

Tablo 4 *(Devamı)*: Distoni tanı ve ayrıcı tanısında kullanılan genetik, biokimyasal ve radyolojik incelemeler

KRANİAL MR
Demir birikimi (Nöronal beyin demir birikimi) Caudate atrofi (Huntington hastalığı) Lökodistrofi (Metakromatik lökodistrofi) Beyaz cevher yüksek sinyali (amino asidemiler)
FONKSİYONEL GÖRÜNTÜLEME
Anormal DaT taraması (Parkinson hastalığı, kortikobazal dejenerasyon, multi- sistem atrofi, ilerleyici supranükleer felç)
DİĞER TESTLER
Slit lambası muayenesi (Wilson) Karaciğer biyopsisi (Wilson) Sinir iletim çalışmaları (Metakromatik lökodistrofi, nöroakantiyositoz, spinoserebellar ataksi, GM2 gangliosidozu) Elektro retinografi (nöronal beyin demir birikimi)
PET

Tedavi

Distonin tedavisi bilimsel temellerden çok ampirik bir mantık üzerine kurulmuştur. Tedavide medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere iki seçenek vardır.

Distoni tedavisine başlamadan önce primer ya da sekonder olup olmadığını araştırmak önemlidir. Sekonder distoniler birçok nedene bağlı ortaya çıkabilmekte ve bunların bir kısmmda etyolojik faktörün ortadan kaldırılması (ilaçlara bağlı distoniler gibi) ya da primer nedenin tedavi edilmesi (travma öyküsü, diğer hareket bozukluklarının birlikteliği, metabolik hastalıklar gibi) distoni tedavisinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Hastanın ilk değerlendirilmesi yapılırken başlangıç yaşı ve anatomik dağılım da oldukça önemlidir. Erken ya da geç başlangıçlı distonilerin hem etyolojik yönden hem de klinik dağılımları yönünden farklılıklar gösterdiği ve tedavinin bunlara göre planlanması gerektiği bilinmelidir. Erken başlangıçlı distoniler genellikle segmental veya jeneralize distoni şeklindedir ve bunlarda ilk tedavi seçeneği medikal tedavidir. Geç başlangıçlı distoniler ise genellikle fokal distoniler şeklindedir ve bunların büyük bölümünde ise ilk tedavi seçeneği botulinum toksin uygulamasıdır.

Medikal tedavi:

Farmakolojik ilacı seçimi distoninin tipine, hastanın yaşma, birlikte başka bir hastalığının olup olmamasına, ilaç kullanımı gibi distoniyi açıklayabilecek bir etkenin varlığına ya da distoninin yayılım tipine göre değişkenlik göstermektedir. Özellikle jeneralize distonilerde tercih edilen oral tedavi ajanları genel olarak; antikolinerjikler, dopaminerjik ilaçlar, benzodiazepinler, GABA-B agonistleri, dopamin antagonistleri, dopamin baskılayıcı ilaçlar ve antiepileptikler gibi oldukça birbirlerinden farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlardır. Bu bile bize distoninin çok farklı nedene ve fizyopatolojiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Distoni tedavisinde kullanılan ilaçlar, hem tedaviye başlarken hem de ilacı keserken yan etkiler ve yoksunluk sendromları göz önüne alınarak kademeli olarak yükseltilmeli ve kesilmelidir.

Antikolinerjikler:

Distoninin tüm tiplerinde kullanımı mümkün olsada fokal distonilerde botilinum toksin uygulamasının daha üstün olması nedeniyle jeneralize ve segmental distonilerin tedavisinde çokça tercih edilirler. Kesin etkileri bilinmemekle birlikte striatal kolinerjik intemöronlar üzerine etki ederek distoniyi düzelttikleri düşünülmektedir. Yüksek doz gereksinimleri yaşlılarda yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir.

Dopaminerjik ilaçlar:

Levodopa özellikle herediter progressif özellik gösteren ve diürnal dalgalanma patemine sahip özellikle yaşamın ilk dekadında ortaya çıkan parkinsonizm ve yürüyüş bozukluklarının eşlik ettiği

jeneralize distonilerden Dopa-Yamtlı-Distoni'de (DYD) etkilidir. DYD'nin levodopaya çok iyi yanıt vermesi nedeniyle çocukluk ve adolesan dönemde başlayan tüm segmental ve jeneralize distonilerde diğer tedavi seçeneklerinden önce levodopa verileblir.

Dopamin agonistleri

Dopamin agonistlerinin DYD'de kullanımına ait çok az çalışma ve veri vardır. Hem DYD'de hem de diğer segmental ve jeneralize distonilerde farmakolojik tedavi olarak dopamin agonistleri ancak diğer tedavilerden yanıt almamaz ise denenebilecek son seçeneklerden biridir.

Benzodiazepinler

Distoni tedavisinde geniş kontrollü çalışmalar olmamasına karşın hem monoterapide hem de ek tedavi olarak kullanılabilirler. Etkilerini GABA reseptörleri üzerinden GABAerjik etkiyi artırarak göstermektedirler.

GABAerjik ilaçlar

Bilindiği gibi bazal ganlionlarda en önemli nörotransmitterlerden birisi -amino bütirik asit (GABAj'dir. Distonik hastalarda özellikle bazal ganglionlarmda Bir presinaptik GABA-B agonisti olan baklofen santral sinir sisteminde motor nöronların ve intemöronların eksitabilitesini azaltmaktadır. Baklofen hem oral olarak hem de intratekal infüzyon şeklinde kullanılmaktadır.

Dopamin baskılayıcı ilaçlar

Tetrabenazin presinaptik dopamin baskılayan monoaminerjik bir ajandır. Tardif distoniler başta olmak üzere değişik tip distonilerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Antiepileptikler

Karbamazepin, fenitoin, valproik asit, topiramat ve levetirasetam gibi antiepleptik ilaçların değişik tip distonilerde etkili olduğmu bildiren daha çok olgu sunumu şeklinde yayınlar olmakla birlikte antiepileptiklerin asıl kullanıldığı distoni tipleri paroksismal distonilerdir.

Botilinum toksin tedavisi

Fokal distonilerin çoğunda ilk tedavi seçeneği olarak botilinum toksin kullanılmaktadır. Özellikle servikal distonilerde, blefarospazmda, oromandibular distonilerde, larengeal distonilerde ve yazıcı krampı ve mesleki distoniler gibi fokal ekstremite distonilerinde ilk tedavi seçeneği botilinum toksin enjeksiyonudur.

Enjeksiyondan en yüksek verimi almak, etkilenen kasların sayı ve büyüklüğü, enjeksiyonun doğru hedefe doğru dozda uygulanması (eğer gerekiyorsa elektromiyografi ve ultrason eşliğinde yapılmalıdır) ile doğrudan ilişkilidir. Tedavinin etkili olduğu kasm tonusunun azalması, istemsiz kasılmanın kaybolması, hastanın normal görünüm ve fonksiyonunu kazanmasına (otonomik endikasyon için sekresyonun azalması ya da normale dönmesine) bağlıdır. Tüm değerlendirmeler için tedavi öncesi ve sonrası ilgili hastalıkla ilgili değerlendirme skalalarmm kullanılması objektif sonucun ortaya konulmasında önemlidir botilinum toksin yan etkileri en sık enjeksiyon yapılan kasta aşırı kuvvet kaybı, toksinin komşu kaslara yayılarak buralarda kuvvetsizliğe neden olması ya da lokal otonomik disfonksiyonlar şeklindedir. Ancak klinik olarak kullanılan standart dozlarda aşırı yan etkiler görülmemektedir. Yan etkiler genellikle dozun yüksekliği ve enjeksiyon yapılan kasm terapödik penceresi ile enjeksiyonun tek ya da birden fazla noktadan yapılması ile veya ilacm sulandırılma volüm ve konsantrasyonları ile ilgilidir. Bunların dışmda ağrı, lokal hematom, allerjik reaksiyonlar, halsizlik gibi yan etkiler de görülebilir. Geç dönem yan etkisi ise çok seyrek olarak ortaya çıkabilen toksine karşı direnç gelişmesidir.

Hamilelerde ve emziren annelerde yeterli klinik çalışma olmadığı için kullanılması önerilmemektedir.

Etki potansiyellerindeki farklılıklarla birlikte etki süreleri de her serotip için değişiklikler göstermektedir. Ülkemizde bulunan preparatlar botilinum toksin tip A'dır. Ayrıca bazı ülkelerde bulunan tip B'de distoni tedavisinde kullanılabilmektedir.

Cerrahi tedavi

Yukarıda da anlatıldığı üzere distonilerin tedavisinde ilk seçenek medikal tedavidir. Fakat kullanılan medikal tedavi etkin ve yüksek dozlarda kullanılsa dahi, istenen etkiyi gösteremeyebilir ya da yan etkiler nedeniyle kesilmek zorunda kalınabilir 1980'li yıllardan itibaren enjekte edilebilen botulinum toksini A, özellikle fokal distonilerde önemli bir tedavi alternatifi olmuştur. Bununla beraber, botulinum toksininin uzun süreli kullanımı otonomik yan etkiler nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır. Distonilerin cerrahi tedavisinde, fonksiyonel nöroşirürjikal girişimler geçmişten günümüze çok önemli bir rol oynamıştır. Özellikle servikal distonilerde periferik cerrahi yöntemler kullanılagelmiştir. Dirençli primer jeneralize distonilerin tedavisinde de radyofrekans yöntemi ile pallidotomi, talamotomi gibi lezyon cerrahileri yakın zamana kadar başarıyla uygulanmış fakat günümüzde derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulamalarının popülerliği nedeniyle daha az kullanılmaya başlamıştır.

Son 20-25 yıldır Parkinson hastalığı (PD) ya da diğer hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde ciddi tedavi seçeneği haline gelen DBS tekniği, tedavinin etkinliği ve yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda günümüzde en çok tercih edilen tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi tedavilerdeki gelişmenin sebebi olarak bazal ganglionların anatomisinin daha iyi anlaşılması fizyolojik çalışma sonuçları ve radyolojik alanda gelişmeler sayılabilir. Cerrahi tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmekle birlikte altta yatan hastalık hastalık sürecini durduramamaktadır. Ancak pirimer distonili hastaların çoğunda cerrahi tedavi sonrası on yılı aşkın süre geçmesine rağmen tedavi etkinliğinin hala devam ettiği görülmektedir.

Primer distoni sekonder distoniye göre Pallidotomi veya GPi DBS tedavi yöntemlerine daha iyi cevap vermektedir. Ayrıca Pentotenat kianza bağlı nörodejeneratif hastalığa sahip hastalarda bu cerrahi işlemlere dah iyi yanıt vermektedir. DYT gen mutantlarda cerrahi tedavi etkinliği hakkında yeterli çalışma olmamakla birlikte Derin beyin stimülasyonunun en faydalı olduğu hastalık grubu özellikle genç dystonia 1 protein (DYT-1) pozitif, hastalık süresi ve semptom şiddeti daha az olan primer distonili ve tardif distonili hastalardır. Bizde kliniğimizde GPi DBS uyguladığımız iki genç erişkin DYT11 mutant miyoklonik distoni olgularında iyi düzeyde iyileşme elde ettik. Fizyolojik çalışmalar ışığında Globus pallidus internanın özellikle posteroventral lateral kısmının hem direkt hem de indirekt striatopallidal yolla ilişkisi ve distonide bu iki yolun patolojisinin de rolü olduğunun düşünülmesi nedeniyle globus pallidus (GPi), DBS için iyi bir hedeftir. Generalize distonisi olan hastaların GPi mikroelektirot kayıtlarında ortalama deşarj oranları Parkinsonlu hastalara göre daha düşük hemiballismuslu hastalarınkine göre daha yüksek bulunmuştur. GPi da stimülasyona cevap veren nöron oranı distoni hastalarında hemiballismus hastalarına oranla daha fazladır. Normal veya parkinsonlu primatlara oranla distoni olan hastalarda GPi deşarjlarının daha patlayıcı ve sessizlik epizodlarının da daha düzensiz olduğu gösterilmiştir. Ablatif lezyonların veya GPi'ın yüksek frekanslı uyarılmasının hem distoniyi iyileştirebildiği hemde distoniye neden olabildiği için distoni patofizyolojisinde esas önemli olanın deşarjın lokalizasyonu veya frekansı değil bazal gangliondaki deşarjın özelliği olduğu düşünülmektedir. Distonide pallidotalamik kortikal projeksiyonlarda bozulma olduğunun fizyolojik çalışmalarda gösterilmesi distoninin talamustan aşırı aktif motor kortekse olan anormal akışın kesintiye uğratılarak tedavi edilmesini mantıklı kılmaktadır. Ancak cerrahi tedavi sonrası ortaya çıkan faydanın mekanizması halen tam olarak çözülememiştir.

Periferik sinir cerrahisi

Servikal distonili hastaların tedavisinde periferik sinir denervasyon cerrahisi kullanılmaktadır. Servikal distoni tedavisinde üç yöntem kullanılmaktadır. Dorsal raminin ekstradural selektif seksiyonu, anterior servikal köklerin intradural seksiyonu, spinal aksesuar sinirin mikrovasküler dekompresyonu.

Jankoviç ve arkadaşlarının yaptığı 300 serilik çalışmada 40 hastaya servikal denervasyon cerrahisi uygulanmış %38 oranında fayda %10 oranında da semptomlarda kötüleşme görülmüş. Bertrand ve Molina-Negro'nun yayınladığı (1988) 111 vakalık seride tedaviye %87 oranında olumlu yanıt alındığı rapor edilmiştir. Botilinium toksin tedavisinin yaygınlaşması nedeniyle kullanım sıklığı giderek azalmaktadır.

Destrüktif cerrahi yöntemler

Talamotomi

Distoni'de cerrahi girişimler, PD'de uygulanan ablatif cerrahilerin, PD'nin distonik semptomlarını da düzelttiğinin fark edilmesiyle gelişmeye başlamıştır. Ayrıca, talamotomi uygulanacak distoni hastalarında, oluşturulması gereken lezyonun boyutunun PD tremor supresyonu için oluşturulması gereken lezyonun boyutundan daha büyük olması gerektiği zamanla fark edilmiştir. Distoni hastalarında hedef bölge olarak zaman içinde, ventrolateral talamus haricinde (Voa, Vop, Vim) subtalamik bölge, sentromedian nükleus, duysal ventrolateral talamus ve pulvinar da hedeflenmiştir . Distoni'de talamotomi uygulamaları konusunda Cooper ve ark. en fazla deneyime sahip olan gruptur. Bu grup, 1955 ile 1974 arasında jeneralize distonili 226 hastada talamotomi uyguladı. Konuşma bozukluğu riski nedeniyle eş zamanlı bilateral talamotomi yapılmadı. Cooper ve ark. şiddetli jeneralize distonili birçok hastada uzun süreli ve çarpıcı sonuçlar elde etti . Hastalarda cerrahiden yaklaşık 8 yıl sonra hastalığın progresif natürüne rağmen %25'inde iyi, %45'inde orta dereceli iyileşme görüldü. İlk hedef ventrolateral talamus ve sentromedian nükleustu. Postoperatif düzelme 6 aya kadar progresifti. Yeterli etki olmadığında, Cooper talamusa olan tüm pallidal ve serebellar afferentleri lezyonla yok etti. Distoni hala tam olarak düzelmemişse ablatif cerrahiye pulvinotomiyi de ekledi. Mortalite oranı %0.7 idi, ancak tekrarlayan cerrahilerle %2'ye kadar sonuçlar bildirildi. Servikal distonili seçilmiş olgularda sonuçlar iyi olmasına rağmen Cooper ve ark. fokal servikal distoniyi talamotomi için endikasyon olarak görmedi, çünkü cerrahinin bilateral olması gerekiyordu. Ek olarak mortalite riski %2 idi, konuşma bozukluğu insidansı %15'ti ve hastaların 1/3'ünde talamotomi'den yeterli fayda sağlanamamıştı. Kısa süre sonra Bertrand ve ark. internal kapsül içindeki kortikobulber traktın talamik hedefe kortikospinal traktan çok daha yakın olduğuna dikkat çektiler ve hastalarda konuşma bozukluğunun yüksek insidansından dolayı tek taraflı talamotomi uyguladılar. 1998 yılında Ohye ve ark. talamotomi sonrası dizartrinin sebebinin propriosepsiyon bozukluğu ile ilgili olduğunu bildirdiler. Bu nedenle mikroelektrod kayıt ile dil, ağız ve farinks stimülasyonuna kinestetik cevap alınan hücrelerden kaçınmayı tavsiye ettiler. İki olgu serisinde de sekonder distonili hastalar primer distonili hastalara göre talamotomi sonrası daha fazla iyileşme gösterdiler. Cooper yaptığı çalışmanın sonucunda, herhangi bir beyinde oluşan patolojik bir lezyonun ortaya çıkaracağı tablonun o beynin önceki gelişim öyküsü ve durumuna bağlı olduğu gibi distonili bir hastada da tedavi amaçlı ortaya çıkarılan lezyondan sağlanacak faydanın da yine o beynin önceki durumuyla yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir. Cardoso ve ark.nın serisinde talamotomi uygulanan hastaların %37'sinde disartri, konfüzyon, hafif ateş, karşı tarafta güçsüzlük, psödobulber felç gibi ameliyat sonrası komplikasyonlar izlenmiş ve sadece bir hastada komplikasyonlar kalıcılık göstermiştir.Literatüre bakıldığında Distoni'de talamotomi uygulamaları için değişik serilerin sonuçlarını karşılaştırmak zordur, çünkü hedeflenen nükleuslar, cerrahi prosedür, hasta seçimi, puanlama skalaları değişkendir. Bununla beraber, talamotomi, jeneralize distonili hastalarda anlamlı iyileşme sağlayabilir. Yine de bazı otörler, komplikasyonların sayısı ve şiddetinin, özellikle konuşma bozukluğunun talamotomiye oranla pallidotomide daha az olduğuna inanmaktadır.

Pallidotomi

Jeneralize distoni için talamotomi uygulamalarıyla karşılaştırıldığında fonksiyonel cerrahinin ilk dönemlerinde az sayıda pallidotomi serisi yayınlanmıştır. Pallidotomiler servikal distonide de nadiren yapılmıştır.

1990'lı yılların ikinci yarısında pallidotomi jeneralize distoni tedavisinde yeniden popüler olmaya başlamıştır. PD'nin aksine distoni'de postoperatif iyileşmeler ilk aylardan itibaren tedricen artarak düzelir. Posteroventral pallidotomi'nin (PVP) çarpıcı sonuçları öncelikle primer distonide görülmüştür. Yoshor ve ark.nın çalışmasında tüm distonili hastalarda pallidotomi ile sağlanan iyileşme özellikle primer distonili hastalarda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

Bu çalışmada, pallidotomi yapılan primer distonili hastaların %62.5'inde, sekonder distonili hastaların %33.3'ünde anlamlı iyileşme izlenmiştir. Bununla beraber, sekonder distonide sonuçlar her zaman çok iyi değildir. Genel olarak otörler preoperatif MR'da görünüm ne kadar normalse palli-

dotominin sonuçlarının o kadar iyi olacağını öne sürerler. Sonuç olarak, bugün geldiğimiz noktada, distonilerin cerrahi tedavisinde radyofrekans yöntemlerinin tek taraflı olarak kullanımının halen etkin bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir, fakat bilateral kullanımı önerilmemekle birlikte hem talamatomi hemde pallidotomi yöntemleri hakkında vaka bazlı iyi sonuç verdiği bildirilen yayınlar literatüre sunulmaktadır.

Distonilerin cerrahi tedavisinde derin beyin stimülasyonu

Distoni tedavisinde DBS uygulamaları, etkin ve yüksek doz medikal tedaviye rağmen semptomların kontrol altına alınamadığı durumlarda hastalığın tedavisi için çok güçlü bir alternatif oluşturmaktadır. Segmental ya da fokal distonili hastalarda DBS uygulamaları öncesinde botulinum toksini enjeksiyonu denenmiş ve yeterli yanıt alınamamış olmalıdır. Distoni hastalarında DBS adayı olanlar için demans, beynin yapısal bozukluğu, major psikiyatrik bozukluklar ve ciddi sistemik hastalıklar kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Ayrıca distoniye bağlı fixe kontraktürü olan hastalar da DBS uygulamalarından fayda görmemektedirler.

Distoni'de GPi DBS uygulamaları sonrası semptomların düzelmesi PD'de uygulanan DBS'in aksine aylar içinde tedricen artışla olmaktadır. Ayrıca stimülasyonun kesilmesinden sonra 10 saat gibi bir süre daha terapötik etkinin devam ettiği bazı yayınlar da rapor edilmiştir. Bu durum elektrik stimülasyonuna sekonder olarak nöral dokuda yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin kortikal, subkortikal alanlarda saatler sonra da devam ettiğini göstermektedir. Günümüzde özellikle DYT pozitif primer jeneralize distoniler için GPi çekirdeği hedeflenerek uygulanan DBS çok etkindir ve yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Halihazırda distonilerin patofizyolojisi bütünüyle anlaşılamasa da, GPi çekirdeğindeki aktivite artışının distoninin derecesiyle ters orantılı olabileceği düşünülmektedir. Primer jeneralize distoniler dışında, primer segmental distonilerde, blefarospazm'da, servikal distoni'de, Meige's sendromunda, tardif distoni'de ve bazı sekonder distoni formlarında da GPi DBS'in etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Bununla beraber, Holloway ve ark. 2006 yılında yayımladıkları bir çalışmada doğum travması sonrası gelişen distonilerde DBS'in etkin olmadığını rapor etmişlerdir. GPi dışında talamus gibi başka hedefl er de geçmişten günümüze distoni için DBS uygulamalarında kullanılmıştır. İlk kez Mundinger ve ark. 1977 yılında servikal tortikoliz'i olan bir hastada talamusun ventral intermediate/ventralis oralis anterior (Vim/Voa) çekirdeklerini ve zona inserta bölgesini içerecek şekilde DBS tekniğini uyguladılar. O tarihten bu yana da bir çok otör ve merkez distoni olgularında DBS uygulamalarını içeren serilerini yayınladılar. Primer jeneralize distoniler için yapılan kontrollü çalışmalar semptomların %30 ile %60 aralığında düzelme gösterdiğini rapor etmektedirler. Kronik GPi DBS'in sonlandırılmasıyla hastalarda rebound distoni semptomları rapor edilmiştir. Ayrıca distoni hastalarında PD hastalarına nazaran daha yüksek voltaj ve bant genişliği kullanılır, bu da bataryanın daha kısa ömürlü olmasına yol açmaktadır. GPi DBS'in, PD hastalarında zaman zaman görüldüğü gibi kognitif skorlama ve nöropsikiyatrik fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi de gözlenmemiştir. 2012 yılı içinde Volkmann ve ark. primer jeneralize ya da fokal distonisi olan ve GPi DBS uygulanmış, cerrahi sonrası 5 yıl takip edilmiş 40 hastanın dahil edildiği prospektif kontrollü ve çok merkezli yapılmış çalışma sonuçlarını yayımladılar. Çalışmada stimülasyonun etkinliğinin primer jeneralize distoni hastalarında yıllar içinde progresif şekilde arttığını ve 5 yıllık takip sonunda %67 oranında motor skorlarda düzelme tespit ettiler. Bununla beraber fokal distoni hastalarında düzelme nispeten yıllar içinde sabit kalıyordu. Her ne kadar çoğu otör distoni tedavisinde GPi DBS'i tercih etse de, güncel çalışmalar subtalamik nükleusun da (STN) hedef nokta olarak kullanılabileceğini göstermektedir Yakın geçmişte Schjerling ve ark. çift kör randomize bir çalışmada STN DBS ve GPİ DBS uygulanmış 12 distoni hastasının klinik sonuçlarını karşılaştırdılar. 6 aylık bir takip sonrası STN DBS ve GPi DBS uygulanmış hastaların Burke- Fahn-Marsden distoni değerlendirme skalasında (BFMDRS) sırasıyla 13.8 ve 9.1 değerlerinde düzelme mevcuttu.

Sonuç olarak Distoni hastalığının süreci ve tedavisi hastalıkla ilişkili bir etiyolojik faktörle yakından ilişkilidir. Tüm tedavi yöntemlerine rağmen hastalığın ilerleme süreci durdurulamamakta veya orta-

dan kaldırılmamaktadır. Distoninin gerek medikal gerekse cerrahi olarak kalıcı tedavisinin sağlanması ve tedavilerin etki mekanizmalarının daha iyi aydınlatılması için yeni çalışmalara yeni tanı ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011;18:5-18.
2. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. (2006) A systematic review on the diagnosis and treatment ofprimary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS- ES Task Force. Eur JNeurol 13:433-444.
3. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung V.S.C, Hallett M, Jankovic J, Jinnah H.A, Klein K, Lang A.E, Mink JW, Teller JK, Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus UpdateMovement Disorders (2013), Vol. 28, No. 7, 863-73.
4. Almasy L, Bressman SB, Raymond D, et al: Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. Ann Neurol 1997;42: 670-673.
5. Bertrand CM, Molina-Negro P. Selective peripheral denervation in 111 cases of spasmodic torticollis: Rationale and results. In Fahn S, Marsden CD, Calne DB (eds): Dystonia: Advances in Neurology, vol 50. New York, Raven Press, 1988, pp 637-643.
6. Bertrand CM: Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: Surgical technique, results, and observations in 260 cases. Surg Neurol 40: 96-103, 1993
7. Bhatia KP, Marsden CD, Thomas DGT: Posteroventral pallidotomy can ameliorate attacks of paroxymal dystonia induced by exercise. J. Neurol Neurosurgy Pychiatry 199; 65: 604-615.
8. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. Neurology 2000;54:1746-1752
9. Bressman SB, Warner TT, Almasy L, et al: Exclusion of the DYT1 locus in familial torticollis. Ann Neurol 1996;40: 681-684.
10. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. Adv Neurol 2004;94:101-107.
11. Burke RE, Fahn S, Marsden CD: Torsion dystonia: A double—blind, prospective trial of high-dosage trihexphenidyl. Neurology 1986; 36:160-164.
12. Burzaco J: Stereotactic pallidotomy in extrapyramidal disorders. Appl Neurophysiol 48:283-287, 1985
13. Calne DB, Lang AE: Secondary dystonia. ADV Neurol 1988;50: 9-33.
14. Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. Neurosurgery 1995;36:501-7.
15. Carlos Henrique F. Camargo, Sarah Teixeira Camargos, Francisco Eduardo C. Cardoso, Hélio Afonso G. Teive. The genetics of the dystonias - a review based on the new classification of the dystonias. Arq Neuropsiquiatr 2015;73(4):350-358
16. Cassetta E, Del Grosso N, Bentivoglio AR, et al: Italian family with cranial cervical dystonia: Clinical and genetic study. Mov Disord 1999; 14:820-825.
17. Chuang C, Fahn S, Fructh SJ: The natural history and treatment of acquired hemidystonia: Report of 33 cases and review of the literatüre. J Neurol Neurosurg Psychiat 2002; 72: 59-67.
18. Cooper C, and Spindler M Dystonia: A Review and Update Neurological Casus oct 2015 Vol.2 No.3 1-6.
19. Cooper IS: 20 year follow-up study on the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. Eldridge R, Fahn S (ed), Advances in Neurology, cilt 14. New York: Raven Press, 1976:423-452
20. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, et al: Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globul pallidus. Lancet 2000; 355: 2220-2221.
21. Çabalar M, Yayla V, Yetkin T. Distonide Botulinum Toksini Tip A Uygulaması Bakırköy Tıp Dergis2010i, Cilt 6, Sayı 4,
22. Dana CL. Text-book of nervous diseases being a compendium for the use of students and practitioners of medicine. New York: W. Wood; 1897.
23. Dirk Dressler, Eckart Altenmueller, Roongroj Bhidayasiri, Saeed Boholega, Pedro Chana,Tae Mo Chung, Steven Frucht, Pedro J. Garcia Ruiz , Alain Kaelin, Ryuji Kaji, Petr Kanovsky, Rainer Laskawi, Federico Micheli, Olga Orlova, Maja Relja, Raymond Rosales, Jaroslaw Slawek Sofia Timerbaeva, Thomas T. Warner, Fereshte Adib Sabe. Strategies for treatment of dystonia. J Neural Transm. DOI 10.1007/s00702-015-1453-x 2015
24. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, et al: The metabolgic topography of idiopatihic torsion dystonia. Brain 1995; 118: 1473-1484.
25. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. Adv Neurol 1998;78:1-10.
26. Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. Adv Neurol 1976;14:1-5.
27. Fahn S, Jankovic J., (Çev. Ed. Cenk Akbostancı), Hareket Bozuklukları İlkeler ve Uygulamalar, Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul 2008.
28. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Movement disorders 2. London: Butterworths; 1987:332-358.
29. Fahn S. Classification of movement disorders. Mov Disord 2011; 26:947-957
30. Fahn S. Concept and classification of dystonia. Adv Neurol 1988;50:1-8.
31. Filion M, Tremblay L: Abronmal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. Brain Res 1991; 547: 142-151.
32. Green P, Kang UJ, Fahn S: Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. Mav Disorders 1995;10: 143-152
33. Hareket Bozuklukları Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2011Türk Nöroloji Derneği Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu
34. Harword G, Hierons R, Fletcher Na, Marsden CD: Lessons form a remarkable family with DOPA - responsive dystonia. J Neural Neurosurg Pychiatry 1994;57: 460-463.
35. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA: Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. Brain 83:337-356, 1960

36. Hoon AH Jr, Freese PO, Reinthardt EM, et al: Age-dependent effects of trhexphenidyl in extrapyramidal cerebral plys. Pediatr Neurol 2001; 25: 55-58.
37. Horisawa S, Goto S, Nakajima T, Kawamata T, Taira T. Bilateral Stereotactic Thalamotomy for Bilateral Musician's Hand Dystonia. World Neurosurgery, http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.05.017
38. Horn S and Cornelia CL. (2004). Dystonia: Etiology, Clinical Features, and Treatment. Editors MitchellF. Brin, Cynthia L. Cornelia, Joseph Jancovic. Lippincott Williams&Wilkins. Pharmacologic treatment of generalized dystonia: 71-77
39. Hyland K, Surtees RAH, Rodeck C, Clayton PT: Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: Clinical feautures, diagnosis, and treatment of a new inborn error of neurotransmitter amine synthesis. Neurology 1992; 42:1980-1988.
40. Jabbari B, Scherokman B, Gunderson CH, et. Al: Treatment of movement disorders with trihexyphenidyl. Mov Disord 1989; 4: 2002-212.
41. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology 1991;41(7):1088-1091.
42. Jankovic J, Schwartz K: Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. Arch Neurol 1991b; 48: 1253-1256.
43. Jankovic J. (2009) Treatment of hyperkinetic movement disorders. Lancet Neurol 8:844-856
44. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM: Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. Curr Opin Neurol 26(4):374-380, 2013
45. Katharine E. H, Robertson N P Deep brain stimulation for dystonia Deep brain stimulation for dystonia
46. Kocabıçak E, Temel Y, Distonilerin Cerrahi Tedavisi, Türk Nöroşir Derg 2014; 2: 189-193.
47. Kopp UA. Denkw€urdigkeiten in der €arztlichen Praxis. Frankfurt: Hermann; 1844.
48. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: evidence from misdiagnosis. Mov Disord 2010;25:1619-1626.
49. Laube B, Hendgen T, Kessler KR, et al: Evidence for DYT7 being a common cause of cervical dystonia (torticollis) in Central Europe. Am J. Med Genet. 1997a;74: 529-532.
50. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, Giladi N, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lang AE: Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. Mov Disord 12:865-870, 1997
51. Marsden CD The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonia). Adv Neurol. 1976;14:259-76.
52. Marsden CD. Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome(Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976;39:1204-1209.
53. Marsden CD. Dystonia: the spectrum of the disease. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1976;55:351-367.
54. Moore, P., and Naumann, M. (2003) Handbook ofbotulinum toxin treatment. Chapter 3, Moore P, Naumann M, : General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. Second Edition Blackwell Science 28-75
55. Moro E, Gross RE, Krauss JK. What's new in surgical treatment for dystonia? Mov Disord 2013;28:1013-20.
56. Münchau A, mathen D, Cox T, et al: Unilateral lesions of the globus pallidus: Report of four patients presenting with focal or segmental dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69:494-498.
57. Narbona J, Obeso JA, Tunon T, et al: Hemi-dystonia secondary to localised basal ganglia tumour. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47:704-709.
58. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG: Pallidotomy for generalized dystonia. Mov Disord 13:693-698, 1998
59. Oppenheim H. About a rare spasm disease of childhood and young age (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). Neurologische Centralblatt 1911;30:1090-1107.
60. Ölmez B, Akbostanc, M.C, Sekonder distonilerde Cerrahi Tedavi, Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 2016; 19(1-2): 21-27.
61. Rothweel JC, Obeso JA, Day BL, Marsden CD: THe pathophysiology of dystonias. Adv Neurol 1983;39:851-863.
62. Rothwell JC, obeso JA: The anatomical and physiological basis of torsion dystonia. In Marsden CD, Fahn S (eds): Movement Disorders 2. London, Butterworths, 1987, pp 313-331.
63. Schjerling L, Hjermind LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, Løkkegaard A, Karlsborg M: A randomized doubleblind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. J Neurosurg 119(6):1537- 1545, 2013
64. Tisch S, Rothwell JC, Limousin P, Hariz MI, Corcos DM: The physiological eff ects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. IEEE Trans. Neural Syst Rehabil Eng 15:166-172, 2007
65. Trezza A, AntoniniA, Sganzerla EP, Landi A. Globus pallidus internus deep brain stimulation for the treatment of status dystonicus in tardive dystoniaActa Neurochir (2016) 158:1789-1791
66. Vitek JL, Chockkan V, Zhang J-Y, et al: Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballism. Ann Neurol 1999;46: 22-35.
67. Vitek JL, ZHang J, Evvat M, et al: GPi pallidotomy for dystonia: Clinical outcome and neuronal activity. In Fahn S, Marsden CD, DeLong DR (eds): Dystonia 3: Advances in Neurology, vol 78. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 211-219.
68. Yanagisawa N, Goto A: Dystonia musculorum deformans: Analysis with electromyograph, J Neurol Sci 1971; 13:39-65.
69. Yoshor D, Hamilton WJ, Ondo W, Jankovic J, Grossman RG. Comparison of thalamotomy and pallidotomy for the treatment of dystonia. Neurosurgery 2001;48:818-24.
70. Zeman W: Dystonia: An overview. Adv Neurol 1976; 14:91-103.
71. Zeman W: Pathology of the torsion dystonias (dystonia musculorum deformans). Neurology 1970; 20 (no. 11, pt2): 79-88.

138

Tremorda Cerrahi Tedavinin Dayanakları

Ömer Batu Hergünsel, Sait Öztürk

Tremor, vücudun bir ya da birden fazla kısmının istemsiz ritmik salınımları ile karakterize hiperkinetik bir hareket bozukluğudur. En sık el ve kollarda görülmekle birlikte; baş, çene, damak, ses, gövde ve bacaklar da etkilenebilir. Tremor aynı zamanda tüm hareket bozuklukları arasında en sık karşılaşılan belirtidir.[1]

Medikal tedaviye dirençli ciddi organik tremor vakalarında cerrahi tedavinin geçmişi, 1950'li yıllarda talamusun ventral intermedius nükleusuna (Vim) uygulanan stereotaktik lezyon çalışmalarına dek uzanmaktadır. Ancak uygulanan Vim talamotomi girişiminin geri dönüşümsüz olması ve bazı hastalarda kalıcı nörolojik hasarlar görülmesi, 1980'li yıllarda talamik stimülasyon çalışmalarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Vim stimülasyonunun tremor kontrolünde etkili olduğunun gösterilmesi üzerine 1993'te Avrupa ve Kanada'da, 1997 yılında da Amerika Birleşik Devletleri'nde, medikal tedaviye dirençli Parkinson tremoru ya da esansiyel tremoru olan hastalarda üst ekstremitede tremor kontrolü amacıyla tek taraflı Vim derin beyin stimülasyonu uygulaması, klinik olarak onaylanmıştır.

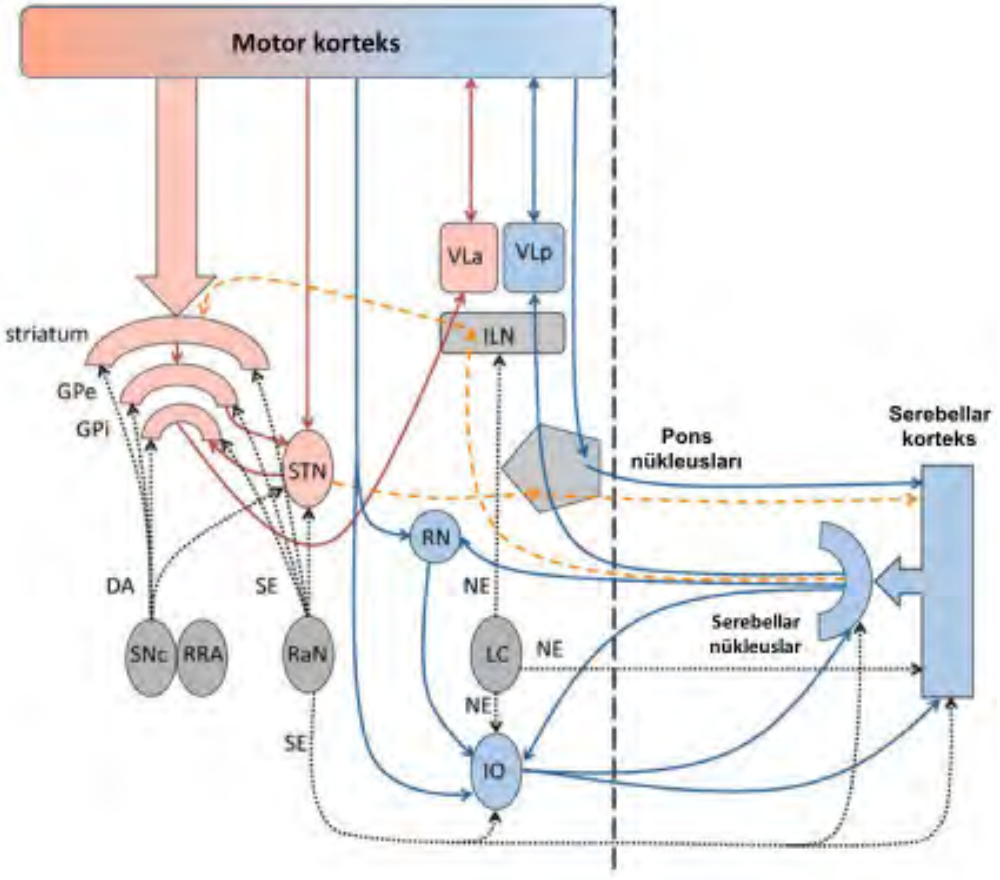
Günümüzde dirençli esansiyel tremor, Parkinson tremoru ve distonik tremor olgularında cerrahi tedavi, yüksek başarı oranları ile uygulanmaktadır. MS tremoru, nöropatik tremor, talamik tremor ve Holmes tremoru için de umut verici yeni çalışmalar sürdürülmekte ve DBS için yeni alternatif hedef bölgeler ileri sürülmektedir. Hastalığın klinik yansımalarından yola çıkarak patolojik mekanizmalara, patolojik mekanizmalardan yola çıkarak da anatomik temellere ulaşmak mümkündür. Tremor cerrahisinin etki mekanizmalarının, mevcut ve potansiyel hedeflerin ve stimülasyon parametrelerinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı tremor tiplerinde rol oynayan yapıların anatomik özelliklerinin ve tremordan sorumlu fizyopatolojik süreçlerin incelenmesi önemlidir.

Tremorun anatomik temelleri

Tremor, bazal gangliyonların, serebellar devrenin, ya da bu sistemlerin her ikisine yönelik bazı nörotransmitter sistemlerinin işlevinin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bazal gangliyonlar ve serebellum farklı talamik çekirdekler ile bağlantılıdır. Globus pallidus'un internal kısmı (GPi), ventrolateral talamusun anterior kısmına (VLa) GABAerjik inhibitör bağlantılar gönderir. Serebellar

çekirdekler ise ventrolateral talamusun posterior kısmına (VLp) glutamaterjik eksitatör bağlantılar gönderir. Böylece motor kortikal aktivite, serebellar çıkış çekirdekleri tarafından desteklenirken, GPi tarafından engellenmiş olur.

Serebellar hemisferler, karşı taraftaki inferior olivler ile karşılıklı olarak bağlanmışlardır. Serebellar çekirdekler tarafından inferior olivlere doğru GABAerjik inhibitör bağlantılar gönderilir. Buna karşılık inferior olivler, serebellar kortekste yer alan Purkinje hücrelerine ve serebellar çekirdeklere eksitatör bağlantılar gönderir. Bazal gangliyonlar ve serebellar devreler anatomik olarak bağlantılıdır ve bu yapıları birleştiren subtalamik nükleus (STN) önemli bir bağlantı merkezi görevi üstlenir **(Şekil 1)**.[2]



Şekil 1: Tremor şebekesi

Bazal ganglia ve bağlantıları kırmızı, serebellar sistem ve bağlantıları mavi renkte temsil edilmektedir.

Siyah noktalardan oluşan çizgiler: Düzenleyici nörotransmitter bağlantıları, Kesik sarı çizgiler: Bazal ganglia ve serebellum arasındaki anatomik bağlantılar, DA: dopamin, GPi: Globus pallidus interna, GPe: Globus pallidus eksterna, ILN: Talamik interlaminer nükleuslar, IO: inferior oliv, LC: lokus seruleus, NE: norepinefrin, RaN: Rafe nükleusu, RN: Nükleus ruber, RRA: Retrorubral alan, SE: serotonin, SNc: Substansiya nigra pars kompakta, STN: Subtalamik nükleus, VLa: Ventrolateral talamus anterior kısım, VLp: Ventrolateral talamus posterior kısım (Rick C. Helmich'in izni ile kullanılmıştır).

Motor talamusun adlandırılması

Tremor gelişiminde en önemli yapılardan biri ve tremor cerrahisinde sıkça kullanılan bir hedef olan talamusun alt bölümleri, farklı araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. Birbirinden farklı adlandırma sistemlerini kullanan çalışmalara aynı derleme içinde atıfta bulunulması, motor talamusun hangi bölümünden bahsedildiği konusunda kafa karıştırıcı olabilir. Bu nedenle sıkça kullanılan adlandırma sistemlerinden ve bu sistemlerde aynı bölgeyi temsil eden kavramlardan kısaca bahsetmek uygun olacaktır. Hassler'in 1959 yılında ileri sürdüğü adlandırma sistemi, Schaltenbrand Stereotaksi Atlası'na entegre edilmiş olması nedeniyle, günümüzde DBS terminolojisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna karşın Hirai ve Jones'un 1989 yılında geliştirdikleri adlandırma sistemi ise, makak maymunları ve insanlar arasında ortak olduğu için kimi nörobilimciler tarafından tercih edilmektedir. Hirai ve Jones sınıflaması, ventral lateral talamusu (VL) anterior (VLa) ve posterior (VLp) nükleuslar şeklinde iki grubu ayırmaktadır. Anterior talamusun pallidumdan, posterior talamusun ise serebellumdan girdiler aldığı düşünülmektedir. Bu doğrultuda Hirai ve Jones sınıflamasına göre, ventral anterior nükleus grubunun (VA) büyük kısmı ve VLa, "pallidal talamus"; VLp ise "serebellar talamus" olarak adlandırılmaktadır. Hassler sınıflamasında ise ventrooral anterior talamus (Voa) pallidal talamusta, tremor cerrahisindeki en önemli hedeflerden biri olan ventral intermedius nükleus (Vim) ise serebellar talamusta tanımlanmıştır. Hassler sınıflamasında ventrooral posterior talamusun (Vop) ise pallidal bölgede mi serebellar bölgede mi yerleştiği konusunda ise bir uzlaşı bulunmamaktadır. Dolayısıyla VLp teriminin DBS cerrahisindeki karşılığının motor talamusta Vim'in dahil olduğu bir bölge olduğu anlaşılabilir.[3,4]

Esansiyel tremor

Esansiyel tremor (ET), tanı ve klinik seyir açısından klinisyenler için çeşitli güçlükler barındıran bir hastalıktır. ET tanısı, hareket tremoruna yol açan diğer durumların dışlanması ile mümkün olduğu için gerçek ET hastalarının tespiti ve çalışmalarda bu hastaları içeren homojen gruplar oluşturulması zordur. Üçüncül bir tanı merkezine ET tanısı ile yönlendirilen 71 hastayı içeren bir seride, hastaların %37'sine farklı bir tanı konulmuştur.[5] Yönlendirilen hastaların %79'unun önceden bir nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildiği göz önüne alındığında ET'nin uzman hekimler için dahi güç tanı konulabilen bir hastalık olduğu görülmektedir. Başka bir çalışmada, izole aksiyon tremoru olan 167 hastanın %68'inde dopamin taşıyıcısı taramasında nigrostriatal dopaminerjik hücre kaybına işaret edecek biçimde anormallik saptanmıştır.[6] Dahası, bu hastalarda bradikinezi ya da istirahat tremoru bulunmamaktadır. Dolayısıyla Parkinson Hastalığı (PH) ve ET hastalarında klinik bulguların ayırt edilmesi kolay değildir. Yine ET'de Parkinson hastalarında substansiya nigra pars kompaktada izlenen Lewy cisimcikleri gibi altın standart postmortem bulguların yokluğu, klinik tanının geriye dönük olarak sınanmasını da olumsuz yönde etkilemektedir.

ET tanısının yüksek bir doğruluk oranı ile konulabildiği durumlarda klinisyenleri bekleyen başka bir sorun da hastalığın kendi içinde farklı klinik seyirlere sahip olmasıdır. Tremorun görüldüğü bölge, eşlik eden ataksi ya da bilişsel bulgular ve ilaç yanıtı, ET hastaları arasında farklılık gösterebilir. Bu farklılıkları aynı başlık altında toplamak adına ET'nin bir nörodejeneratif hastalıklar ailesi olduğu ileri sürülmüş[7] ya da ET herediter, sporadik ve senil olmak üzere farklı gruplara ayrılmıştır.[8]

ET'de izlenen klinik çeşitliliğin altında farklı fizyopatolojik mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalarla ilgili öne sürülmüş olan üç önemli hipotez; nörodejenerasyon hipotezi, gamma aminobütirik asit (GABA) hipotezi ve titreşimli şebeke hipotezidir.

Nörodejenerasyon hipotezi

ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olup olmadığına dair iki farklı görüş bulunmaktadır. Hastalığın sinsi seyirli, ilerleyici ve yaşla ilişkili olması, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ile birlikte görülme sıklığının yüksek olması, nörodejenerasyon hipotezini desteklemektedir.[9] Bu hipotezin karşısındaki araştırmacılar ise, ET'de izlenen patolojik değişikliklerin çoğunun normal sınırlarda olduğunu ve hastalığın süresi ile orantılı olmadığını vurgulamaktadırlar.[10,11]

Nörodejenerasyon hipotezine ilişkin önemli bulgular postmortem patoloji çalışmalarından sağlanmıştır. Çalışmaların hedef alanları serebellum, inferior oliv ve lokus seruleustur. En fazla örnek-

lem sayısına sahip olan çalışma, Louis ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olup 33 ET hastası ve 21 kontrol içermektedir.[12] Bu çalışmada ET hastalarının %24'ünde lokus seruleusta Lewy cisimcikleri saptanmıştır. Bununla birlikte ET hastalarındaki serebellar Purkinje hücrelerinde de kontrol grubuna göre %25 azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları; biri beyinsapı, diğeri serebellum ile ilişkili iki farklı ET alt tipinin mi mevcut olduğu sorusunun sorulmasına neden olmuştur. Aynı ekibe ait diğer çalışmalar da ET hastalarında Purkinje hücre kaybı olduğunu doğrulamış, bunun yanı sıra neoserebellum ve vermisteki Purkinje hücrelerinde de torpido olarak adlandırılan aksonal şişme bulguları izlendiği bildirilmiştir.[13,14] Benzer bir çalışmada 24 ET hastasının %29'unda Purkinje hücre kaybı, serebellar kortikal skleroz ve Bergmann glia hücrelerinde artış izlenmiş, ancak lokus seruleusta Lewy cisimcikleri görülmemiştir.[15] Rajput ve arkadaşları ise 12 ET hastası ve 6 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta Purkinje hücre sayısının benzer olduğunu ve ET hastalarında Lewy cisimciği izlenmediğini bildirmişlerdir.[9] Ancak bu çalışmanın metodoloji ve örneklem sayısı yönünden eksiklikleri olduğuna dair eleştiriler de bulunmaktadır.[16] İnferior oliv üzerine yapılan bir çalışmada ise kontrol grubuna göre hücre sayısı ve morfolojisinde bir farklılık izlenmemiştir.[17]

Nörodejenerasyon hipotezini doğrulamak amacıyla yapılan görüntüleme çalışmalarında da değişken sonuçlar elde edilmiştir. Ak madde bütünlüğünü gösteren bir yöntem olan fraksiyonel anizotropi değerlerinin ET hastalarında normal olarak ölçüldüğü çalışmalar olduğu gibi, superior ve inferior pedinkül ve dentat nükleusta azalmış olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.[18-21] Güncel bir çalışmada difüzyon tensor traktografi kullanılarak istirahat tremoruna sahip ve sahip olmayan ET hastaları ve sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmıştır.[21] Gruplar arasında serebellar mikroyapısal bütünlük, fraksiyonel anizotropi ve ortalama difüzyon değerleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında fraksiyonel anizotropi değerlerinde belirgin farklılık izlenmemiştir. Ancak serebellar gri maddedeki ortalama difüzyon değerleri incelendiğinde, ilginç biçimde en çok etkilenen grubun istirahat tremoru olmayan ET hastaları olduğu, bunu istirahat tremoru olan ET hastalarının ve son olarak da sağlıklı gönüllülerin takip ettiği görülmüştür. Bu sonuçlar, istirahat tremoruna sahip ET hastalarında serebellumun sınırlı bir rol oynadığını, ancak serebellar tutulumun istirahat tremoru olmayan ET hastalarında daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Voksel tabanlı morfometri çalışmaları da tutarlı sonuçlar sağlamaktan uzaktır. Serebellumda yaygın atrofi gösterildiği gibi, serebellar gri madde miktarında değişiklik izlenmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.[22,23]

Sonuç olarak, doğrulanması için daha çok çalışmaya gereksinim olmakla birlikte, serebellumdaki nörodejenerasyonu patolojik ve radyolojik olarak gösteren çalışmalar mevcuttur. Lokus seruleusta dejenerasyona ilişkin bazı veriler bulunsa da inferior olivde dejenerasyona ilişkin bir bulgu henüz gösterilmemiştir.

GABA hipotezi

ET gelişiminde GABA ile ilişkili mekanizmaların rol oynadığına ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Hayvan modellerinde GABA-A reseptörlerini inhibe eden harmalinin, inferior olivdeki serebellar afferentler üzerinden tremor gelişimine neden olduğu bilinmektedir.[24] GABA-Aa_1 reseptörü susturulmuş farelerde ET'ye benzer postüral ve kinetik tremor izlenmektedir.[25] ET hastalarında beyin-omurilik sıvısında (BOS) GABA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.[26] Benzer biçimde, GABAerjik iletimi arttıran primidon, topiramat, gabapentin ve etanol gibi ilaçların ET tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.[27] ET hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında, ET hastalarının ventrolateral talamus, serebellumun dentat nükleusu ve premotor kortekslerinde artmış 11C-flumazenil tutulumunun olduğu ve bu tutulumun tremor şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[28,29] 10 ET, 10 Parkinson hastası ve 16 kontrolü içeren bir postmortem patoloji çalışmasında, ET hastalarında serebellumun dentat nükleusundaki GABA-A ve GABA-B reseptörlerinde hem Parkinson hastalarının hem de kontrol grubunun spesimenlerine göre azalma olduğu gösterilmiştir.[30] GABA reseptörlerinde azalma izlenirken flumazenil tutulumunda artma izlenmesi çelişkili bir sonuç gibi görünmektedir. Bu durumun olası bir açıklaması, ET hastalarında bir yandan dentat GABA reseptörlerinin azalması ancak diğer yandan reseptörlerde flumazenil duyarlılığını arttıracak yapısal bir anormalliğin gelişmesi olabilir.[2]

ET gelişiminde GABA'nın anormal bir işlev gösterdiği hipotezi, patolojik, radyolojik ve farmakolojik çalışmalarla çok yönden desteklenmekte olup, serebellum ve lokus seruleus gibi nörodejenerasyon hipotezinde adı geçen bölgeleri işaret etmektedir.

Salınan şebeke hipotezi

Talamus, inferior oliv ve muhtemelen serebellar nükleuslardaki nöronlardaki membran hiperpolarizasyonu, bu nöronların belli bir frekansta bağımsız olarak salınım yapmalarına neden olur. Fizyolojik tremorun alt yapısında, hareket sırasında inhibitör nükleooliver hücrelerin aktivitelerinin artması ve inhibitör Purkinje hücrelerinin tırmanan liflerini aktive etmeleri, bu aktivasyonun da serebellar nükleus nöronlarında güçlü ve eşzamanlı bir inhibisyona neden olması yatmaktadır. Bu durum, bu hücrelerde talamus aracılığı ile motor kortekse iletilen salınımsal geri dönüş potansiyelleri oluşturarak ±10 Hz'lik bir fizyolojik tremora neden olur.[31]

Son yıllarda patolojik tremorun, fizyolojik tremordan farklı olarak tek başına salınım yapan hücrelerden değil, bir şebeke içindeki salınım yapan hücre kümelerinin aralarındaki etkileşimden ve bağlantılarından kaynaklandığı yönünde bulgular elde edilmiştir. Patolojik tremor tiplerinde kastaki titreşimler ile nöron grupları arasında sürekli ve düzenli bir uyum izlenmemesi buna örnek oluşturmaktadır. ET hastalarında ön kol EMG ve EEG kayıtlarının incelendiği bir çalışmada kortikomüsküler koheransın periferdeki tremor aktivitesi sürdüğü ve aynı amplitüdde kaldığı halde kesintiye uğradığı gösterilmiştir. Aynı zamanda kortikokortikal dinamik koherans incelemesinde merkez ve frontal kortikal alanların da her zaman periferik salınımlara neden olacak biçimde eşleşme göstermedikleri görülmüştür.[32] Bu verilerin ışığında, tremorun sürdürülmesinde subkortikal devrelerin rol oynadığı düşüncesi ileri sürülmüştür. ET'deki kortikomüsküler koheransa ilişkin bu bulguların yanı sıra, PH'deki pallidomüsküler koherans için de benzer bulgular elde edilmiştir.[33]

Tırmanan lifler ve paralel lifler, Purkinje hicrelerine girdiler gönderen iki önemli yapıdır ve bu iki lif grubunun sinapslarının birbiri ile oranlı dağılımı, Purkinje hücre işlevlerini düzenler. ET hastalarında kontrol gruplarına göre bu dengenin, serebellumda tırmanan lif sinapslarının artması lehine bozulduğu ve ilginç biçimde bu anormal sinapsların yüzdesi ile tremor şiddetinin ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Talamik DBS uygulanan 13 ve uygulanmayan 26 ET olgusunun serebellumları üzerinde yapılan bir postmortem çalışmada, tırmanan lif sinaptik patolojisi ile tremor şiddeti arasındaki bu bağlantının DBS uygulanan hastalarda görülmediği bildirilmiştir.[34] Bu bulgu, talamik DBS'in tremoru baskılamanın yanı sıra, doğrudan serebellar sinaptik plastisite üzerinde de etkisi olduğunu düşündürmektedir.

ET ve tremor baskın Parkinson hastalarında derin beyin stimülasyonu uygulaması sırasında elektrod ve EMG kaydı yapılan bir çalışmada, ventral talamusta birbirinden farklı alanlarda tremor kümeleri saptanmıştır.[35] İstemli tremor ve patolojik tremorların tümü aynı serebellotalamokortikal devre ile ilişkili olsa da, yalnızca patolojik tremorlarda karşılıklı talamokortikal etkileşimler izlenmektedir.[36] Serebellotalamokortikal devrenin farklı bölgelerindeki lezyonların ET'yi durdurmada etkin olduğunu gösteren bulgular, tek bir salınım yapan hücredense tüm bileşenlerin salınım yapıp birbiri ile etkileşim gösterdiği geniş çaplı bir şebekenin varlığını desteklemektedir.

Parkinson hastalığında tremor

Parkinson hastalığı, çok değişken şekillerde seyredebilen bir nörodejeneratif hastalıktır. Akinezi ve rijiditenin yanı sıra hastalığın kardinal bulgularından olan tremor, bazı hastalarda çok belirgin ve kısıtlayıcı olurken, bazı hastalarda hiç görülmemektedir. Tremor baskın grupta yer alan hastalarda da istirahat tremoru, hareket tremoru ya da postüral tremor gibi farklı tremor tipleri izlenebilmektedir. İstirahat ve hareket tremorunun altında yatan fizyopatolojik mekanizmaları açıklamada çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. İstirahat tremorunun gelişiminde iki farklı devre sorumlu tutulmaktadır: PH'de dopamin tükenmesinden doğrudan etkilenen bazal ganglia devresi ve diğer tremorlarda da rol oynayan serebellotalamokortikal devre. Üçüncü bir hipotez olan "ışık kısıcı-şalter" hipotezi ise, istirahat tremorunun bu iki devrenin etkileşimi ile ortaya çıktığı temeline dayanmakta ve bazal ganglianın tremor epizodlarını tetiklediğini ve serebellotalamokortikal devrenin tremoru ortaya çıkardığını ileri

sürmektedir.[4] Güncel bir çalışma, bu hipotezi de bir adım ileriye taşıyarak bazal ganglianın süreci başlattığını, ancak tremoru oluşturan üst merkezin talamus olduğunu, serebellumun ise bu süreçte düzenleyici bir rolü olduğunu öne sürerek "parmak-şalter-ışık kısıcı" adlı yeni bir model önermektedir.[4,37]

Talamik devre hipotezi

Tremor pacemaker'ının talamik nöronlardan kaynaklandığı düşüncesi üzerine kurulu bu hipotezin kaynağı, Gine domuzları üzerinde yapılan çalışmalardır. Gine domuzu talamik nöronları, 9-10 Hz ve 5-6 Hz'lik iki farklı frekansta salınım gösterir. Hafifçe depolarize talamik hücreler 10 Hz'de fizyolojik tremor ile uyumlu bir salınım yaparken, hiperpolarize hücreler 6 Hz'de Parkinson tremoru ile uyumlu bir salınıma sahiptir.[38] Ancak hayvanlarda bu salınım sırasında izlenen düşük eşikli kalsiyum diken patlamalarının, insanlarda Parkinson tremoru sırasında gözlenip gözlenmediğine dair çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir.[39,40]

PH'de talamik hücreleri salınım yapmaya yönelten etkinin ne olduğu konusu da tartışılmaktadır. Klasik PH modeline göre GPi'nin talamusa inhibitör sinyaller göndermesi, bu sinyallerin talamik nöronları hiperpolarize ederek 5-6 Hz'lik bir frekansta tremor oluşturmasına neden olmaktadır.[41] Ancak bu mekanizma, tremorun oluşumunda ventral lateral talamusun anterior kısmının, yani pallidal talamusun rol oynadığını varsaymaktadır. Oysa ki, DBS uygulamalarında ventral lateral talamusun posterior kısmının, yani serebellar talamusun uyarılmasının tremor üzerinde daha etkin olduğu bilinmektedir.[42] Ayrıca serebellar talamusta pallidal talamusa göre daha fazla tremor hücresinin yer alması da bu varsayım ile çelişmektedir.[36] Talamik nöronları hiperpolarize edebilecek diğer bölgeler arasında zona inserta, serebellar nükleuslar ve orta beyinden VLp'ye ulaşan dopaminerjik bağlantılar yer almaktadır.[43-45]

Talamik devre hipotezi, serebellar talamusun Parkinson tremorundaki rolünü ortaya koyan bir model olmakla birlikte, bazal gangliaya uygulanan derin beyin stimülasyonunun tremoru nasıl engellendiğini açıklamada yetersiz kalmaktadır.[46,47]

Bazal ganglia hipotezi

Primat çalışmalarından elde edilen veriler, tremoru oluşturan devrenin bazal ganglia olduğu düşüncesine öncülük etmiştir. Sağlıklı primatlarda komşu pallidal nöronların aktiviteleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamakla birlikte, Parkinson hastası primatlarda birbirinden uzak yerleşimli pallidal nöron aktivitelerinin birbiri ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Bu durumun bazal gangliada aşırı senkronizasyon ve tremora neden olduğu ileri sürülmüştür.[48]

Bazal gangliayı temel alan ikinci bir görüş, subtalamik nükleus ve globus pallidus eksternanın (Gpe), GPe nöronlarının striatal inhibisyonu ile düzenlenen merkezi bir tremor odağı görevi gördüğüdür. Ancak bu salınım 0.4 ve 1.8 Hz arasında olup, Parkinson tremoru ile ilişkisi kesin değildir.[49]

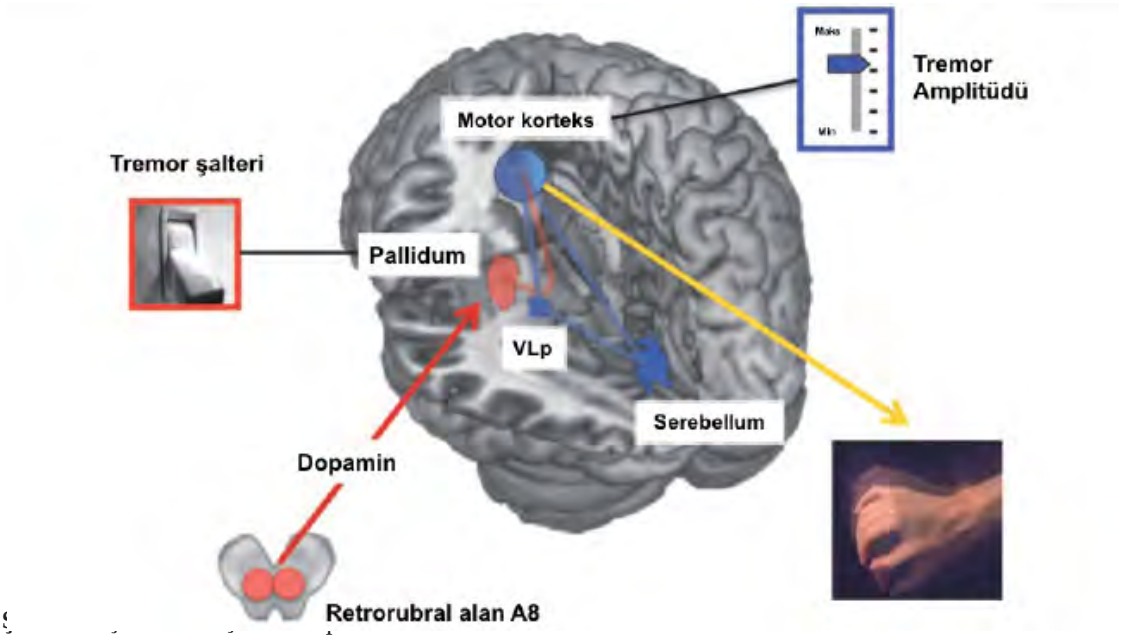
Üçüncü bir hipotez ise, dopamin tükenmesinin bazal ganglia devresindeki elemanları işlevsel olarak birbirine daha bağlı hale getirdiği, böylece STN ve GPe üzerindeki geri bildirim etkisinin arttığı ve bu yapıların tremor benzeri patlamalar şeklinde uyarılar oluşturduğu yönündedir.[50]

Bazal ganglia hipotezleri, PH'de izlenen dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkili açıklamalar getirmeleri yönünden iyi bir model oluşturmakta, ancak serebellar talamusa uygulanan derin beyin stimülasyonunun tremoru nasıl engellendiğini açıklamada yetersiz kalmaktadır.[42]

"Işık Kısıcı-Şalter" hipotezi

Bazal ganglia ve serebellotalamik devrelerin tremor gelişimindeki rollerinin ayrı ayrı ortaya konulmuş olması ancak her iki hipotezin de kendine özgü zayıflıkları olması nedeniyle iki sistemi entegre edecek deney modelleri tasarlanmıştır. Helmich ve arkadaşlarının EMG ile tremor amplitüdündeki değişiklikler ölçülürken aynı anda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile serebral aktivasyondaki değişiklikleri gözledikleri bir çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre: 1) Pallidumdaki dopamin tükenmesi tremor şiddeti ile ilişkili iken, striatumdaki dopamin tükenmesinin tremor şiddeti üzerinde bir etkisi izlenmemiştir. 2) Tremor amplitüdü ile ilgili aktivite serebellotalamokortikal

devrede (VLp, serebellum ve motor korteks) gözlenmiştir. 3) Yüksek amplitüdlü tremor epizodlarının başlangıcı ile ilişkili serebral aktivite, hem bazal ganglia hem de serebellotalamokortikal devrede izlenmiştir. 4) Tremor baskın Parkinson hastalarında, tremor baskın olmayan Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında her iki devre arasında daha fazla işlevsel bağlantı bulunmaktadır.[51] Bu verilere göre yazarlar, bazal ganglianın (striatopallidal devre) bir elektrik şalterine benzer biçimde tremor epizodlarını tetiklediğini, serebellotalamokortikal devrenin ise ışığı arttırıp azaltan bir direnç anahtarı gibi tremor amplitüdünü düzenlediğini ileri sürmüşlerdir. Bu model, hem bazal gangliaya (STN, GPi) hem de serebellotalamokortikal devreye (VLp) uygulanan DBS'in nasıl tremor üzerinde benzer biçimde etkili olduğuna yönelik bir açıklama getirmektedir. Bununla birlikte, pallidumda dopaminin tükenmesinin etkileri tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Parkinson istirahat tremorunda hastaların çoğunda levodopaya yanıt alınırken dopaminerjik ilaçların istirahat tremorunu yeterince tedavi edememesi de bu modelde araştırılması gereken diğer bir konudur **(Şekil 2)**.[2,4]



Tremor baskın Parkinson hastalığında retrorubral alan A8'deki dopaminerjik hücre ölümü, pallidumda dopamin azalmasına neden olur (kırmızı). Pallidal dopaminin tükenmesi, striatopallidal devrede patolojik bir aktivite oluşturarak motor korteks aracılığı ile serebellotalamokortikal devredeki aktiviteyi tetikler (mavi). Böylece, striatopallidal devre bir şalter gibi tremoru tetiklerken, serebellotalamokortikal devre bir ışık kısıcı ayar düğmesi gibi davranarak tremorun amplitüdünü kontrol eder. VLp: Ventrolateral talamus posterior kısım (Rick C. Helmich'in izni ile kullanılmıştır).

"Parmak-Şalter-Işık kısıcı" hipotezi

Duval ve arkadaşları, güncel bir çalışmada Helmich ve arkadaşlarının geliştirdiği "ışık kısıcı - şalter" hipotezine bir ekleme yaparak daha kapsamlı bir model öne sürmüşlerdir. Bu modelde bazal ganglia aktivitesi, tremoru başlatan faktör (parmak), talamus PH tremor salınımlarını üreten bir üst merkez (şalter) ve serebellum ise tremoru istemsiz bir hareket olarak algılayan ve düzenlemeye çalışan bir yapı (ışık kısıcı) olarak tanımlanmıştır. Bu hipoteze kaynak oluşturan bulgular, (1) VL talamotominin tremoru ortadan kaldırması (2) VLp talamusta oluşturulan bir lezyonun istemli hareketleri etkilememesi (3) VLp talamotominin propriyosepsiyonu yalnızca geçici olarak etkilemesi ve merkezi sinir sisteminde, lezyon serebellar talamusta olmasına karşın propriyosepsiyon işlevinin geri kazanılması için nöroplastik değişikliklerin izlenmesi, ancak bu değişikliklerin tremoru tekrar ortaya çıkarmamasıdır. Dolayısıyla Duval ve arkadaşları, talamotominin bu modelde doğrudan tremor "şalterini" hedef aldığı için başarılı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu model, Helmich ve arkadaşlarının modelinde olduğu gibi tremorda bazal ganglianın rol oynadığını doğrulamaktadır; ancak "ışık kısıcı-şalter" mo-

delinden farklı olarak bazal ganglia aktivitesinin talamik aktiviteyi değiştirdiğini, tremoru asıl ortaya çıkaranın ise bu talamik aktivite değişikliği olduğunu savunmaktadır. İki model arasındaki en belirgin fark ise serebelluma atfedilen rolle ilgilidir. Duval ve arkadaşları, serebellumun tremor oluşturan bir serebellotalamik devrede aktif rol almadığını ileri sürmektedirler. "Parmak-şalter-ışık kısıcı" hipotezine göre serebellum normal işlevini sürdürerek istemli bir değişken hareketi, yani tremoru, periferden gelen duyusal veriler ile karşılaştırmaktadır.[2,37]

Parkinson hastalığında hareket tremoru

Parkinson hastalığında tremor tipik olarak asimetrik bir istirahat tremoru şeklinde izlense de, Parkinson hastalarında kinetik tremor ve postüral tremor da gözlenmektedir. Literatürde kinetik tremor ve hareket tremoru terimleri kimi zaman eş anlamlı olarak kullanılsa da, hareket tremorunun kinetik tremor, postüral tremor ve izometrik tremor alt gruplarının bir bileşimi olduğu ileri sürülmüştür.[52] PH'de gözlenen hareket tremoru ve istirahat tremorunun ortak bir fizyopatolojik mekanizma ile ilişkili olduğu yönünde kanıtlar bulunmakla birlikte, bu iddianın aksine işaret eden kanıtlar da mevcuttur. Örneğin STN DBS'in, her iki tremor tipi için de etkili olduğu gösterilmiştir.[53] Ancak STN DBS uygulanan Parkinson hastaları üzerinde elektrod kayıtları ile yapılan farklı bir çalışmasında istirahat tremoru ve postüral tremor için farklı tremor kümeleri olduğu saptanmıştır.[54] Ayrıca Parkinson hastalarında yapılan bir PET çalışmasında hem aksiyon hem de istirahat tremorunun şiddetindeki artışın rafe nüklesunda serotonin bağlanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada kaudat ve putamendeki serotonin bağlanması, yalnızca aksiyon tremorunun şiddeti ile ilişkili olup istirahat tremorunda böyle bir bağlantı izlenmemiştir.[55] Bir transkranial manyetik rezonans çalışmasında ise serebellumun postüral tremor gelişiminde etkili olduğu ancak istirahat tremoru ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.[56] Medikal tedavi yanıtları karşılaştırıldığında ise istirahat tremoruna sahip hastaların yaklaşık yarısı dopaminerjik tedaviye iyi yanıt verirken, postüral tremor hastaları, beta blokerler ve primidon gibi ET tedavisinde de kullanılan ilaçlara daha iyi yanıt vermektedirler.[2]

ET ve Parkinson istirahat tremoru arasındaki ilişki incelendiğinde, posterior subtalamik alanın hem PH'de, hem de ET'de etkin, ortak bir anatomik hedef olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Bu bölgedeki serebellorubrotalamik trakt liflerinin ventral intermediate talamus (Vim) aracılığı ile tremor baskılanmasında etkin olduğu düşünülmektedir.[57,58] STN DBS'in her iki tremor tipinde etkin olmasının olası nedeni ise STN'in hem bazal ganglia devresi hem de serebellum ile bağlantıları olduğu görüşünden kaynaklanmaktadır.[59,60]

Geleceğe ilişkin öngörüler

Tremor cerrahisinde hem bazal ganglianın (GPi ve STN) hem de serebellotalamokortikal devrenin (Vim) hedeflenmesinin tedavide etkin sonuçları olduğu bilinmektedir. Bu etki, postüral tremor, istirahat tremoru ve hareket tremoru gibi farklı tremor tiplerinde benzerdir. Hatta bazal gangliaya uygulanan DBS'in levodopaya yanıtsız tremorları da baskılayabileceği gösterilmiştir. Bu hastalarda yetersiz dozda levodopa alımı (psödodirenç) söz konusu olabileceği gibi, tremorun nedeni bazal gangliayı etkileyen diğer nörotransmitter sistemleri de olabilir.[61,62]

Lezyon cerrahisinde yeni bir sistem, MR kılavuzlu ultrasonun kullanımıdır. Vim talamotomi ile ET tedavisinde kullanılan bu yöntemin, gelecekte Parkinson tremorunun da tedavisinde uygulanma olasılığına yönelik çalışmalar yapılmaktadır.[63,64]

Vim, anatomik görüntülemelerle kesin olarak saptanması güç bir hedef olduğu için, bazı merkezler Vim hedeflemesinde difüzyon tensor traktografiyi kullanmaya başlamışlardır. Coenen ve arkadaşları, serebellotalamokortikal devrenin bir bileşeni olan dentatorubrotalamik traktın üç önemli stereotaktik hedef olan Vim, posterior STN ve kaudal zona insertayı birbirine bağladığını ileri sürmüşlerdir. Bu düşünceden hareketle tasarlanan çalışmada, difüzyon traktografi ile elde edilen dentatorubrotalamik trakt görüntüleri ve elektrodların poziyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. İstenmeyen etkilerden en uzak ve en iyi tremoru kontrolü sağlayan yerleşimin, dentatorubrotalamik traktın ön 1/3'ünde yer alan DBS elektrodu ile sağlandığı gösterilmiştir.[65] Benzer biçimde Sammartino ve arkadaşlarına ait güncel

bir çalışmada da, traktografi ile piramidal trakt takip edilerek Vim'in lateral sınırı, medial lemniskus takip edilerek de Vim'in posterior sınırı tespit edilmiştir. Yazarlar, traktografi kullanılarak yapılan Vim hedeflemesinin, yapısal manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan hedeflemeye göre daha kesin sonuçlar verdiğini savunmaktadırlar.[66]

Adaptif DBS

Son dönemde, DBS teknolojisinde büyük bir devrim yaratma potansiyeli olan "kapalı devre DBS" sistemleri üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Bu sistemler, vücuttan kaydedilen biyo-işaretleyici sinyallere göre DBS elektroduna iletilen uyarıyı düzenlemekte, bu nedenle "adaptif DBS" olarak da adlandırılmaktadır.

Amplitüd, frekans ve faz, salınımsal nöral uyarıların temel özellikleridir. Amplitüd, salınımın genişliğini, frekans, birim zamandaki salınım sayısını, faz ise belli bir anda salınımın hangi aşamada olduğunu ifade eder. Ritmik nöral aktivitelerde dinamik fazik eşleşmeler, merkezi sinir sisteminde farklı zamansal ve mekânsal ölçeklerde izlenir ve fizyolojik bilgi işlemede önemli bir rol üstlenirler. Buna karşın ("Salınan şebeke teorisi" başlığı altında incelendiği gibi) tremor sendromları, PH ve distoni fizyopatolojisinde anormal şekilde senkronize olmuş şebeke salınımları aracılığı ile bozulmuş bir motor çıktı oluşmaktadır. Patolojik tremorun, beyinsapı, serebellum, talamus ve korteks gibi bölgeler arasında büyük ölçüde senkronize olmuş, nöral salınımlarla karakterize geniş çaplı bir motor şebeke bozukluğu olduğu düşünülmektedir.

Rosin ve arkadaşlarının insan dışı primatlar üzerinde yaptıkları bir çalışma, faz-temelli kapalı devre DBS için bir temel oluşturmuştur. Yazarlar bu çalışmada, pallidal DBS'in salınımsal kortikal birim aktivitesine göre düzenlendiğinde standart DBS uygulamasına göre daha etkin olduğunu göstermişlerdir.[67] Bu yöntemin insanlar üzerinde de benzer sonuçlar verebileceğine dair ilk kanıtlar, invazif olmayan bir transkranial manyetik rezonans çalışması ile gösterilmiştir. Brittain ve arkadaşları, faz-temelli ritmik trankranial manyetik stimülasyon ile tremor baskın Parkinson hastalarında istirahat tremoru amplitüdünde ortalama %50'lik bir azalma elde etmişlerdir.[68]

Patolojik tremor, birkaç yönüyle adaptif DBS çalışmaları için uygun bir zemin oluşturmaktadır: İlk olarak, tremorun kendisi, geri bildirimde başlı başına bir biyo-işaretleyici görevi görmektedir. İkinci olarak, medikal tedaviye dirençli hastalarda patolojik tremor, Vim DBS ile baskılanabilmektedir. Son olarak da tremorun hastada yarattığı sorun büyük ölçüde tremor amplitüdü ile ilişkili olduğu için, tremor amplitüdündeki azalmalar, terapötik etkinin ölçülmesinde kullanılabilmektedir. Bu düşünceden hareketler, Cagnan ve arkadaşları, ET ve distonisi olan ve DBS uygulanmış bir hasta grubunda faz-spesifik adaptif talamik uyarı ile tremorun baskılanabileceğini göstermişlerdir.[69] Tasarladıkları çalışma düzeneğinde, hastanın eline bağlı bir akselometre hastaların tremor ritmini kaydederek bu verileri bir bilgisayara aktarmış, eş zamanlı olarak aynı bilgisayar sistemi ile hastaların DBS elektrodlarına uyarı iletmişlerdir. Her uyarı aralığı, hastanın tremor frekansı ile eşittir. Uyarının başlangıcı ise tremorun belli bir fazı ile eşlenmiştir. Böylece yazarlar, tremorun hangi fazı ile eşleşmiş uyarının tremor üzerinde daha etkin olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak, uyarının, tremor fazı ile ilişkili olarak doğru anda başlatıldığında ve sürekli olmadan belli aralıklarla dahi uygulandığında, klasik sürekli yüksek uyarılı DBS'e göre daha etkin olduğunu ve enerji tüketiminde iki kata kadar azalma sağladığını göstermişlerdir. Dahası, faza bağlı bu uyarılar tremor şiddetini azaltabileceği gibi, farklı fazlarda tremor şiddetini arttırabilme özelliğine de sahiptir. Bunun dışında aynı çalışmadan elde edilen ilginç bir bulgu, faz-spesifik DBS'in ET'li hastalarda daha etkin olurken distonili hastalarda daha az yarar sağlamasıdır. Bu bulgu da gelecekte izole ve kombine tremor sendromlarının fizyopatolojik farklılıklarının anlaşılması için yol açıcı olabilir.[70]

Sonuçlar

Tremorun gelişim mekanizması nörotransmitter sistemleri, dejeneratif mekanizmalar ve ağ etkileşimlerini içeren karmaşık bir süreçler bütünüdür. Tremor fizyopatolojisinde talamus, bazal ganglia ve serebellotalamokortikal devrenin rolüne ilişkin kanıtların ışığında Vim, STN, zona inserta ve posterior

subtalamik alan, tremor cerrahisinde başlıca hedef yapılar olmaya devam edecek gibi görünmektedir. Tıpkı kognitif ve davranışsal nöroloji alanında olduğu gibi, hareket bozuklukları alanında da tremor çalışmaları, gittikçe tek bir bölge ya da hücre grubundan çok bir şebeke dinamiği ve bölgeler arası bağlantılar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Tremorun bu şekilde bir şebeke olarak ele alınması, daha kapsamlı kompütasyonel tremor modellerinin geliştirilmesine neden olabilir ve ileriye dönük tremor çalışmalarında önemli değişiklikler yaratabilir. Difüzyon tensor traktografi ile Vim'in anatomik hedeflemesinde umut verici gelişmeler izlenmektedir. Tremor tedavisinde büyük bir devrim olan DBS uygulamaları konusunda yaklaşık 30 yıldır temel prensipler değişmemiş olsa da, tıpkı epilepsi alanında olduğu gibi geri bildirim mekanizması üzerinden işlev gören kapalı devre "akıllı stimülasyon" uygulamaları geliştirilmektedir. Adaptif DBS sistemleri, hastadan alınan verileri işleyerek stimülasyon parametrelerini değiştirebilir. Bu sayede klinisyenlerin en az istenmeyen etki ve en iyi etkinliği elde edene kadar üzerinde çalıştıkları, zaman alan deneme-yanılma süreçlerini en aza indirmek ve DBS pil ömrünü uzatmak gelecekte mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Schneider SA, Deuschl G. Medical and Surgical Treatment of Tremors. Neurol Clin 33. 2015; 57-75.
2. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013; 13:378.
3. Hamani C, Dostrovsky JO, Lozano AM. The Motor Thalamus in Neurosurgery. Neurosurgery. 2006; 58:146-158.
4. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? Brain. 2012;135(Pt 11):3206-26.
5. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Arch Neurol. 2006;63(8):1100-4.
6. Coria F, Gimenez-Garcia M, Samaranch L, Mora FJ, Sampol-Bas C, Pastor P. Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(1):49-53.
7. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? Arch Neurol. 2009;66(10):1202-8.
8. Deuschl G, Elble R. Essential tremor—neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. Mov Disord. 2009;24(14):2033-41.
9. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. Lancet Neurol. 2010;9(6):613-22.
10. Rajput AH, Adler CH, Shill HA, Rajput A. Essential tremor is not a neurodegenerative disease. Neurodegener Dis Manag. 2012;2(3):259-68.
11. Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML, Robinson SL, Rajput A. Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(5):626-8.
12. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. Brain. 2007;130(12):3297-307.
13. Yu M, Ma K, Faust PL, Honig LS, Cortés E, Vonsattel JPG, et al. Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor. Eur J Neurol. 2011;19(4):625-30.
14. Louis ED, Faust PL, Ma KJ, Yu M, Cortés E, Vonsattel J-PG. Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls. Cerebellum. 2011;10(4):812-9.
15. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. Neurology. 2008;70(16 Pt 2):1452-5.
16. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG. Purkinje cell loss is a characteristic of essential tremor: towards a more mature understanding of pathogenesis. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(8):1003-4.

17. Louis ED, Babij R, Cortés E, Vonsattel J-PG, Faust PL. The inferior olivary nucleus: a postmortem study of essential tremor cases versus controls. Mov Disord. 2013;28(6):779-86.
18. Buijink AWG, CaanMWA, TijssenMAJ, Hoogduin JM, Maurits NM, Rootselaar A-F.Decreased cerebellar fiber density in cortical myoclonic tremor but not in essential tremor. Cerebellum. 2013;12(2):199-204.
19. Klein JC, Lorenz B, Kang J-S, Baudrexel S, Seifried C, van de Loo S, et al. Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. Hum Brain Mapp. 2011;32(6):896-904.
20. Nicoletti G, Manners D, Novellino F, Condino F,Malucelli E, Barbiroli B, et al. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. Neurology. 2010;74(12):988-94.
21. Novellino F, Nicoletti G, Cherubini A, Caligiuri ME, Nistico R, Salsone M, et al. Cerebellar involvement in essential tremor with and without resting tremor: A Diffusion Tensor Imaging study. Parkinsonism Relat Disord. 2016; Jun;27:61-6.
22. Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, Saini J, Bharath RD, Vasudev MK, et al. Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. J Neuroimaging. 2011;22(3):275-8
23. Daniels C, PellerM,Wolff S, Alfke K,Witt K,Gaser C, et al. Voxelbased morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. Neurology. 2006;67(8):1452-6.
24. Stratton SE, Lorden JF. Effect of harmaline on cells of the inferior olive in the absence of tremor: differential response of genetically dystonic and harmaline-tolerant rats. Neuroscience. 1991;41(2-3):543-9.
25. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, O'Buckley TK, Wilkie ME, Matthews DB, et al. Genetic essential tremor in γ-aminobutyric acid A receptor α1 subunit knockout mice. J Clin Invest. 2005;115(3):774-9.
26. Málly J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. J Neural Transm. 1996;103(5):555-60.
27. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble RJ. Treatment of patients with essential tremor. Lancet Neurol. 2011;10(2):148-61.
28. Boecker H,Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, et al. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. J Nucl Med. 2010;51(7):1030-5.
29. Gironell G, Figueiras FP, Pagonabarraga J, Herance JR, Pascual- Sedano B, Trampal C, et al. Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study. Parkinsonism Relat Disord. 18(7):876-80.
30. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintes M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, et al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. Brain. 2012;135(1):105-16.
31. Llinás RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. Science. 1988;242(4886):1654-64.
32. Raethjen J, Govindan RB, Kopper F, Muthuraman M, Deuschl G. Cortical involvement in the generation of essential tremor. J Neurophysiol. 2007;97(5):3219-28.
33. Hurtado JM, Gray CM, Tamas LB, Sigvardt KA. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(4):1674-9.
34. Kuo SH, Lin CY, Wang J, Liou JY, Pan MK, Louis RJ et al. Deep Brain Stimulation and Climbing Fiber Synaptic Pathology in Essential Tremor. Ann Neurol. 2016; Sep;80(3):461-5.
35. Pedrosa DJ, Reck C, Florin E, Pauls K, et al. Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus. Exp Neurol. 2012;237(2).
36. Muthuraman M, Heute U, Arning K, Anwar AR, Elble R, Deuschl G, et al. Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? NeuroImage. 2012;60(2):1331-9.
37. Duval C, Daneault J-F, HutchisonWD, Sadikot AF. A brain network model explaining tremor in Parkinson's disease. Neurobiol Dis 2016;85:49-59
38. Llinás RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. Science. 1988;242(4886):1654-64.
39. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, O'Buckley TK, Wilkie ME, Matthews DB, et al. Genetic essential tremor in γ-aminobutyric acid A receptor α1 subunit knockout mice. J Clin Invest. 2005;115(3):774-9.
40. Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. Neuroscience. 2000;96(3):549-64.
41. Llinás R, Urbano FJ, Leznik E, Ramírez RR, van Marle HJF. Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. Trends Neurosci. 2005;28(6):325-33.
42. Atkinson JD, Collins DL, Bertrand G, Peters TM, Pike GB, Sadikot AF. Optimal location of thalamotomy lesions for tremor associated with Parkinson disease: a probabilistic analysis based on postoperative magnetic resonance imaging and an integrated digital atlas. J Neurosurg. 2002;96(5):854-66.
43. Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2008;79(5):504-13.
44. Barthó P, Freund TF, Acsády L. Selective GABAergic innervation of thalamic nuclei from zona incerta. Eur J Neurosci. 2002;16(6):999- 1014.
45. Sánchez-González MA, García-Cabezas MA, Rico B, Cavada C. The primate thalamus is a key target for brain dopamine. J Neurosci. 2005;25(26):6076-83.
46. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet. 1991;337(8738):403-6.
47. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. Lancet. 1997;350(9092):1675.
48. Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. Trends Neurosci. 1998;21(1):32-8.
49. Plenz D, Kital ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. Nature. 1999;400(6745):677-82.
50. Dovzhenok A, Rubchinsky LL. On the origin of tremor in Parkinson's disease. PLoS One. 2012;7(7):e41598.
51. Helmich RC, Janssen MJR, Oyen WJG, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. Ann Neurol. 2011;69(2):269-81.
52. Rana AQ, Saleh M. Relationship between resting and action tremors in Parkinson's disease. J Neurosci Rural Pract. 2016; Apr-Jun; 7(2): 232-237.
53. Sturman MM. Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson's disease. Brain. 2004;127(9):2131-43.

54. Reck C, Himmel M, Florin E, Maarouf M, Sturm V, Wojtecki L, et al. Coherence analysis of local field potentials in the subthalamic nucleus: differences in parkinsonian rest and postural tremor. Eur J Neurosci. 2010;32(7):1202-14.
55. Loane C, Wu K, Bain P, Brooks DJ, Piccini P, Politis M. Serotonergic loss in motor circuitries correlates with severity of actionpostural tremor in PD. Neurology. 2013;80(20):1850-5.
56. Ni Z, Pinto AD, Lang AE, Chen R. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson disease. Ann Neurol. 2010;68(6):816-24.
57. Sandvik U, Koskinen L-O, Lundquist A, Blomstedt P. Thalamic and subthalamic deep brain stimulation for essential tremor. Neurosurgery. 2012;70(4):840-6.
58. Contarino MF, Speelman JD, de Bie RMA, Schuurman PR, van den Munckhof P. Bilateral cerebellorubrothalamic fibers stimulation for essential tremor? Mov Disord. 2011;26(7):1366-7.
59. Bostan AC,DumRP, Strick PL. The basal ganglia communicatewith the cerebellum. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(18):8452-6.
60. Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. Brain. 2013;136(3):696-709.
61. Helmich RC, Drikx MF. Pathophysiology and Management of Parkinsonian Tremor. Semin Neurol. 2017; Apr;37(2):127-134.
62. Nonnekes J, Timmer MHM, de Vries NM, Rascol O, Helmich RC, Bloem BR. Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. Mov Disord 2016;31(11):1602-1609
63. EliasWJ, Lipsman N, OndoWG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. N Engl JMed 2016; 375(8):730-739 Seminars in Neurology Vol. 37 No. 2/2017
64. Weintraub D, EliasWJ. The emerging role of transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound in functional neurosurgery. Mov Disord 2017;32(1):20-27
65. Coenen VA, Allert N, Paus S, Kronenbürger M, Urbach H, Mädler B. Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. Neurosurgery 2014;75(6):657-669
66. Sammartino F, Krishna V, King NKK, et al. Tractography-based ventral intermediate nucleus targeting: novel methodology and intraoperative validation. Mov Disord 2016;31(8):1217-1225
67. Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber SN, Israel Z, et al. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. Neuron. 2011;72(2):370-84.
68. Brittain JS, Probert-Smith P, Aziz TZ, Brown P. Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. Curr Biol 2013; 23: 436-40.
69. Cagnan H, Pedrosa D, Little S, Pogosyan A, Cheeran B, Aziz TZ, et al. Stimulating at the right time: phase specific deep brain stimulation. Brain 2017; 140: 132-145.
70. Moll CKE, Engel AK. Phase matters: cancelling pathological tremor by adaptive deep brain stimulation. Brain. 2016; 140: 98-117.

139

Parkinson Hastalığında Klinik Değerlendirme ve Hasta Seçimi

Mehmet Erşahin

Parkinson Hastalığı 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmıştır. Parkinson hastalığı klasik olarak ıstırahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite ile karakterize bir hastalıktır. Parkinson hastalığında bulgular yavaş gelişir ve başlangıç genellikle asimetriktir. Hastalık tedrici olarak ilerler. Patolojik olarak hücre kaybı substansiya nigra zona kompakta bölgesinde özelliklede ventrolateral alandadır, bu azalma dopamin azalmasına yol açar.[1-6]

Parkinson hastalığında motor disfonksiyonlara ilave olarak, dopaminerjik dejenerasyonun (mesolimbik, mezokortikal, retinal) ve non dopaminerjik (kolinerjik, nor adrenerjik, serotoninerjik) dejenerasyonu sonucu geniş spektrumda non motor bulgular ortaya çıkar.[7-9] Hastalığın başlangıcında sessiz ve subklinik seyreden bu non motor bulguları hastalığın ilerlemesi ile yorgunluk, bilinçsel azalma, depresyon, anksiyete, davranış bozuklukları, görme bozuklukları, disotonomi, kilo değişiklikleri, otonomik bozukluklar, kardiyovasküler bozukluklar, ürolojik bulgular, seksüel disfonksiyon, uyku bozuklukları, anormal duyu ve ağrı ile kendini gösterir.[6, 8-18]

Atipik parkinsonizm, Parkinson plus sendromlar: Parkinson hastalığının erken döneminde Parkinson hastalığını taklit ederler. Parkinson hastalığı erken döneminde Atipik parkinsonizm (sekonder parkinsonizim veya Parkinson plus sendromlar) olarak tanımlanan geniş spektrumdaki hastalıklarla karışır **(Tablo 1)**.[1,6,9-11,17,19]

Parkinson hastalığının şiddetini ve progresyonunu değerlendirmek için UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) skalası kullanılır.[20] Bu skala ile hastalarda: mental, davranış ve mizaç, günlük motor yaşam aktivitesi, ilaç ilişkili motor komplikasyonlar değerlendirilir. Hastalığın şiddetini değerlendirmek için sıklıkla Hoehn ve Yahr skalası kullanılır, bu skala ile hastalığın şiddeti 5 basamakta değerlendirilir. 1. basamaktaki hastalarda tek taraflı motor tutulum vardır (tremor, rijidite, bradikinezi) ve hasta günlük yaşam aktivitelerini sürdürür, 2. basamakta bilateral motor tutulum bulguları vardır günlük yaşam aktivitelerini sürdürür, 3. basamakta iki taraflı motor tutulum bulguları ve denge zorluğu vardır hasta bağımsız olarak yaşamını sürdürebilir, 4. basamakta hasta bağımlıdır yardımsız günlük yaşamını sürdüremez, 5. basamakta ise hasta tekerlekli sandalyeye bağımlı ve ya Parkinson

Tablo 1: Parkinson hastalığının ayırıcı tanısında klinik bulgularını taklit eden hastalıklar.

Parkinson hastalığında ayırıcı tanı
A. Parkinson hastalığı
1: Sporadik
2: Genetik; Otozomal dominant (α synuclein gen mutasyonları, duplikasyon, triplikasyon, LRRK2 mutasyonları), otozomal resesif (Parkin, DJ-1,PINK-1)
B. Sekonder Parkinsonizm
1: Nörodejeneratif hastalıklar (sporadik ve genetik)
Multiple sistem atrofi (MSA)
Progressif supranukleer palsi (PSP)
Kortikobazal dejenerasyon (KBD)
Levy cisimli demans (DLB)
Alzheimer hastalığı
ALS parkinsonizm demans kompleksi
Spinoserebellar ataksi
Hunthington hastalığı
Nöroakantozis
Wilson hastalığı
Pantoten ilişkili nörodejenerasyon
Bazal ganglion kalsifikasyonu (Fahr hastalığı)
Nöroferritinopati
Diğerleri
2: Dopa cevaplı distoniler
3: İlaçlar (Nöroleptikler, proklorperazin, metoklopropamide, tetrabenzain, reserpine, sinnarizin, flunarizin, alfa metil dopa, lityum)
4: Toksik (MPTP, mangan, karbon monoksid)
5: İnfeksiyon ve inflamasyon
Ensefalit letarji
HIV ilişkili ensefalit
Subakut sklerozan panensefalit
Jakops Kruzfield hastalığı
Multiple sklerozis
6: Vasküler (ateroskleroz, amiloid anjiyopati)
7: Neoplastik (primer, metastaz)
8: Normal basınçlı hidrosefali
9: Kafa travması
10: Psikojenik Parkinsonizm

hastalığı ilk basamaklarında kullanılan ilaçlara (tremor için antikolinerjik ilaçlar, dopamin agonistleri, levodopa, monoaminooksidaz-B inhibitörleri, katekol- o- metil transferaz inhibitörleri) cevap verir. Hastalıktaki nörodejenerasyonun ilerlemesi ile motor ve nonmotor bulgular medikal tedaviye daha az cevap vermeye başlar ve medikal tedavinin diskinezi ve motor fluktuasyon gibi yan etikleri ortaya çıkar. Motor fluktuasyon ve diskinezinin artması ile hastalar sıklıkla on ve off periyotları yaşamaya başlar. Bu aşamaya gelen hastalarda cerrahi yöntemler gündeme gelir.[21-23]

Parkinson hastalığında cerrahi tedavi yirminci yüzyılın başında başlamıştır. Cerrahi ablatif işlemlerin evrimleştirilmesi ve geliştirilmesi şeklinde ilerlemiştir. Russel Meyer'in 1930'lu yıllarda bazal ganglionlar üzerinde yaptığı ablatif işlemlerin Parkinson hastalığında motor bulguların kontrol edilmesinde gözlemlediği olumlu bulgular bazal ganlionlar üzerindeki ablatif çalışmaların artmasına yol açmıştır. Yirminci yüzyılın başında sterereotaktik çerçevelerin geliştirilmesi çalışmaları Victor Horsley'in ileride beyinin her milimetrik alanı stereotaktik olarak ulaşılabilir olacaktır şeklindeki öngörüsü ile stereotaktik çalışmalar ve frameler gelişmeye başlamış, 1940'lı yıllarda Parkinson semptomlarına yönelik talamus ve pallidumda değişik hedeflere ablatif işlemler denenmiştir. 1952 yılında Cooper'ın başka bir nedenle cerrahi uyguladığı parkinson hastasında komplikasyon sonucu anterior koroideal arter oklüde olmuştur ve hastanın ameliyat sonrası parkinson bulgularının geçtiğini gözlemlemesi üzerine parkinson hastalığı cerrahi tedavisinde özellikle ablatif yöntemler üzerindeki çalışmalar daha-

da yoğunlaşmıştır. 1950'li yıllarda radyofrekansın tedavide kullanılmaya başlanması, 1960'lı yıllarda Gamma-Knife stereotaktik radyocerrahinin tedavide kullanılmaya başlaması ile Parkinson hastalığı cerrahisinde özellikle ablatif cerrahi prosedürlerde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.[6,21,22,24-26]

1965 yılında ağrıda kapı kontrol teorisinin kabul edilmesi ile nörositümülasyonun tedavide kullanılması konusunda önemli bir kilometre taşı geçilmiştir.[27] Günümüzde yaygın kullanım alanı bulmuş nöromodülasyon uygulamalarına temel teşkil eden nörositümülasyonun etkileri konusunda yaygın deneysel ve klinik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Yapılan nörositümülasyon ve nöroanatomi çalışmaları ile bazal ganglionların fizyopatolojisi anlaşılmaya başlamış ve bunun sonucunda Parkinson hastalığının fizyopatolojisi kısmen çözülmeye başlamıştır. Bu çalışmalar neticesinde nörositümülasyonun tedavi amaçlı kullanımı konusunda klinik çalışmaları başlamıştır.[6,28-34]

Levodopanın 1967 yılında tedaviye girmesi ile Parkinson hastalığının tedavisinde başlangıçta önemli bir başarı sağlanmış hasta memnuniyeti elde edilmiş ve hastalığın tedavisinde cerrahi ikinci plana itilmiş, cerrahi tedavi yöntemleri konusundaki araştırmalarda gerileme görülmüş ve Parkinson cerrahisi duraklama dönemine girmiştir. Bununla birlikte uzun dönem levodopa tedavisinde başlangıçta elde edilen başarı ve hasta memnuniyeti azalmış; motor fluktuasyon ve diskinezi gibi problem teşkil eden motor yan etkiler ortaya çıkmıştır. Levodopa tedavisinin zamanla yetersiz kalması yüksek dozlara çıkılması gerekliliği ve özelllikle yüksek dozlarda ciddi motor yan etkileri talamotomi, pallidotomi ve subtalamotomi gibi ablatif cerrahi yöntemlerini tekrar gündeme getirmiştir. Cerrahi tedavi tekrar gündeme gelmiş cerrahi tedavi yöntemleri konusunda araştırmalar tekrar artmıştır. 1970'li yıllarda bilgisayarlı Tomografi 1980'li yıllarda magnetik rezonans görüntüleme gibi İleri nöroradyolojik tanı ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile görüntüleme rehberliğinde yapılan cerrahi işlemlerde cerrahi başarı artmış komplikasyonlar azalmış ve hasta memnuniyeti artırmıştır.[6,28,35,36]

1987 yılında Benabid ve arkadaşlarının ventral intermedius nukleusta uyguladıkları yüksek frekanslı elektirik sitümülasyonun Parkinson hastalığının motor semptomlarını azalttığını gözlemlemeleri ile hareket bozuklukları cerrahisinde günümüzde derin beyin sitümülasyonu (DBS) olarak bilinen bu alanda yeni bir kapı açılmış oldu.[5] 2000' li yıllara gelindiğinde; ileri nöroradyolojik teknikler, navigasyon teknikleri ve stereotaktik teknikler sayesinde hem ablatif ve hemde nörositümülatif cerrahide ilerlemeler kaydedilmiş ve beyinde bir çok selektif alana ninimial invazif olarak müdahale edilir olmuştur.[6,30]

Günümüzde ablatif yöntemlerin kullanılması kalıcı lezyon oluşturduğu ve geriye dönüşümsüz olduğu için kullanım sıklığı giderek azalmıştır. Nöromodülasyon yöntemleri geriye dönüşümlü olduğu, kalıcı hasar bırakmadığı, bilateral uygulama imkanı ve değişik alanları değişik düzeyde modüle etme imkanı sunduğu için kullanım sıklığı giderek yaygınlaşmaktadır. Ablafif yöntemlerin kullanımı giderek azalmasına karşın ekonomik nedenlerden dolayı bir çok ülkede halen daha güncel olarak kullanılmaktadır. Nöromodülasyon yöntemleri pahalı ve ileri teknoloji gerektiren yöntemlerdir. Bununla birlikte; nöromodülasyon yöntemleri pahalı tedaviler olarak bilinmesine karşın uzun dönem kontrollü çalışmalarda daha ekonomik olduğuda savunulmaktadır. Cerrahi tedavide daha çok DBS konu edileceği için Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde hasta seçiminde DBS için seçim kriterlerinden bahsedilecektir.[37-41]

DBS tedavisi uygun hastalarda uzun dönem randomize kontrollü çalışmalarda en iyi medikal tedaviden daha başarılı bulunmuştur. Uygun hasta seçimi cerrahi başarıyı ve hasta memnuniyetini artıran en önemli kriter olarak belirtilmektedir. DBS tedavisi 2002 yılında FDA tarafından onay verilmesinden sonra tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve günümüzde bu konuda yoğun bilgi birikimi olmuştur. DBS konusunda yoğun bilgi birikimi olmasına karşın endikasyonlar, hasta seçimi konusunda kesin altın standart kriterler saptanamamıştır. DBS tedavisi ile Parkinson hastalarının motor bulguları kontrol edilmesine karşın ortaya çıkan yan etkiler; özellikle konuşma, mizaç ve bilinçsel bozulmalar sorun oluşturmaktadır. Bir çok grup günümüzde DBS konusunda maksimum fayda minimum yan etki elde etme konusunda çalışmaktadır. DBS cerrahisinde çoğu cerrahi işlemin akademik merkezlerde uygulandığı; beyin cerrahi, nöroloji ve psikiyatri hekimlerinin birlikte multidisipliner

yaklaşımla ameliyat öncesi hasta seçimi ve ameliyat sonrası takiple cerrahi başarı ve hasta memnuniyetinin arttığı bilinmektedir.[39,42-44]

Hasta seçimi

DBS cerrahisinde uygun hasta seçimi cerrahi başarı ve hasta memnuniyetinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. DBS cerrahisinde başarısızlığın yaklaşık olarak %30'dan fazlasında uygun hasta seçimi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.[3] DBS cerrahisinde genel kural; fonksiyonel ve stereotaktik cerahinin bu konuda deneyim sahibi olan merkezlerde uygulanmasıdır. İleri görüntüleme altyapısı, cerrahi altyapı, deneyimli ekip ve multidisipliner yaklaşımlar maksimal cerrahi yarar ile minimal cerrahi risk oluşturmaktadır. Hasta seçim kiritelerinde kesin altın standart kurallar yoktur, her vaka semptomları, hastanın cerrahi tedaviden ihtiyaçları ve beklentileri konusunda değerlendirilmelidir.[43-46]

DBS cerrahisinde hasta seçim kritelerinde

Tedavi ekibi: Multidisipliner yaklaşım ekibi; beyin cerrahi, ilgili nöroloji ve nöropsikoloji hekimi.[3, 23,47]

Ameliyathane donanımı: Stereotaktik cerrahi alanında deneyimli ekip ve cerrahi donanım. İleri nöroradyoloji görüntüleme teknikleri altyapısı; Manyetik Rezonans Görüntüleme, Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ünitesi, multiplanar görüntü alabilen C kollu skopi cihazı.[47-49]

Deneyimli anestezi ekibi: Cerrahi başarı ve hasta memnuniyeti açısından anestezinin deneyimli olması mümkünse bu konuda çalışan anestezi uzmanı ile çalışılması önemlidir. Uzun süren cerrahi bir işlem olması ve ameliyatın büyük bir kısmında hastanın uyanık olması nedeni ile hastada cerrahiye uyum zorluğu ve ajitasyon gibi durumlar olmaktadır ve bu gibi durumlarda hastanın tansiyonunun ve oksijen satürasyonunun dengeli tutulması ve aynı zamanda özellikle mikrolelektrot kayıt esnasında hastanın uyanık ve koopere olması son derece önemlidir.[10,37,49-56]

Ameliyat sonrası medikal takip ve programlama: Ameliyat sonrası hastanın ilgili ekip tarafında takip edilmesi cerrahi başarı ve hasta memnuniyeti açısından önemlidir. Programlamayı kimin yapacağı konusunda (beyin cerrahi, nörolog, ilgili teknisyen) belirlemiş kesin bir kriter yoktur, yalnız programlamayı bu konuda iyi eğitimli personelin yapması konusunda fikir birliği vardır. İlgili nöroloji hekimimin bu konuda eğitim alması ve hastayı takip etmesi hasta memnuniyetini arttıran önemli bir faktör olarak bilinmektedir.[57-62]

Medikal kriterler

Hastalık Süresi; Parkinson hastalığı semptomlarının 5 yıldan daha uzun olması, atipik Parkinson (Parkinsonizm, Parkinson Plus) olgularının olmaması.[3,31,34]

Dopaminerjik yanıt: UPDRS skorlarında %30'dan daha fazla yanıt alınması.[3,31,34]

Normal MRI: Normal MRI veya minimal atrofi saptanması[3,31,34]

Atipik ve veya sekonder parkinsonizm olmaması[3,31,34]

İleri demans, depresyon diğer psikiyatrik hastalıklar olmaması[3,31,34]

Sağlık durumu: Komorbid faktörlerin olmaması, tercihen 80 yaş altı, ideal 75 yaş altı (yaş tartışmalı)[9,31,34]

Endikasyonlar

Parkinson hastalığı tanısı

Bir çok klinik çalışma; supranukleer palsi, multiple sistem atrofisi, lewy cisimli demans, vasküler demans gibi Parkinson olgularında cerrahi sonrası kötüleşme göstermiştir. Parkinson hastalığında doğru tanı cerrahi seçim kiriterinde en önemli basamağı oluşturur. Hastalığı belirleyen kesin bir klinik test olmaması nedeni ile değişik klinik yöntem Parkinson hastalığı tanısında kullanılır. Değişik klinik kiriterlerin kullanılmasına rağmen Parkinson hastalığında deneyimli ellerde bile başlangıçta %8-25

arası tanı yetersizliği olabileceği vurgulanmaktadır. DBS cerrahisi planlamadan önce en az 5 yıl süreyle Parkinson hastalığı semptomlarının gözlemlenmesi atipik Parkinson olgularının ayırt edilmesini sağlayacaktır. Bu takip süresi içerisinde levodopanın motor fluktuasyon ve diskinezi gibi yan etkilerinin gözlemlenmesi DBS cerrahisinde başarıyı belirleyecek önemli bir belirleyici olarak görülmektedir. Takip süresi tartışmalıdır bu süreyi 3 yıl gibi kısa süreli takip olarak uygulayanların atipik Parkinson olgularının tanısını atlama olasılığı vardır. Takip süresini 5 yıldan çok daha uzun tutanlarda ise DBS cerrahisinden elde edecekleri başarıyı geç cerrahi ile düşürme ve hasta memnuniyetini azaltma ihtimali vardır[3,9,31,40,45,63]

Levodopa cevabı

Levodopa cevabı ablatif ve destrüktif cerrahilerde en iyi prognostik belirleyici olarak saptanıştır.[3,23,64] DBS cerrahi tedavisindede levodopa yanıtı en iyi prognostik yanıt olarak kabul edilmektedir.[3,23,26] Çoğu otor STN DBS tedavisinde levodopa cevabını en iyi prognostik belirleyici olarak kabul etmektedir.[3] Levodapa cevabını değerlendirmede Unified Parkinson's DiseaseRating Scale (UPRDS) kullanılmaktadır. UPRDS değerlendirmesinde %30 üzerinde levodopa yanıtı anlamlı olarak değerlendirilmektedir. Ameliyat öncesi levodapa cevabının video ile kayıt edilmesinin hem dökümantasyon hemde ameliyat sonrası olası atipik yapıları saptamada ve takipte faydalı olacağı vurgulanmaktadır.[3,65]

Diskinezi ve motor fluktuasyon

Levodopa ilişkili komplikasyonların saptanması (diskinezi, Wearing off) Parkinson cerrahisi için belirleyici sebep olarak gösterilebilir. Parkison cerrahisinde pallidotomi serielerinde kabaca levodapanın indüklediği diskinezi %65-100 arasında değişmektedir. Benzer etkiler çoğu DBS serilerindede görülmektedir.[3,44,65]

Tremor

Talamotomi ve ventral medial nukleus (VİM)un yüksek sitümülasyon uyarımı Parkinson hastalığı tedavisinde oldukça etkili tedavi yöntemleri olarak bilinmektedir.[9,23,33,64] Çok merkezli talamik DBS çalışmaları tremor ağırlıklı seçilmiş Parkinson hastaları tedavisinde 6 yıllık takipte başarı göstermiştir. Benzer şeklide tremor ağırlıklı Parkinson hastalığında STN sitümülasyonu çok iyi sonuçlar göstermiştir. Esansiyel treomor diğer tremor olgularında VIM DBS geleneksel hedef olarak kullanılmaktadır.[9,33] STN DBS de tremor ağırlıklı Parkinson hastalığı olgularda VIM kadar etkili olduğu ilave olarak Parkinson hastalığının diğer motor semptomlarındada iyileşme sağladığı vurgulanmaktadır.[3,40,44]

Bradikinezi

Parkinson hastalığının diğer tüm semptomlarında olduğu gibi bradikinezide nigrositriatal dopaminerjik eksikliğin göstergesidir. Bilateral STN ve GPİ sitümülasyonu bradikinezi ve motor off durumunun düzelmesine yol açmıştır.[3,65]

Özetle: Parkinson hastalığında cerrahi tedavide özellikle DBS cerrahisinde ideal cerrahi adaylar: optimal levodopa tedavisi almış, levodopa tedavisine bağlı olarak diskinezi ve diğer motor yan etkiler gelişen, atipik Parkinson olgularının ekarte edildiği, değişik ilaçların yan etkilerini tolere edemeyen hastalardır.[3,7,23,33,49,66]

Kontrendikasyon ve dışlama kiriteleri

Atipik Parkinsonizm

Atipik Parkinson olguları, supranükleer palsi, disotonomia, demans, ileri kortikal atrofi, vaskülar demans, Parkinson hastalığı ile ilişkili olmayan diğer nörodejeneratif hastalıklar, piramidal tutulum bulguları, levodopa cevabının olmaması cerrahi için kontrendikasyon ve dışlama kiriterleridir.[3,44,67,68]

İleri beyin atrofi ve iskemik görüntüleme bulguları.[3,49]

Orta derece serebral atrofi ve iskemik lezyonlar yaşlı hasta grubunda görülebilir fakat ileri serebral atrofi ve iskemi bulguları ameliyat için artmış risk oluşturur. Bununla birlikte MRG'de preoperatif orta derecede vasküler değişiklikler cerrahi için büyük risk oluşturmazlar.[3,69]

Depresyon, psikiyatrik hastalıklar, demans, alkol ve madde bağımlılığı. Aile desteğinden yoksunluk.[3]

Depresyon: Parkinson hastalığı cerrahisinde comorbid faktör olarak görülmektedir. Optimal tedavi ile depresyonu tedavi altına alınan hastalar cerrahi için aday olabilir. Major depresyon olgularında DBS cerrahisi yapılmamalıdır.[3,43,68,70]

Psikiyatrik hastalık: Özgeçmişinde belirgin pskiyatrik hastalık öyküsü olanlar cerrahi tedavi için aday olmamalı ve kapsamlı pskiyatrik taramadan geçirilmelidir.[3,43,46,70]

Demans: Parkinson hastalığının ileri aşamasında hafif demans bulguları görülebilir. İleri demans olgularında DBS cerrahi yapılmamalıdır. Demans düzeyi arttıkça cerrahi başarı ve hasta memnuniyeti azalmaktadır.[3,65,69,70]

Alkol ve madde bağımlılığı: Alkol ve madde bağımlısı olan tedaviye dirençli, tedavi olma isteği olmayan olgularda cerrahi için aday olmamalıdır.[3,69,71]

Aile desteğinden yoksunluk: Aile desteğinden yoksun olan olgularda cerrahi başarı olsada uzun dönemde hasta memnuniyeti oluşturmak zordur. DBS cerrahisi yapılırken hasta ve yakınlarına yapılacak cerrahi tedavi hakkında aydınlatılmış onam kapsamında ayrıntılı bilgi verilmeli; aile desteği olmayan olgularda seçici davranılmalıdır. Hastanın yaşama tutunma, iyileşme, ilaçlardan kurtulma ve aile desteği uzun dönem işlem başarısı ve hasta memnuniyeti açısından önemli faktörlerdendir.[3,45,63,70,72,73]

İleri yaş

Parkinson hastalığı cerrahi tedavisinde kesin belirlenmiş bir yaş kiriteri olmasada 80 yaş üstü olguları ameliyat etmeme konusunda fikir birliği vardır.[3,23] Yaş kıriteri tartışmalı bir durumdur, bir çok merkez 75 yaş üstü olguları cerrahi tedaviye uygun görmemektedir.[74-76] Uitti ve arkadaşlarının yaptığı pallidotomi çalışmasında 65 yaş üstü olgularla 65 yaş altı olgularda benzer sonuçlar bulmuşlardır.[77] Bir çok çalışmada 65 yaş altı olgularda cerrahi başarı ve hasta memnuniyetinin yüksek olduğu vurgulanmaktadır.[74-76]

Günlük aktivite, hareketlilik, kognitif fonksiyonların değerlendirildiği (Quality of life PD39) Parkinson hastalığı skorlamalarında genç hasta grubunda daha olumlu sonuçlar alınmaktadır. İleri yaşta cerrahi ile ilişkili komplikasyonların artacağı bilinmektedir. İleri yaşta stereotaktik elekrot yerleştirme ilişkili kanamaların hipertansiyon derecesi ile korele olarak arttığı gösterilmiştir.[3,78] Son dönemlerde DBS cerrahisi için hasta seçiminde yaşam kalitesi, yaşama tutunma, tedavi olma isteği gibi bir çok parametreyi içeren (PD Quality of life skalası gibi) skalalar taramada kullanılmaktadır.[45,63,70,74]

Ameliyat sonrası hastalarda oluşabilecek değişiklikler: DBS sonrasında hastalarda yaşam tarzı ve alışkanlıklarında önemli değişiklikler olabilmektedir. Bu konuda ameliyat öncesinde hastalar ve yakınları aydınlatılmış onam kapsamında ayrıntılı bilgilendirilmeli ve onamları alınmalıdır ve cerrahiye karar vermede değerlendirilmelidir. DBS sonrasında hastalarda yeme alışkanlıkları değişmekte hastalar çoğunlukla kilo almakta nadirende aşırı zayıflama olmaktadır. Şekerli gıdalara karşı istek artmaktadır; bunun fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.[3,23,79,80] Yine hastalarda şans oyunlarına karşı düşkünlük saptanmış ve aşırı para harcama ve alışveriş etme alışkanlıkları geliştiği saptanmıştır.[3,80] Hastaların bir kısmında seksüel dürtülerde bozukluklar saptanmış bazı olgularda ciddi sorunlar olduğu saptanmıştır.[3,23,79,80]

Sonuç olarak: Parkinson hastalığında cerrahi tedavide özellikle DBS cerrahisinde en iyi cerrahi adaylar; optimal levodopa tedavisi almış, levodopa tedavisine bağlı olarak diskinezi ve diğer motor yan etkiler gelişen, atipik Parkinson olgularının ekarte edildiği, değişik ilaçların yan etkilerini tolere edemiyen hastalardır. Son dönemlerde kognitif ve psikiyatrik bulguları üzerinde çokça araştırmalar yapılmakta ve Parkinson hastalığı sadece motor semptomları içeren bir hastalık değil aynı zamanda kognitif, demansiyel ve psikiyatrik yönü ile birlikte değerlendirilen kompleks bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. DBS cerrahisinde hasta seçiminde motor bulguların yanında motor olmayan bulguların ayrıntılı değerlendirilmesi cerrahi başarı ve uzun dönem hasta memnuniyetinde oldukça önemlidir.

DBS cerrahisi fonksiyonel ve stereotaktik cerahi alanında deneyim sahibi olan merkezlerde uygulanmalıdır. İleri görüntüleme altyapısı, cerrahi altyapı, deneyimli ekip ve multidisipliner yaklaşımlar maksimal cerrahi yarar ile minimal cerrahi risk oluşturmaktadır. Hasta seçim kiritelerinde artan bilgi birikimine rağmen kesin altın standart kurallar yoktur. Her hasta; semptomları, hastanın cerrahi tedavi ihtiyaçları ve beklentileri konusunda değerlendirilmelidir. DBS cerrahisine karar verilirken hasta ve yakınlarına aydınlatılmış onam kapsamında; cerrahi riskler ve hastanın yaşamında ve alışkanlıklarında oluşabilecek olası değişiklikler konusunda bilgi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Azmi H, Gupta F, Vukic M, et al. Interventional magnetic resonance imaging-guided subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection. Surg Neurol Int 2016;7:S557-63.
2. Akbar U, Asaad WF. A Comprehensive Approach to Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. R I Med J (2013) 2017;100:30-33.
3. Wagle Shukla A, Okun MS. Surgical treatment of Parkinson's disease: patients, targets, devices, and approaches. Neurotherapeutics 2014;11:47-59.
4. Machado A, Rezai AR, Kopell BH, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. Mov Disord 2006;21 Suppl 14:S247-58.
5. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol 1987;50:344-6.
6. Lim SY, Tan AH. Historical perspective: The pros and cons of conventional outcome measures in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2017.
7. Temel Y, Tan S, Vlamings R, et al. Cognitive and limbic effects of deep brain stimulation in preclinical studies. Front Biosci (Landmark Ed) 2009;14:1891-901.
8. Fields JA, Troster AI. Cognitive outcomes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a review of initial studies and recommendations for future research. Brain Cogn 2000;42:268-93.
9. Wang XH, Zhang L, Sperry L, et al. Target Selection Recommendations Based on Impact of Deep Brain Stimulation Surgeries on Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. Chin Med J (Engl) 2015;128:3371-80.
10. Defebvre L, Moreau C. [Medical and surgical treatment of Parkinson's disease]. Presse Med 2017;46:218-224.
11. Deutschlander AB, Ross OA, Dickson DW, et al. Atypical Parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. Eur J Neurol 2017.
12. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. Trends Neurosci 2007;30:357-64.
13. Houvenaghel JF, Duprez J, Argaud S, et al. Influence of subthalamic deep-brain stimulation on cognitive action control in incentive context. Neuropsychologia 2016;91:519-530.
14. Lange M, Mauerer J, Schlaier J, et al. Underutilization of deep brain stimulation for Parkinson's disease? A survey on possible clinical reasons. Acta Neurochir (Wien) 2017;159:771-778.
15. McCairn KW, Iriki A, Isoda M. Common therapeutic mechanisms of pallidal deep brain stimulation for hypo- and hyperkinetic movement disorders. J Neurophysiol 2015;114:2090-104.
16. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Parkinsonism Relat Disord 2016;22 Suppl 1:S144-8.
17. Seer C, Lange F, Georgiev D, et al. Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. Neurosci Biobehav Rev 2016;71:691-714.
18. Lee T, Lee HB, Ahn MH, et al. Increased suicide risk and clinical correlates of suicide among patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2016;32:102-107.
19. Hamberg K, Hariz GM. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease - an interview study. BMC Neurol 2014;14:89.
20. Louis ED, Lynch T, Marder K, et al. Reliability of patient completion of the historical section of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Mov Disord 1996;11:185-92.
21. Machado AG, Deogaonkar M, Cooper S. Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. Cleve Clin J Med 2012;79 Suppl 2:S19-24.
22. Hu W, Klassen BT, Stead M. Surgery for movement disorders. J Neurosurg Sci 2011;55:305-17.
23. Wichmann T, DeLong MR. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin: Restoring Function or Functionality? Neurotherapeutics 2016;13:264-83.
24. Dinkelbach L, Moller B, Witt K, et al. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study. BMC Neurol 2017;17:36.
25. Hariz MI, Hariz GM. Therapeutic stimulation versus ablation. Handb Clin Neurol 2013;116:63-71.
26. Patel AS. Deep Brain Stimulation Target Selection in an Advanced Parkinson's Disease Patient with Significant Tremor and Comorbid Depression. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2017;7:447.
27. Ropero Pelaez FJ, Taniguchi S. The Gate Theory of Pain Revisited: Modeling Different Pain Conditions with a Parsimonious Neurocomputational Model. Neural Plast 2016;2016:4131395.
28. Kumar K, Rizvi S. Historical and present state of neuromodulation in chronic pain. Curr Pain Headache Rep 2014;18:387.

29. Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. Neuromodulation 1999;2:150-64.
30. Linderoth B, Foreman RD. Conventional and Novel Spinal Stimulation Algorithms: Hypothetical Mechanisms of Action and Comments on Outcomes. Neuromodulation 2017;20:525-533.
31. Edwards CA, Kouzani A, Lee KH, et al. Neurostimulation Devices for the Treatment of Neurologic Disorders. Mayo Clin Proc 2017;92:1427-1444.
32. Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. Neurol Res 2000;22:247-58.
33. Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, et al. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol 2017;24:18-26.
34. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, et al. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. JAMA Neurol 2013;70:163-71.
35. Koller WC, Wilkinson S, Pahwa R, et al. Surgical treatment options in Parkinson's disease. Neurosurg Clin N Am 1998;9:295-306.
36. Mandali A, Chakravarthy VS, Rajan R, et al. Electrode Position and Current Amplitude Modulate Impulsivity after Subthalamic Stimulation in Parkinsons Disease-A Computational Study. Front Physiol 2016;7:585.
37. Altug F, Acar F, Acar G, et al. The effects of brain stimulation of subthalamic nucleus surgery on gait and balance performance in Parkinson disease. A pilot study. Arch Med Sci 2014;10:733-8.
38. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol 1999;56:33-9.
39. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs 2007;21:677-92.
40. Olanow CW, Jankovic J. Neuroprotective therapy in Parkinson's disease and motor complications: a search for a pathogenesis-targeted, disease-modifying strategy. Mov Disord 2005;20 Suppl 11:S3-10.
41. Tonge M, Kocabicak E, Ackermans L, et al. Final Electrode Position in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Surgery: A Comparison of Indirect and Direct Targeting Methods. Turk Neurosurg 2016;26:900-903.
42. Eijkholt M, Cabrera LY, Ramirez-Zamora A, et al. Shaking Up the Debate: Ensuring the Ethical Use of DBS Intervention Criteria for Mid-Stage Parkinson's Patients. Neuromodulation 2017.
43. Lezcano E, Gomez-Esteban JC, Tijero B, et al. Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. J Neurol 2016;263:895-905.
44. Saint-Cyr JA, Albanese A. STN DBS in PD: selection criteria for surgery should include cognitive and psychiatric factors. Neurology 2006;66:1799-800.
45. Shalash A, Alexoudi A, Knudsen K, et al. The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. Parkinsonism Relat Disord 2014;20:47-52.
46. Maier F, Lewis CJ, Eggers C, et al. The deep brain stimulation impairment scale (DBS-IS). Parkinsonism Relat Disord 2017.
47. Alptekin O, Kocabicak E, Gubler FS, et al. Perioperative technical complications in deep brain stimulation surgeries. Turk Neurosurg 2017.
48. Savas A, Bozkurt M, Akbostanci C. A comparison between stereotactic targeting methods of the subthalamic nucleus in cases with Parkinson's disease. Acta Neurochir Suppl 2013;117:35-41.
49. Lozano AM, Mahant N. Deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: mechanisms and consequences. Parkinsonism Relat Disord 2004;10 Suppl 1:S49-57.
50. Altug F, Acar F, Acar G, et al. The influence of subthalamic nucleus deep brain stimulation on physical, emotional, cognitive functions and daily living activities in patients with Parkinson's disease. Turk Neurosurg 2011;21:140-6.
51. Aygun D, Kocabicak E, Yildiz MO, et al. Effect of Age and Disease Duration on the Levodopa Response in Patients with Advanced Parkinson's Disease for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. Front Neurol 2016;7:97.
52. Seemann M, Zech N, Graf B, et al. [Anesthesiological management of awake craniotomy : Asleep-awake-asleep technique or without sedation]. Anaesthesist 2015;64:128-36.
53. Sebeo J, Deiner SG, Alterman RL, et al. Anesthesia for pediatric deep brain stimulation. Anesthesiol Res Pract 2010;2010.
54. Rozet I, Muangman S, Vavilala MS, et al. Clinical experience with dexmedetomidine for implantation of deep brain stimulators in Parkinson's disease. Anesth Analg 2006;103:1224-8.
55. Khatib R, Ebrahim Z, Rezai A, et al. Perioperative events during deep brain stimulation: the experience at cleveland clinic. J Neurosurg Anesthesiol 2008;20:36-40.
56. Deiner S, Hagen J. Parkinson's disease and deep brain stimulator placement. Anesthesiol Clin 2009;27:391-415, table of contents.
57. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, et al. Introduction to the programming of deep brain stimulators. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S181-7.
58. Ramirez-Zamora A, Kahn M, Campbell J, et al. Interleaved programming of subthalamic deep brain stimulation to avoid adverse effects and preserve motor benefit in Parkinson's disease. J Neurol 2015;262:578-84.
59. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. Arch Neurol 2005;62:1250-5.
60. Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, et al. Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. Mov Disord 2011;26 Suppl 1:S37-53.
61. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. Mov Disord 2006;21 Suppl 14:S219-37.
62. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. Arch Neurol 2011;68:165.
63. Sobstyl M, Zabek M, Gorecki W, et al. Quality of life in advanced Parkinson's disease after bilateral subthalamic stimulation: 2 years follow-up study. Clin Neurol Neurosurg 2014;124:161-5.
64. Starr PA, Vitek JL, Bakay RA. Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease. Neurosurgery 1998;43:989-1013; discussion 1013-5.
65. Limousin P, Martinez-Torres I. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Neurotherapeutics 2008;5:309-19.
66. Kocabicak E, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical technique, tips, tricks and complications. Clin Neurol Neurosurg 2013;115:2318-23.
67. Lyons KE, Davis JT, Pahwa R. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease patients intolerant to levodopa. Stereotact Funct Neurosurg 2007;85:169-74.
68. Kazumata K, Antonini A, Dhawan V, et al. Preoperative indicators of clinical outcome following stereotaxic pallidotomy. Neurology 1997;49:1083-90.
69. Rodriguez RL, Fernandez HH, Haq I, et al. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. Neurologist 2007;13:253-60.
70. Kim HJ, Jeon BS, Paek SH. Nonmotor Symptoms and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. J Mov Disord 2015;8:83-91.

71. Emre M, Ford PJ, Bilgic B, et al. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: practical issues and management. Mov Disord 2014;29:663-72.
72. Martinez-Fernandez R, Pelissier P, Quesada JL, et al. Postoperative apathy can neutralise benefits in quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:311-8.
73. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2008;7:605-14.
74. Parent B, Awan N, Berman SB, et al. The relevance of age and disease duration for intervention with subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery in Parkinson disease. J Neurosurg 2011;114:927-31.
75. Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. Expert Rev Neurother 2010;10:1847-57.
76. Charles PD, Dolhun RM, Gill CE, et al. Deep brain stimulation in early Parkinson's disease: enrollment experience from a pilot trial. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:268-73.
77. Uitti RJ, Wharen RE, Jr., Turk MF, et al. Unilateral pallidotomy for Parkinson's disease: comparison of outcome in younger versus elderly patients. Neurology 1997;49:1072-7.
78. Tonge M, Ackermans L, Kocabicak E, et al. A detailed analysis of intracerebral hemorrhages in DBS surgeries. Clin Neurol Neurosurg 2015;139:183-7.
79. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. Neuroimage Clin 2015;8:1-31.
80. Rouille A, Derrey S, Lefaucheur R, et al. Pre-operative obesity may influence subthalamic stimulation outcome in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2015;359:260-5.

140

Distonide Klinik Değerlendirme ve Hasta Seçimi

F. Nazlı Durmaz Çelik

1. Distonide klinik değerlendirme

Distoni, tutulan vücut bölgesinde tekrarlayıcı, ağrılı, büktürücü-döndürücü hareketlere ve/veya anormal postüre yol açan, sürekli ya da aralıklı uzamış kas kasılmaları olarak tanımlanır.[1,2] Distoni insidansı jeneralize distoni için 2/1000000, fokal distoniler için 24/1000000 olarak bildirilmiştir. Prevalans ise jeneralize distoniler için 3.4/100000, fokal distoniler için ise 30/100000 olarak hesaplanmıştır. En sık görülen fokal distoni olan servikal distoni insidansı 8-12/1000000, prevalansı ise 28-183/1000000'dür.[3] Sekonder distonilerin ise sıklığı net olarak bilinmemektedir.[4] Distonide birçok yeni genetik formun saptanması, etyoloji ve patogenezle ile ilgili hızlı bilgi artışı sınıflamada yenilik ihtiyacı doğurmuş, bu nedenle daha öncekilerin aksine etyolojiden ile birlikte fenomenolojiyi de içine alan yeni bir sınıflama geliştirilmiştir.[1]

Kas kasılmaların yol açtığı ağrı ve anormal postürler nedeni ile distoni hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Depresyon, anksiyete bozukluğu, sosyal çekinme/fobi, obsesif-kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik durumnlar distoniye sık eşlik eder ve özürlülüğü arttırmaktadır.[5-7] Kognitif fonksiyon ile ilgili yapılan çalışmalarda normal sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında semantik sözel akıcılık, çalışma belleği ve bazı vizyospasyal fonksiyonlar dışında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.[8,9] Tedavide pek çok farklı mekanizmalar üzerinden etki eden farmakolojik ajanlar (antikolinerjikler, dopamin agonistleri, benzodiazepinler, GABAerjik ilaçlar, dopamin tüketicileri, antiepileptikler, vb), etkilenen kaslara botilinum toksini (BoNT), fizik tedavi desteği ve cerrahi tedaviler (periferik cerrahiler ve pallidal derin beyin stimulasyonu gibi) kullanılmaktadır. Günümüzde periferik cerrahilerin yerini BoNT almıştır. Sistemik tedaviye ve BoNT enjeksiyonuna dirençli vakalarda globus pallidus interna derin beyin stimulasyonu en etkin tedavi seçeneğidir.[10]

Distonide klinik değerlendirme ve patofizyoloji

Distoniyi diğer hareket bozukluklarından ayıran karakteristik özellikleri agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılması, distonik kasılmaların diğer hareket bozukluklarına görece uzun sürmesi

ve devamlı aynı kas grubunda görülmesi, dönme-bükülmeye ve/veya anormal postüre yol açmasıdır. Kasılma süreleri uzun olmakla birlikte hastadan hastaya; hatta aynı hastada zaman içinde değişebilir, bazen miyoklonusa benzer ardısıra sıçramalar şeklinde kendini gösterebilir. Distonik hareketler istemli motor aktivite ile ortaya çıkabilir ve hemen her zaman şiddetlenir, bu durum *'aksiyon distonisi'* olarak isimlendirilir.[3,10] Sadece belirli bir harekete ya da göreve spesifik olarak da görülebilir (örn. yazıcı krampı, müzisyen distonisi ve diğer uğraş distonileri), bu tür distonilerde sıklıkla hastanın öyküsünde distoniyi başlatan hareketin çok sık tekrarı söz konusudur ve genellikle mesleksel özürlülüğe yol açar.[3] Hastalık ilerledikçe tutulan ekstremitede özgün olmayan hareketlerde ya da karşı ekstremitede tetikleyici hareket yapıldığında da tutulan bölgede distoni gözlenir.

Distonik hareketler uzak vücut bölgelerinin istemli hareketi ile aktive olabilir, bu durum ise '*taşma (overflow) fenomeni'* olarak isimlendirilir, en sık gözlenen örneği konuşmadır.[1,3,11] Nadiren istemli hareketler paradoksal şekilde distonik hareketi azaltabilir, bu durum genellikle kranial kaslarda görülmektedir (örneğin konuşurken blefarospazmın azalması).[3] Distoni yorgunluk, mental ve emosyonel stres ile artarken, dinlenme ve uyku esnasında genellikle azalır ya da kaybolur. Ayrıca *'düzeltici dokunuş' (geste antagoniste, sensory trick)* olarak adlandırılan çeşitli duyusal uyaranlar (örneğin servikal distoninin elin çeneye ya da enseye koyulması ile düzelmesi) distonik postürü ve/veya hareketleri kısa süreli düzeltebilir.[3,12]

Distonin patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde inhibisyon kaybı, bazal ganglia ve talamokortikal devrenin sensorimotor-integrasyon bozukluğu, anormal motor programlamaya yol açan anormal plastisite (anormal sinaptik potensiyalizasyon) ve duyusal inhibisyon kaybına ikincil hareket odaklanmasında bozulma patofizyolojide öne sürülen mekanizmalardır.[3,13] Agonist-antagonist kasların eşzamanlı kontraksiyonu, hatta göreve dahil olmayan kaslarda da aktivitenin olması (taşma fenomeni) santral sinir sistemindeki çevresel inhibisyon değişikliklerinin distoniye neden olduğunu düşündürmektedir.[3,14,15] Ancak kasılma ortaya çıkmadan bazı duyusal semptomların (ağrı, rahatsızlık hissi) olması ve düzeltici dokunuş (*sensory trick)* gibi bulguların gözlenebilmesi bu hastalarda anormal bir sensorimotor integrasyonun olduğu görüşünü de desteklemektedir. Son olarak da bazı özel durumlarda maladaptif plastisite değişikliklerine bağlı olarak motor kontrolde anormal bir programlamanın olduğu düşünülmektedir. Özellikle uğraş distonilerinin patofizyolojisi bu şekilde açıklanabilir.[16,17]

Distoni sınıflaması

Distoniler, önceden primer, sekonder ve heredodejeneratif gibi büyük başlıklar altında sınıfandırılırken 2011 yılında Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonunun (EFNS) distoni tanı ve tedavi kılavuzu yayınlamış ve hastalığı başlangıç yaşına, dağılımına, eşlik eden diğer hareket bozuklukları ve etyolojiye göre sınıflandırmıştır **(Tablo 1)**.[10] Klinik ve etyolojik çeşitlilik ve artan bilgi birikimi nedeniyle son olarak 2013 yılında yapılan uluslararası distoni panelinde sınıflandırma yenilenmiştir.[1]

Yeni sınıflamada fenomenoloji daha ön planda olmak üzere *etyoloji* ve *klinik karakteristikler* temel alınmıştır. Bu sınıflandırmada klinik karakteristikler başlığı altında başlangıç yaşı, vücut dağılımı, zamansal dağılım, diğer hareket bozuklukları ile birlikteliği ve diğer nörolojik bulgular ile birlikteliği değerlendirilmiştir. Etyoloji başlığı altında ise sinir sistemi patolojisi varlığı, kalıtımsal ya da edinilmiş olması ön planda tutulmuştur. Bu sınıflandırmaya göre 'izole distoni' distoninin tek hareket bozukluğu olduğu durumlar, genetik nedenli distoniler veya idiyopatik distoniler için önerilmiştir ve eski sınıflamadaki 'primer' kelimesinin yerini almıştır. 'Kombine distoni' kavramı ise 'distoni-artı sendromlar' (örneğin miyoklonus-distoni) ve heredodejeneratif distoniler gibi 'sekonder distoniler' teriminin yerini almıştır. Tanımlar yeni sınıflamaya göre gözden geçirilmiştir, yeni sınıflama **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 1- EFNS 2011 yılı distoni tanı ve sınıflaması (2011 EFNS primer distoniler tanı ve tedavi kılavuzundan uyarlanmıştır).[10]

Etyoloji	Başlangıç yaşı	Dağılım
Primer distoniler Heredodejeneratif distoniler Sekonder distoniler	Erken başlangıçlı distoniler (Başlangıç yaşı < 20-30 yaş) Geç başlangıçlı distoniler (Başlangıç yaşı > 20-30 yaş)	Fokal Segmental Multifokal Jeneralize Hemidistoni

Tablo 2- Güncel distoni sınıflaması (2013 distoni konsensus paneli derlemesinden uyarlanmıştır) (1)

Eksen 1. klinik karakteristiklerine göre		**Eksen 2. etyolojiye göre**	
Başlangıç yaşına göre	İnfant dönemi (doğum-2 yaş) Çocukluk dönemi (12-3 yaş) Adölesan dönemi (13-20 yaş) Erken erişkin (21-40 yaş) Geç erişkin (<40 yaş)	**Sinir sistemi patolojisi tipi ve varlığına göre**	Dejeneratif Yapısal Saptanamayan
Vücut dağılımına göre	Fokal Segmental Multifokal Jeneralize Hemidistoni	**Kalıtımsal ya da edinilmiş olmasına göre** **Kalıtımsal**	
Zamansal yayılımına göre	Hastalık seyri: Statik Progresif		Otozomal dominant Otozomal resesif X'e bağlı Mitokondriyal
	Değişkenliği: Persistan Aksiyon spesifik Diurnal Paroksizmal	**Edinilmiş**	Perinatal beyin hasarı Enfeksiyon İlaçlar Toksik ajanlar Vasküler Neoplastik Beyin hasarı Psikojenik
Eşlik eden bulgulara göre	İzole Kombine (diğer hareket bozuklukları ile birlikte)	**İdiyopatik**	Sporadik Ailesel
Diğer nörolojik ya da sistemik bulgular ile birlikte			

Güncel distoni sınıflaması özellikleri

Eksen 1- Klinik karakteristik özellikler

Son birkaç yılda tüm gen dizileme tekniğinin kullanılmaya başlanması ile pek çok heterojen klinik özelliklere genetik distoni formu tanımlanmış olması eski sınıflamanın yetersiz kalmasına ve yeni sınıflamanın ortaya çıkmasına neden olmuştur..

Bu eksen ile özellikle distoninin tanınması ve fenomenolojisi hakkında sistematik bir yaklaşım kazanılması; tanı, tedavi ve klinik progresyon hakkında fikir sahibi olunması amaçlanmıştır.

Eksen 1- Başlangıç yaşına göre distoni sınıflaması

Başlangıç yaşının klinik progresyonda önemi olması nedeni ile bu sınıflandırma yapılmıştır. Çocukluk ve adölesan dönemi distonilerde altta yatan nedeni bulma şansı daha yüksektir ve bu grup jenera-

lize olmaya daha meyillidir. Terminolojide netlik oluşturabilmek için yeni sınıflandırmada başlangıç yaşı beş yaş grubuna ayrılmıştır.

a. İnfant dönemi (doğum-2 yaş): Özellikle yaşamın ilk yılında gelişen distonilerde genetik bir metabolik hastalık akla gelmelidir.

b. Çocukluk dönemi (3-12 yaş): 2-6 yaş arası distonilerde motor-mental gerilik eşlik ediyorsa serebral palsi distonisi mutlaka düşünülmelidir.

c. Adölesan dönemi (13-20 yaş): Dopa yanıtlı distoni bu gruptaki en önemli distoni formudur. Ancak her yaşta görülebilir.

d. Erken erişkin (21-40 yaş): Herediter distonilerin büyük kısmı bu yaş grubunda başlamaktadır.

e. Geç erişkin (>40 yaş) Genellikle idiopatik fokal distoniler bu yaş grubunda başlar, jeneralize olması beklenmez.

Eksen 1- Vücut dağılımına göre distoni sınıflaması

Klinik pratikte tanı ve tedavide en faydalı sınıflandırma anatomik sınıfandırmadır. Fokal ve segmental distonilerde botulinum toksini (BoNT) ilk tercih iken, jeneralize distonilerde medikal tedavi ve derin beyin stimülasyonu ön planda düşünülür.

a. Fokal distoni: Tek vücut bölgesi etkilenir (Örn. yazıcı krampı, blefarospazm).

b. Segmental distoni: Bir ya da daha fazla komşu vücut bölgesi etkilenir (Örneğin kranial ve servikal distoni).

c. Multifokal distoni: İki yada daha fazla komşu olmayan vücut bölgeleri etkilenir. (Örneğin kranial ve üst ekstremite, üst ve alt ekstremite).

d. Jeneralize distoni: En az üç gövde parçasının tutulmasıdır. Her iki bacak veya bacaklarla-gövde distonisi ile birlikte bir farklı vücut bölgesi tutulumu gözlenmektedir (Genellikle bir ya da her iki kol).

e. Hemidistoni: Distoni vücudun bir yarısını tutar.

Fokal distoniler ve klinik özellikleri

Servikal distoni (spazmodik tortikolis), fokal kranioservikal distonilerin en sık gözlenen formudur. Tremor veya sıçramaların eşlik edebildiği anormal istemsiz baş ve boyun postürü ile karakterizedir. Başlangıç genellikle 30-50'li yaşlardadır. Hastaların %20'sinde yakınmalar 30 yaşından önce başlar. En sık görülen tipi tortikollistir (dönme). Ayrıca laterokollis (yana eğilme), retrokollis (boyun ekstansiyonu), anterokollis (boyun fleksiyonu) veya bu dört kliniğin kombine formları şeklinde görülebilir. Sadece baştaki istemsiz hareketler için 'anterokaput', 'retrokaput' ve 'laterokaput' terimleri yakın dönemde literature kazandırılmıştır.[18]

Blefarospazm, ikinci en sık gözlenen fokal kranioservikal distonidir. Göz kapaklarının istemsiz kasılmaları sonucu oluşur, fonksiyonel körlük yaratacak kadar şiddetli olabilir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. Birçok hastada bleforaspazma fotofobi, göz kuruluğu ve gözde rahatsızlık eşlik etmekte, hatta bleforaspazm başlamadan önce kronik blefarit ve konjuktivit görülebilmektedir. Bazen levator palpebra kasının yeterince kasılmamasına bağlı olarak distoniye ek olarak pitoz gözlenebilir. Bu duruma göz kapağı açma apraksisi denilmektedir. Apraksinin tanınması önemlidir çünkü bu hastalarda tedavi yaklaşımı farklıdır.[19]

Oromandibular distoni, fasial, lingual ve çene kaslarının etkilendiği bir fokal distoni formudur. İdiyopatik (primer) veya nörodejeneratif hastalıkların ve diğer sekonder distoni nedenlerinin sonucunda gelişebilir. Oromandibular distoninin mandibular komponenti çene açma, kapama ve/veya deviasyonu şeklinde olabilir. Sekonder veya tardif (örn:nöroleptik kulanımı sonucu) gelişebilmektedir. Çene kapama distonisi olanlarda orobukkolingual tutulum daha fazladır ve bruksizim (diş gıcırdatma) sık gözlenmektedir. Distonik tutuluma bağlı dişte aşınma, temporomandibular eklem hastalıkları ve dizartri gözlenebilir.[3,20]

Laringeal distoni (spazmodik disfoni), konuşma ile tetiklenen ve akıcı konuşma paternini bozan fokal distonidir. Büyük bir çoğunluğu fokal kalma eğilimindedir (%80). En sık tiroaritenoid kasın aşırı kasılması sonucunda görülür (adduktor disfoni). Bu kasın kasılması sonucunda konuşmanın zorlu paternini oluşur. Daha az sıklıkta posterior krikoaritenoid kasların distonik kasılması sonucu nefes nefese veya fısıltı şeklinde ses görülebilir. Birçok hastada vokal tremor saptanır ve esansiyel tremorda gözlenen ses tremorundan ayrılmalıdır.[3,21]

Fokal distoniler zaman içinde yayılarak segmental, multifokal ve jeneralize dağılım özellikleri gösterebilir. ***Hemidistoni*** ise vücudun bir yarısında görülen distoniye verilen addır, daha çok yapısal beyin lezyonlarında gözlenmektedir (örneğin bazal çekirdekleri tutan inme).

Nadir görülen segmental distoni olan ***'Meige sendromu'*** bleforaspazm ve oromandibular distoni birlikteliği ile karakterize bir sendromdur. Laringeal distoni, çene açma yada kapama distonisi ve servikal kasların tutulumu ile birlikte gözlenebilir. Tanıda Wilson hastalığı gibi sekonder distoni nedenlerinin mutlaka ekarte edilmesi önerilmektedir.[3]

Eksen 1- Zamansal yayılımına göre

Distonin zamansal yayılımı da önemli bir klinik özelliktir ve hastalık progresyonu hakkında fikir verebilir. Distoni genel olarak devamlılık gösteren bir klinik fenomendir ancak kimi hastalarda şiddeti gün içinde, hatta anlık değişebilir. Gün içi değişen diurnal fluktuan distonilerde levodopa denenerek dopa yanıtlı distoni mutlaka ekarte edilmelidir. Paroksizmal distonide istemli hareket ya da istirahat gibi değişkenlerden etkilenen saniyeler ya da saatler süren distonik kasılmalar söz konusudur. Paroksizmal hareket bozuklukları içinde değerlendirilirler, epileptik nöbetlerin bazılarında iktal distoni de gözlenebileceği de akılda tutlmalıdır. Paroksismal distoni sadece bellli bir hareketle ortaya çıkan uğraş distonilerden ayrılmalıdır. Paroksismal distonide aynı tetikleyici distoniyi her zaman aktive etmez ve uğraş distonilerinin aksine tetikleyen hareket bitse de distoni devam eder.[3]

Zamansal değişkenlik dört başlığa ayrılmıştır:

a. **Persistan:** Distoni gün boyu hemen her zaman aynı şekildedir.
b. **Aksiyon spesifik:** Distoni sadece belli hareketler ile tetiklenir.
c. **Diurnal fluktuan:** Distoni gün içi dalgalanır, şiddeti farkedilir şekilde sirkadiyan bir ritme sahiptir.
d. **Paroksismal:** Ani, genellikle belirli tetikleyiciler ile kendini sınırlayan distoni atakları için kullanılır (örn. Paroksismal kinesijenik diskinezi).

Eksen 1- Eşlik eden bulgulara göre

Yeni sınıflandırmada 'izole distoni', distoninin tek hareket bozukluğu olduğu durumları ifade etmektedir. Eski sınıflamadaki 'primer distoni' kavramı yerine önerilmiştir, istisna olarak distoniye tremor eşlik edebilir. 'Kombine distoni' ise sekonder distoniler ve başka hareket bozukluklarının eşlik ettiği durumlar (Örn: miyoklonus, parkinsonizm) için önerilen terimdir. Bu sınıflama daha öncekilerden farklı olarak etyolojiden bağımsız fenomenolojiyi temel alarak hazırlanmıştır.

İzole distoni: Distoni hastada görülen tek hareket bozukluğudur, ancak tremor eşlik edebilir. Erken başlangıçlı izole distonilere DYT1 genindeki GAG delesyonuna bağlı distoni (Oppenheim distonisi) örnek gösterilebilir. Geç başlangıçlı izole distonilerde ise hastaların çoğunda altta yatan genetik bir neden saptanamaz, kranioservikal tutulum ve kol tutulumu ön plandadır. En sık görülen formları servikal distoni, blefarospazm ve üst ekstremite tutulduğunda ise uğraş distonisidir.[1]

Kombine distoni: Kombine distonilerde distoni diğer hareket bozuklukları ile birlikte görülür (örn: parkinsonizm, miyoklonus). Önceki sınıflamalarda 'distoni-plus' ya da heredodejeneratif tanımı altında yer alan hastalıklar artık bu tanımlama ile anılmaktadır. Distoni baskın hareket bozukluğu ya da baskın motor fenomen olmayabilir (örneğin Parkinson hastalığındaki ayak distonisi, miyoklonus-distonideki hafif distonik bulgular). Distoni ve parkinsonizmin birlikte görüldüğü hastalıklardan en

bilineni dopa-yanıtlı distonidir (DYD-Segawa hastalığı). Wilson hastalığı, Parkin, PINK1, DJ-1-ilişkili parkinsonizm (PARK2, 6, and 7), X'e bağlı distoni-parkinsonism/Lubag (DYT3), hızlı başlangıçlı distoni-parkinsonizm (DYT12) ve beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon (NBIA, PANK2 ve PLA2G6-ilişkili neurodejenerasyon, nöroferritinopati vb.) gibi hastalıklar bu başlık altına toplanmıştır. Ayrıca distoni hastalarında miyoklonus ya da miyoklonusa benzer sıçrama şeklinde kasılmalar gözlenebilir (miyoklonik distoni), önceleri 'herediter esansiyel miyoklonus' olarak adlandırılan 'miyoklonus-distoni sendromu' (DYT11) ve DYT152de bu başlık altında incelenebilir.[1]

Eksen 1- Diğer nörolojik ya da sistemik bulgular ile birlikte distoni: Distonik sendromlarda depresyon, anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluklar, özellikle dejeneratif ve progresif distonilerde kognitif değişiklikler gibi non-motor bulguların varlığı gösterilmiştir.[1] Serebrovasküler olaylar, yer kaplayan lezyonlar, metabolik sendromlara sekonder gelişebildiği gibi Parkinson hastalığı motor komplikasyonu olarak distoni karşımıza çıkabilir.

Eksen 2- Etyolojik sınıflama

Yeni sınıflamanın ikinci ekseni etyoloji üzerinedir. İki tamamlayıcı özellik sınıflamada faydalıdır: 'tanımlanabilir anatomik değişiklik' ve 'hastalığın genetik geçiş özelliği'. Anatomik değişiklik nörolojik muayenede sapanan ek bulgular ve laboratuar veya görüntüleme ile araştırılmalıdır. Genetik geçiş varlığının taranması genetik durumları metabolik vasküler gibi diğer edinilmiş durumlardan ayırmak içindir.

Eksen 2- Sinir sistemi patolojisi tipi ve varlığına göre

Otopsi çalışmaları önceki sınıflamada 'primer distoniler' gubunda incelenen hastaların bir kısmında patolojik değişiklik olmadığını göstermiştir, ancak çalışmalar henüz yetersizdir. Yakın dönemdeki görüntüleme çalışmaları izole distoni vakalarında bazal çekirdekler, talamus, serebellum ve kortekste gri-beyaz cevherde hacim ve bütünlükte bozulma gibi minör değişiklikler saptamıştır.[22] Bu güncel bilgiler ışığında nöropatolojik etyoloji başlığı konulması gündeme gelmiş, bu başlıkta nörodejenerasyon varlığı, akson, dendrit ya da sinaps kaybı, hücre içi inklüzyonlar gibi minör değişiklikleri kapsaması planlanmıştır. Üçe ayrılır:

a. Dejeneratif: Progresif yapısal anormallik göstergesidir (örn. nöron kaybı).
b. Yapısal: Stabil seyreder, progresif olmayan nörogelişimsel bozukluklar ya da edinilmiş distoniler bu gruptadır.
c. Saptanamayan: Yapısal ya da dejeneratif değişikliğe dair kanıt yoktur.

Eksen 2- Kalıtımsal ya da edinilmiş olmasına göre

1. **Kalıtımsal:** Genetik etyolojisi kanıtlanmış distoniler bu sınıflamaya alınmıştır, DYT'ler bu başlıkta bir alt sınıf olarak bu bölümde ayrılmıştır **(Tablo 3, Tablo 4)**.

✤ Otozomal dominant: DYT1, DYT5, DYT6, DYT11, hızlı başlangıçlı distoni-parkinsonizm (DYT12), Nöroferritinopati (NBIA3), Dentatorubral-pallidoluysian atrofi ve Huntington hastalığı.
✤ Otozomal resesif: Wilson hastalığı, PKAN (NBIA1), PLAN (NBIA2 ve tip 2 Jüvenil Parkinson hastalığı ve bir çok metabolik hastalık bu gruptadır
❖ X'e bağlı resesif: Lubag (DYT3), Lesch- Nyhan sendromu, Mohr-Tranebjærg sendromu
✤ Mitokondriyal formlar: Leigh sendromu, Leber'in optik atrofisi ve distoni

2. **Edinilmiş:** Distoninin saptanabilen spesifik bir nedeni mevcuttur

- Perinatal beyin hasarı: distonik serebral palsi, geç-başlangıçlı distoni
- Enfeksiyon: viral ensefalitler, subakut sklerozan panensefalit, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, sifiliz, tüberküloz vb.
- İlaç: levodopa ve dopamin agonistleri, dopamine reseptör antagonistleri, antiepileptikler, kalsiyum kanal antagonistleri

- Toksik: mangan, kobalt, karbon disulfit, siyanür, metanol, disulfiram
- Vasküler: İskemi, hemoraji, arteriyovenöz malformasyonlar,anevrizma
- Demiyelinizan: Multiple skleroz, vaskülitler
- Neoplastik: intrakranial kitleler, paraneoplastik ensefalitler
- Beyin hasarı: kafa travması, stereotaktik ablazyonlar dahil nörşirurjik cerrahiler
- Psikojenik (fonksiyonel)

3. **İdiyopatik:** Nedeni bilinmeyen distonilere verilen addır. Birçok sporadik ve ailesel form bu başlık altındadır. Görünen o ki yeni genler tanımlandıkça çok sayıda idiyopatik form kalıtımsal başlığı altına alınacaktır.

Tablo 3- DYT distonilerin gen şeması ve klinik özellikleri.[23]

İsim				
OMIM Distoni tipi Başlangıç/klinik kırmızı bayraklar	Kalıtım	Gen lokusu	Protein	Sınıflandırma
DYT1 Erken başlangıçlı torsiyon Çocukluk/ekstremitede başlayıp (128100) distonisi (Oppenheim) jeneralize olan	OD,dp	9q34	TorsinA	İD
DYT2 Otozomal resesif torsiyon Adelosan/segmental, jeneralize (224500) distonisi	OR	Bilinmiyor	Bilinmiyor	İD
DYT3 Distoni-parkinsonizm Erişkin/jeneralize distoni+parkinsonizm (314250) (Lubag distonisi)	XL	Xq13.1	TATA-bağlayıcı protein ilişkili faktör 1 (TAF1)	KD
DYT4 Non-DYT1 distoni (Fısıldayan Adelosan, erişkin/jeneralize (128101) distoni)	OD	Bilinmiyor	TUBB4A	İD
DYT5a Dopa-cevaplı distoni Çocukluk/jeneralize distoni+parkinsonizm (128230) L-dopa cevaplı 5b Dopa-cevaplı diston Çocukluk/jeneralize distoni+parkinsonizm (128230) Segawa hastalığı L-dopa cevaplı	OD OR	14q22.1-2 11p15.5	GTP-siklohidrolaz 1 TH	KD KD
DYT6 Mixt tip adelosan başlangıçlı Çocukluk, adelosan/kranioservikal veya (602629) distoni brakial başlayıp jeneralize olan	OD,dp	8p21-q22	THAP1	İD
DYT7 Erişkin fokal distoni Erişkin/fokal başlangıç (602124)	OD	18p	Bilinmiyor	İD
DYT8 Paroksismal non-kinesijenik Çocukluk, gençlik/paroksismal distoni (118800) diskinezi kore ballismus	OD	2q33-35	Myofibrilo-genesiz regülator1	PNKD
DYT9 Paroksismal koreatetoz ile (DYT18) Çocukluk/gençlik/ paroksismalistoni, kore (601042) epizodik ataksi ve spastisite	OD	1p21-p13.3	SCL2A1, (GLUT1 defekti)	PKD
DYT10 Paroksismal kinesijenik Çocukluk, gençlik/paroksismal distoni (128200) diskinezi	OD	16p11.2-q12.1	Prolinden zegin t transmembran protein 2	PKD

Tablo 3 ***(devamı)-*** DYT distonilerin gen şeması ve klinik özellikleri.[23]

DYT11 Myoklonus distoni Çocukluk/fokal, segmental distoni (159900) Alkole cevap veren	OD	7q21	Epsilon-sarkoglikan (SGCE)	KD
DYT12 Hızlı başlangıçlı distoni Her yaş/ani başlangıç (128235) parkinsonizm Nöropsikyatrik semptomlar ve nöbet	OD	19q12-q13.2	Na/K ATPaz alfa3 subunit	KD
DYT13 Multifokal/segmental distoni Her yaş/kranioservikal brakial başlayıp (607671) jeneralize olan	OD	1p36.13-p36.32	Bilinmiyor	İD
DYT15 Myoklonus distoni Çocukluk/distoni+myoklonus (607488) Alkole cevap veren	OD	18p11	Bilinmiyor	KD
DYT16 Erken başlangıçlı distoni Çocukluk/distoni+parkinsonizm (612067) Parkinsonizm	OR	2q31.3	PRKRA	KD
DYT17 Fokal torsiyon distonisi Adölesan, erişkin/servikalden başlayıp (612406) segmental yada jeneralize olan	OR	20p11.22-q13.12	Bilinmiyor	İD
DYT18 (DYT9) Paroksismal egzersiz ile Çocukluk/paroksismal distoni, kore, ballismus (612126) indüklenen distoni	OD	1p31.3-p35	Glut1 SLC2A1	PKD
DYT19 Paroksismal kinesijenik Çocukluk, gençlik (611031) diskinezi 2	OD	16q13-q22.1	Bilinmiyor	PKD
DYT20 Paroksismal non-kinesijenik Her yaş (611147) diskinezi	OD	2q31	Bilinmiyor	PNKD
DYT21 Primer torsiyon distonisi Adelosan, erişkin/servikal distoni (614588) distonisi Blefarospazm	OD	2q14.3-q22.3	Bilinmiyor	İD
DYT22 Primer fokal distoni Bilinmiyor	OR	chr3	Bilinmiyor	?
DYT23 Familyal servikal distoni Erişkin/servikal distoni (614860)	OD	9q34	CIZ1	?
DYT24 Primer fokal distoni Erişkin/larengeal, servikal distoni (615034) Üst ekstremitede tremor	OD	11p14.2	Anoctamin-3(ANO3)	İD
DYT25 Primer fokal distoni Erişkin/servikal, larengeal distoni (615073) binding protein (GNAL)	OD	18p11	Guanin-nukleotid	İD

Tablo 4- DYT distonilerin klinik prezentasyonu (Moghimi ve ark. dan uyarlanmıştır).[23]

Distonini tek motor bulgu olduğu hastalıklar (izole distoniler)	DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT24, DYT25	
Distoninin diğer hareket bozklukları ile birlikte seyrettiği hastalıklar (kombine distoniler)	Parkinsonizm	DYT3, DYT5, DYT9/18, DYT12, DYT16
	Myoklonus	DYT11, DYT15
Paroksizmal özellik gösteren distoniler	DYT8, DYT9/18, DYT 10, DYT19, DYT20	

Distoni tedavisinde seçenekler ve cerrahiye hasta seçimi

Tedavide temel olarak oral farmakoterapi, botulinum toksini (BoNT) ve derin beyin stimulasyonu (DBS) kullanılmaktadır. Tedavi planlamasında hastanın yaşı, distoninin yayılımı ve şiddeti önem taşır.[10]

Oral farmakoterapi segmental ve jeneralize distonide önemli bir yere sahiptir ancak etkinliği plasebo kontrollü randomize çalışmalar ile kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Dopaminerjik ajanlar, antikolinerjikler, dopamin tüketici ilaçlar ve kas gevşeticiler olarak beş grup ilaç tedavi seçenekleri arasındadır.[24,27] Ancak kullanılan ilaçların tedavi dozları yan etkiler nedeniyle genellikle sınırlıdır. Antikolinerjik ilaçlardan biperiden ve triheksifenidil ağız kuruluğu, sersemlik, hafıza sorunları vb yan etkilere yol açarken. Dopamin tüketici ajanlardan tetrabenazin (vezikül monoamin transporter-2 (VMAT-2) inhibitörü) ve noradrenalin, serotonin ve özellikle dopaminin vezikül içine geri alımını engeller, tardif distonide olduça etkindir ancak depresyon, parkinsonizm, sersemlik ve insomni gibi yan etkileri vardır. Baklofen, klonazepam gibi miyorelaksanlar distoniye spastisitenin ve tremorun eşlik ettiği vakalarda başta olmak üzere distoni tedavisinde faydalı olabilir ancak çoğunlukla tek başına yeterli olmaz ve sersemlik uyku hali gibi yan etkileri ile başetmek güçtür.[22]

Botulinum toksini plasebo kontrollü randomize çalışmalarla BoNT ile kemodenervasyonun distoni tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır.[28-30] Enjeksiyonda klinisyenin hastanın distoniye yol açan kasları doğru tespit etmesi, o bölgenin anatomisine hakimiyeti ve kullanılan BoNT ürününe göre uygun dozu ve kaslaraki doğru enjeksiyon noktalarını belirlemesi önemlidir.[31] BoNT tedavisi alan hastalarda primer yanıtsızlık eğer ilk dozdan itibaren hiç fayda görmeyen hastalarda akla gelmelidir, en sık nedenleri yanlış kasa enjeksiyon, BoNT'nin uygun şekilde saklanmamış ve sulandırılmamış olması ve hastanın önceden botulizm geçirmiş olması (primer antikor yanıtı) dır. BoNT tedavisinden fayda gördükten sonra tekrarlayan dozlarda yanıtsızlık oluşur ise bu durum 'sekonder yanıtsızlık' olarak tanımlanır. BoNT'e nötralizan antikor gelişimi en sık nedenidir.[24,31]

Transkranial manyetik stimulasyon, fizyoterapi, kontraktür oluşumunu engelemek için kullanılan ortezler, biyofeedback gibi alternatif tedavi yöntemler mevcuttur ancak hiçbirinin etkinliği güçlü bir şekilde kanıtlanmamıştır. Tedavide önerilmez.[24]

Fokal ve segmental distonilerde genellikle BoNT tedavisi yeterli olurken, yetersiz kaldığı vakalarda ve oral farmakoterapiye yanıt alınamayan jeneralize distonilerde tedavi pallidal DBS'tir.

2. Distonide cerrahi tedaviye hasta seçimi

Tedavide cerrahi yaklaşım olarak geçmişte miyotoni, ramisektomi ve rizotomi gibi periferik yöntemler kullanılmakta iken[32], son iki dekadda talamotomi ya da pallidotomi gibi ablatif yöntemler[33,34] ve talamik/pallidal derin beyin stimülasyonu ön plana geçmiştir. Globus pallidus interna derin beyin stimulasyonu (GPi DBS) 1999 yılında uygulanmaya başlanmış ve geçen 25-30 yıl içinde artan deneyim ve pek çok distoni tipinde etkinliğinin ve talamik stimulasyona üstünlüğünün gösterilmesi sonucu son yıllarda ablatif yöntemlerin yerini almıştır.[35] Oral farmakolojik tedavilere ve BoNT enjeksiyonuna dirençli segmental ve jeneralize distonide, sekonder distonilerden ve tardif distonide GPi DBS tercih edilmektedir.

Cerrahi tedavi planlamadan önce ilk basamak, tedavi edilebilecek edinsel distoni nedenlerinin (Örn. Wilson hastalığı, ilaçlar, yapısal lezyonlar, metabolik anormallikler) dışlanması olmalıdır ve saptandığında altta yatan nedene göre uygun tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Distonilerin saptanabilen nedenlerin bir kaçı dışında (örn:dopa yanıtlı distoni) tedavisi semptomatiktir ve stereotaksik cerrahi dahil tüm distoni tedavilerinin (sistemik tedaviler, botulinum toksini enjeksiyonu vb.) semptomatik olduğu mutlaka akılda tutulmalıdır. Etyolojinin değerlendirilmesi DBS tedavisinin hastadaki etkinliğini yordamak açısından da önemlidir.

GPİ DBS'in etkinliği izole jeneralize ve segmental distonili hastalarla yapılan randomize plasebo stimulasyon kontrollü, 3 ay takipli bir çalışma ile kanıtlanmıştır. Genç yaş ve kısa hastalık süresi cerrahiye iyi yanıtı belirleyen faktörlerdir.[36]

Distoni hastalarında derin beyin stimulasyonu (DBS) tedavisi planlanırken hastanın tedavi kriterlerine uygunluğu ve DBS tedavisinin yarar-zarar oranı birlikte dikkate alınmalıdır. DBS tedavisi planlanırken hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken başlıca faktörler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.[1]

Tablo 1- Distoni hastasında derin beyin stimulasyonu tedavisi planlarken dikkat edilmesi gereken faktörler:

1. Hasta özellikleri
   - Yaş
   - Hastalık süresi
   - Komorbid hastalıklar
   - DBS tedavisi için zamanlama
2. Hastalık özellikleri:
   - Distoninin karakteristik özellikleri ve şiddeti
   - Distoninin hastada yarattığı özürlülük derecesi
   - Distoninin cerrahi hedef ile ilişkisi
   - Edinilmiş, kalıtımsal ya da idiopatik distoni olması
   - Segmental ya da jeneralize distoni olması
3. Hastanın önceden aldığı medikal tedavi ya da tedavilerin varlığı
4. Hastanın distoni için önceden yapılmış lezyon cerrahisi ya da cerrahileri

Distoni hastasında derin beyin stimulasyonu tedavisi planlarken dikkat edilmesi gereken özellikler

1. Hasta özellikleri

A- Hastanın yaşı:

Distoni hastasında DBS kararı verirken hastanın yaşı göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda en erken DBS cerrahi yaşı yedi, en ileri yaş ise 78'dir ve bu yaş aralığında cerrahi güvenli gözükmektedir. Ancak yaşın cerrahi tedaviye yanıta etkisi distoninin türüne göre de değişmektedir. Yapılan çalışmalarda distoninin başladığı yaşa veya hastanın ameliyat olduğu yaşa bakılmıştır ancak ameliyat yaşı daha çok semptom süresi ile ilişkilidir.[37] Temel dikkat edilmesi gereken, tanıdan emin olunduktan sonra hastada distoniye ikincil kalıcı iskelet deformiteleri ve/veya miyelopati gelişmeden önce cerrahinin planlanması gerekliliğidir.[2,38]

Jeneralize izole distonide hasta seçiminde yaşın etkisi

Jeneralize izole distonide (JID-eski sınıflandırmada primer jeneralize distoni) cerrahi tedaviye yanıtı değerlendren tüm çalışmalarda hastalar ameliyat öncesi ve sonrası klinik ve özürlülük açısından Burke Fahn Marsden Distoni Değerlendirme Ölçeği (BFMDRS) ile değerlendirilmiştir. Bu test 120 puanlık klinik (motor) ve 30 puanlık fonksiyonellik (özürlülük) bölümünden oluşur ve yüksek puan alındıkça distoninin şiddetinin arttığını göstermektedir.[39] Bu skorlamaya göre günümüze kadar elde edilen veriler JID hastalarının cerrahiden anlamlı derecede fayda gördüğü yönündedir.

22 yaşından önce ameliyat olan 14 JID hastanın BFMDRS motor puanlarında bir yılda ortalama %78 (%84-100) iyileşme gözlerken bu oran edinsel distonili hastalarda %33'de kalmıştır.[2] Coubes ve ark. cerrahi sonrası 2 yıllık takip edilen hastalarda 17 yaşından önce opere olan 19 hastanın 17 yaşından sonra opere olan 12 hastaya göre BFMDRS skorlarında daha fazla iyileşme gözlemiş ve farkı da kısa hastalık süresine bağlanmıştır. Bu iki çalışmada DYT1 pozitifliği ya da negatifliği durumu etkilememiştir.[40] Yaşam kalitesi ve nöropsikiyatrik açıdan değerlendiren 15 hastalık bir çalışmada ise ameliyat sonrası takiplerini karşılaştırdığında en ileri yaşta opere olan hastanın (68 y) en az fayda gördüğünü bildirmiştir.[41] Cerrahi sonrası bir yıl izlenenen 39 JID'li hastadan, 21 yaşından sonra ameiyat olan hastaların 21 yaş öncesine göre %38 daha az fayda gördüğünü tespit edilmiştir ve Hastalık süresi uzadıkça iyileşme oranı düşmektedir. Hastalık süresine bakıldığında distoni semptomlarının süresinin uzunluğu yine cerrahi sonrası iyileşme ile ilişkisine ters orantılı olarak saptanmıştır.[38] Tüm distoni tiplerinin değerlendirildiği 137 hastalık toplandığı meta-analiz çalışmasında hastalık süresi ile cerrahi sonuçlar arasında negatif korelasyon saptamışlarıdır.[42] Buna karşılık başka bir prospektif çok merkezli çalışmalada ameliyat yaşı ile iyilik hali arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ancak hastalık süresi ve hastalık başlama yaşı ile ilişki saptanmamıştır.[43]

Sonuçta JID hastalarında erken yaşta (<17-22) ve hastalığın kalıcı iskelet deformite ya da miyelopati gibi komplikasyonlara yol açmadığı erken döneminde cerrahi planlamajk hastanın yaraına gözükmektedir. DYT1 pozitifliğinin etkisi ise tartışmalıdır.

Servikal distonide hasta seçiminde yaşın etkisi

Servikal distoni (SD) genellikle erişkin yaşta başlaması nedeniyle bu hastalarda DBS cerrahisi primer jeneralize distoni hastalarına görece daha ileri yaşta yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda cerrahi yaşı ile ilişkili yordayıcı bir değerlendirme için yeterli veri bulunmamaktadır, ancak ileri yaş (65-78 y) hastalarda cerrahinin güvenli olduğu söylenebilir.[37] Servikal distonide yıllar içinde servikal miyelopati, iskelet deformiteleri hatta kontraktür gelişme riski olması ve tedavi yanıtını bozacağı göz önüne alınırsa, BoNT enjeksiyonu tedavisine dirençli vakalarda bu komplikasyonlar gelişmeden cerrahi planlamak doğru gözükmektedir.

10 hastanın incelendiği bir çalışmada bilateral GPi DBS ameliyatı sonrası sırasıyla bir ve üç yıl takip edilmiş, ameliyat yaşı ve smptom süresi ile tedavi yanıtı ya da yan etki arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak hasta sayısının sınırlı olması bu sonuçlar ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak günümüze kadar yapılan SD çalışmaları yaş ile ilgili anlamlı yordayıcı veriler sunamamaktadır.[44]

Diğer fokal distonilerde hasta seçiminde yaşın etkisi: Diğer fokal distonilerde de DBS cerrahisi tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır ve çoğu cerrahi erişkin dönemde yapılmıştır. Ancak yaşın yordayıcı bir faktör olarak düşündüren yeterli veri bulunmamaktadır. Diğer distoni türlerinde olduğu gibi hastalık süresinin uzun olması ve ileri yaşın komorbidite ve iskelet deformitesi gelişme riskinde artışa yol açması nedeni ile mümkün olduğunca bu komplikasyonlar gelişmeden cerrahi planlanması önerilmektedir.[37]

Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon hastalarında hasta seçiminde yaşın etkisi: Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon (PKAN) hasta grubu bilateral GPi DBS cerrahisinden fayda görmesi nedeni ile önem arzetmektedir. Genellikle çocukluk çağında başlayan bu hastalıkta yapılan vaka serilerinde 10-39 yaş arası ameliyat olan altı vakada bir yaşında semptomları başlayan 10 yıllık semptom süresi olan hastanın en az fayda gördüğünü (%46- ortalama iyilik %74), 39 yaşında opere olan en yaşlı hastanın 22 yıllık hastalık süresi olmasına rağmen tedaviden en iyi yanıt aldığını (%82 iyileşme) bildirmiştir.[45] Ancak hasta sayısının azlığı nedeni ile bu verinin doğrulanması gerekmektedir.

Edinsel distonilerde hasta seçiminde yaşın etkisi: Tardif distoni, hemidistoni ve postanoksik distoni dahil olmak üzere sekonder distonilerde yaşın hasta seçimindeki yordayıcı etkisini araştıran sistematik bir çalışma bulunmamaktadır.

Komorbiditelerin hasta seçimine etkisi

Kranial görüntülemenin hasta seçimine etkisi:

EFNS'nin (Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu) yayınladığı kılavuzda her distoni hastasında etyoloji araştırılması ve edinsel nedenlerin saptanması için, DBS cerrahisi planlamadan önce mutlaka kranial görüntüleme yapılması önerilmektedir.[10] JID hastalarında bazal ganglia ve serebellumda küçülme ya da gri cevher yoğunda değişiklik dışında majör bir anormallik bildirilmemiştir ve bu minör değişikliklerin cerrahi yanıta etkisi olmadığı düşünülmektedir. İnme, demiyelinizasyon, yer kaplayan lezyon, beyin atrofisi gibi bulgular edinsel distoni hastalarında saptanabilen kranial görüntüleme bulgularıdır. Bu bulgular ile cerrahiye yanıt arasındaki ilişkiyi araştıran 15 hastalık bir retrospektif çalışmada anormal MR görüntüleme tedaviye kötü yanıtla ilişkilendirilmiştir.[46] Edinsel distoni hastalarında spastisite be olası diğer nörolojik defisitler dikkatle değerlendirilmeli ve tedavi yanıtı beklentisi gerçekçi olarak hesaplanmalıdır. Ancak sekonder distoni hastalarında bazal ganglia anatomisi intakt ise cerrahiye engel teşkil etmemektedir, tedaviye yanıtın primer distoniler kadar başarılı olmadığı akılda tutulmalıdır.

Psikiyatrik durumların hasta seçimine etkisi:

Distoni hastalarında cerrahi sonrası intihar hızını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır ancak DBS sonrası intihar vaka bildirimleri mevcuttur.[47,48] Bu hastalarda cerrahi öncesi depresyon öyküsü bildirilmiştir. İsitisna gibi gözükse de çalışmalarda ve klinik pratikte genellikle 'major psikiyatrik rahatsızlığı' ya da 'ağır depresyonu' olan hastalara ameliyat önerilmez. Bunun yanısıra depresyon ve psikoz öyküsü olan tardif distoni hastalarında tedavide Gpi DBS güvenli bir şekilde kullanılmış, başka bir vakada ise ameliyat öncesi ağır depresyonu bulunan bir tardif diskinezi hastasının bilateral Gpi DBS sonrası duygu durumunda anlamlı düzelme gözlenmiştir.[49,50]

Sonuç olarak DBS tedavisi sonrası intihar insidansı oldukça düşüktür ve preoperatif psikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalarda gözlenmektedir. Bu nedenle DBS planlanan distoni hastalarında ameliyat öncesi psikiyatrik değerlendirme mutlaka yapılmalı, intihara teşebbüs öyküsü veya majör depresyon öyküsü olan hastalarda risk/fayda değerlendirilmesi çok dikkatli hesaplanmalıdır.

Demansın hasta seçimine etkisi:

Demans hastası olan distonilerde DBS tedavisinin etkisini bildiren bir çalışma yoktur, hatta ameliyat öncesi nöropsikiyatrik testleri bozuk olan sekonder distoni hastalarında ameliyat sonrası kognitif performansta anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak yine de demans DBS cerrahisinde Parkinson hastalığında olduğu gibi bir dışlama kriteridir ve genellikle Mattis skoru >120/144 olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.[51] Bunun nedeni ameliyat sonrası kognitif kötüleşme riski kadar, ameliyat sonrası uyum bozukluğu ve cihaza adapte olamama iskidir. JID hastaları genellikle genç yaşta olduklarından demans beklenmez.[41,52]

Fikse iskelet deformitelerinin hasta seçimine etkisi:

Daha önce de belirtidiği gibi primer jeneralize distoni hastalarında fikse iskelet deformitesi var ise Gpi ya da STN DBS cerrahisinden daha az fayda gördüğü bildirilmiştir. BMFDRS skorlarında özellikle aksial puanların yüksekliği postop kötü yanıtla ilişkilendirilmiştir.[38,53] Bu nedenle fikse iskelet deformitesi gelişmiş distoni hastalarında cerrahi planlarken yarar/zarar oranı çok dikkatle hesaplanmalı, hastanın cerrahi tedaviden beklentisi iyi değerlendirilmelidir.

Cerrahi zamanının hasta seçimine etkisi:

Distonide spontan remisyon gözlenebilir, özellikle servikal distonide spontan remisyon oranı %10-20 civarındandır. Ancak bu hastaların çoğu beş yıl içinde rekürren distoni olup tekrar düzelmemektedir. Başlangıçtan 3 ay ve 4 yıl sonra düzelen hemidistoni vakaları bildirilmiştir.[54] Chaung ve ark. 33 sekonder hemidistoni vakasını en az 1 sene takip etmiş ve remisyon gözlememiştir, edinsel distonilerin ilerleyebildiği ancak remisyon görülmediği bildirilmiştir.[55] Sonuç olarak distonide DBS tedavisini ertelemeyi gerektirecek spontan persistan düzelme ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. Distoni ilk 5 yılda

spontan düzelse bile nüksetme ve kalıcı olma eğilimindendir. Ancak yeni başlayan distonilerde cerrahi planlamadan önce semptomların stabilize olmasını beklemek iyi bir yaklaşım gibi gözükmektedir.

Distoni klinik özelliklerinin hasta seçimine etkisi:

Distoninin hangi özelliğinin DBS tedavisinde yordayıcı olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Genel görüş distoni hastasında özürleyici motor semptomların varlığı, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, şiddetli ağrı, semptomlarda ilerleme olması ve medikal tedaviye yanıtsızlık DBS tedavisi için uygun kriterler olduğu yönündendir.[51] Ancak distoninin hangi spesifik özellikleri DBS'e daha iyi yanıt verir halen bilinmemektedir.[41,56] Sonuç olarak distonide DBS için uygun aday tanımı net değildir ve herhangi bir distoni ölçütünde bir cut-off skoru bulunmamaktadır.

Bu nedenle güncel bilgilerimizle kranial görüntülemesi uygun olan, motor bulguları şiddetli, yoğun ağrısı olan, hayat kalitesinde ve günlük yaşam aktivitesindeki zorlukları olan distoni hastalarına DBS tedavisi komorbid faktörler göz önünde tutularak önerilebilir.

Distoninin idiopatik, genetik ya da edinel olması cerrahi yanıtını etkiler mi?

İdiopatik segmental ve jeneralize distoniler genellikle cerrahi tedaviye iyi yanıt vermektedir. İdiopatik distonilerde (DYT1 negatif ve pozitif jeneralize ve servikal distoni hastaları) yapılan çalışmalarda GPi DBS ye da ablatif cerrahi sonrası standardize testlere bakıldığında hastalarda %40-90 oranında iyileşme gözlenmiştir.[10,37,51] Idiopatik jeneralize distonili erişkin hastalar da DTY-1 pozitif ya da negatif olmasına bakmaksızın bilateral Gpi DBS tedavisinden benzer şekilde fayda görmektedirler.[57,58] Başka bir çalışmada Meige sendromunun da bilateral Gpi DBS tedavisinden anlamlı düzeyde fayda gördüğü bildirilmiştir.[59]

İdiopatik ve edinsel distoni hastalarının cerrahi sonrası iyilik halinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada idiopatik distoni hastalarının edinsel distoni hastalarına göre daha çok fayda gördüğü bildirilmiştir.[46] Ancak PKAN, Tardif distoni ve Lubag ve miyoklonus distoni gibi edinsel distoni türleri bilateral Gpi DBS ameliyatından fayda gördğü de çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.[37,60,61] Yine de birkaç vaka bildirimi ve az hastalı edinsel distoni çalışmasında DBS tedavisi etkisiz olarak bildirilmiştir.[62-64] Yapısal beyin lezyonu ya da ensefalite ikincil sekonder distoniler daha az fayda görebileceği de bildirilmiştir.[46]

Sonuç olarak primer jeneralize ve segmental distoni hastalarında Gpi DBS tedavisinin faydalı olduğu, servikal distonide de Gpi DBS tedavisinin faydası pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Edinsel ve kombine distonilerde ise yanıtlar daha değişken gibi gözükmektedir.[62]

Mevcut bilgiler ışığında medikal tedaviye yanıt vermeyen JID hastalarına Gpi DBS tedavisi önerilmesi gereklidir. Botulinum toksine yanıt vermeyen ağır retrokollis ya da laterokollisi olan ve SD ilişkili ağrı sorunu yaşayan hastalarda cerrahi fayda etmektedir. Diğer sekonder distoni sendromlarında özellikle hiperkinetik serebral palsi hastalarında, tardif distonide ve /veya diğer ağır özürlülük yaratan durumlarda

DBS tedavisi mutlaka akılda tutulmalıdır. Sekonder distonide DBS tedavisininin yerini netleştirmek için daha çok randomize kontrollü geniş seri çalışmalar gereklidir.

Distonide cerrahiye yanıtı etkileyecek özel bir klinik yordayıcı var mıdır?

İdiopatik ve edinsel distonide yapılmış DBS çalışmalarına bakıldığında, distonideki fazik ve kinetik hareketlerin tonik kasılmalar ve fikse postüre göre çok daha hızlı ve daha iyi yanıt verdiği görülmektedir. Özellikle ağır tonik kasılmalar DBS cerrahisine çok az yanıt verir.[37] Uzun sureli hastalığa bağlı gelişen iskelet deformiteleri bu kötü tedavi yanıtı ile ilişkili olabilir.[2]

DYT1 mutasyonu pozitif olup olmamasında bakmaksızın primer distoni hastaları DBS tedavisine iyi yanıt vermektedir.[65] Yapılan başka bir elektrofizyolojik çalışmada tekrarlayan deşarjların varlığı Gpi DBS tedavisine erken ve daha iyi yanıtla ilişkilendirilmiştir.[66] Edinsel distonilerde GPi DBS tedavisine yanıt daha zayıf gözükmektedir ancak daha önce de belirtildiği gibi net bir öneride bulunabilinmesi için bu konuda yeni çalışmalar gereklidir.

Sonuç olarak primer distoniler DBS tedavisine oldukça iyi yanıt vermektedir ve pozitif yordayıcı olarak düşünülebilir. Mevcut klinik değerlendirme skalalar ile distoni hastalarının tremor ya da distonik hareketin tipi gibi klinik özellikleri yeterli derecede değerlendirilemese de fazik hiperkinetik hareketlerin tonik posture göre cerrahiye dah hızlı ve daha iyi yanıt verdiğine dair bilimsel kanıt mevcuttur.

Klinisyeni belli bir cerrahi hedefe (thalamus, globus pallidus interna, subtalamik çekirdek) yönlendirecek spresifik bir distoni özelliği var mıdır?

Primer distonilerde bir cerrahi hedefi diğeriyle karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma yoktur. Distonide hedef olarak öncelikle GPi'ın seçilmesinin nedeni öncelikle pallidotomi ile Parkinson hastalarındaki distonin oldukça etkin tedavi edilmesi sonrası DYT1 pozitif PJD hastalarında başarılı sonuçlar alınması ile tedavinin yaygınlaşmasıdır.[10] Sekonder distoni için GPi ve Ventrolateral talamus primer hedefler olarak belirlenmiştir.[62,67] STN DBS de distonide hedef olarak düşünülmüştür ancak çalışma sonuçları tartışmalıdır.[37,68,69] Müzisyen krampı ve müzisyen distonisinde talamik DBS denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.[1-78] Sonuç olarak primer segmental ve jeneralize distonide ve servikal distonide Gpi DBS tedavisinin etkinliği için bilimsel kanıtlar daha kuvvetli gözükmektedir. Talamik ve STN DBS ile ilgili verilerin yetersiz olması nedeni ile bu hedefler ile ilgili herhangi bir kanıya varmak için henüz erkendir. Özellikle edinsel ağır özürlülük yaratan distonilerde cerrahi hedeflerin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi ile ilgili daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Cerrahiye yanıt vermeyen distoni özellikleri var mıdır?

İzole jeneralize distonide GPi DBS'in konuşma dışında diğer motor özelliklere iyi geldiğine dair bilimsel kanıt mevcuttur , distoniye ikincil ağrı da tedaviye iyi yanıt vermektedir.[37,70] Distoninin diğer non motor bulguları ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle DBS tedavisinde kontrendikasyon oluşturacak bir motor ve nonmotor bir özellik olduğuna dair henüz bir kanıt yoktur. Mevcut bilimsel verilelre her distoni hastası kendi içinde değerlendirilmeli ve yarar/zarar oranı hesaplanarak cerrahi tedavinin etkili olacağı düşünülürse önerilmelidir. Non motor distoni bulgularına, ayrıca konuşma ve yutmada DBS'in etkisini araştıran yeni çalışmalar gereklidir.

Cerrahi öncesi optimum medikal tedavi düzeyi nedir?

Hemen hemen tüm distoni çalışmalarında hastaların 'optimum' medikal tedaviye yanıt almadığından bahsedilmektedir ancak ayrıntılara pek girilmez. Benzer şekilde fokal ve segmental distoni çalışmalarında hastaların botulinum toksini tedavisinden fayda görmediği belirtilir ancak etkin doz tedavinin ayrıntıları verilmez. Kanıta dayalı verilerde cerrahi öncesi mutlaka verilmesi gereken tedavi ve dozları hakkında net bir yanıt verememektedir, bunun nedeni yüksek ihtimalle hastadan hastaya ihtiyaç ve yan etki düzeylerinin değişebilmesidir. Cerrahi öncesi kullanılan medikal tedavilerin mutlaka hastaya uygun şekilde verilmiş olmalısı gereklidir. Ancak primer distonilerde cerrahi öncesi mevcut tüm medikal tedavilerin denenmiş olması gerekmez ancak hastaların dopaminerjik, antikolinerjik ve benzodiazepin türevi ilaçların en az birini maksimum tolere edebildiği dozlara denemiş olması beklenir. Çocuklarda yüksek dozda antikolinerjik tedavi fayda edebilir. Ancak cerrahinin kalıcı iskelet deformitesi gibi yan etkiler oluşmadan mümkünse erken dönemde yapılması gerekliliği de akılda tutulmalıdır. Erişkin dönemde yüksek doz antikolinerjikleri kognitif yan etkileri nedeni ile tolere edemeyebilir. Etkilenen kas grubuna botulinum toksin enjeksiyonu da tedavide ek olarak mutlaka akılda tutulmalıdır. Medikal tedavinin distoni tiplerindeki etkinliğini araştıran daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Derin beyin sitmulasyonu öncesi periferik ya afa ablatif cerrahi tedavi almış olmak (talamotomi, pallidotomi, periferal denervasyon, miyotomi vb) cerrahi yanıtını etkiler mi?

Daha önce distoni cerrahisi (lezyon ya da DBS) geçirmiş hastalarda DBS yapılması ile ilgili veriler küçük gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir. Genel kanı pallidotomi ve talamotomi gibi lezyon cerrahileri ve periferal denervasyon DBS cerrahisi için engel oluşturmayacağı yönündedir. Katayama ve ark. beş hasta ile biri önceden bilateral talamotomi ve diğeri ise unilateral pallidotomili beş hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada önceden ablatif cerrahi olmuş olsa bile Gpi DBS'in distonide etkin

olduğu göstermişlerdir.[71] Vercuel ve ark. 12 hastada ventrolatereal talamus cerrahisi uyguamışlar ve hastaların üçü sonrasında tedaviye yanıt olmaması nedeni ile GPi DBS ameliyatı da geçirmişlerdir.[72] Bu üç hastadan ikisinin tedavi yanıtı orta biri ise anlamlı olarak raporlanmıştır.

Diğer yandan multiple talamotomi öyküsü Gpi DBS cerrahi yanıtında olumsuz bir yordayıcı olarak bildirilmiştir. Otuzbir medikal tedaviye dirençli hastadan (20'si DYT1 pozitif) üçü GPi DBS öncesi çoklu talamotomi ameliyatı geçirmiş ve birinci yılın sonunda önceden geçirilmiş talamotomi ile cerrahi yanıtı arasında negatif korelasyon gösterilmiştir, diğer taraftan Cersosimo ve ark değerlendirdiği beş hasta sonucunu kontralateral pallidotomi ve tek taraflı GPİ DBS kombinasyonunun bilateral DBS'ten daha etkin olabileceği şeklinde yorumlamıştır.[38,73] DBS öncesi yapılan denervasyon ya da miyotomi gibi periferal cerrahilerin DBS tedavisine yanıta etkisini tartışan bir araştırma henüz yoktur.

Sonuç olarak önceden yapılan lezyon cerrahisinin DBS'e engel olacağını düşündürecek herhangi bir kanıt yoktur. Daha önceden periferik cerrahi yapılmış ancak yeterli fayda görmemiş ya da distonisi diğer vücut bölgelerine yayılmış hastalar GPi DBS için aday olarak düşünülmelidir.

Sonuç

Distoni hastasında cerrahi planlarken hastanın yaşı, hastalık süresi, iskelet deformitesi varlığı, komorbid hastalıkları ve daha önce aldığı tedaviler ayrıntıları ile incelenmeli, distoninin klinik özellikleri ve etyolojisi mutlaka araştırılmalı, her hastada kranial görüntülme yapılmadan ve hastaya özel yarar/zarar oranı dikkatle hesaplanmadan hareket edilmemelidir. Stereotaksik cerrahinin semtpmatik bir tedavi olduğu her zaman akılda tutulmalı ve hastanın beklentilerini değerlendirerek uygun tedavi yöntemi önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013;28(7):863-73.
2. Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. Childs Nerv Syst. 2007;23(9):1033-40.
3. Jankovic J. Dystonic Disorders. 2015. In: Parkinson's Disease and Movement Disorders LWW Kindle Edition [Internet]. Wolters Kluwer Sixth Edition.
4. Dressler D. Nonprimary dystonias. Handb Clin Neurol. 2011;100:513-38.
5. Lehn A, Mellick G, Boyle R. Psychiatric disorders in idiopathic-isolated focal dystonia. J Neurol. 2014;261(4):668-74.
6. Lewis L, Butler A, Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. J Neurol. 2008;255(11):1750-5.
7. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, Dragasevic N, Petrovic I, Tepavcevic DK, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111(2):161-4.
8. Scott RB, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. Mov Disord. 2003;18(5):539-50.
9. Romano R, Bertolino A, Gigante A, Martino D, Livrea P, Defazio G. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(2):162-5.
10. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol. 2011;18(1):5-18.
11. Sitburana O, Wu LJ, Sheffield JK, Davidson A, Jankovic J. Motor overflow and mirror dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(10):758-61.
12. Ramos VF, Karp BI, Hallett M. Tricks in dystonia: ordering the complexity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(9):987-93.
13. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. Mov Disord. 2013;28(7):958-67.
14. Farmer SF, Sheean GL, Mayston MJ, Rothwell JC, Marsden CD, Conway BA, et al. Abnormal motor unit synchronization of antagonist muscles underlies pathological co-contraction in upper limb dystonia. Brain. 1998;121 (Pt 5):801-14.
15. Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. Neurology. 1996;46(5):1371-6.
16. Yazawa S, Ikeda A, Kaji R, Terada K, Nagamine T, Toma K, et al. Abnormal cortical processing of voluntary muscle relaxation in patients with focal hand dystonia studied by movement-related potentials. Brain. 1999;122 (Pt 7):1357-66.
17. Ibanez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. Neurology. 1999;53(1):96-105.
18. Reichel G. Cervical dystonia: A new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. Basal Ganglia 2011;1:5-12.

19. Hallett M, Evinger C, Jankovic J, Stacy M, Workshop BI. Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. Neurology. 2008;71(16):1275-82.
20. Tan EK, Jankovic J. Tardive and idiopathic oromandibular dystonia: a clinical comparison. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(2):186-90.
21. Payne S, Tisch S, Cole I, Brake H, Rough J, Darveniza P. The clinical spectrum of laryngeal dystonia includes dystonic cough: observations of a large series. Mov Disord. 2014;29(6):729-35.
22. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol. 2006;13(5):433-44.
23. Moghimi N, Jabbari B, Szekely AM. Primary dystonias and genetic disorders with dystonia as clinical feature of the disease. Eur J Paediatr Neurol. 2014;18(1):79-105.
24. Comella C. Treatment of dystonia. 2011. In: Parkinson's Disease and Movement Disorders LWW Kindle Edition [Internet].
25. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. Neurology. 1996;46(4):1066-72.
26. Lang AE. High dose anticholinergic therapy in adult dystonia. Can J Neurol Sci. 1986;13(1):42-6.
27. Lang AE. Dopamine agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. Adv Neurol. 1988;50:561-70.
28. Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord. 2005;20(7):783-91.
29. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, Hanschmann A, Grafe S, Group USXCDS. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN(R), botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. J Neurol Sci. 2011;308(1-2):103-9.
30. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016;86(19):1818-26.
31. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. J Neurol. 1999;246(4):265-74.
32. Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical technique, results, and observations in 260 cases. Surg Neurol. 1993;40(2):96-103.
33. Yamashiro K, Tasker RR. Stereotactic thalamotomy for dystonic patients. Stereotact Funct Neurosurg. 1993;60(1-3):81-5.
34. Yoshor D, Hamilton WJ, Ondo W, Jankovic J, Grossman RG. Comparison of thalamotomy and pallidotomy for the treatment of dystonia. Neurosurgery. 2001;48(4):818-24; discussion 24-6.
35. Vidailhet M, Jutras MF, Roze E, Grabli D. Deep brain stimulation for dystonia. Handb Clin Neurol. 2013;116:167-87.
36. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kuhn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. Lancet Neurol. 2014;13(9):875-84.
37. Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks WJ, Jr., Albanese A, et al. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. Mov Disord. 2011;26 Suppl 1:S5-16.
38. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. Brain. 2008;131(Pt 7):1895-902.
39. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology. 1985;35(1):73-7.
40. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. J Neurosurg. 2004;101(2):189-94.
41. Halbig TD, Gruber D, Kopp UA, Schneider GH, Trottenberg T, Kupsch A. Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(12):1713-6.
42. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. Neuromodulation. 2006;9(4):253-61.
43. Valldeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A, Lezcano E, Garcia-Ruiz P, Rojo A, et al. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(1):65-9.
44. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O, et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. Brain. 2007;130(Pt 11):2879-86.
45. Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Ann Neurol. 2005;57(5):738-41.
46. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. Neurosurgery. 2004;54(3):613-19; discussion 9-21.
47. Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. Neurology. 2006;66(1):142-3.
48. Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, Bogousslavsky J, Villemure JG, Ghika J. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. Neurology. 2004;63(11):2170-2.
49. Damier P, Thobois S, Witjas T, Cuny E, Derost P, Raoul S, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(2):170-6.
50. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, Schoenecker T, Kopp UA, Hoffmann KT, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. Neurology. 2009;73(1):53-8.
51. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N Engl J Med. 2006;355(19):1978-90.
52. Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. Neurology. 2006;66(10):1556-8.
53. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. J Neurosurg. 2007;107(1):29-36.
54. Pettigrew LC, Jankovic J. Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48(7):650-7.
55. Chuang C, Fahn S, Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72(1):59-67.
56. Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, Kupsch A, Trottenberg T, Poewe W, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. Mov Disord. 2008;23(1):131-4.
57. Fox MD, Alterman RL. Brain Stimulation for Torsion Dystonia. JAMA Neurol. 2015;72(6):713-9.

58. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. Lancet. 2000;355(9222):2220-1.

59. Ostrem JL, Marks WJ, Jr., Volz MM, Heath SL, Starr PA. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). Mov Disord. 2007;22(13):1885-91.

60. Patel AJ, Sarwar AI, Jankovic J, Viswanathan A. Bilateral pallidal deep brain stimulation for X-linked dystonia-parkinsonism. World Neurosurg. 2014;82(1-2):241 e1-4.

61. Shaikh AG, Mewes K, DeLong MR, Gross RE, Triche SD, Jinnah HA, et al. Temporal profile of improvement of tardive dystonia after globus pallidus deep brain stimulation. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(2):116-9.

62. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabli D, Thobois S, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. Lancet Neurol. 2009;8(8):709-17.

63. Pauls KAM, Krauss JK, Kampfer CE, Kuhn AA, Schrader C, Sudmeyer M, et al. Causes of failure of pallidal deep brain stimulation in cases with pre-operative diagnosis of isolated dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2017;43:38-48.

64. Krauss JK, Loher TJ, Weigel R, Capelle HH, Weber S, Burgunder JM. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of nonDYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up. J Neurosurg. 2003;98(4):785-92.

65. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med. 2005;352(5):459-67.

66. Yianni J, Wang SY, Liu X, Bain PG, Nandi D, Gregory R, et al. A dominant bursting electromyograph pattern in dystonic conditions predicts an early response to pallidal stimulation. J Clin Neurosci. 2006;13(7):738-46.

67. Krauss JK, Yianni J, Loher TJ, Aziz TZ. Deep brain stimulation for dystonia. J Clin Neurophysiol. 2004;21(1):18-30.

68. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardes S, et al. Deep brain stimulation of the corpus luysi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. J Neurol. 2001;248 Suppl 3:III37-47.

69. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. Mov Disord. 2005;20(3):377-80.

70. Diamond A, Shahed J, Azher S, Dat-Vuong K, Jankovic J. Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. Mov Disord. 2006;21(5):692-5.

71. Katayama Y, Fukaya C, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for control of primary generalized dystonia. Acta Neurochir Suppl. 2003;87:125-8.

72. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. J Neurol. 2001;248(8):695-700.

73. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, Antico J, Graff P, Micheli FE. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110(2):145-50.

141

Tremorda Klinik Değerlendirme ve Hasta Seçimi

Göksemin Demir Acar

Tanım

Tremor, bir vücut bölgesindeki agonist ve antagonist kas gruplarının birbiri ardına kasılması sonucu istemsiz ortaya çıkan ritmik, sinüzoidal hareketler olarak tanımlanır. Bu istemsiz hareketler sadece ekstremitelerde değil, baş, çene ve yumuşak damak dâhil, vücudun herhangi bir bölümünde olabilir.

Tremoru tanımlarken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta "ritmik" olmasıdır; yani osilasyonların belirli bir frekansı vardır. Tremorun frekansı sabit bir aralıkta olmakla birlikte amplitüdü değişkendir. Zaman içindeki bu amplitüd değişimi kendiliğinden olabildiği gibi hareket, postür değiştirme, yorgunluk ya da duygusal durumlara bağlı da görülebilir. Ancak bu durumlarda dahi frekans değişimi olmaz ve objektif değerlendirme ya da elektrofizolojik kayıt yöntemleriyle ritmik frekans aralığı tespit edilebilir.

Sınıflama

Tremor, frekans ya da altta yatan etyolojiye göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olmakla birlikte, bunlar içinde en sık kullanılan ve pratik olan sınıflama sistemi, tremorun ortaya çıktığı duruma göre yapılan sınıflamadır **(Tablo 1)**.[1] Bu sınıflamaya göre istirahat tremoru (İT), etkilenen vücut bölgesi aktif hareket etmiyorken ve yerçekimi etkisi tamamen ortadan kaldırıldığında tespit edilir. Aksiyon tremoru (AT)'nun ise postural ve kinetik olmak üzere 2 alt tipi vardır. Postural tremor (PT), yerçekimine karşı istemli sürdürülen pozisyon sırasında ortaya çıkar. Aksiyon tremorunun diğer alt tipi olan kinetik tremor (KT) ise istemli hareket sırasında gözlenir. Parmak-burun, diz-topuk testleri gibi bir hedefe ulaşma hareketleri yaptırılarak KT varlığı araştırılabilir. Kinetik tremor da 4 alt gruba ayrılır: *(1) Basit kinetik tremor;* tüm istemli ve hedefe yönelik hareketler boyunca ortaya çıkar. Dirseğin fleksiyon-ekstansiyon ya da önkolun pronasyon-supinasyon gibi ardışık tekrarlayan hareketleri sırasında gözlenir. Eğer hedefe yönelik hareketin sonunda ortaya çıkıyorsa buna *"terminal tremor"* adı verilir *(2) İntansiyonel tremorda* hedefe yönelik hareket sırasında ekstremite hedefe yaklaştıkça tremorun amplitüdü artar. *(3) Task spesifik tremor;* yazı yazma, müzik aleti çalma gibi spesifik bir hareket sırasında ortaya çıkan ya

da şiddetlenen tremor olarak tanımlanır. Primer yazıcı tremoru ve müzisyen tremoru bu gruptaki tremorlara örnektir. *(4) İzometrik tremor*; kasların sert ve sabit bir objeye karşı kuvvet uygulanması (duvarı itme gibi) sırasında ortaya çıkar.

Hem istirahat hem de aksiyon sırasında tremorun ortaya çıktığı birçok hastalık vardır. Örneğin ileri evre esansiyel tremorda (ET) hem istirahat hem postür hem de hedefe yönelik hareket boyunca karma tremor görülebilir. Karma tremora bir diğer örnek ise *"rubral tremor"* olarak da bilinen *"Holmes tremoru"* dur. Tipik olarak İT, PT ve intansiyonel tremor oldukça düşük frekanslarda (< 4 Hz) bir arada görülür.

Tablo 1: Tremor sınıflaması ve tremor tiplerinin ilişkili olduğu hastalıklar

Tremor tipi			**Ortaya çıktığı durum**	**İlişkili olduğu hastalıklar**
A. İstirahat tremoru			Yerçekimine karşı tam desteklenen vücut kısmında	Parkinson hastalığı
B. **Aksiyon tremoru**	1. Postural		Yerçekimine karşı korunan postur sırasında	Fizyolojik; stres, endokrin bozukluklar ya da intoksikasyon; esansiyel tremor
	2. Kinetik	Basit	Tüm hareket boyunca	Esansiyel tremor
		İntansiyonel	Hedefe yaklaştıkça giderek artan tremor amplitüdü	Serebellar ataksi
		Task spesifik	Sadece özgül hareket sırasında	Distonik yazıcı tremoru
	3. İzometrik		Sabit dirence karşı istemli kontraksiyon sırasında	Fizyolojik
C. **Karma tremor**			Değişken	Ağır esansiyel tremor; atipik parkinsonizm, distonik tremor, rubral (Holmes) tremor

Bu sınıflandırma Movement Disorders Society Consensus Statement tarafından önerilmiştir.[1]

Klinik değerlendirme

Tremor, en sık ET, Parkinson Hastalığı (PH) ve artmış fizyolojik tremor durumlarında görülmekle birlikte, birçok nörolojik ve sistemik hastalığın belirtisi olabilir. Bu nedenle tremorun sınıflandırılması ve ayırıcı tanı yapılabilmesi için sistematik bir klinik değerlendirme gerekir. Bu bölümün ilk kısmında öncelikle tremora özgü anamnez ve nörolojik muayene ile baskın tremor tipinin belirlenmesi, ikinci kısmında ise baskın tremor tipine göre ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken noktalar ele alınacaktır.

1. Tremorun tanınması ve paterninin belirlenmesi

"Titreme" ya da "sallanma" yakınması ile gelen bir hastayı değerlendirirken ilk adım, anormal hareketin gerçek tremor olup olmadığını tespit etmektir. Tremoru taklitçilerinden ayıran en temel özelliği, ritmik karakteridir. Çünkü myokloni, epilepsia parsialis kontinua, klonus ve stereotipiler gibi bazı durumlar yanıltıcı bir şekilde tremor olarak algılanabilir. Myoklonus, ritmik olmayan sıçrayıcı özelliği ile tremordan ayrılır. Epilepsia parsialis kontinua ritmik olabilir, ancak hareketler pozisyon veya istemli hareketle değişmez. Klonus en bariz eklemlerde olduğu için yanıltıcı olabilir, ama tremordan farklı olarak klonusta kasların pasif gerilmesi ile amplitüd ve şiddet artar. Distoni, tik ve kore gibi diğer hiperkinetik bozukluklar ritmik olmadıkları için tremorla pek karışmaz. Ancak yine de tremorla birlikte görülebildiklerinden doğru tanınmaları önemlidir. Sık görülen hiperkinetik bozuklukların temel özellikleri **Tablo 2**'de verilmiştir.[2]

Tablo 2: Hiperkinetik bozukluklar ve temel özellikleri

Hiperkinetik bozukluk	Özellik
Tremor	Bir vücut kısmının istemsiz, ritmik osilasyonu
Klonus	Ani ve pasif kontraksiyonla bir eklem çevresindeki kaslarda ortaya çıkan ritmik osilasyon
Stereotipi	Tekrarlayıcı ve sürekli karmaşık motor hareketler
Myoklonus	Çok hızlı, sıçrayıcı, şok benzeri hareketler
Distoni	Bir vücut kısmında sıklıkla bükülmeye ve anormal postüre yol açan sürekli/uzun süreli kas kasılmaları
Kore	Bir vücut kısmından diğerine geçiş yapan, ritmik olmayan ve öngörülemeyen bir paternde, yarı-amaçlı, görece yavaş dans benzeri hareketler
Tik	Genelde orofasial bölgede, bazen sesin ya da diğer vücut bölgelerinin de katıldığı kısa, ritmik olmayan hızlı hareketler; hareketi yapma dürtüsü vardır; kısa bir süreliğine istemli olarak hareket baskılanabilir, ancak baskılanma sona erdiğinde tikler daha yoğun ortaya çıkar

Anormal hareketin gerçek tremor olduğunu belirlemenin yanı sıra, tremorun vücudun neresinde ve hangi durumda (istirahat ya da aksiyon ile) ortaya çıktığı, amplitüdü ve frekansı tespit edilmelidir. Hareketin tremora etkisi, tremoru azaltan ya da arttıran belirli bir pozisyon veya manevranın varlığı, hastanın dikkati başka bir yöne çekildiğinde tremorda değişimin olup olmaması, tremor silik ise belirginleştirici manevraların etkisi, tremorun beraberinde çekilme hissi ya da ağrının varlığı ayırıcı tanı açısından yol göstericidir. Bunların yanında, tremora eşlik eden başka nörolojik belirtiler ve istemsiz hareketlerin varlığı, tremoru tetikleme potansiyeli olan ilaç/madde kullanımı, başlangıç yaşı, seyri ve ailede benzer hastalık öyküsü titiz bir görüşme, gözlem ve muayene ile açığa çıkartılmalıdır.

Tremora özgü nörolojik muayenede ilk önce PT varlığı araştırılır. Örneğin, 10-15 saniye boyunca kolların öne doğru uzatılması, ellerin üzerine kâğıt koyulması ya da hastanın eline su dolu bardak verilerek ağırlık eklenmesi gibi farklı durumunda tremor gözlenir ve şiddetindeki değişimler değerlendirilir. Hareketlerin düzenli bir osilasyona sahip olup olmadığına, tremorun hangi yönde eklemi hareket ettirdiğine, farklı ekstremitelerdeki tremorun eşzamanlı olup olmadığına dikkat edilir. Tremora ayrıca anormal bir postürün eşlik etmesi, dikkatin farklı bir yöne çekilmesiyle tremorda meydana gelen değişimler not edilmelidir.

Daha sonra, parmak-burun testi, spiral çizme, yazı yazma, bardaktan bardağa su boşaltma ya da su içme sırasında KT olup olmadığına bakılır. Bu hareketler sırasında intansiyonel bileşenin ve distonik postürün varlığına dikkat etmek gerekir. Son olarak da hangi tip AT'un ön planda olduğu tespit edilir.

Bundan sonraki aşamada ise otururken, ayakta, yürürken ve uzanırken herhangi bir ekstremitede İT aranır. Ayrıca otururken ve uzanırken baş ve boyun tremoru, ağız açık ve kapalıyken çene tremoru, uzun süreli fonasyon sırasında yüz, çene, dil ve ses tremoru olup olmadığı değerlendirilmelidir.

İstirahat tremoru, yerçekiminin tamamen ortadan kaldırıldığı ve istemli hareketin olmadığı tam istirahat halinde ortaya çıkar. Bunun için en iyisi hastayı kolçaklı bir sandalye veya koltuğa oturtup kolları rahatça kolçaklara dayalı iken gözlemektir. Tremora dair diğer özellikleri belirlemek için hastanın etkilenmemiş ekstremitesine hızlı ardışık hareketler (yumruk açıp kapatma, ön kolun pronasyon ve supinasyonu, ayağı yere vurma gibi) yaptırılırken asıl etkilenmiş olan ekstremite gözlenir. Parkinson hastalığında İT karşı ekstremitenin hareketi sırasında ortaya çıkar ya da daha belirginleşir ve genellikle etkilenen ekstremitenin istemli hareketi sırasında ortadan kaybolur. Bazen gözleri kapatmak ya da dikkati başka bir yöne çekmek İT'nu tetiklemek için gerekebilir. Örneğin, hasta oturmuş ve kollarını sandalyenin kolçaklarına koymuş vaziyetteyken geriye doğru saymasını istemek ya da ayağına ardışık hareketler yaptırmak ellerdeki tremorun görülmesini sağlayabilir. İstirahat tremoru oldukça fokal olabilir; örneğin PH'nda tremor tek bir parmakta başlayabilir. Bazı durumlarda ise İT sadece hasta yürürken gözlenebilir.

Kimi zaman İT, etkilenen vücut bölgesinin herhangi bir pozisyonu sırasında, hatta yerçekimine karşı aktif hareket ederken de görülebilir, dolayısı ile PT'u taklit ederek tanıyı zorlaştırabilir. Örneğin, tipik İT olan bir hastada kolların öne doğru uzatılmasıyla PT ortaya çıkabilir. Bu durumda gerçek İT'nu esansiyel tremorda görülen PT'dan ayırt etmek için kolların öne uzatılmasından ne kadar zaman sonra PT'un ortaya çıktığına dikkat etmek gerekir. Esansiyel tremora bağlı PT'da eller öne uzatıldıktan hemen sonra tremor ortaya çıkarken, PH'nda 9-10 saniye sonra tremor ortaya çıkar ve bu fenomene *"reseting"* ya da *"re-emergent"* tremor denir. Bu fenomen sırasındaki tremor frekansı, istirahat sırasında gözlenen tremor ile aynıdır.[3] Bir vücut bölgesinde var olan distoniye aynı zamanda tremor da eşlik edebilir. Spazmodik tortikollisi olan birçok hastada bir ya da her iki kolda PT gözlenebilir. Bu durum *"Movement Disorders Society Consensus Statement"*a göre "distoniye eşlik eden tremor" olarak tanımlansa da birçok hareket bozukluğu uzmanı tremoru distoninin bir parçası olarak düşünür ve altta yatan başka bir sebep olmadığı taktirde *" distonik tremor"* terimi tercih edilir.[4]

Özellikle bariz distoni gelişmeden önce tremor ortaya çıktıysa ya da distoni silik görünümdeyse distonik tremor PH tremorunu taklit ederek yanlış tanıya neden olabilir. Distonik hastalarda kolların yürüyüş sırasında eşlik eden sallanma hareketinin de azalmış olması distonik tremorun yanlışlıkla Parkinson tremoru olarak düşünülmesine yol açabilir. Bununla birlikte distonik tremoru olan kişilerde gerçek bir akinezi yoktur ve Parkinson hastalarının aksine dopamin taşıyıcı görüntülemeleri normaldir.[5]

Tanı karmaşası yaratan bir diğer durum ise ET'da görülene benzeyen PT'un distoni hastalarında da sıklıkla gözlenmesidir. Özellikle distonik postür silikse yanlışlıkla ET tanısı konulabilir ve bu iki durumu ayırmak için eller öne uzatıldığında ulnar parmakların ya da başparmağın aşağı doğru yönelme eğiliminde olması distoni lehine bir bulgudur.

Bazen tremoru palpe etmek gözlemlemekten daha kolay olabilir. Örneğin, tonus muayenesinde tespit edilen "dişli çark" fenomeni, eklemin tüm yönlere pasif hareketi sırasında hissedilen kısa sıçrayıcı kasılmalar, nedeni ne olursa olsun alttaki tremorun bir sonucudur. Hem ET, distonik tremor ve hem de PH'nda tespit edilebilir, ancak ilk iki durum rijidite ya da akinezinin olmaması ile PH'ndan ayrılabilir. Palpe edilebilen bir diğer tremor ise "ortostatik tremor"dur. Bacakların ritmik titremesi palpasyonla hissedilebilir, ya da steteskop ile helikopter sesine benzer gümbürtü sesi şeklinde duyulabilir.[1,6]

Son olarak *"psikojen tremor"* amplitüd, frekans ve yönü açısından oldukça değişkendir ve hastanın dikkati başka bir yöne çevrildiğinde azalır ya da patern değiştirir. Psikojen tremorun bir diğer özelliği ise diğer ekstremitelerin hareketi sırasında var olan tremorun kaybolması, ritminin değişmesi ya da tremorun istemli hareketi yapan ekstremitenin ritmine uymasıdır ("entrainment" fenomeni).[7]

Hastanın dikkatle gözlenmesi ve titiz muayenesi ile birden fazla tremor tipi tespit edilebilir, bu yüzden baskın olan tremor tipini belirlemek önemlidir. Frekans bu noktada önemli bir ipucudur, çünkü farklı hastalıklarda görülen tremorların karakteristik bir frekans aralığı vardır. Frekansı çıplak gözle net olarak belirlemek zor olmakla birlikte, yavaş (<4 Hz), orta (4-7 Hz), hızlı (> 7 Hz) frekanslar tanı açısından yönlendirici olabilir. Amplitüd, aynı hastada bile zaman içinde değişken olduğundan her zaman yardımcı olmayabilir. Ancak, genel kural olarak, ortostatik tremor ve artmış fizyolojik tremor düşük amplitüdlü, ET orta, Holmes tremoru ve parkinsonyen tremor ise yüksek amplitüdlüdür. Tablo-3'de bazı tremor tipleri ve temel özellikleri özetlenmiştir **(Tablo 3)**.[8,9]

Tablo 3: Tremor tipleri ve temel özellikleri

Tremor tipi	Frekans	Ortaya çıktığı durum		
		İstirahat	**Postural**	**Kinetik**
Parkinsonian	3-7 Hz	++	+	+
Esansiyel	4-12 Hz		++	+
Ortostatik	13-18 Hz		++	
Fizyolojik	3-30 Hz		++	
Artmış fizyolojik	8-12 Hz		++	
Serebellar	3-5 Hz		+	++
Distonik	4-7 Hz		++	++
Holmes	<4-5 Hz	++	+	++
Task-spesifik	5-7 Hz			++
Psikojen	4-7 Hz		++	

++: sıklıkla görülen, +: bazen görülen

Fenomenolojik özelliklere ek olarak tremorun başlangıç yaşı, başlangıç şekli ve progresyonu, tutulumun simetrisi, ilaç kullanım öyküsü, aile öyküsü, eşlik eden nörolojik belirtiler özellikle üzerinde durulması gereken noktalardır. Örneğin ET, sıklıkla ya erken ergenlik döneminde ya da geç erişkinlik döneminde başlar. Wilson hastalığı ya da konjenital serebellar malformasyonlarla ilişkili tremor da erken yaşlarda başlar. Parkinson hastalığı ve ortostatik tremor daha ileri yaşların hastalıklarıdır. Akut başlangıçlı tremor, serebellum ya da beyinsapında strok, multiple skleroz ya da serebellit ile ilişkili olabilir. Serebellar tumor ve paraneoplastik serebellar dejenerasyonda ise başlangıç çoğunlukla subakut seyirlidir. Oysa ET'da tremorun ilerlemesi on yıllar alır. Parkinson hastalığı'nda da tremorun yıllar içinde kötüleştiği görülür.

Tremorun dağılım paterni bazı karakteristik ipuçları sağlar. Esansiyel tremor ve ilaca bağlı artmış fizyolojik tremor genellikle ekstremitelerin bilateral ve simetrik tutuluşu ile karakterizedir. Asimetrik tremor PH'nın ana belirtisi olmakla birlikte nöroleptik kullanımına bağlı olarak da benzer şekilde asimetrik İT görülebilir. Distonik tremor ve primer yazıcı tremoru ise belli bir vücut bölgesine özgüdür.

Kullanılan ilaçlar, madde kullanımı, alkolizm ya da alkol kesilmesi fizyolojik tremoru arttırabileceği gibi PT veya İT'na da yol açabilir.

Ailede benzer hastalık öyküsü önemli olmakla birlikte tanı için zorunlu bir kriter değildir. Örneğin ET'da otozomal dominant kalıtım paterni olabilir ama bu tanı için gerekli bir özellik değildir. Benzer şekilde Parkinson hastalarının küçük bir kısmında pozitif aile öyküsü olsa da aile bireyleri arasında semptom şiddeti ve başlangıç yaşı değişken olabilir. Fragile X ilişkili tremor/ataksi sendromunda ise ailede mental retardasyon öyküsü tespit edilebilir.

Esansiyel tremor ve artmış fizyolojik tremorda başka semptom genellikle eşlik etmez. Oysa PH, serebellar bozukluklar ve Wilson hastalığı'nda başka eşlik eden belirti ve bulgular olması tanıyı kolaylaştırır. Bu nedenle tremoru olan bir hastada mutlaka bradikinezi, rigidite, serebellar ve kognitif bozukluklar, anormal sakkad ve pursuitler, nistagmus, kare-dalga sıçramaları gibi göz hareket anormalliklerinin varlığı araştırılmalıdır.

Tablo 4'de öykü ve muayene özelliklerine göre olası etyolojik durumlar özetlenmiştir.[10]

Tablo 4: Öykü özelliklerine göre olası tremor nedenleri

Başlangıç yaşı	Erken	ET, Wilson hastalığı, konjenital serebellar malformasyon
	Geç	PH, ortostatik tremor
Başlangıç şekli	Akut	Strok, multipl skleroz, serebellit
	Subakut	Serebellar tumör, paraneoplazi
	Yavaş progresif	ET, PH
Dağılımı	Simetrik	ET, ilaçla indüklenen tremor
	Asimetrik	PH, ilaçla indüklenen tremor, distonik tremor, primer yazıcı tremoru, fokal parankim hasarı
Aile öyküsü	Var	ET, PH, FXTAS
Eşlik eden nörolojik belirtiler	Var	PH, serebellar hastalık, Wilson hastalığı
ET: esansiyel tremor, PH: Parkinson hastalığı, FXTAS: Fragile X-associated Tremor-Ataxia Syndrome		

2. Tremorun ayırıcı tanısı

Yukarıda anlatılan fizik muayene ve öykü özellikleri dikkate alınarak baskın tremor tipi (istirahat tremoru ya da aksiyon tremoru) belirlendikten sonra yapılandırılmış bir ayırıcı tanıya gidilebilir.

A. Aksiyon tremorunun baskın olduğu durumlar

a. Esansiyel tremor

Esansiyel tremorun kardinal belirtisi çeşitli aktiviteler sırasında ortaya çıkan kinetik tremordur. Genel olarak tremor simetrik olmakla birlikte bir ekstremite diğerine göre hafifçe (%30) daha fazla etkilenmiştir. Yaklaşık olarak hastaların %5'inde tremor belirgin bir şekilde asimetrik ya da tek taraflı olabilir.[11] Hastaların yaklaşık yarısında tremorun parmak-burun testinde kötüleşen intansiyonel bileşeni vardır. Hatta intansiyonel tremor kollarla sınırlı olmayıp hastaların %10'unda başın öne doğru bir hedefe yaklaştırılması sırasında da ya da bacaklarda da gözlenebilir.[12]

Esansiyel tremorda KT'un yanı sıra, baskın olmasa da, PT'da görülebilir ve özellikle kanat çırpma pozisyonunda (kollar ekstensiyonda ve orta hatta birbirine dönük) daha belirgindir. Her iki koldaki tremor genellikle senkronize değildir ve kanat çırpma pozisyonundayken inişli çıkışlı bir görünümü vardır. Esansiyel tremorda görülen PT genellikle bilek ekleminde daha yüksek amplitüdlüdür ve ekleme fleksiyon-ekstensiton hareketi yaptırır. Genel bir kural olarak KT amplitüdü PT'un amplitüdünden daha yüksektir ve eğer tersi bir durum söz konusuysa ET tanısında tekrardan sorgulanmalıdır.[13] Esansiyel tremorlu hastaların yaklaşık %20'sinde rijidite, bradikinezi gibi parkinsonizmin kardinal belirtileri olmaksızın İT gözlenebilir, ancak bu çoğunlukla hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar ve çoğunlukla da kolda saptanır.[14]

Tremorun yanı sıra ET'un bir diğer motor belirtisi yürüyüş ataksisidir. Hastaların çoğunluğunda hafiftir, ancak özellikle orta hat kranial tremoru (boyun, çene, ses gibi) olanlarda yürüyüş ataksisi daha belirgin olabilir.[15]

ET'un ilk yıllarında tremor çok hafif veya asemptomatiktir ve yıllarca hiç kötüleşmeden kalabilir. Ancak ilerleyen yıllar içinde tremor giderek kötüleşir ve tanımlanan birkaç progresyon paterni vardır. En sık görülen ikisi: (1) geç dönem (>60 yaş) başlangıçlı olup kötüleşen ve (2) erken dönem (<40 yaş) başlangıçlı olup yıllar boyunca hafif ve stabil tremoru olan ve ilerleyen dönemde progresyon gösteren paternlerdir. Prospektif ve longitudinal prognoz çalışmalarına göre, ET'un doğal seyri içinde kol tremorunun yılda %2-5 aralığında kötüleşmesi beklenir.[16] Nadir görülse de erken dönemde başlayıp ilk 10 yıl içinde belirgin kötüleşen tremor paterni de bildirilmiştir.[17] İlerleyen zaman içinde tremor ellerden kollara yayılıp daha sonra boyun, ses ve çene gibi kranial bölgelerde tremor tabloya eklenebilir. Bu dağılım özellikle boyun tremoru görülme riskinin erkelere göre birkaç kat daha fazla olduğu ET'lu kadınlarda daha sıktır. Kranial tremorlar arasında en sık görüleni boyun tremoru, daha nadir olarak ses ve en nadir olarak da çene tremorudur. Çene tremoru çoğunlukla ağız açıkken ya da konuşma sıra-

sında görülürken, PH ile ilişkili çene tremoru istirahatte daha belirgindir. Boyun tremoru sıklıkla "no no" (horizontal) ya da "yes yes" (vertikal) şeklinde tek yönlüdür, ancak zaman içinde daha karmaşık hale gelebilir. Şiddetli olmadığı sürece postural bir tremor olan boyun tremoru, hasta yattığında boyun tam istirahatteyken azalır ya da kaybolur. İzole boyun tremorunun beraberinde çok hafif ya da hiç kol tremoru olmadan görülmesi çok nadirdir ve ET'dan çok distoniyi akla getirir. ET'da görülen boyun tremoruna dair bir diğer ipucu ise hastaların çoğunlukla bunun farkında olmamasıdır.

Esansiyel tremor vakalarının %30-50'si yanlışlıkla PH ya da distoni tanısı alır. Rijidite ve bradikinezi, hipokinezi, bradimimi gibi diğer parkinsonizm belirtilerinin olmayışı ile ET'u PH'dan ayırılabilir.[18] Ayrıca tremor özellikleri de bu ayırımda önemli ipuçları sağlar. İzole PT (minimal KT ile birlikte olan PT), bilekten çok metakarpofalengeal eklemlerin tutulduğu PT, ya da bilekte fleksiyon-ekstensiyon hareketinden çok rotasyon hareketine neden olan PT varlığı daha çok PH lehine bulgulardır. Kolların öne ekstansiyonu sırasında birkaç saniye sonra ortaya çıkan "re-emergent" tremor ve elin fleksiyon postürü parkinsonizmi destekleyen ek bulgulardır. Kol ekstensiyonu sırasında parmakların kaşık şeklinde bükülmesi (yani; bileğin fleksiyonu ve metakarpofalengeal ve falengeal eklemlerin ekstansiyonu) ya da ritmik ya da osilatuar olmayan bir tremorun varlığı kol distonisine işaret eder. Boyun distonisi olma ihtimali de mutlaka değerlendirilmeli ve baş tremoru ile birlikte başın bir yana eğilmesi ya da rotasyonu, sternokleidomastoid kas hipertrofisi, tremorun durduğu bir sıfır noktasının olması veya duyusal hilenin (çeneye dokunmanın tremoru azaltması gibi bir manevranın) varlığı aranmalıdır. Serebellar dizartrinin ya da nistagmusun olmaması ET'u spinoserebellar ataksilerden ayırır. Tremora neden olan ya da arttıran durumlar arasında hipertiroidizm, lityum, valproat gibi ilaçların ve kafein, tütün gibi maddelerin kullanımı araştırılmalıdır. Santral kaynaklı tremor (ET) ile artmış fizyolojik tremorun ayırımında dijital tremor analizi yardımcı olabilir. ET'da hastanın ellerine ağırlık verildiğinde tremor frekansı değişmez. Ayrıca bir veya daha fazla birinci derece akrabada ET olması, tremorun alkol ile azalması da tanıyı destekler.

b. Artmış fizyolojik tremor

Artmış fizyolojik tremor belli bir dereceye kadar hemen herkeste görülebilecek bir aksiyon tremorudur. Esansiyel tremora göre postural ve kinetik komponentin frekansı birkaç Hz daha hızlı ve amplitüdü daha düşüktür. Esansiyel tremordan farklı olarak parmak burun testinde intansiyonel komponenti yoktur, boyun tremoru eşlik etmez. Dişli çark fenomeni olabilir ancak rijidite ile birlikte değildir. Nicel tremor analizinde ellere ağırlık eklemek tremor frekansını azaltır ki bu daha çok periferik kaynaklı tremora özgüdür.

c. İlaca bağlı aksiyon tremoru

Birçok ilaç aksiyon tremoruna neden olur ya da arttırır ve tremorun şiddeti değişkendir. Bronkodilatörler, lityum, valproik asit, metilfenidat, prednizon ve psödoefedrin sıklıkla tremora neden olur ancak daha birçok ilaç da tremor ile ilişkili olabilir. İlacın tetiklediği aksiyon tremorunu diğer formlardan ayırmak için bazı özelliklere dikkat etmek gerekir. Öncelikle tremorun olası tetikleyici ilacın kullanımından sonra başlamış olması gerekir. Ancak tremor ilaç kullanımından hemen sonra başlamayabilir, aksine birkaç ay içinde kademeli olarak kendini gösterebilir. Ayrıca doz yanıt ilişkisine de dikkat edilmelidir, ilacın dozu arttırıldığında tremor amplitüdünün artması önemli bir ipucudur. Sabit doz aralığında tremorun giderek artmaması ve ilacın kesilmesiyle tremorun tamamen ortadan kaybolması beklenir.[19] Son olarak, tremor özellikle ellerde görülür ve ilacın tetiklediği aksiyon tremoru genellikle başı etkilemez.

d. Distonik tremor

Distoni tanısı olan hastalarda çeşitli tremor tipleri görülebilir ve özellikle ET ile distonik tremorun eşlik ettiği distoniyi birbirinden ayırmak gerekir.[20-22] Distonisi olan hastaların tremoru hem distonik hareketin olduğu ekstremitelerde hem de distonik olmayan ekstremitelerde görülebilir. Hatta istirahatte ve aktivite sırasında da görülebilir. Asıl kafa karıştıran durum ise, uzun zamandır ve ileri aşamada ET olan hastalarda kol ekstansiyonu sırasında elde hafif distonik postür gelişebilmesidir. Bundan dolayı,

distoninin hastalık olarak nerede bitip ET'un başladığı ya da tam tersi önemli bir tartışma konusudur. Tüm bunları hesaba katarak bir hastayı değerlendirirken dikkat edilecek bazı durumlar vardır. Öncelikle tremorun özelliği nedir? Hastanın distonik postürü ya da hareketi var mı? Daha yakından bakıldığında distonik hastalarda tremor ritmik ya da osilatuar değildir ve ET'dan ayrılır. Ayrıca distonik hastalarda başka kas gruplarını da etkileyen bir dizi ısrarcı postür ya da bükülmeli hareketler olur. Ses tremoru özellikle vokal kord distonisinde görülür ve ET'daki ses tremorunun aksine ses kesintilerinin olması ve boğulur tarzda konuşma tipiktir.

e. Primer yazıcı tremoru

Primer yazıcı tremoru çoğunlukla ya da sadece yazı yazarken ortaya çıkan göreve özgü kinetik el tremorudur ve elin diğer hareketleri sırasında görülmez ya da çok hafiftir.[1,23] Son tanımlamalarda yazı yazma sırasında oluşan distonik postürün eşlik ettiği el tremoru olan hastaları primer yazıcı tremorundan ayrı tutarak distonik yazıcı tremoru olarak tanımlanır.[1] Primer yazıcı tremorunun ET'dakine benzer frekansı (4-8 Hz) vardır ve %30-50 hastada alkol kullanımı ile azalır.[23] Primer yazıcı tremorunun altta yatan mekanizmaları açık değildir ve halen ET'un ya da distoninin bir varyantı olduğu konusu tartışmalıdır.[24]

f. Ortostatik tremor

Bu nadir tremor formunda hastalar çoğunlukla ayaktayken sallantı hissederler.[25] Yürüme, oturma ya da yatma sırasında olmayan ancak daha çok ayaktayken fark edilen tremor belirgindir. Bu yüzden hastalar tipik olarak uzun süre ayakta duracakları durumlardan kaçınırlar.[26] Muayene sırasında baldırlarda 14-16 Hz ince tremor gözlenebilir, palpe ya da oskülte edilebilir.

g. Serebellar tremor

Serebellar tremor spinoserebellar ataksi ve serebellumun diğer klasik sendromlarında görülen tremoru tanımlar.[1] Fenomenolojik olarak ET ile çakışan (intansiyonel komponentin olduğu kinetik tremor) özellikleri olmakla birlikte serebellar tremor oldukça yavaştır (3-4Hz) ve dismetri, sakkadik göz hareketleri,dizartri, yürüyüş ataksisi gibi diğer serebellar bulgular eşlik eder.

h. Rubral tremor

Orta beyin tremoru ya da Holmes tremoru olarak da adlandırılan bu durum genellikle unilateraldir. Tipik olarak üç tip tremor da (istirahat, postural ve kinetik/intansiyonel) gözlenir, ancak KT PT'dan, PT ise İT'undan daha ön plandadır.[27] Çoğunlukla tremor o kadar şiddetlidir ve işlevselliği bozar ki etkilenen ekstremite kullanılamaz durumdadır. Hastalarda ayrıca hafif distoni, ataksi gibi başka nörolojik bulgular da olabilir. Tümör, multipl skleroz ya da yavaş genişleyen vasküler lezyon gibi çeşitli durumlarda gözlenebilir ve eğer strok öyküsü varsa olaydan aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir.[28] Beyin görüntülemelerinde çoğunlukla pons-mezensefalon bölgesinde serebellar efferent yolları ya da nigrostriatal lifleri etkileyen lezyon tespit edilir.

B. İstirahat tremorunun baskın olduğu durumlar

a. Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı olanlarda tremor tipik olarak istirahatte görülür. Herhangi bir ekstremite tutulabilir, ancak asimetrik olarak bir taraftaki ekstremite daha belirgin etkilenmiştir. Kolunda titreme olanlarda tremor distal eklemlerde ön plandadır, ayrıca tremor bileğe fleksiyon-ekstensiyon hareketinden çok pronasyon-supinasyon hareketlerini yaptırır. Yürürken ya da kol öne uzatıldığında elin fleksiyon postürü oldukça sık ve tipik bir bulgudur. Muayenede etkilenen kolun ekstensiyonu ya da başka hareketi sırasında "re-emergent" tremorun olması kafa karıştırıcı olmakla birlikte birkaç saniyelik latent perioddan sonra ortaya çıkması ve ET'da görülen PT'dan daha yüksek amplitüdlü olması tipiktir.[3] Asimetrik olan bu tremorun amplitüdü postür devam ettikçe ya da başka bir ekstremitenin hareketi sırasında daha da artar. Tremor çeneyi tutabilir ancak, ET'un aksine ağız kapalıyken ya da gevşekken görülür.

b. İlacın indüklediği istirahat tremoru

Nöroleptik ajanlar gibi çeşitli ilaçlar parkinsonizmin diğer bulgularına ek olarak İT'na neden olabilir.[29] Tipik parkinsonien tremora çok benzeyebilir, asimetrik olabilir ve hatta "re-emergent" özelliği de olabilir. Tremorun ortaya çıkışı ile ilişkili ilaç kullanımı öyküde tespit edilebilir ve hastanın altta yatan basal ganglion patolojisi yoksa ilacın kesilmesi ile birkaç hafta veya ay içinde tamamen ortadan kaybolur. Bu durumda tedavide ilaç kesimi şart olmakla birlikte psikoz gibi kronik bir hastalık durumunda bu mümkün olmayabilir.

Tremor ile ilgili hastalıkların tanısı zor olabilir. Detaylı anamnez ve tremora özgü farklılıklara odaklanarak yapılan dikkatli nörolojik muayene tanıya ulaşmada yardımcıdır. Ayırıcı tanı aşamasında öncelikle baskın tremor tipinin aksiyon sırasında mı yoksa istirahatte mi ortaya çıktığını belirlemek önemlidir. Tremor paterni belirlenerek birçok hareket bozukluğu doğru bir şekilde teşhis edilebilir.

Tremorda cerrahi tedavi için hasta seçimi

Esansiyel tremor ve diğer tremorların semptomatik tedavisinde hem ilaç seçenekleri hem de ilaçların etkinliğini değerlendiren kanıta dayalı çalışmalar kısıtlıdır. Örneğin ET'da kanıta dayalı olarak etkinliği belirlenmiş 3 ilaç (propranolol, primidon ve topiramat) vardır, ancak hastaların yalnızca %50'si bu ilaçlardan birine yanıt verir. Bunlar dışındaki birçok ilaç için de ET'da etkin olduğunu kanıtlayacak yeterli veri yoktur. Diğer tremor tiplerinde oral tedavilere değişken yanıtlar alınabilir. Distonik ekstremite tremorunda antikolinerjikler, ortostatik tremorda gabapentin ve klonazepam işe yarayabilir. Baş ve ses tremorunda ise botulinum toksin enjeksiyonları fayda sağlayabilir. Şiddetli ve karmaşık, birden fazla tremor tipinin bir arada görüldüğü tremorlar medikal tedavi ile genellikle kontrol altına alınamaz ve bu grup hastalarda cerrahi tedaviler gündeme gelir. İlaca dirençli tremoru olan hastaların çoğunda basit günlük yaşam aktivitelerini yapmasına ve çalışmasına engel olacak şiddette postural ve aksiyon tremoru vardır.[30]

Temel olarak iki tip cerrahi seçenek sunulabilir; ablasyon ve derin beyin stimulasyonu (DBS). Ablatif yöntemler genellikle unilateral uygulanabilir olması ve kalıcı olabilecek yan etkileri nedeniyle gözden düşmüş olmakla birlikte seçilmiş hastalarda tercih edilebilir. İlaca dirençli ET'da talamusun ventral intermediate çekirdeği (Vim)' ne yönelik DBS'in güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır.[31-34] Tipik DBS adayları primidon, propranolol, topiramat ve benzodiazepin'i maksimum tolere edilebilen dozda kullanmış olmalarına rağmen etkin tremor kontrolü sağlanamayan ve yaşam kalitesi bozulmuş ET hastalarıdır.[33,35] Esansiyel tremorda unilateral ya da bilateral Vim DBS tercih edilebilir. Unilateral stimülasyon kontrlateral aksiyon ve istirahat tremorunda belirgin düzelme sağlar ve bazı hastalarla ılımlı unilateral etkisi de olabilir.[36-38] Ses tremoru DBS için primer endikasyon değildir, çünkü unilateral Vim stimülasyonunun ses tremoru üzerine hastadan hastaya değişen bir etkisi olabilir ya da hiç olumlu etkisi olmayabilir.[39-41]

Semptomların bilateral olması nedeniyle hastaların çoğunda bilateral DBS tercih edilmektedir, dolayısıyla hastalar bilateral stimülasyona bağlı gelişebilecek konuşma ve yürüyüş yan etkileri hakkında uyarılmalıdır.[41] Bazı durumlarda kademeli cerrahi, yani önce dominant el ya da en fazla etkilenen tarafa yönelik olarak unilateral DBS, tercih edilebilir. Karşı tarafa yönelik DBS gerekip gerekmediği kararı daha sonra verilebilir. Bu durumda yine benzer stimülasyon yan etkileri ve cerrahi risklerin olacağı akılda tutulmalıdır.

Başarılı DBS cerrahisinde belki de en kritik nokta doğru hasta seçimidir, çünkü hasta özellikleri cerrahi sonuçları doğrudan etkilemektedir. Genel olarak tüm endikasyonlar için geçerli olan ideal aday özellikleri; 1) cerrahi açıdan sorun yaratabilecek medikal komorbiditesinin olmaması, 2) tedavi edilmemiş ya da özürlülük yaratan davranışsal/ affektif bozukluk olmaması, 3) belirgin kognitif bozukluğun olmamasıdır. Dolayısıyla cerrahi öncesinde medikal komorbiditeler, görüntüleme, nörolojik, psikolojik, psikiyatrik ve nöroşirürjikal değerlendirmeler multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Cerrahi sonuçlara yönelik hasta ve ailesinin beklentilerini yönetmek ameliyatı yapmak kadar önemlidir. Cerrahi başarısızlık olarak nitelendirilen durumlarda en sık karşılaşılan sorun hasta ve ailelerinin gerçekçi olmayan beklentileridir. Hasta ve ailesine cerrahi sonrasında karşılaşılabilecek zorluklar, stimülasyona bağlı yan etkiler, ilk 6 ay boyunca ortalama 6-8 defa muayene ve programlama için kliniğe gelmeleri gerekeceği önceden anlatılmalıdır. Birçok hasta ve ailesinde DBS tedavisinin "sihirli değnek" gibi, pil bir kez açıldığında her şeyin normale döneceği şeklinde yanlış bir algı olabilir. Bu durumu en iyi şekilde yönetmek için süreç hakkında hastalarla sıkı bir iletişim kurmak, hastanın beklentilerini gerçekçi temellere dayandırmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord 1998;13(Suppl.3):2-23.
2. Kumar A, Calne DB. Approach to the patient with a movement disorder and overview of movement disorders. In: Watts RL, Koller WC, editors. Movement disorders neurological principles and practice. New York (NY): McGraw-Hill Medical Publishing; 2004. p. 3-15.
3. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67: 646-650.
4. Abdo WF, van de Warrenburg BPC, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders. Nat Rev Neurol 2010;6:29-37.
5. Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, Cordivari C, Hooker J, Dickson J, Quinn N, Bhatia KP. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). Mov Disord 2007;22: 2210-2215.
6. Brown P. New clinical sign for orthostatic tremor. Lancet 1995:346; 306-307.
7. Bhatia K P, Schneider S A. Psychogenic tremor and related disorders. J Neurol 2007;254; 569-574.
8. Bain PG. Parkinsonism and related disorders. Tremor. Parkinsonism Relat Disord 2007;13(Suppl 3):S369-74.
9. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. Postgrad Med J 2005;81:756-62.
10. Kumar H, Jog M. A patient with tremor, part 1: making the diagnosis CMAJ 2011; 183(13):1507-1510.
11. Louis ED, Ford B, Pullman SL. Prevalence of asymptomatic tremor in relatives of patients with essential tremor. Arch Neurol 1997;54(2):197Y200.
12. Louis ED, Frucht SJ, Rios E. Intention tremor in essential tremor: prevalence and association with disease duration. Mov Disord 2009;24(4): 626Y627.
13. Louis ED. The primary type of tremor in essential tremor is kinetic rather than postural: cross-sectional observation of tremor phenomenology in 369 cases. Eur J Neurol 2013;20(4):725Y727.
14. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. Arch Neurol 2003;60(3):405Y410)
15. Louis ED, Rios E, Rao AK. Tandem gait performance in essential tremor: clinical correlates and association with midline tremors. Mov Disord 2010;25(11):1633Y1638.
16. Louis ED, Agnew A, Gillman A, et al. Estimating annual rate of decline:prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82(7):761Y765.
17. Louis ED. Re-thinking the biology of essential tremor: from models to morphology. Parkinsonism Related Disord 2014; 20(suppl 1):S88YS93.
18. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Arch Neurol 2006;63(8):1100Y1104.
19. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Lancet Neurol 2005;4(12):866Y876.
20. Defazio G, Gigante AF, Abbruzzese G, Bentivoglio AR, Colosimo C, Esposito M, et al. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(4): 404Y408.
21. Deuschl G. Dystonic tremor. Rev Neurol (Paris) 2003;159(10 pt 1):900Y905.
22. Defazio G, Conte A, Gigante AF, Fabbrini G, Berardelli A. Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia?Neurology 2015;84(10):1053Y1059.
23. Bain PG, Findley LJ, Britton TC, Rothwell JC, Gresty MA, Thompson PD, et al. Primary writing tremor. Brain 1995;118(pt 6):1461Y1472.
24. Cohen LG, Hallett M, Sudarsky L. A single family with writer's cramp, essential tremor, and primary writing tremor. Mov Disord 1987;2(2): 109Y116.
25. Yaltho TC, Ondo WG. Orthostatic tremor: a review of 45 cases. Parkinsonism Relat Disord 2014;20(7):723Y725.
26. GerschlagerW, Münchau A, Katzenschlager R, Brown P, Rothwell JC, Quinn N,, et al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. Mov Disord 2004;19(7):788Y795.
27. Kiriyama T, Hirano M, Kitauchi T, et al. A case of chemotherapy-responsive paraneoplastic rubral tremor. Clin Neurol Neurosurg 2011; 113(8):693Y695.
28. Goto S, Yamada K. Combination of thalamic Vim stimulation and GPi pallidotomy synergistically abolishes Holmes' tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(8):1203Y1204.
29. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Lancet Neurol 2005;4(12):866Y876.
30. Rajput A, Robinson CA, AH R. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. Neurology. 2004;62:932-936.
31. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Tröster AI, Overman J, Kieltyka J, et al. Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. Mov Disord. 2001;16:140 -143.
32. Vaillancourt DE, Sturman MM, Verhagen Metman L, Bakay RA, Corcos DM.. Deep brain stimulation of the Vim thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. Neurology. 2003;61:919 -925.,

33. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. Ann Neurol. 1997;42:292-299.

34. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med. 2000;342:461- 468.

35. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, et al. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 2006;66: 672-677.

36. Lyons KE, Pahwa R. Long-term benefits in quality of life provided by bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. J Neurosurg. 2005;103:252-255.

37. Obwegeser AA, Uitti RJ, Witte RJ, Lucas JA, Turk MF, Wharen RE Jr. Quantitative and qualitative outcome measures after thalamic deep brain stimulation to treat disabling tremors. Neurosurgery. 2001;48:278 -281.

38. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK.. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. Neurology. 1998;51:1063-1069.

39. Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:1362-1363.

40. Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL, Wilkinson SB, Searl JP, Koller WC. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. Neurology. 1998;50:796 -798.

41. Obwegeser AA, Uitti RJ, Turk MF, Strongosky AJ, Wharen RE. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. Neurology.2000;54:2342-2344.

142

Hareket Bozukluklarında Lezyon Cerrahisi

Ali Savaş, Ümit Eroğlu

Stereotaksik ve fonksiyonel cerrahi sinir sisteminin hedef alınan bölgesine görüntü eşliğinde 3 boyutlu koordinat sistemi yardımıyla ulaşma disiplinidir. Santral sinir sistemini oluşturan nöral yapılar fonksiyonel açıdan birkaç milimetre içinde farklı organizasyonlar göstermekte, birbirinden çok farklı olan ve yaşamsal yönden çok önemli olabilecek sinirsel fonksiyonları sağlamaktadır. Ayrıca, beyni oluşturan nöroglial matriks, kafatası içinde, arter ve venöz basınçlardaki küçük pulsatil değişiklikler dışında, diğer organlarla karşılaştırıldığında, göreceli olarak haraketsiz durmaktadır ve organizmanın genel hareketlerinden minimal ölçüde etkilenmektedir. Bu her iki durum, stereotaksinin bir nöroşirurji yan disiplini olarak gelişmesini gerekli kılmış ve sağlamıştır. Yine de 'stereotaktik ve hareket cerrahisi son 30 yıla kadar nöroşirurji içinde de marjinal ve eksantrik bir çaba olarak görülmüştür. Ancak özellikle 1980'li yıllardan sonra bilgisayar teknolojisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) stereotaktik tekniklere çok önemli katkıları sonucunda bu yan disiplin marjinalliten kurtulmuş ve genel nöroşirurji pratiğinin önemli bir parçası haline gelmiştir.

Fonksiyonel nöroşirurjinin tarihçesi

Hareket bozukluklarının bazal ganglia cerrahisi ile tedavisi yolundaki ilk çalışmalar Russel Meyers tarafından yapılmıştır. Pallifugal liflerin açık cerrahiyle transventriküler yaklaşımla kesildiği uygulamada mortalite oranının%16'ya ulaşması bu girişimlerin kendisi tarafından bile terkedilmesine yolaçmıştır. Sipiegel'in stereotaktik teknikle %2 ve Riechert'in %1 mortalite bildirmesi bu hastalıkların tedavisinde stereotaktik tedavinin yerini sağlamlaştırmıştır.[1] Fonksiyonel nöroşirurjinin gelişiminde teorik planlamalardan çok ampirik gözlemler yol gösterici olmuştur. Bu konudaki en çarpıcı örnek, 1953 yılında Cooper tarafından açıklanan ve hareket bozukluklarının cerrahisine yön veren deneyimidir. Cooper, açık teknikle mezensefalotomi yaparken kaza sonucu zedelene anterior koroidal arteri bağlamak zorunda kalmış ve postoperatif dönemde hastada daha önce var olan tremorun düzeldiğini görmüştür. Bunun ardından alkol enjeksiyonlarıyla bu arterin beslediğini düşündüğü yapı olan pallidumda lezyon oluşturmaya başlamıştır. Ancak iyi sonuç aldığı bir hastasının otopsisinde talamusta lezyon görmesi onu bu alana yönlendirmiştir. Onun bu alandaki geniş deneyimi parkinsonizm tedavi-

sinde talamusu (özellikle de ventrolateral nukeusu) sık seçilen bir hedef haline getirmiştir.[2] Spiegel'in tekniği ilk kez tanımlamasından 22 yıl sonra, 1969'a kadar bu girişim Parkinson hastalığının tedavisinde tahminen 37000 hastada uygulanmıştır.[3] Bu tarihten sonra parkinsonizmin medikal tedavisinin geliştirilmesi hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde sayısal olarak ani ve belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Ancak daha sonra L-dopanın tüm Parkinson alt tiplerinde etkili olmadığı ve ilaç intoleransının ciddi bir problem olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Tüm bunlar günümüzde medikal olarak tedavide problemlerin çıktığı olgularda stereotaktik cerrahi tedavinin yeniden yaygınlık kazanmasına yolaçmıştır.

Türkiye'de ilk stereotaktik teknikle yapılan fonksiyonel girişimler 1960'lı yılların başında birkaç merkezde birbirine yakın dönemlerde başlar. 1962 yılından itibaren Prof. Dr. Hüsameddin Gökay Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde başta Parkinson olmak üzere bir grup hastaya stereotaktik kemo-pallidotomi uygulamalarına başlamıştır. Yakın dönemde Prof. Dr. Nurhan Avman ve Prof. Dr. Hamit Ziya Gökalp Ankara'da, Prof. Dr. Erdem Tunçbay İzmir'de benzer uygulamaları başlatmıştır. Ancak L-Dopanın bulunuşu bu çalışmaların hızını kesmiştir. Buna karşın Ankara Üniversitesi'nde Prof.Dr. Nurhan Avman ve Prof. Dr. Hamit Ziya Gökalp ve ve Prof. Dr. Yücel Kanpolat 1970 ve 1980'li yıllarda bu çalışmalrı devam ettirmişlerdir. 2000'li yılların başından itibaren Prof. Dr. Ali Savaş ilk kez STN'in image füzyon ile direkt hedeflenmesini tariflemiştir.[4,5] Son yıllarda Türkiye'de Stereotaktik ve Fonksiyonel Nöroşirurji alanındaki çalışmalar dünya literatürüne katkıda bulunabilecek bir aşamaya gelmiş ve kendi prensiplerini ve rutinini ortaya koyabilecek olgunluğa erişmiştir.

Hareket bozukluğu cerrahisi

Hareket bozuklukları, hareketin akıcılığı, hızı, kalite ve kolaylığını bozan nörolojik sistem hastalıklarıdır. Hareket bozuklukları kavramı istemsiz veya anormal hareketleri tariflerken diğer taraftan da bu istemsiz hareketlere neden olan sendromları ifade eder. Çoğu hareket bozukluğu hastalıkları bazal ganglion disfonksiyonları ile ilişkilidir bu yüzden hareket bozuklukları hastalıklarına ekstrapiramidal sistem hastalıkları veya bazal ganglia (BG) hastalıkları da denilmektedir. Hareket bozukluğu cerrahisinin akademik açıdan, stereotaktik ve fonksiyonel nöroşirurjinin en yüksek noktasını oluşturduğunu söylenek mümkündür. Kitle, tümör dokusu, kemik ve ya damar dokusuyla değil direkt olarak nöronla ilişkili cerrahi müdahaleleri içermesi nedeniyle genel nöroşirurji içinde de özel bir yeri vardır.

Subkortikal anatomik hedef genellikle semptomatik tarafa kontrolateral olarak seçilir. Talamusta nukleus ventrointermedius (Vim), tremor ve çeşitli hareket bozuklukları için poülaritesini koruyan genel bir hedeftir (talamotomi). Bradikinezi, rijidite, belirgin on-off fluktuasyonlar ve L-dopaya bağlı diskinezilerin ortaya çıktığı durumlarda nörostimülasyon öncesi dönemde posteroventral pallidum lezyonları yapılabilmekteydi (pallidotomi). Zona incerta ve Forel alanlarındaki lezyonlarla pallidofugal liflerin kesintiye uğraması çok yönlü iyileştirici etkilere neden olabilir (kampotomi). Subtalamik nükleus (STN) ise Parkinson hastalığının cerrahi tedavisindeki 'altın' hedeftir*.[5] Bu hedefte genellikle nörostimulasyon yapılmaktadır; ancak tek taraflı STN lezyonlarının işe yaramadığı bilinmektedir.[6]

Cerrahi prosedür

Her hastaya pre-op BT/MRI tetkikleri yapıldı. Hedef alan kafaya yerleştirilmiş Leibinger marka Riechert-Mundinger model bir frame yardımıyla, pre-op yapılan CT veya MR görüntüleriyle hesaplandı.

Hedef alan hesaplamaları için, Bilgisayarlı beyin atlaslarının görüntü bazlı kullanımı uygulandı (@, Target, Brain Lab, München). Jeneratör olarak Radionics Model-S RFG-3C Graphics RF Lesion Generatör System kullanıldı. Kampotomide, Radionics Type TCS- 1 Side Outlet Thermocouple Stereotaxic Electrode Kit kıvrık uç kullanıldı (Massachusetts, ABD). Talamotomi de ise Fischer TC-Straight Electrode Monopolar Bare tip 4.0 mm ayrıca Inomed ve Leibinger marka 4mm lik monopolar düz elektrot kullanıldı. Lezyon oluşturulacak alanın koordinatları anterior komissür (AC) ile posterior komissür (PC) arasında çizilmiş bir çizgiye göre hesaplandı. Normalde interkomisisural hat yaklaşık olarak 25-27 mm kadardır. Hedef koordinatlar Schaltenbrand stereotaktik beyin atlası kullanılarak indirekt kartezyen ölçümle hesaplandı. Talamotomide, Vim'in tipik olarak koordinatları, AC-PC arası uzaklığın

orta noktasının 4 mm gerisinde, orta hattan 13 mm lateralde ve AC-PC çizgisinin 1 mm üstünde olarak hesaplandı. Talamotomi de ise Forel sahaları ve Zona inserta için hedef alan; talamik hedefin 3 mm altından itibaren 1-8 mm'ye kadar önü hedef kabul edildi ve kampotomi de kıvrık elektrot kullanıldı.

Hedef koordinatları belirlenirken hasta benzodiazepin veya diğer anksiyolitikler ile sedasyon altına alındı. Eğer tremor hesaplamayı ve cerrahiyi engelleyecek düzeyde ise bu basamakta propofol veya midazolam kullanıldı. Her işlem sırasında, girişim salonunda EKG monitorizasyonu, kan basınç ölçer, pulse oksimetre bulunduruldu ve damar yolu açık bırakıldı ve nasal kanul yardımıyla oksijen verildi. Hedef belirlendikten sonra lokal anestezi olarak %1'lik lidokain ve 1/200.000 lik epinefrin enjeksiyonu yapıldı. Daha sonra koronal sütürün yaklaşık olarak 1 cm önüne ve 3 cm lateralinde olacak şekilde 1 adet frontal burr hole açıldı. İzole simülatör elektrot impedans monitorizasyonu altında önce nükleus ventralis intermediusa ve bazı olgularda daha sonra Forel sahaları ve Zona insertaya yerleştirildi.

Burr holeden lezyon probu yerleştirildi. Düşük hertzlerden başlanılarak (2-4Hz) yüksek hertzlere (100Hz) stimüle edilirek test edildi. Hastalar 42 ºC'de 60 saniye boyunca lezyon oluşturulurken, kontralateral tremor, kuvvet, koordinasyon, konuşma ve hafıza not edilerek test edildi. Eğer nörolojik bir defisit gelişmemiş ise kalıcı talamotomi ve kampotomiye geçildi. 70 ºC ısıda 60 saniye boyunca ablasyonlar yapıldı. Lezyon sonrası hastanın nörolojik muayenesi tekrarlandı. Talamotomi sonrası, eğer rezidüel tremor mevcut ise tremorun lokalizasyonuna göre prob yeri değiştirildi. Bipolar sitimulasyonu ile tremor, rijidite ve diğer irreguler hareketler gözlendi. Koagülasyonun yarıçapı 3 ile 5mm arasında değişti. Her hastaya postoperatif rutin olarak MRI yapıldı.

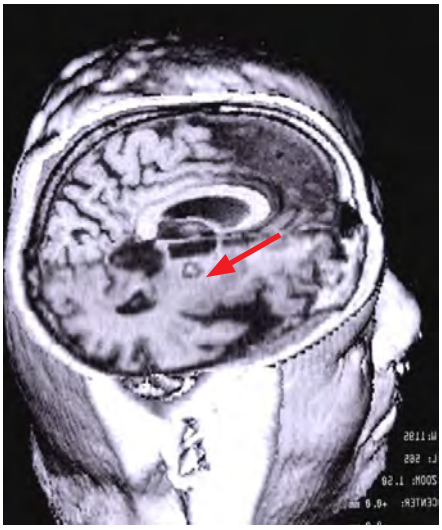
Talamotomi

Talamotomi, Parkinson hastalığı, tremor ve distoni gibi hareket bozukluklarında uygulanan cerrahi bir girişimdir. Ancak norostimulasyonun yaygınlaşması bu girişimin oranını düşürmüştür.. Modern farmakolojik tedavi döneminden önce tremor ve diğer haraket bozukluklarının tedavisi uygun hastalarda yalnızca cerrahi yaklaşımlardı. Parkinson hastalığı için Spelman ve Bosch ilk kez cerrahi tedavi dönemi başlattılar. Açık cerrahi yöntem 1912-1947 yılları arsasında ve kapalı cerrahi yöntem 1947 den günümüze kadar ilerleyerek devam etmiştir. Bu iki dönem arasındaki fark açık cerrahide derin beyin yapılarına ulaşmak için derin beyin yapılarını örten dokuları kaldırmak üzerine kuruluyken, kapalı da sterotaktik yöntemleri içerir.

Parkinson tremoru cerrahi açıdan ilk tedavisi denenen tremor tipidir. Bucy ve Case 1939 yılında sensorimotor korteks rezeksiyonuyla başladılar.[7] Putnam 1938 yılında hemiparkinsonlu bir hastada pedinkülde kortikospinal tract rezeksiyonunu ilk kez uyguladı. 1939'da, Meyers caudat nükleus rezeksiyonu cerrahisini uyguladı. Meyers daha sonra diğer bazal ganglialarda cerrahi yöntemleri denemeye devam etti. Fakat Meyers in transventriküler yaklaşımla yaptığı açık teknikte mortalite oranları %15 ile %40 arasında değişmekteydi. Cooper ise pallidum ve pallidumdan çıkan fiberlerin enfarktına neden olduğu için anterior koroidal arter ligasyonunu denemeye başladı. Cooper bu yöntemi kazayla parkinsonlu bir hastada pedinkülotomi sırasında anterior koroidal arter zedelenmesi sonrası fark etti. Fakat bu yöntemde de yüksek mortalite oranları mevcuttu (%13).[8]

Yüksek mortalite ve morbitide oranları daha farklı cerrahi yöntemlere gidilmesine neden oldu. Spiegel ve Wycis ventrikülografi ve sterotaktik yöntemleri uygulamaya başladıktan sonra özellikle pallidum ve ansa lentikülarise kimyasal lezyon oluşturan cerrahi teknikler ortaya çıktı.[9,10] 1950'lerde mortalite %3'ün altına inmişti. 1954 yılında Hassler ve Riechert sterotaktik yöntemle ventrolateral talamus ablasyonunu tarifliediler.[11,12] Talamotomideki morbidite ve mortalite oranının pallidotomiye oranla daha az olması cerrahları talamotomiye yönlendirdi. Son olarak posterior ve superior subtalamik nükleus lezyonları tariflendi.[13] PD için yeniden posteroventrolateral pallidotomiyi tarifliediler 1991 yılında, parkinsonlu ve 6 esansial tremorlu hastada talamusun ventral intermediate nükleusuna (vim) derin beyin stimülasyonu sonuçlarını yayınladılar. Talamotomi olacak hastaların L-dopa gibi ilaçlara dirençli tremoru veya distonisi olması gerekir.

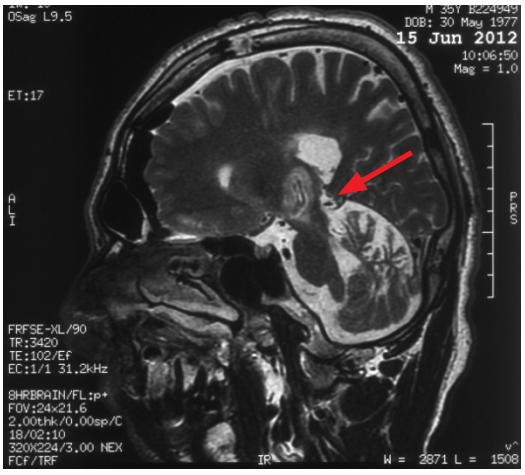
Talamotomi tremor tedavisinde oldukça etkilidir ancak kısmen diskinezi, akinezi ve bradikinezide daha az etkilidir. Cerrahi lokal anestezi altında yapılır. Hedef alan kafaya yerleştirilmiş bir frame yardımıyla, pre-op yapılan CT veya MR görüntüleriyle hesaplanır. Genel olarak tüm tremor tiplerinde nükleus ventralis intermediusta lezyon oluşturulur. Lezyon oluşturulacak alanın koordinatları anterior komissür (AC) ile posterior komissür (PC) arasında çizilmiş bir çizgiye göre hesaplanır. Vim in tipik olarak koordinatları, genellikle AC-PC arası uzaklığın orta noktasının 4 mm gerisinde, orta hattan 13 mm lateralde ve AC-PC çizgisinin 1 mm üstündedir. Eğer 3. ventrikül genişse laterale 1-2 mm daha eklenmesi gerebilir **(Şekil 1).** Talamotominin tek taraflı tremor dominant Parkinson hastalarında ve seçilmiş esansial tremor hastalarında halen yeri vardır.



Şekil 1: Talamotomi yapılmış bir hastanın kranial MRI-rekonstruksiyonu

Kampotomi

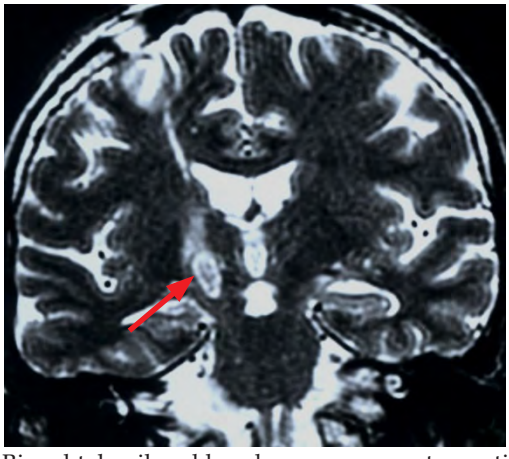
İlk kez 1959 yılında Spiegel tarafından 74 yaşında hemiballismusu olan bir hastada mesensefalik lezyon düşünülerek girişim yapılmıştır. Post mortem yapılan histopatolojik araştırmada lezyonun Forel sahasında olduğu görülmüştür.[9,10] 1960 yıllardan beri subtalamik alana yapılan cerrahi işlemlere kampotomi veya subtalamotomi denir. Bu yöntem tremor ve rijidite tedavisinde yeni bir cerrahi yöntem olarak uygulanmaya başlanmıştır. Hedef alan Forel alanları, zona inserta ve prerubral alandır. 1963'te Andy, Fager, Spiegel ve 1965'te Mudinger tarafından cerrahi sonuçlar yayınlanmıştır. Fager hemikoreli bir hastada, Andy 58 parkinsonlu hastada ve 5 hemiballismuslu hastada subtalamotomi yapmıştır. Mundinger tarafından 90 hemiballismuslu hastaya zona incerta termolitik lezyon oluşturulmuş.[14,15] Mundinger zona inserta, H1, H2, dentotalamik bağlantılar, prelemniskal radyasyo ve rostro-laterodorsal rubere lezyon oluşturmuştur. Pallidofugal fiberlerin büyük kısmı Forel H alanından geçer ve burada küçük bir lezyon bu fiber yolağın kesilmesine neden olabilir. Preoperatif MR görüntülemeleri ve CT tetkikleri yapılır. Hastalar lokal anestezi ve sedasyon altına (120 mg fenobarbital ve 0,6 mg atropin sülfat) alınır. Kord elektrot santral kanülünün ucu, tremorun dominant olduğu durumlarda 70º'lik rostral açıyla, rijidite dominant hastlarda 80º'lik rostral açıyla hedefe yerleştirilir. İlk hedef 12 mm for. Monro'nun arkası, 5 mm for. Monro ventrali, 3. ventrikülün 9 mm lateralidir. Gerçek bir kampotomi için kıvrık RF elektrodlarının kullanılması gerekir. Kampotomi ve talamotomi özellikle sekonder distoni, hemidistoni ve fokal distoni olgularında kliniğimizde etkin olarak uygulanmaktadır ve DBS'e bu alanda kanımızca üstünlük taşımaktadır **(Şekil 2)**.



Şekil 2: Talamotomi-kampotomi yapılmış bir hastanın postoperatif MRI'ı

Subtalamik nukleus (STN) lezyonu

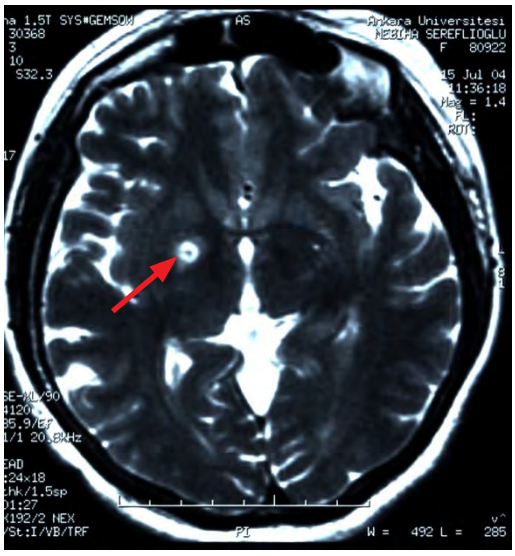
Subtalamik nukleus genellikle nörostimulasyon için iyi bir hedeftir. Bununla birlikte seçilmiş olgularda unilateral STN lezyonunun yararlı olduğu bilinmektedir.[6] Kliniğimizde az sayıda da olsa STN lezyonu uygulanmış ve iyi sonuçlar alınmıştır **(Şekil 3)**.



Şekil 3: Bir subtalamik nukleus lezyonunun postoperatif MRI'ı

Pallidotomi

Distoni cerrahisi, 1641 yılında Isaac Minnuis tarafından spasmodik tortikollisli bir hastada sternokleidomastoid kasında yapılan myotomi ile başlamıştır. O zamandan günümüze distoni tedavisi için denenen yöntemlerden biri de pallidotomidir. Özellikle hemidistoni, Parkinson ilaca bağlı distonisi ve primer jeneralize distonide kullanılmıştır. Bu cerrahide hedef alan globus pallidus internustur. Hastalar daha önce anlatılan cerrahi yöntemlerdeki gibi pre-op hazırlanır. Bu cerrahi işlem unilateral veya bilateral yapılabilir. Başlangıç hedef olarak GPi'nin posteroventral alanı seçilir. Bu hedef alan, orta hattan 20 mm lateral, 4 mm AC-PC hattının altında ve 2 mm'de midkomissüral hattın önünde yer alır. Başta 46°C'de 60 saniye boyunca termokoagülasyon oluşturularak hastada motor hareketler ve konuşma tetkik edilir. Daha sonra kalıcı ablasyon için 70-80°C'de 60 saniye boyunca lezyon oluşturulur. Parezi, görme defekti ve disfazi gözlenebilen komplikasyonlardır **(Şekil 4).** Nörostimülasyonun yaygınlaşması sonucunda pallidotomi endikasyonu daralmıştır. Son yıllarda uygulamamakta olduğumuzu belirtmekte yarar vardır.



Şekil 4: Bir pallidotomi olgusunun postoperatif MRI'ı

Sonuç olarak, hareket bozukluklarında lezyon cerrahisinin alanı derin beyin stimülasyonundaki gelişmeler nedeniyle daralmıştır. Bununla birlikte özellikle unilateral Parkinson tremoru, esansial tremor ve sekonder distoni gibi özel olgu gruplarında halen yeri vardır.

KAYNAKLAR

1. Riechert T. Longterm follow-up of results of stereotactic treatment of extrapyramidal disorders; Conf Neurol 1962;22:35-363.
2. Cooper IS. Results of 1000 consecutive basal ganglia operations for parkinsonism. Ann Intern Med 1960;52:483-499.
3. Spiegel EA. History of human stereotaxy. Physiological and clinical appications, Georg ThiemeVerlag 1982;3-10.
4. Savas A, Akbostanci C, Yagmurlu B, Elibol B, Erden I, Kanpolat Y. A new method for subthalamic nucleus targeting using CT/MRI image-fusion technology. (Abstract) Acta Neurochirurgica 2002;144 (10):1076-1077.
5. Savas A, Bozkurt M, Akbostancı C. A comparison between stereotactic targeting methods of the subthalamic nucleus in cases with Parkinson's disease. Acta Neurochir Suppl. 2013;117:35-41. doi: 10.1007/978-3-7091-1482-7_6.
6. López-Flores G1, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, Vitek J, Perez-Parra S, Fernández-Melo R, Maragoto C, Alvarez E, Alvarez L, Macías R, Obeso JA. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. Neurosurgery 2003;Apr;52(4):817-30; discussion 831.
7. Bucy PC. The surgical treatment of extrapyramidal diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1951 May;14(2):108-17.
8. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements of parkinsonism. Psychiatr Q 1953;27:317-9.
9. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams DJ, Flanagan M, Baird HW 3rd. Campotomy in various extrapyramidal disorders. J Neurosurg 1963:20;871-84.
10. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, et al. Campotomy. Trans Am Neurol Assoc 1962;87:240-2.
11. Hassler R, Riechert T. Symptomatology & surgery of extrapyramidal movement disorders. Med Klin, 1958 May 9;53(19):817-24.
12. Riechert T. Stereotaxic surgery for the treannent of Parkinson's syndrome. Prog Neurol Surg 1973;5:1-78.
13. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg 1992;76:53-61.
14. Andy OJ. Thalamic stimulation for control of movement disorders. Appl Neurophysiol 1983;46(1-4):107-11.
15. Andy OJ, Jurko MF, Sias FR, Jr. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. J Neurosurg 1963;22:860-70.

143

Hareket Bozuklukları Cerrahisinde Mikroelektrot Kayıt ve Stimülasyon Teknikleri

Tahsin Ali Zırh, Ahmet Tulgar Başak

Genel bilgi

Fonksiyonel nöroşirürji girişimleri sırasında mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniğinin uygulanması cerrahiye hedef teşkil eden anatomik yapıların lokalizasyonunda yarar sağlamaktadır. Bu bölümde Mart 1997-Aralık 2016 tarihleri arasında yapılan operasyonlar sırasında 96'sı talamik; 494'ü Pallidal ve 1056'sı Subtalamik bölge olmak üzere toplam 1.646 anatomik lokalizasyona fizyolojik haritalama ile gerçekleştirilen 9.872 mikroelektrot kayıt ve stimülasyon trasesi deneyiminin kazandırdıkları, olgulardan elde edilen bulgular ve tekniğin özellikleri tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Mikroelektrot kayıt, Derin beyin stimülasyonu, hareket bozuklukları cerrahisi, Parkinson hastalığı

Giriş

Mikroelektrot kayıt (MEK) ile ekstrasellüler hücresel aktivitenin laboratuar ortamında ve insan beyni dışındaki beyinlerde incelenmesi çalışmaları 1950'li yılların sonunda başlamıştır.[3,18,25,43] Stereotaktik cerrahi girişimlerde intraoperatif MEK uygulamaları ise 1960'lı yılların ortasından itibaren uygulanılmaya başlanmıştır.[6,7,11,12] Gerçek mikroelektrotlar platinium-iridium veya tungsten alaşımı ince teller olup; uç kısımları cam ile inceltilerek uç kısımları 2-4 mikron kalınlığa getirilen, böylelikle bu inceltilmiş ucu vasıtası ile tek bir nöronun elektriksel aktivitesinin incelenmesini mümkün kılan aparatlardır. Mikroelektrot kayıt ve Stimülasyon (MEK-S) yöntemi ile incelendiğinde güncel hedefler olan talamik ventral intermediate nukleus (VimN); globus pallidus interna (GPi) ve subtalamik nükleus (STN)'lardaki nöronların karakteristik deşarj paternleri mevcut olup; etraflarındaki anatomik oluşumlardan farklı özellikler taşırlar. Bu özellikler de bu anatomik oluşumların sınırlarının belirlenmesi ve doğru fizyolojik-anatomik hedef lokalizasyonunda çok yardımcı olur.[16,17,19-22,27,29,41,42,44] Bu özelliklere ilave olarak; gerek GPi, gerekse STN içerisindeki nöronların da vücudun belli bölgelerine uyum gösteren yerleşim özellikleri (somatotopik reprezentasyonları) bulunur ki bu da bu anatomik oluşumlar içerisinde farklı fonksiyonel özellikleri olan alt bölgelerin yerlerinin belirlenmesini; opere edilen has-

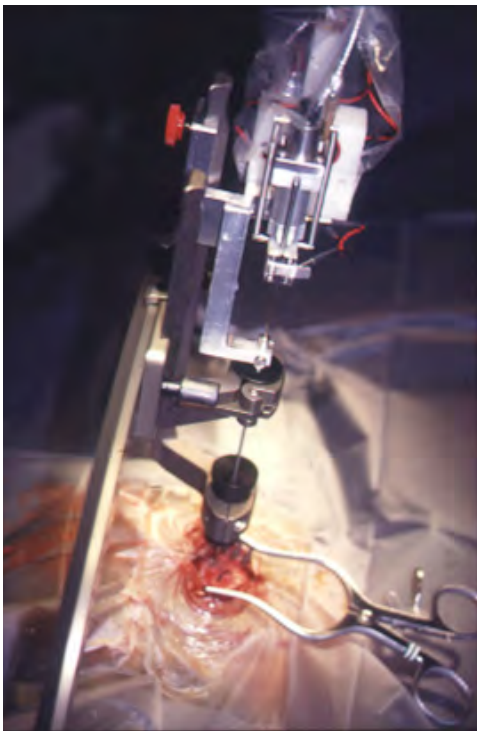
taya özgü daha yoğun semptomların bulunduğu vücut bölgelerinin bu anatomik oluşumlar içerisinde nerede yer aldığının odaklanarak belirlenmesini; dolayısı ile operasyonun başarının artmasını sağlar.[15,22,26,31,33,34,38,40,45]

Yöntem

Tüm olgularda stereotaktik cerrahi girişimler lokal anestezi ile ve Leksell Model G stereotaktik frame kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Frame takılması ardından hastaların MRI tetkikleri yapıldıktan sonratakılmış olan frame referans alınarak hastaların anterior komissür/posterior komissür koordinatları hesaplanmış, bu koordinatlar kullanılarak özel bir bilgisayar programı yardımıyla Schaltenbrand ve Wahren stereotaktik atlasına göre insan stereotaktik atlasları büyültülüp küçültülerek ve hastanın koordinatları haritaya aktarılarak bilgisayardan o hastaya özgü stereotaktik beyin haritaları hazırlanmıştır. Hastanın stereotaktik haritası üzerinden cerrahi girişime hedef teşkil edecek anatomik hedefin koordinatları hesaplanmış ve hastalar ameliyathaneye alınmıştır.

Lokal anestezi altında her bir cerrahi taraf için bir adet burr-hole açılmış; opere edilen hastalarda tüm cerrahi girişimlerde MEK-S tekniği kullanılarak hastaların fizyolojik beyin haritaları çıkartılmış ve cerrahi hedef ona göre belirlenmiştir **(Şekil 1)**. Bu yöntemde ekstrasellüler tek hücre düzeyinde MEK-Stekniği 2 μm uç kalınlığı olan poliamid kaplı platinium-iridium karışımı mikroelektrotların (FHR Company, MTBPBN[AZ1], impedans: 1:0 ±0.25 MΩ (100 hertz de ölçüm ile); 26 G paslanmaz çelik kanül içerisinden laptop bilgisayar aracılığı ile bu bilgisayara özel bir yazılım ve USB iletişim cihazı (TEKO Electronic USB interface device) ile bağlı elektronik-hidrolik mikrodrive (David Kopf Instruments Model 650 Micropositioner) yardımıyla ilerletilmesi ve hedefe uzaklığın bilgisayar ekranından izlenebilmesi ile gerçekleştirilmiştir **(Şekil 2)**. Mikroelektrotun beyin içerisinde ilerletilmesi ile alınan sinyallerin World Precision Intruments DAM 80-E preamplifikatör (Lowpass Filter 300 Hz; HighPasss Filter 3 KHz, Gain:100) ve Brownlee Precision Model 440 sinyal işleyici (Gain:50, LowPass Filter: 10 Khz, HighPass Filter 300 Hz) aracılığı ile osiloskoptan izlenip audio cihazından (Grass AM8 Audio Monitor-Low Filter 300 Hz, High Filter 3 KHz) dinlenir hale getirilmesi ile tek hücre düzeyinde beyinin fizyolojik haritalaması mümkün olmuştur. Aynı elektrot kullanılarak uyanık opere edilen hastaların beyinleri Grass S11 stimulator yardımıyla (0.1 sn ara ile 0.2 m saniye süreli kare dalga bifazik) 40 μ amper elektrik akımı verilerek uyarılmış ve hastaların mikrostimülasyona verdikleri cevaplar incelenerek beyin içerisindeki hangi anatomik oluşumda olunduğu anlaşılmıştır. Böylelikle beyin içerisinde 100 μm'den daha az bir hata payı ile hem hastalıktan sorumlu hücrelerin yerleri; hem de etraftaki hayati oluşumların fizyolojik lokalizasyonları belirlenerek cerrahi hedefin doğru olarak saptanması sağlanmıştır.

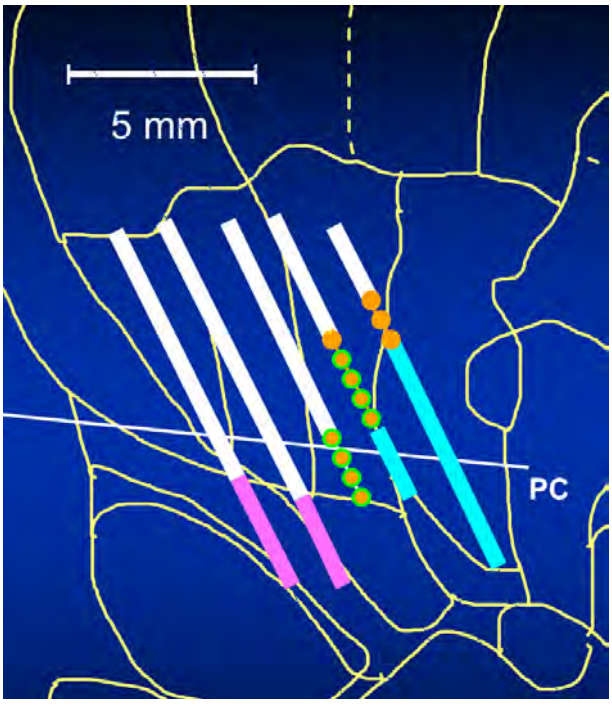
Şekil 1: Operasyon sırasında hasta ve mikroelektrot kayıt ve stimülasyon düzeneği.



Şekil 2: Tek bir elektrotun stereotaktik sistem ve elektronik-hidrolik mikrodrive kullanılarak ilerletilmesi.

Talamik ventral inermediate nucleus (VimN)'un fizyolojik haritalaması:

Olgularda talamik haritalamada başlangıç noktası olarak talamusun sensory nucleusu olan Ventro-Caudal nucleus (VcN) hedef olarak alınmıştır. Hastanın takılmış olan stereotaktik çerçeveye göre Schaltenbrand ve Wahren stereotaktik atlası esas alınarak o hastaya özgü ayarlanmış ve basılmış beyin haritası üzerinden teorik hedef (VcN) tespit edilerek ilk kayıt trasesi (İKT)'ne esas teşkil edecek steretaktik koordinatlar hesaplanılmış ve cerrahi girişime başlanılmıştır. Fizyolojik haritalama teorik hedefin (VcN) 8.5 mm üzerinden başlatılmış ve ilerlenilmiştir. VcN teorik hedefi ön-arka eksendeposterior commisure (PC)'un 3 mm önü ve kranio-kaudalde PC hizası ve medio-lateralde III. ventrikül lateral kenarından 11.5 mm lateral olarak planlanmıştır. VcN haritalaması tremor hücrelerinin medio-lateraldeki ideal yerleşimi hakkında bilgi vermektedir. Talamusun sensory nucleusunda da vücudun bir somatotopik organizasyonu olup alt ekstremite daha lateralde; üst ekstremite daha medialde ve yüz ve dil daha medialde yer alır. Üst ekstremite tremor hücrelerinin VimN içerisinde medio-lateraldeki ideal yerleşimi VcN'da el ve ağız kenarı birleşim yeri hizasına karşılık gelmektedir. VcN içerisinde bu bölgenin bulunmasından sonra öne doğru ilerlenerek VimN içerisindeki tremora senkronize hücreler bulunmuş ve bu hücrelerin 40 μ amper bifazik stimulus verilmesi sırasındaki tremor azalması veya tamamen tremor durması tarzındaki cevapları kaydedilmiştir. Verilen stimulusun yayılımı 80 μm'den daha az bir alan içerisinde kaldığından mikrostimülasyon ile tremorun tamamen durdurulduğu noktabu bölgede tremorun durdurulması için ideal hedefe çok yakın bir noktanın tespit edilmiş olması açısından da anlam taşımaktadır. Fizyolojik haritalama ve VimN ve bu bölgedeki tremor hücreleri lokalize edildikten sonra elektrot kaudale doğru ilerlediğinde hücresel aktivitenin bittiği yer tespit edilerek VimN'un bittiği yer tespit edilmiştir. Bu bölgeden daha kaudale ilerlenildiğinde ve 40 μ amper bifazik stimulus elektrik akımı verildiğinde karşı vücut yarısında özellikle kol ve bacakta elektrik akımının parestezi tarzında duyulmasının başladığı ve bittiği bölgeler tespit edilerek medial lemniscusun (ML) olduğu bölge lokalize edilmiştir **(Şekil 3)**. VcN, VimN ve ML'un ve mikrostimülasyona cevap veren tremor hücrelerinin fizyolojik lokalizasyonları tespit edildikten sonra da bir yan etki oluşturmaksızın maksimum klinik yararlanımı sağlayacak cerrahiye hedef teşkil edecek noktanın hesaplanması ve bu bölgeye lezyon yapılması ya da Derin Beyin Stimülatörü (DBS) takılması işlemi gerçekleştirilmiştir.

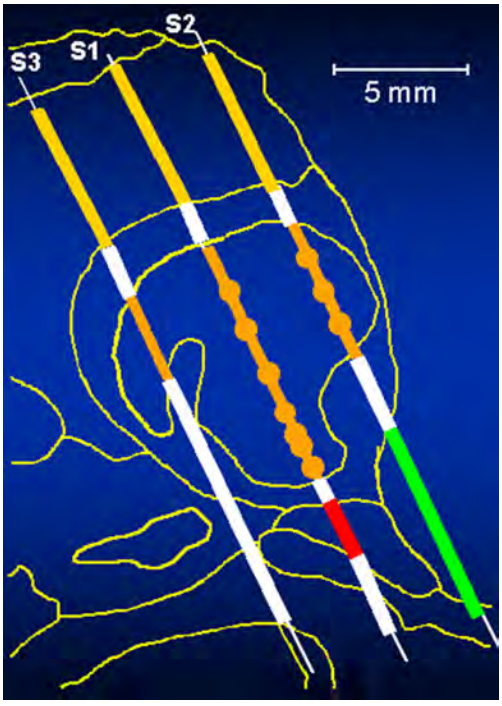


Şekil 3: Mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniği kullanılarak talamik bölge fizyolojik haritalanması (tek bir sagittal plan): *Beyaz alan: Hücresel aktivitenin kayıt edilemediği bölgeler; Açık mavi alan: Talamik Ventro Caudal (Sensory) Nucleus; Mor alan: Medial lemniscus; Turuncu noktalar: Tremor ile senkronize deşarj paterni gösteren talamik hücreler; Etrafı yeşil turuncu noktalar: Bu hücrelerin kayıt edildikleri noktada mikrostimülasyon ile tremorun tamamen durdurulabildiği noktalar.*

GPi fizyolojik haritalaması:

Hastanın takılmış olan stereotaktik çerçeveye göre Schaltenbrand ve Wahren stereotaktik atlası esas alınarak o hastaya özgü ayarlanmış ve basılmış beyin haritası üzerinden sagittal planda teorik hedefin (GPi'nın ventro-caudal bölgesi) "y" ve "z" koordinatları tespit edilmiştir. Teorik hedefin medio-lateral yerleşimi (x koordinatı) III. ventrikül lateral kenarından 18 mm lateral olarak planlanmış ve İKT'ne esas teşkil edecek stereotaktik koordinatlar hesaplanılmıştır. Fizyolojik haritalama teorik hedefin (GPi dip kısmı) 8.5 mm üzerinden başlatılmış ve ilerlenilmiştir. Hücresel aktivitenin bulunmadığı bölge geçildikten sonra mikroelektrot ilerletildiğinde hücresel aktivitenin varlığının başlaması ile Globus Pallidus Externa (GPe)'nın başladığı yer tespit edilmiş ve öncelikle GPe bölgesi geçilmiştir. Bu bölgedeki hücreler 10-30 Hz deşarj paterni özellikleri ile ve arabanın ön camına çarpan yağmur damlaları gibi olan ses özellikleri ile ayırt edilebilmişlerdir. Ardından GP içerisindeki laminanın geçildiği bölge sessiz bir alan olarak kaydedilmiş ve sonrasında esas hedef olan Globus Pallidus İnterna (GPi) içerisine girildiğinde daha yüksek amplitüdlü, 60-80 Hz deşarj paternli GPi hücreleri "arı kovanı sesi" benzeri özelikleri ile ayırt edilebilmiştir. GPi hemen posteriorunda yer alan ve hücre bulunmadığı için "bitmiş veya yayını olmayan TV" sesi özelliği taşıyan kayıt verileri elde edilen internal kapsül (İK)'ün 40 μ amper bifazik stimulus verilerek stimülasyonu ile ağız kenarı veya dilde kontraksiyonlar gözlenilerek yeri tespit edilmiştir. Verilen stimulusun yayılımı 80 μm'den daha az bir alan içerisinde kaldığından internal kapsülün başladığı yer aynı kesinlikle lokalize edilebilmiştir. GPi hemen ventralinde GPi hücrelerinin bittiği bölgeden 0.5-1.5 mm sonra başlayan optik sinir (OS) mikroelektrod OS içerisine girdiğinde hastanın gözüne yapılan fotik stimulusların gözüne ışık tutulması sırasında osiloskoptan ve audio cihazından kaydedilmesi ile tespit edilmiştir. Buna ilave olarak OS'in yeri, OS içerisine girildiğinde 40 μ amper bifazik stimulus verilerek hastanın ilgili görme alanı bölgesinde (stimulus verilen hemisferin karşısındaki yarı görme alanında) hastanın küçük parlak ışık pırıltıları görmesi ile ve bu pırıltıların stimulus sırasında ortaya çıkması; stimulus sonlarında ortadan kalkması ile konfirme edilmiştir.

GPi içerisinde karşı vücut yarısındaki aktif veya pasif ekstremite hareketlerine yanıt veren ve arka plan aktivitesinden en az 3 kez büyük genliğe sahip hücreler kinestetik hücreler olarak tespit edilmiş; bu hücrelerin GPi içerisindeki somatotopik reprezentasyonları (üst ekstremite hareketlerine cevap veren ve tremor ile senkronize olan hücrelerin daha postero-lateralde; alt ekstremite hareketlerine cevap veren hücrelerin daha antero-medialde yer alması) bilindiğinden hastanın semptomlarının daha yoğun olduğu bölgelere karşılık gelen hücrelerin GPi içerisinde nerede lokalize oldukları tespit edilmiştir. Bunlara ilave olarak uyanık opere edilen hasta her bir trase sonunda mikroelektrot ilgili anatomik bölge içerisinde iken karşı vücut yarısında ne kadar ve hangi vücut bölgesinde iyileşme hissedebildiğini söyleyebilmiş; daha sonraki diğer traseler arasında hissetmiş olduğu iyilik derecelerini birbirleri ile kıyaslayabilmiş ve hangi trasede en fazla iyileşme hissettiğini söyleyebilmiştir. Her bir trase sonunda elektrot içeride iken yapılan nörolojik muayene bulguları ile de hem hastanın tarif ettiği iyileşme bulguları; hem de MEK-S kayıt sırasında elde edilen bulgular birbirleri ile kıyaslanabilmiştir. Bazı olgularda bir veya birkaç trase sonunda hastada karşı vücut yarısında diskinezilerin ortaya çıktığı gözlenebilmiş; bu gözlem de tek bir mikroelektrotun varlığı ile ortaya çıkarılan klinik iyileşme bulguları göz önüne alındığında hangi noktanın ideal lezyon ya da stimülasyon noktası olacağı konusunda karar verilmesinde ışık tutmuştur. Her bir olguda ve her bir haritalama bölgesinde sagittal planda 3'er mm aralıkla 3-4 trase yapılarak bu sagittal planda fizyolojik haritalama gerçekleştirilmiş ve GPi ve etrafındaki hayati oluşumların ön-arka ve ventro-kaudal planlarda fizyolojik lokalizasyonları tespit edilmiş; sonrasında da bu sagittal planın 2,5 mm laterali ve medialine 2 adet daha trase yapılarak kaydedilen hücre yoğunluklarına ve alınan klinik cevaplara ve hasta tanımlamalarına bakılarak medio-lateral bölgede ideal GPi lokalizasyonu tespit edilmiştir **(Şekil 4)**. GPi, IC, OS ve GPi içerisindeki kinestetik hücrelerin fizyolojik lokalizasyonları tespit edildikten sonra da bir yan etki oluşturmaksızın maksimum klinik yararlanımı sağlayacak cerrahiye hedef teşkil edecek noktanın hesaplanması ve bu bölgeye lezyon yapılması ya da DBS takılması işlemi gerçekleştirilmiştir.

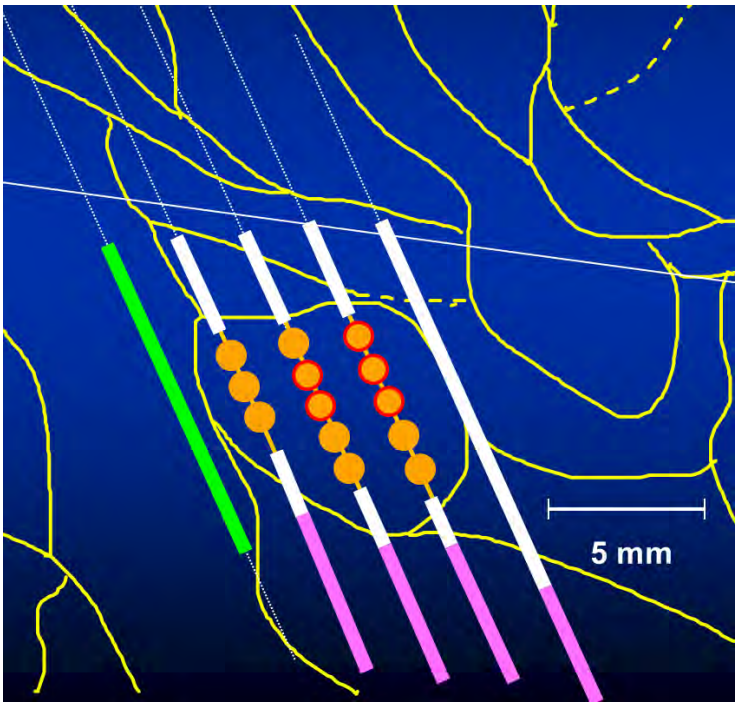


Şekil 4: Mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniği kullanılarak pallidal bölge fizyolojik haritalanması (tek bir sagittal plan): *Sarı alan: Gloubus Pallidus Externa, Beyaz alanlar: Hücresel aktivitenin kayıt edilemediği bölgeler, Turuncu alan: Globus Pallidus İnterna, Turuncu yuvarlak noktalar: Karşı vücut yarısındaki eklem hareketlerine cevap verenpallidal kinestetik hücreler, Yeşil alan: Kapsüla interna; Kırmızı alan: Optik sinir.*

STN fizyolojik haritalaması:

Hastanın takılmış olan stereotaktik çerçeveye göre Schaltenbrand ve Wahren stereotaktik atlası esas alınarak o hastaya özgü ayarlanmış ve basılmış beyin haritası üzerinden sagittal planda teorik hedefin (motor STN) "y" ve "z" koordinatları tespit edilmiştir. Teorik hedefin medio-lateral yerleşimi (x koordinatı) III. ventrikül orta hattından 12 mm lateral olarak planlanmış ve İKT'ne esas teşkil edecek stereotaktik koordinatlar hesaplanılmıştır. Fizyolojik haritalama teorik hedefin 8.5 mm üzerinden başlatılmış ve ilerlenilmiştir. STN dorsalinde yer alan ve hücre bulunmadığı için "bitmiş veya yayını olmayan TV" sesi özelliği taşıyan bölge geçildikten sonra STN içerisine girildiğinde bu bölge hücresel aktivitenin ortaya çıkması ile anlaşılmıştır. Motor STN içerisindeki hücreler teneke bir kutu üzerine düşen yağmur damlaları veya patlamakta olan mısır tanecikleri sesi şeklinde ortaya koydukları deşarj paternleri ile karakteristik olarak ayırt edilebilmişlerdir. Karşı vücut yarısındaki aktif veya pasif eklem hareketlerine cevap veren ve arka plan aktivitesinden en az 3 kez büyük genliğe sahip hücreler kinestetik hücreler olarak tespit edilmiştir. Kayıt yapılan trase boyunca STN içerisine girildiğinde dorsalde 5-20 Hz frekansı olan STN hücreleri ve bu hücrelerin karşı vücut yarısındaki eklem hareketlerine cevap veren kinestetik özellikleri kaydedilmiştir. STN derinliğinde bu hücrelerin deşarj paterni 14-40 Hz olarak ölçülmüştür. Motor STN'in ventral sınırı bu deşarjların bittiği alan ile tespit edilmiş; bu alandan 0.5-2 mm sonra da 20-80 Hz hücresel deşarj paterni ile Substansiya Nigra (SN)'nın başlanması tespit edilmiştir. Posteriora doğru gidildiğinde dorsal STN komşuluğunda olan zona incerta ve lentiküler fasikukus (H2 zonu) bölgesi hücresel aktivitenin bitmesi ile tespit edilmiştir. Laterale doğru gidildiğinde bu bölgede yer alan ve hücre bulunmadığı için "bitmiş veya yayını olmayan TV" sesi özelliği taşıyan kayıt verileri elde edilen internal kapsül (İK)'ün 40 μ amper bifazik stimulus verilerek stimülasyonu ile ağız kenarı veya dilde kontraksiyonlar gözlenilerek yeri tespit edilmiştir. Verilen stimulusun yayılımı 80 mikrondan daha az bir alan içerisinde kaldığından internal kapsülün başladığı yer aynı kesinlikle lokalize edilebilmiştir.

STN içerisinde karşı vücut yarısındaki aktif veya pasif ekstremite hareketlerine yanıt veren kinestetik hücreler tespit edilerek¸bu hücrelerin STN içerisindeki somatotopik reprezentasyonları (üst ekstremite hareketlerine cevap veren ve tremor ile senkronize olan hücrelerin daha postero-lateralde; alt ekstremite hareketlerine cevap veren hücrelerin daha antero- medialde yer alması) paralelinde hastanın semptomlarının daha yoğun olduğu bölgelere karşılık gelen hücrelerin STN içerisinde nerede lokalize oldukları tespit edilmiştir. Bunlara ilave olarak uyanık opere edilen hasta her bir trase sonunda mikroelektrot ilgili anatomik bölge içerisinde iken karşı vücut yarısında ne kadar ve hangi vücut bölgesinde iyileşme hissedebildiğini söyleyebilmiş; daha sonraki diğer traseler arasında hissetmiş olduğu iyilik derecelerini birbirleri ile kıyaslayabilmiş ve hangi trasede en fazla iyileşme hissettiğini söyleyebilmiştir. Her bir trase sonunda elektrot içeride iken yapılan nörolojik muayene bulguları ile de hem hastanın tarif ettiği iyileşme bulguları; hem de MEK-S kayıt sırasında elde edilen bulgular birbirleri ile kıyaslanabilmiştir. Bazı olgularda bir veya birkaç trase sonunda hastada karşı vücut yarısında diskinezilerin ortaya çıktığı gözlenebilmiş; bu gözlem de tek bir mikroelektrotun varlığı ile ortaya çıkarılan klinik iyileşme bulguları göz önüne alındığında hangi noktanın ideal stimülasyon noktası olacağı konusunda karar verilmesinde ışık tutmuştur. Her bir olguda ve her bir haritalama bölgesinde sagittal planda 2.5'er mm aralıkla 3-4 trase yapılarak bu sagittal planda fizyolojik haritalama gerçekleştirilmiş ve STN ve etrafındaki hayati oluşumların ön-arka ve ventro-kaudal planlarda fizyolojik lokalizasyonları tespit edilmiş; sonrasında da bu sagittal planın 2 mm laterali ve medialine 2 adet daha trase yapılarak kaydedilen hücre yoğunluklarına ve alınan klinik cevaplara ve hasta tanımlamalarına bakılarak medio-lateral bölgede ideal motor STN lokalizasyonu tespit edilmiştir **(Şekil 5)**. Motor STN, SN, ICve STN içerisindeki kinestetik hücrelerin fizyolojik lokalizasyonları tespit edildikten sonra da bir yan etki oluşturmaksızın maksimum klinik yararlanımı sağlayacak cerrahiye hedef teşkil edecek noktanın hesaplanması ve bu bölgeye DBS takılması işlemi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5: Mikroelektrot kayıt ve stimülasyon tekniği kullanılarak subtalamik bölge fizyolojik haritalanması (tek bir sagittal plan): *Beyaz alanlar: Hücresel aktivitenin kayıt edilemediği bölgeler, Yeşil alan: Kapsüla interna; Turuncu noktalar: Subtalamik nucleus içerisinde karekteristik deşarj paterni gösteren hücreler; Etrafı kırmızı turuncu noktalar: Karşı vücut yarısındaki eklem hareketlerine cevap veren subtalamik kinestetik hücreler, Mor alan: Substansiya Nigra*

Bulgular

Mart 1997-Aralık 2016 tarihleri arasında medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen hareket bozukluğu tanısı ile toplam 1089 olguda fonksiyonel nöroşirürji girişimi gerçekleştirilmiştir. Olguların 515'ine lezyon cerrahisi, 574'üne DBS girişimi uygulanmıştır. Lezyon cerrahisi uygulanan olgulardan 89'una muhtelif tremorlar nedeni ile talamotomi; 426'sına pallidal lezyon cerrahisi uygulanmıştır. Pallidotomi yapılan olgulardan 14'ü distoni; 412'si medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen Parkinson hastalığı olguları idi. DBS uygulanan 574 olgunun 544'ü medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen Parkinson hastalığı (PH) nedeni ile opere edilirken 29'u da medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen distoni, 1'i de medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen mixed tremor olgusu idi. 544 PH olgusundan 528'ine bilateral STN stimülasyonu; birine bilateral GPi stimülasyonu; 10'una tek taraflı GPİ stimülasyonu (daha önceden karşı tarafa lezyon cerrahisi uygulanmış hastalar); 5'ine medikal tedaviye dirençli tremor nedeni ile Ventral Intermediate Nucleus (VimN) stimülasyonu uygulandı. Distoni nedeni ile opere edilen 29 olgunun 27'ine bilateral GPi stimülasyonu; ikisinde tek taraflı GPi stimülasyonu (bir olgu spazmodik tortikollis; bir olgu daha önceden opere edilmiş lezyon cerrahisi uygulanmış hasta) uygulandı. Bu olguların toplamında bilateral cerrahide uygulanan her iki tarafı ayrı birer fizyolojik bölge olarak değerlendirmek kaydı ile 96'sı talamik; 494'ü Pallidal ve 1056'sı subtalamik bölge olmak üzere toplam 1.646 anatomik lokalizasyona MEK yöntemi ile fizyolojik haritalama gerçekleştirilmiş oldu.

Bu girişimlerde toplam 9.872 mikroelektrot trasesi ile MEK-S gerçekleştirimiş olup uygulanan ortalama trase sayısı talamik girişimler için 5± 0.5, Pallidal girişimler için 6± 0.5; ve subtalamik girişimler için 5± 0.6 olarak tespit edilmiştir.

Talamotomi uygulanan 89 olgunun tümünde karşı vücut yarısındaki tremor tamamen ortadan kalkmış, ancak 6 olguda (%6,7) postoperatif 3-5 ay içerisinde hastaların tremorunda rekürrens gözlenmiştir. Tremor nedeni ile VIM DBS takılan 5 olguda ortalama izlem süresi 119,6 ay olup olguların hepsinde tremor tamamen durdurulmuş ve aradan geçen zaman içerisinde herhangi bir rekürrens gözlenmemiştir.

Parkinson hastalığı tanısı ile MEK-S yöntemi kullanılarak pallidotomi yapılan 412 olgunun 216'sını içeren bir çalışmada (n=216) olguların bir yıllık izlemleri sonucunda total UPDRS skorlarının 95.3 ±18.7'den 66.2 ± 21.3'e düştüğü gözlenmiştir. Hastaların ADL skorları 29.1 ± 7.7'den 20.8 ±9.2'e ve Motor skorları da 53.2 ± 11.7'den 41.2 ± 11.7'ye düşmüştür. Diskinezi skorları ise 54.7 ±17.8'den 2.4 ±0.9'a düşmüştür. Beş yıllık izlem süresini dolduran ve takip edilebilen hastaların 152'si ile yapılan bir çalışmada ise (n=152), cerrahi girişim öncesi ve sonrası ADL skorları arasında istatistiksel anlamlı bir fark kalmamasına rağmen; UPDRS II ve III skorları ile motor skorlarının halen istatistiksel anlamlı olarak ameliyat öncesine göre farklı oldukları tespit edilmiştir.

Daha önce bir tarafı lezyon cerrahisi ile opere edilmiş olan ve karşı tarafta mevcut şiddetli diskinezileri nedeni ile karşı taraf tek taraflı Gpi DBS takılan 10 olguda ortalama izlem süresi 121,4 ay olup olguların tümünde diskineziler tamamen ortadan kaldırılmış ve takip süresince de gözlenmemiştir.

Bilateral STN DBS takılan toplam 528 olgunun 178'inin dahil edildiği ve bu olguların postoperatif 6. aylarında yapılan bir çalışmada (n=178) olgularda levodopa eşdeğeri ilaç kullanımında %56 azalma gözlenmiştir. 6. ay sonunda 12 olgu (%6,7) hiç ilaç kullanmamakta; 26 olgu (%14,6) sadece dopamin agonisti kullanmakta idi. Hastaların günlük "off" zaman sürelerinde %61,7 azalma; diskinezilerde %67,4 azalma tesbit edilmiştir. Hastaların total UPDRS skorlarında %54 iyileşme, ADL skorlarında %42,7; UPDRS III skorlarında ise %51,1 iyileşme tesbit edilmiştir.

Mikroelektrod kayıt ve stimülasyon tekniğinin gerekliliğini ve yararını araştırmak amacı ile PH tanısı ile MEK-Stekniği kullanılarak pallidotomi yapılan 202 olgunun dahil edildiği bir çalışmada teorik hedef olarak tespit edilen ve operasyona başlanılan İKT'nin gerçek fizyolojik hedef olan GPi'ın sensorimotor alanına, internal kapsüle ve optik sinire olan uzaklıkları araştırılmıştır. İKT 91 vakada (%45,1) GPi'ın sensorimotor alanı dışında, 36 vakada (%17,8) tamamen GPi dışında tesbit edilmiştir. 33 olguda (%16,3) İKT internal kapsülün içerisinde, 69 olguda ise (%34,2) teorik hedef optik sinirin içerisinde tespit edilmiştir. Gerçek fizyolojik hedefle karşılaştırıldığında İKT 159 olguda (%78,7) daha posteriorda, 32 olguda (%15,8) daha anteriorda, 61 olguda (%30,2) daha medialde ve 84 olguda (%41,6) da daha lateralde tespit edilmiştir. Olguların hiç birinde teorik hedef ile fizyolojik hedef üç koordinatta da tam uyum sağlayamamıştır. Ortalama sapma ön-arka eksende 2,19± 1,52 mm, medio-lateral eksende 0,99 ± 0,83 mm, ventro-kaudal eksende ise 2,64 ± 1,14 mm olarak bulunmuştur. Bunlara ilave olarak gerçek fizyolojik hedefle karşılaştırıldığında İKT 57 olguda (%28,2) antero-posterior planda (ortalama 4,12 ± 1,02 mm), 6 olguda (%2,9) medio-lateral planda (ortalama 3,95 ± 0,51 mm), 48 olguda (%23,7) ventro-kaudal planda (ortalama 3,72 ± 0,72 mm) 3 mm'den daha uzakta tesbit edilmiştir.

Parkinson hastalarının globus palliduslarındaki kinestetik hücrelerin karakteristik özelliklerini ve somatotopik reprezentasyonlarını araştırmak amacı ile PH tanısı ile mikroelektrot yardımıyla pallidotomi yapılan 90 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, operasyon sırasında GPi'larından mikroelektrod kayıt yöntemiyle elde edilen 2142 tek hücre kaydı ve bunların arasında bulunan 402 kinestetik hücreye ait karakteristik özellikler istatistiksel olarak incelenmiştir. Bu çalışma ile pallidal kinestetik hücrelerin, motor korteksin etkilerini duyumsal korteksten daha çok taşıdığı ve üst ekstremite eklemlerinin, alt ekstremiteye ait eklemlere oranla GPi'da daha geniş olarak yer aldığı belirlenmiştir. Çalışmada üst ekstremiteye ait eklemler ile ilgili kinestetik hücrelerin en yoğun olarak GPi'ın postero-lateralinde yer aldıkları gözlenmiştir. Alt ekstremiteye ait eklemlerin ise, GPi'ın daha çok antero-medial kısmında temsil edildiği tespit edilmiştir. Hastaların karşı vücut yarısındaki tremor ile senkronize deşarj olan hücrelerin çoğunlukla GPi'ın postero-lateral alanlarında lokalize oldukları tespit edilmiştir.

Hareket bozukluğu tanısı ile MEK-S tekniği ile opere edilen olguların hiçbirinde mikroelektrot traseleri boyuncaperoperatif veya erken postoperatif kanama; internal kapsül ve/veya optik sinir komplikasyonu gözlenmemiştir. Pallidotomi uygulanan bir olguda burr hole-lezyon trasesinden 2,5 cm uzaklıkta frontal lokalizasyonlu 1,5 cm çapında semptomatik olmayan intraserebral hematom gözlenmiş ve kendiğinden rezorbe olmuştur. Subtalamik nucleusa DBS uygulanan bir olguda da temporal bölgede (muhtemelen asıcı bir vena kanamasına bağlı gelişen) asemptomatik akut subdural hematom gelişmiş, subdural hematoma bağlı klinik bulgusu olmayan olan hasta erken dönemde implante edilmiş olan

sistemin korunabilmesi maksadı ile hematom boşaltılmadan takip edilmiş; ardından postoperatif 14. günde hematom iki adet burr-hole ile drene edilerek hastanın DBS sistemine hasar verilmeden iyileşmesi sağlanabilmiştir. Subtalamik bölgeye DBS takılan bir diğer hastada DBS elektrotları yerleştirildikten sonra hiçbir klinik bulgusu olmayan hasta stereotaktik çerçevesi çıkartılarak GAA ile uyutulmuş, GAA sırasında hipotansiyonu gelişen hasta uyandırıldığında sol hemiplejik olarak olarak uyanmış, mezensefalik bölgede enfarktı gelişmiş hasta uzun dönemde kademeli olarak iyileşmiş ve hafif sol hemiparetik kalmıştır. Olguların hiçbirinde cerrahi girişimin neden olduğu erken dönemde enfeksiyon gözlenmemiştir.

Tartışma

MEK-S yönteminin farklı beyin alt bölgelerinde anatomik oluşumların fizyolojik özelliklerinin belirlenmesi yolu ile beyinin fizyolojik haritasının çıkartılması ve bu yöntem sayesinde lezyon yapılması ya da DBS elektrotlarının yerleştirilmesinin cerrahinin başarı ve sonuçlarına katkısı tartışma konusu olmakla birlikte, bu konuda yayımlanan makalelerin çoğunda MEK-S yönteminin cerrahi girişimlerin başarısını arttırdığı ifade edilmektedir.[4,9,10,14,23,24,28,30,35,36,39] Bu girişimler sırasında kullanılan ve uç kalınlığı 200 μm olan semimikroelektrotların kullanılması ile bir bölgenin veya hücre topluluğun dinlenmesi mümkün olup tek hücrenin dinlenebilmesi mümkün değildir. Uç kalınlıkları 2-4 μm olan gerçek mikroelektrotların kullanılması ise tek hücre düzeyinde kayıt yapılabilmesi olanağını sağlamaktadır. Gerçek mikroelektrotlar ile yapılan fizyolojik haritalamada buna ilave olarak karşı vücut yarısındaki aktif veya pasif eklem hareketlerine yanıt veren kinestetik hücrelerin tespit edilmesi mümkün olmaktadır. Her bir fizyolojik hedef içerisinde bu kinestetik hücrelerin somatotopik reprezentasyonları mevcut olduğundan bu teknik haritalama yapılan anatomik oluşumun neresinde olunduğu ve bir sonraki mikroelektrot trasesinin nereden başlaması gerektiğini ortaya koymaktadır.[1,32-34,37]

Mikroelektrot kayıt yapılarak 1 veya 2 kayıt trasesi ile hücresel aktivite dinlemenin cerrahinin başarısına katabilecekleri sınırlıolup yeterli değildir. Ancak her bir beyin yarısındaki anatomik böle için 4-6 trase ile MEK-S yapılarak o bölgenin fizyolojik haritasının çıkartılması söz konusu olduğunda bu fizyolojik haritalama sonucunda hem hedef olarak alınan anatomik bölgedeki hücrelerin fizyolojik özellikleri ve dağılımları; hem de bu anatomik bölgenin etrafında yer alan ve etkilenmemesi gereken hayati oluşumların yerleri 100 μm'den daha az bir hata payı ile ayrıntılı olarak ortaya konulabildiğinden bu haritalamanın cerrahi sonuçlara katkısı önemlidir.

Bu seride sunulmuş olan gerçekleştirilmiş cerrahi girişimler paralelinde aynı anda birden fazla elektrot ile kayıt yapılması yerine tek bir mikroelektrot ile birbirini takip eden tek tek kayıt traseleri yapılmasının fizyolojik haritalamaya daha fazla katkı sağlayacağı kanaati hakim olmuştur. Tek tek traseler ile fizyolojik haritalama uygulamasında bir trase yapıldığında elde edilen bulgular bir sonraki uygulanacak trasenin yerinin belirlenmesine katkıda bulunmaktadır. Örneğin pallidal veya STN girişimi sırasında MES ile kapsül cevabının alınması bizlere lateralde olduğumuz ve mediale gitmemiz gerektiğini; talamik VcN haritalaması sırasında el veya ayak sensory hücrelerini bulmamız VcN'da mediale gitmemiz gerektiğini; gene alt ekstremitede hakim semptomları olan bir hastada pallidal ve STN girişimleri sırasında üst ektremite hareketlerine cevap veren hücrelerin yoğun bulunduğu bir bölgede olmamız bir sonraki haritalama trasesi için mediale veya antero-mediale gitmemiz gerektiğini bizlere anlatmaktadır. Böylelikle her bir trase aynı anda gönderilen beş trasedekinden daha da çok olası fizyolojik haritalama bilgisi ve olası klinik iyileşme sağlayacaktır. Bütün bu bulgulara ilave olarak tek bir trase sırasında; uyanık opere edilen hasta o trase sonunda mikroelektrot ilgili anatomik bölge içerisinde iken karşı vücut yarısında ne kadar ve hangi vücut bölgesinde iyileşme hissedebildiğini söyleyebilmekte; daha sonraki diğer traseler arasında hissetmiş olduğu iyileşme düzeylerini birbirleri ile kıyaslayabilmekte ve böylelikle intraoperatif kayıt ve muayene bulgularına ilave olarak operasyon sırasında kendi farkettiği bulgular ile de cerrahi fizyolojik haritalama bulgularına ışık tutabilmektedir. Ayrıca "on" durumda şiddetli diskinesizi olan çoğu hastada "off" durumda gerçekleştirilen cerrahi girişim sırasında ME trasesi boyunca ilerletildiğinde diskineziler ortaya çıkarabilmekte; bu dizkinezilerin olduğu vücut bölgesi ve değişik traseler arasındaki şiddet kıyaslaması da ideal DBS yerleşim

noktası konusuna ışık tutmaktadır. Tek bir mikroelektrot ile birbirini takip eden tek tek kayıt traseleri ile gerçekleştirilen girişimler ayrıca nadir de olsa yeterli hücre kaydı değişik nedenlere yapılamayan olgularda hastanın traseler boyunca hissettiklerinin kıyaslanması veya operasyon sırasında her bir trase sonunda elektrot içeride iken saptanan klinik iyileşme +/- diskinezilerin ortaya çıkartılması bulguları göz önüne alınarak ideal DBS yerleşim yeri konusunda yardımcı olabilmektedir. Halbuki beyine aynı anda birden fazla elektrot ilerletilerek yapılan cerrahi girişimlerde hasta klinik iyileşme hissetse veya muayene sırasında iyileşme tespit edilse de veya diskineziler ortaya çıksa da bu iyiliğin içeride ilerletilmiş bulunan hangi elektrota ait olduğunu anlamak fizyolojik hücre kaydı dışında mümkün olmayacaktır.

Hareket bozukluğu tanısı ile DBS takılan olguların hiç birinde mikroelektrot trasesi ile ilgili alanda intrakranial kanama, enfeksiyon, internal kapsül ve/veya optik sinir komplikasyonu gözlenmemiştir. MEK-S tekniği ile kanama ve enfeksiyon risklerinin arttığı hususu değerlendirildiğinde serideki elde edilen veriler mevcut yöntemin kanama ve enfeksiyon riskini arttırmadığını; peroperatif kanama veya erken postoperatif enfeksiyon oranının diğer serilere göre çok düşük olduğunu ortaya koymaktadır.[2,5,8,13] Bu farkın olası nedeni ilgili yayımları yapan kliniklerinin tamama yakınının eğitim kurumları oldukları ve deneyimi daha az olan nöroşirürji uzmanlarınca yapılan girişimler sırasında bu oranların artmış olabileceğidir. Bu serideki kanama ve enfeksiyon oranlarının çok düşük olması seride bütünolguların uzun yıllardır bu girişimi uygulayan ve çok sayıda vaka deneyimi olan aynı ve tek girişimci tarafından uygulanmış olması ile izah edilebilir.

Tartışmalı olan bir başka husus da MEK yönteminin cerrahi girişim süresini uzattığıdır. 1990'lı yılların sonundauygulamaya başladığımız MEK-S yöntemi ile bilateral DBS girişimleri (ilk skalp insizyonundan nörostimülatör dahil bütün sistemin takılmasının tamamlanması işlemi) 10-11 saatlik girişimler iken,günümüzde son 80 hastanın ortalama cerrahi süresi 4 saate inmiş durumdadır. Bu da deneyimli ellerde MEK-S yönteminin cerrahi girişim süresine olumsuz katkısı olmadığını ortaya koymaktadır. Son 3 yıl öncesine kadar STN DBS uygulanan hastalarda nadir de olsa görülmekte olan (%1.8) postoperatif geçici konfüzyon tablosunun son 3 yıldır görülmemesinin de cerrahigirişim süresinin kısalmasına bağlı olması kuvvetle muhtemeldir.

Mikroelektrod kayıt ve stimülasyon tekniğinin gerekliliğini ve yararını araştırmak amacı ile Parkinson hastalığı tanısı ile mikroelektrod kayıt ve stimülasyon sistemi kullanılarak pallidotomi yapılan 202 olgu üzerinde yapılan çalışma sonuçları ayrıntılı nöroradyolojik görüntüleme ve bilgisayar yardımıyla hastalara özgü stereotaktik harita basımı sonrasında yapılan hesaplamalara rağmen teorik hedefleme sırasında fizyolojik haritalama sonuçlarına göre önemli sapmalar ortaya çıkabileceğini, mikroelektrot tekniği kullanılarak fizyolojik haritalama uygulaması ile bu sapmaların ortadan kaldırılarak minimal riskli ve güvenilir girişimlerin gerçekleştirilebileceğini ortaya koymuştur.

Parkinson hastalarının globus palliduslarındaki kinestetik hücrelerin karakteristik özelliklerini ve somatotopik reprezentasyonlarını araştırmak amacı ile Parkinson hastalığı tanısı ile mikroelektrotyardımıyla pallidotomi yapılan 90 hasta üzerinde yapılan çalışma da Parkinson hastalarındaki kinestetik hücrelerin GPi içerisinde bedensel bir dizilişinin mevcut olduğunu; MEK-S tekniği yardımıyla cerrahi girişim sırasında hastalıktan daha fazla etkilenmiş vücut bölgesinin temsil edildiği yerin bulunabileceğini ve elde edilen başarı şansının arttırılabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç

Mart 1997-Aralık 2016 tarihleri arasında medikal tedaviye yeterli yanıt vermeyen hareket bozukluğu tanısı olan ve gerçek mikroelektrotlar ile MEK-S tekniği kullanılarak opere edilmiş toplam 1089 fonksiyonel nöroşirürji olgusunun kazandırmış olduğu deneyim paralelinde sonuç olarak;

1. Ayrıntılı nöroradyolojik görüntüleme ve bilgisayar yardımıyla yapılan hesaplamalara rağmen hesaplanan teorik hedef ile fizyolojik haritalama sonucunda tespit edilen hedef arasında önemli sapmalar ortaya çıkabileceği, mikroelektrot tekniği kullanılarak fizyolojik haritalama uygulaması ile bu sapmaların ortadan kaldırılarak minimal riskli ve güvenilir girişimlerin gerçekleştirilebileceği,

2. Tek bir mikroelektrot kullanılarak birbirini takip eden tek tek kayıt traseleri yapılmasının aynı anda çok sayıda elektrotun birlikte gönderilmesi le gerçekleştirilen fizyolojik haritalamaya göre daha fazla katkı sağlayacağı,
3. MEK-S yöntemi sırasında uç kalınlığı 2 μm olan gerçek mikro elektrotların kullanılmasının fizyolojik haritalamada bilgi toplama ve başarı şansını arttırdığı,
4. Bu seride elde edilen bulgular paralelinde MEK-S yönteminin deneyimli ellerde uygulandığında cerrahi girişim süresi veya komplikasyon riskini arttırdığı görüşünü destekleyecek bulguların saptanmadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Abosch A, Hutchison WD, Saint Cyr JA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Movement-related neurons of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease. J Neurosurg 97(5): 1167-72, 2002
2. Alterman RL, Sterio D, Beric A, Kelly PJ. Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: impact on target selection and complications. Neurosurgery 44:315-321, 1999
3. Amea A3rd, Gurian BDS: Recording of Single unit activity in isolated central nervous tissue. Science 133(3466):1767-8, 1961
4. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Mov Disord17(Suppl 3): S145-S149, 2002
5. Ben-Haim S, Asaad WF, Gale JT, Eskandar EN. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulation and the introduction of an improved microelectrode design. Neurosurgery 64(4):754-62, 2009
6. Bertrand G, Jasper H, Wong A, Mathews G: Microelectrode recording during stereotactic surgery. Clin Neurosurg 16:328-55, 1969.
7. Bertrand G, Jasper H: Microelectrode recording of unit activity in human thalamus. Confin Neurol 26(3):205-208, 1965
8. Binder DK, Rau GM, Starr PA. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. Neurosurgery 56:722-732, 2005
9. Bour LJ, Contarino MF, Foncke EM, de Bie RM, van den Munckhof P, Speelman JD, Schuurman JD,Schuurman PR. Long-term experience with intraperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi. Acta Neurochir(Wein) 152(12):2069-77, 2010
10. Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Len FA: Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. Mov Disord 17 Suppl 3:S135-44, 2002
11. Gerin P, Lapras C, Courjon J, Revol M, Morin A: Recording by microelectrodes the activity of thalamic neurons in man, during stereotactic surgery for parkinsonian syndromes . J Med Lyon 45: 1757-66, 1964
12. Gerin P, Lapras C, Fischer G, Dechaume JP, Revol M: Details of recording with microelectrodes during stereotactic sugery of the thalamus and the subthalamus by the coronal approach. J Med Lyon. 46(82):1369-74, 1965
13. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. J Neurosurg 102(5):888-96, 2005
14. Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Ramos E, Linazasoro G, Obeso JA. Discrepancy between imaging and neurophysiology in deep brain stimulation of medial pallidum and subthalamic nucleus in Parkinson's disease]. Neurologia 17(4):183-92, 2002
15. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Weinert D, Muller D, Deuschl G, Mehdorn HM. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: correlation of active electrode contacts with intraoperative microrecordings. Stereotact Funct Neurosurg 80:37-42, 2003
16. Hashimoto T. Microrecording: a guide to stereotactic brain operations. No Shinkei Geka 32: 297-303, 2004
17. Hayase N, Miyashita N, Endo K, Narabayashi H. Neuronal activity in GP and Vim of parkinsonian patients and clinical changes of tremor through surgical interventions. Stereotact Funct Neurosurg 71: 20-28, 1998
18. Hubel DH: Tungsten Microelectrode for Recoring from single units. Science 125(3247):549-50, 1957
19. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Lozano AM. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. Ann Neurol 44: 622-628, 1998
20. Kim MS, Jung YT, Sim JH, Kim SJ, Kim JW, Burchiel KJ. Microelectrode recording: lead point in STN-DBS surgery. Acta Neurochir Suppl 99:37-42, 2006
21. Krack P, Batir A, Van BN, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 349:1925-1934, 2003
22. Lozano AM, Hutchison WD. Microelectrode recordings in the pallidum. Mov Disord 17(Suppl 3): S150-S154, 2002
23. Lozano AM, Snyder BJ, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. Mov Disord 25 Suppl 1: S71-75, 2010
24. Lyons MK, Ziemba K, Evidente V. Multichannel microelectrode recording influences final electrode placement in pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease: report of twenty consecutive cases. Turk Neurosurg 21(4): 555-8, 2011
25. Marg E: A rugged, reliable and sterilizable microelectrode for recording sigle units from the brain. Nature 202: 601-3, 1964
26. Merello M, Tenca E, Cerquetti D. Neuronal activity of the zona incerta in Parkinson's disease patients. Mov Disord 21:937-943, 2006
27. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Valls-Sole J. Usefulness of neurophysiologic techniques in stereotactic subthalamic nucleus stimulation for ad-

vanced Parkinson's disease. Clin Neurophysiol114: 1793-1799, 2003

28. Montgomery EB jr. Microelectrode targeting of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation surgery. Mov Disord 15:27(11):1387-91, 2012
29. Priori A, Egidi M, Pesenti A, Rohr M, Rampini P, Locatelli M, Tamma F, Caputo E, Chiesa V, Barbieri S. Do intraoperative microrecordings improve subthalamic nucleus targeting in stereotactic neurosurgery for Parkinson's disease? J Neurosurg Sci47:56-60, 2003
30. Reck C, Maarouf M, Wojtecki L, Groiss SJ, Florin E, Sturm V, Fink GR, Schnitzler A, Timmermann L. Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson's disease is improved by intraoperative multiple trajectories microelectrode recording. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 73(6):377-86, 2012
31. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. Brain124:1777-1790, 2001
32. Romanelli P, Bronte-Stewart H, Heit G, Schaal DW, Esposito V. The functional organization of the sensorimotor region of the subthalamic nucleus. Stereotact Funct Neurosurg82(5-6): 222-9, 2004
33. Romanelli P, Heit G, Hill BC, Kraus A, Hastie T, Bronte-Stewart HM. Microelectrode recording revealing a somatotopic body map in the subthalamic nucleus in humans with Parkinson disease. J Neurosurg100:611-618, 2004
34. Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, Heit G. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. Brain Res Brain Res Rev 48:112-128, 2005
35. Schlaier JR, Habermeyer C, Janzen A, Fellner C,Hochreiter A, Proescholdt M, Brawanski A, Lange M. The influence of intraoperative microelectrode recordings and clinical testing on the location of final stimulation sites in deep brain stimulation for Parkinson's disease. Acta Neurochir (Wien) 155(2): 357-66, 2013
36. Starr PA, Turner RS, Rau G, Lindsey N, Heath S, Volz M, Ostrem JL, Marks WJ Jr. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. Neurosurg 104(4):488-501, 2006
37. Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, Rezai AR, Kiprovski K, Kelly PJ, Beric A. Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. Neurosurgery50(1):58-67, 2002
38. Tang JK, Moro E, Mahant N, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. J Neurophysiol 98:720-729, 2007
39. Temel Y, Wilbrink P, Duits A, Boon P, Tromp S, Ackermans L, van Kranen-Mastenbroek V, Weber W, Visser-Vandewalle V. Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. Neurosurgery61(5 Suppl 2):346-55, 2007
40. Theodosopoulos PV, Marks WJ, Jr, Christine C, Starr PA. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Mov Disord18:791-798, 2003
41. Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, Kaneoke Y, Mewes K, Zhang JY, Rye D, Starr P, Baron M, Turner R, DeLong MR. Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. J Neurosurg88:1027-1043, 1998
42. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, Kaneoke Y, Evatt M, DeLong MR, Triche S, Mewes K, Hashimoto T, Bakay RA. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. Ann Neurol 46:22-35, 1999
43. Zeschke G: A method for producing glass-isolated needle and microelectrodes for recording bioelectrric ativity from living tissue. Acta Biol Med Ger 13:794-800, 1964
44. Zhuang P, Li YJ. Characteristics of subthalamic neuronal activities in Parkinson's disease. Sheng Li Xue Bao55:435-441, 2003
45. Zırh TA. Hareket Bozuklukları Cerrahisinde Mikroelektrot Kayıt ve Stimülasyon. Türk Nöroşirürji Dergisi, Cilt: 24, Sayı: 2, 173-181, 2014

144

Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu

Ahmet Tulgar Başak, Tahsin Ali Zırh

Parkinson hastalığının tedavisinde Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) son yıllarda giderek daha fazla ilgi gören ve uygulanan bir tedavi yöntemi olma özelliğini taşımaktadır. Bu bölümde klasik literatür bilgileri ve yapılan yayınların derlenmesi ve sunumu junior author (JA-Ahmet Tulgar Başak); 600'e yakın DBS girişiminin birikim ve deneyimleri ile bunlara istinaden yapılan yorum ve öneriler senior author (SA-T. Ali ZIRH) tarafından yazılmıştır. Bölümde JA yazıları standart karakter ile, SA yazıları ise kalın karakter ile yazılmıştır.

Giriş

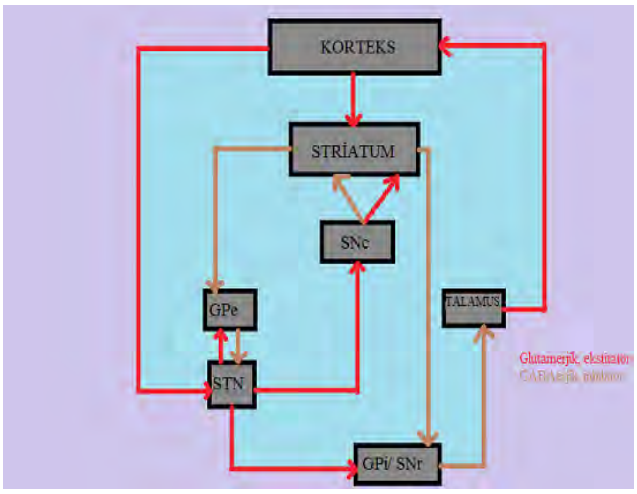
Hareket bozuklukları, bazal ganglionlarda yerleşen nükleus gruplarının birbirleri ile ve asosiye oldukları talamus ile kortikal bölgeler arasındaki nörokimyasal-elektriksel iletimin aksaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Hareket bozuklukları, tanım itibariyle hiperkinetik (distoni, hemiballismus, kore) ve hipokinetik (Parkinson hastalığı) hareket bozuklukları olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Parkinson hastalığı hipokinetik hareket bozuklukları sınıfında yer almakta olup; değişik derecelerde akinezi, bradikinezi, tremor ve rijidite ile karakterize olan bir klinik antite olarak tanımlanmaktadır. Parkinson hastalığında temel patofizyoloji, yapısal veya fonksiyonel nedenlerle nigrastriatal yolaklarda dopaminerjik iletinin azalmasıdır. Medikal tedavi bu semptomları düzeltmede yetersiz kaldığında ve/veya kullanılan ilaçlara bağlı ciddi yan etkiler geliştiğinde cerrahi tedavi gündeme gelebilmektedir. 1930 yıllarda başlayan derin gri cevhere yönelik cerrahi girişimler, 1947 yılında ilk stereotaktik çerçevenin kullanıma girmesiyle stereotaktik cerrahi yöntemler popülerlik kazanmıştır.[1] 1959 yılında Schaltenbrand ilk stereotaktik atlası yayınlamasıyla önceleri daha iptidai şartlarda yapılan cerrahi tedavi yöntemleri bu zamandan sonra morfometrik ölçümler ile yapılmaya başlanmıştır.[2] Sonrasında bilgisayar tabanlı stereotaktik atlasların gerek MR gerek BT verilerinin stereotaktik atlas üzerine füzyonu ile modern stereotaktik cerrahi girişim çağı başlamıştır. Bu teknolojik gelişmelere paralel olarak son 25 yıldaki hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar ile de hareket bozukluğu hastalıklarının patofizyolojisi daha iyi anlaşılır hale gelmiştir.[3] Günümüzde Parkinson hastalığının stereotaktik yöntemle cerrahi tedavisi birçok merkezde ablatif yöntemlerden ziyade restore edici stimülatif yöntemlerle yapılmaktadır.

Parkinson hastalığı

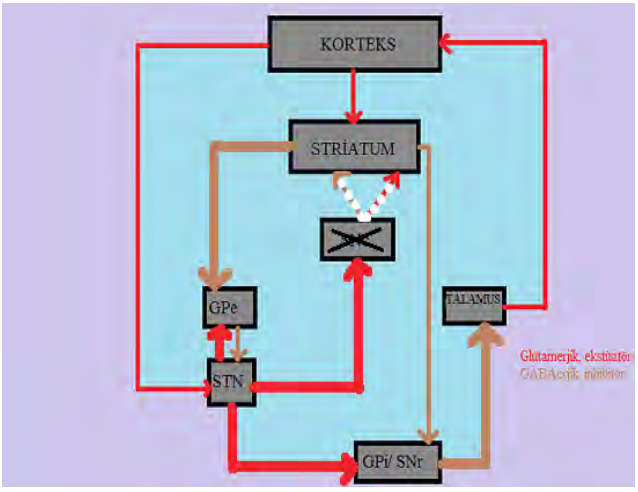
Parkinson hastalığı en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. İnsidans 100.000'de 4-20 hasta olup, prevelansı için büyük ölçüde kabul edilmiş oran 100.000 kişide 200'dür.[4] Parkinson hastalığının hem insidansı hem de prevelansı yaş ile artar ancak prevelans 80 yaş üzerindeki hastalar için en fazla 50'de 1'dir. Erkeklerde hastalığın ortaya çıkma ihtimali kadınlara göre 1.5 kat daha fazladır. Hastaneye dayalı yapılan çalışmalar Parkinson hastalığının siyahi toplulukta daha az görüldüğünü ortaya koymuştur. 1967 yılında Hoehn ve Yahr Parkinson hastalığı ile ilgili pre-levodopa alanında ilk mortalite çalışmasını yayımlamışlardır.[5] 5-9 Yıl süren takip sonucunda Parkinson hastalarının %61'inde ciddi şekilde disabilite ortaya çıktığını ya da ölüm görüldüğünü ve oranların 10 yıldan uzun süren takiplerde %80'in üzerine çıktığını bulmuşlardır. Genel olarak, mortalite toplumdakinden 3 kat daha fazladır. Parkinson hastalığında ölüm nedeni en sık komorbid bir hastalığa ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. En sık görülen ölüm nedeninin pnömoni olduğu gösterilmiştir.[5] Parkinson hastalığının başlıca patolojik özelliği, substansiya nigranın pars kompakta bölgesinde yer alan nöromelanin ile dolu nöronlarda yaşanan dejenerasyondur.[6]

Parkinson hastalığında, yapısal ya da fonksiyonel nedenlerle nigrastriatal yolaklarda dapaminerjik ileti azalması sonucu striatumdaki nöromodulasyon bozulmaktadır ve bunun sonucunda hastada değişik derecelerde bradikinezi, tremor ve rijidite gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu dopamin kaybı hastalığı dejeneratif bir süreç haline getirmektedir. Bazal ganglionlarda peyderpey meydana gelen bu dejenerasyon hareketin modülasyonunda bozukluklara yol açmaktadır. Bazal ganglionlar hareketin kontrolünden sorumlu derin gri cevher nükleus grubu olup bu anatomik oluşumların öğrenilmiş davranışların meydana getirilebilmesi ve sürdürülebilmesi için gerekli olan algılama ve hafıza fonksiyonlarında da önemli rol oynadıkları düşünülmektedir.[7] Bazal ganlionlar; *striatum* (kaudat nükleus ve putamen), *globus pallidus* (globus palidus interna (GPi) ve globus pallidus eksterna (GPe), *substansiya nigra* (dopaminerjik nöronlarda zengin substansiya nigra pars kompakta (SNc) ve GABAerjik nöronlardan zengin substansiya pars retikülata (SNr) ve subtalamik nükleustan oluşur. Üst kortikal yapılardan gelen motor ve duyusal liflerin çoğunluğu bazal ganglionlar düzeyine putamenden giriş yaparlar. Yine substansiya nigra düzeyinden gelen afferent dopaminerjik liflerin de striatuma giriş noktası putamen ve kaudat nükleustur. Putamen buraya gelen iletilerin modülasyonunu *direkt* ve *indirekt* olarak adlandırılan iki ayrı yolak üzerinden yapmaktadır. Direkt yolak putamen ile GPİ/SNr arasında uzanan monosinaptik hat, indirekt yolak iseGPe/STN arasında yer alan polisinaptik hattır. Direkt ve indirekt yolaklar arasındaki dengeyi striatum düzeyinde sağlayan en önemli modülatörlerden biri *dopamin*dir.

Yapılan çalışmalarda nigrostriatal yolaklardaki dopamin kaybının GPe'daki nöronlarda aktivite kaybına, buna karşın STN ve GPi'daki nöronlarda aktivite artışına yol açtığı belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak dopamin reseptörü 1 (D1) üzerinden sağlanan inhibitör direkt yolaklarda baskılanma ve dopamin reseptörü 2 (D2) üzerinden sağlanan aktivatör indirekt yolaklarda aktivasyona yol açtığı ortaya konmuştur. Klinikte rijidite ve bradikinezi olarak karşımıza çıkan bu semptomlar: D1 üzerinden sağlanan inhibitör direkt yolaklardaki dopamin eksikliğinden meydana gelen baskılanmanın, GPi'da aktivite artışına yol açarken, GPe'da aktivitenin azalmasına ve inhibitör olarak görev alan GPe'daki inhibisyonun ortadan kalmasıyla da STN üzerinden GPi'ya ulaşan glutamerjik D2 indirek yolağın uyarılması ile GPi'da aktivite artışına yol açması, GPi'dan talamusa giden GABAerjik akımın aktivasyonu ile ventrolateral talamus üzerindeki inhibisyonun arttırılarak talamokortikal projeksiyonların baskılanmasının sonucudur. Klinikte karşımıza çıkan tremor ise: Dopamin eksikliği sonucu D1 direkt yolaktaki baskılanmanın bazal ganlionların ana çıktı kapısı olan ve talamusun motor nöronlarının kontrolünü sağlayan GPi'da düzensiz aktivite artışına yol açması ve bunun sonucu oluşan osilasyonların talamokortikal projeksiyon nöronlarında ritmik aktivasyona, bunun da kortikal nöronlarda ritmik deşarjlara neden olmasıdır **(Şekil 1 ve 2)**.[8]



Şekil 1: Normal motor kontrol



Şekil 2: Parkinson hastalığında motor kontrol

Parkinson hastalığında kullanılan ilk ilaçlardan olan belladona alkaloidleri 1860'lı yıllarda kullanılmıştır, 1940 yılında bunların yerinisentetik antkiolinerjik ilaçlar olan benzeksol ve benztropin almıştır. 1960'lı yıllarda, Birkmayer ve Hornykiewicz ile Barbeau ve arkadaşları ve Cotzias yüksek doz, oral levodopa tedavisinin klinik etkilerini göstererek Parkinson hastalığının tedavisinde devrim yapmışlardır.[9,10,11] Bir dopamin prekürsörü olan levodopa, nigrastriatal hücrelerin dejenerasyonuna bağlı olarak kaybedilen dopamini yerine koymaktadır. Hastaların yaşam kalitesini ciddi ölçüde artıran bu ajan normalin üç kat üzerinde seyreden mortalite oranını da normale yakın bir yaşam beklentisi sağlayacak şekilde düşürmektedir. Levodopanın dopamine çevrilmesi beyinde dopa dekarboksilasyonu sonucunda gerçekleşmektedir. Fakat bu tepkime aynı zamanda kan-beyin bariyerinin dışında da gerçekleşerek bulantı ve postural hipotansiyon gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Karbidopa ve benserazid gibi kan-beyin bariyerini geçmeyen periferik bir dekarboksilaz inhibitörünün eklenmesi vücudun geri kalan kısmında dopa karboksilaz enziminin işlevini inhibe etkmekte ve yan etkileri azaltmaktadır. Dopaminin yıkımından sorumlu ana enzim olan katekol-O-metil transferazı (KOMT) inhibe eden tolkapon ve entakapon gibi ilaçların geliştirilmesi ile birlikte levodopanın biyoyararlanım düzeyi daha da artmıştır. Buna rağmen optimal ilaç tedavisi seçeneklerinin semptomları kontrol altına almakta başarısız olması durumunda cerrahi seçenek gündeme gelebilmektedir.

Stereotaktik cerrahi tedavi

Stereotaktik cerrahi direkt veya indirekt olarak üç boyutlu düzlem sistemi üzerine kurulmuştur. Hedefleme bu üç boyutlu sistemin derin gri cevher yapılarına entegrasyonu sonucu belirlenir. X, Y, Z olarak adlandırılan ve birbirini dik kesen bu üç düzlemde nirengi hedef çekirdektir. Stereotaktik uygulamalar kafatasına sabitlenen bir çerçeve kullanılarak veya çerçevesiz bilgisayar destekli nörona-vigasyon sistemleri kullanılarak yapılır.

Derin beyin stimülasyonu (DBS)

Hedefe verilen yüksek akımın çevresindeki nöronların faaliyetleri durdurduğu ve semptomları ortadan kaldırdığı prensibinden yola çıkılarak hedefe sürekli yüksek frekanslı akım verebilecek elektrod ve akım jeneratörlerinin vücuda implante edilmesi teorisi ortaya atılmışır. Fransa'da Alim Benabid ve arkadaşları 1987'den itibaren farklı hareket bozukluklarında bu yaklaşıma önderlik etmişlerdir.[12] İmplante edilen sistem bir akım jeneratörü, bağlantı kablosu ve hedefe yerleştirilen bipolar ve unipolar akım özelliği olan elektrottan ibarettir. Sistem haricen jeneratöre uygun pozisyonda temas ettirilerek programlanmasını sağlayan bir cihazla kontrol edilmektedir. Bu cihazla akımın voltajı, frekansı ile dalga genişliğini değiştirilebilmekte ve her hasta için uygun aralık tespit edilebilmektedir. DBS için stereotaktik cerrahinin ablasyon cerrahisinden farkı işlemin sonunda hedefe lezyon yapmak yerine elektrodu implante etmekten ibarettir. Elektrodun 4 kontakt noktasının da hedef içerisinde veya yakınında bulunmasına özen gösterilir. Bu işlemle en iyi sonuç için elektrodun dört kontakt halkasından hangilerinin kullanılacağı, akımın bipolar mı unipolar mı verileceği ve hastanın semptomlarını ortadan kaldıran en küçük akımın frekansının voltajı ve dalga genişliği tayin edilir. Buna stimülasyon programlama işlemi denilir. Akım jeneratörünün ömrü kullanıma bağlı olarak yaklaşık 4-5 yıl arasındadır. İstenildiği veya beklenmeyen bir etki görüldüğünde jeneratörü haricen kapatmak da mümkündür.

Hasta seçimi

Cerrahi tedavi, mevcut tüm farmakolojik tedavilerin semptomları kontrol altına almakta başarısız olduğu hastalarda halen son çare olarak yerini korumaktadır. Özellikle 300 mg'dan fazla her seferde levodopa gereksinimi olan ve birleştirilmiş Parkinson hastalığı değerlendirmeskalası (UPDRS) bilhassa motor fonksiyonlarda yüksek değerde olan (III. derece) hastalar cerrahi tedaviye aday durumdadırlar.[13] Morbiditesi, inme ve enfeksiyonlara bağlı olarak yaklaşık %2 olup mortalitesi is yaklaşık %0.5'tir. Hastalar, akrabaları ve bakıcılarının operasyon ile elde edilecek faydanın sınırlı olduğunu ve cerrahinin yardımcı bir tedavi olduğunu anlamaları gereklidir. Bazen hastalar, psikososyal endişeler ve bozuk aile ilişkilerinin yaşam kalitelerini etkileyen temel faktör olması durumunda cerrahi gibi bariz bir tedavi üzerine yoğunlaşırlar.

Daha ziyade Parkinson hastalığı genç yaşta başlayanlar, hastalığı yıllardır olanlar ve on-off sendromu olan hastalar gibi çok az sayıda hasta cerrahiden fayda görecektir. Bu hastalar için tercih edilen operasyon, dopaminerjik tedavide azalmayı ve diskinezilerin kontrol altına alınmasını sağlayan subtalamik nükleusa yönelik yapılan DBS işlemidir.

Tablo 1: DBS endikasyonları-kontrendikasyonları

STN DBS Endikasyonları
- Dirençli on-off sendromu
- Dirençli bradikineziler ve/veya akineziler
- Parkinsona özgü tremor
- Parkinsona özgü rijidite
STN DBS Kontrendikasyonları
- Kognitif azalma/nöropsikiyatrik problemler
- Ciddi medikal problemler
- Hasta/bakıcı uyumsuzluğu
- Dopaya direçli parkinsonizm

Parkinson hastalığında genelde hasta ne kadar ilaç tedavisine cevap verirse cerrahi girişime de o kadar başarılı cevap verecek demektir. L-Dopa yükleme testi ile hastaların cevabına bakmak ve hastanın cerrahiye ne kadar iyi aday olacağını tespit etmek en sağlıklı yaklaşım olacaktır. Genelde hastanın bir önceki akşamdan ilaç almadığı ve 12 saat ilaçsız olduğu en tutuk hali; sonrasında da hastanın aç karnına kendi kullandığı dozun 1,5-2 katı dopamin tedavisine 1,5 saat kadar sonra verdiği cevabın ve aralarındaki farkın değerlendirilmesi hem hastanın en tutuk, en kötü halindeki hastalık bulgularının anlaşılması, hem de hastanın ne kadar iyileşebileceği hakkında fikir sağlanabilmesi için yararlı olacaktır. Hastada yeterli iyileşme gözlenemez ise tekrar ilaç verilmesi ve hastanın bir süre sonra tekrar değerlendirilmesi gerekli olabilir. Bu arada hastanın eğer varsa ne kadar diskinezisinin ortaya çıkacağı da değerlendirilmelidir. Hastanın "on" durumdaki kognitif değerlendirilmesi de gerekli olan hususlardan bir tanesidir. Bu arada hastanın mutlaka "on" durumda kognitif testinin yapılması hususuna da dikkat edilmesi gerekir. Çoğu hasta "off" durumda hem motor, hem de zihinsel yönden yeterli performans sergileyememektedirler.

Küçük bir grup hastada tremor ön planda olmakta. Bu hastalar diğer hastalar kadar bradikinezi ve rigiditesi olmadığı için bir yandan şanslılar, ancak maalesef ki büyük bir kısmı yüksek doz levodopa tedavisine de cevap vermediği için şanssızlar. Bu hastalarda da tremor yüksek doz ilaçla durdurulamıyorsa hastalık yaşına bakılmaksızın cerrahi girişim düşünülebilir.

Genelde Parkinson hastalarına ilk beş yılı tamamlamadan cerrahi girişim önerilmemesi gibi bir eğilim olmakla birlikte erken yaşlarda başlayan ve yüksek doz dopamin agonisti ile yeterli klinik iyileşme sağlanamayan genç hastalara da başlangıçta yüksek doz dopamin yüklemek ve birkaç yıl sonrasında yan etkilerle mücadele etmek veya daha kötü bir kulvarda cerrahi girişim uygulamak yerine daha erken cerrahi girişim önerilebileceği kanaatindeyim.

Hedef seçimi

Parkinson hastalığında ilaca dirençli olan veya ilaç intoleransının geliştiği olgular cerrahi girişime aday olurlar. Derin gri cevherdeki anatomik hedef genellikle semptomatik tarafın kontrlateralinde konumlandırılır. Talamus'da nükleus ventrointermedius (Vim), tremor için kullanılan gelen popüler bir hedeftir (Talamatomi ya da talamik DBS). Hemen önünde bulunan nükleus ventrooralis anterior ve posterior (Voa-Vop) kompleksi ise rijiditenin baskın olduğu hastalarda tercih edilen hedef çekirdeklerdir. Bradikinezi, rijidite, belirgin on-off dalgalanmalar ve levodopaya bağlı diskinezilerin ortaya çıktığı durumlarda posteroventral palliduma da özellikle ablatif girişimler yapılabilmektedir (Pallidotomi veya Pallidal DBS). Yine nigrostriatal yolaklarda zona incerta ve Forel alanlarındaki hedef noktalara ablatif lezyonlar oluşturulması (Kampotomi) bazı hastalarda iyileştirici etkilere neden olabilir. Subtalamik nükleus (STN) ise parkinson hastalığının stereotaktik cerrahi tedavisindeki seçkin/asıl hedeftir.[14] STN'in bilateral stimülasyonu ile başlıca akinezi olmak üzere Parkinson hastalığının ana bulgularında düzelme sağlanabilir. Hastalarda ciddi brakinezi ve/veya akinezinin varlığı STN için öncelikli tercih nedeni olup, ilaca bağlı diskinezilerde düzelme sınırlıdır. Bununla birlikte, diğer hedeflerin aksine, hastalarda cerrahi sonrası ilaç gereksiniminin azalması diskinezilerde dolaylı bir iyileşme de sağlamaktadır.

Bilateral STN DBS uygulamasının Parkinson hastalarına en fazla yarar gösteren girişim olma özelliğini taşımakta olduğu düşüncesindeyim. Tremor hastada uzun yıllar tek semptom olarak seyretse bile yıllar sonrasında hastalıkta bradikinezi ve rigidite ön plana çıkmakta. Geçmiş yıllarda VIM DBS taktığım hastaların bir kısmına da yıllar sonra tekrar STN DBS takmak zorunda kaldık. Hastalık bulguları ilerlediğinde VIM DBS ileri evre semptomlarını kontrol etmekte yeterli olamıyor. STN DBS de tremoru kontrol etmek için oldukça başarılı ve yeterli bir hedef olduğundan başlangıçta tek ya da önde giden semptom tremor olsa bile STN DBS uygulanmasının çok daha doğru bir seçim olacağı kanaatindeyim.

Semptomları tek taraflı veya bir yanda çok daha ön planda olan hastalarda da bilateral STN DBS takılmasının uygun olacağını düşünüyorum. Parkinson hastalığında substansiya nigrada dopaminin azalması yıllar öncesinde başlıyor ve bu maddenin eksikliği %65-80 düzeylerine gelince hastalık bul-

guları ortaya çıkıyor. Hastada bulgulartek taraflı izlense bile muhtemelen karşı tarafta da dopamin üretimi çoktan azalmakta olduğundan birkaç sene sonra hastalık bulgularının ortaya çıkması beklenmeli ve cerrahi girişim buna göre planlanmalıdır. Benim de uzun yıllar takip ettiğim hastaların tamama yakınında zaman geçtikçe karşı tarafta da bulgular ortaya çıkmakta. Bu gibi hastalarda da cerrahi girişimin iki taraflı yapılmasının ve gerekirse bir süre semptom olmayan taraftaki elektrotun kapalı tutulmasının daha uygun olacağı kanaatindeyim.

Ameliyat sonrasında ilaç kullanımına benzer etkiyi en fazla STN DBS sağladığından uzun yıllar hastalığı olan ve ileri evredeki hastalarda güncel hedefler içerisinde en fazla kazanımı STN DBS sağlamakta. Pallidal girişimler kardinal semptomlarda ve diskinezilerde kazanım sağlasa da yıllar geçtikçe hastaların giderek artan ilaç dozu ihtiyacına yeterli cevap verememekte, hatta birkaç hastamda olduğu gibi daha önce GPi DBS takılmış hastaların bir kısmına bu sisteme ilave olarak STN DBS takılması gerekmekte.

Hedef seçiminde Parkinson un kronik progressif bir hastalık ve uygulanan girişimin hastalara uzun yıllar ve maksimum yarar sağlamaya yönelik bir işlem olduğu göz önünde bulundurulduğunda güncel hedefler içeriside uzun vadede maksimum yararı sağlayan STN DBS girişiminin hemen bütün hastalarda ilk seçenek olarak düşünülmesinin daha uygun olacağı kanaatindeyim.

Çerçeveli-çerçevesiz cerrahi ve hesaplama

Stereotaktik uygulamalar kafatasına sabitlenen bir çerçeve kullanılarak veya çerçevesiz bilgisayar destekli sistemler yardımıyla yapılır. Çerçevesiz sistemlerde hesaplamalar radyasyon onkolojisi bölümünde kullanılan Cyber Knife teknolojisine benzer bir şekilde bilgisayar programının hedef noktayı kartezyen sisteme uyarlamasıyla elde edilir. Çerçeveli sistemlerde hedef nokta çerçeve altında sabitlenmiş olup, hedef noktaya ulaşmada yanılma payı çerçevesiz sistemlere göre çok daha azdır.[15] Parkinson hastalığındaki hedef yapılar çok derin ve çok küçük alanlar olup, 1 mm'nin üzerindeki yanılmalar hem uygulamanın başarısız olmasına hem de komplikasyon gelişme riskini arttırmaktadır. Bu nedenle Parkinson hastalığının stereotaktik cerrahi tedavisinde hala çerçeveli sistemler tercih edilmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan semisirküler ark tipi sistemler (Leksell- G tipi) arkın mekanik merkezinde yer alan hedefe her üç düzlemde de ulaşılabilmesini sağlar ve hedefin arka uzaklığı herhangi bir düzlemde eşittir.[15] Başlıca stereotaktik çerçeve sistemleri: Siegel-Wycis model II, Talairach: Retrangular çevrilebilir tip çerçevlerdir. Leksel frame, Riechert- Mundinger ve Cosman- Roberts- Wells: Burr- Hole üzerine sabitlenen sistemler olup ark sistemleri semisirküler tiptir.

Fonksiyonel nöroşirürji girişimlerinde hala standart girişimsel yöntemleri kullanıyor ve frame-based uygulamaların daha güvenilir olduğunu düşünüyorsanız-ki hala bu yöntemin diğerlerine göre çok daha güvenilir olduğunu ve yanılma paylarının çok daha az olduğunu düşünüyorum- bu durumda yolculuğunuz hastaya stereotaktik çerçeve takılması ile başlayacaktır.

Çerçeve seçiminde başından beri Leksell stereotaktik sistemi kullanmaktayım. Bu sistemin en yaygın kullanılan sistem olmasına ilave olarak çerçevenin üzerine takılan ve hesaplamalarda kullanılan marker ların beyine ve orta hatta en yakın olduğu sistem olması da beni bu tercihe yöneltti. Bu markerlar beyinden ne kadar uzak ise radyolojik görüntüleme sırasında distorsiyonlara bağlı hesaplama hataları da o oranda artmakta. Bu nedenle özellikle koordinatların hespalanması aşamasında bu sistemi en güvenilir sistem olduğu inancındayım. Bu sistemin eleştirilen yanlarından bir tanesi "fantom" u olmamasıdır. Ancak arkın iki yanına custom olarak hazırlatacağınız silindir şeklinde iki kulak takıp bunların tam orta noktasına açtıracağınız iki küçük deliği bir iplik ile birbirine bağlarsanız çerçevenin "0" koordinatına 190mm uzaklıktaki bir kanüla kullandığınızda bir fantom un bütün özelliklerine sahip bir kontrol sistemini uygulamış ve sisteminizde bir hata varsa bunu kolaylıkla anlamış olurunuz. Üzerinde vidaları olan bütün sistemlerde bu vidaların gevşeyebileceği ve arkınız üzerine bu gevşemelere bağlı yarım milimlik bir sapmanın bile hedef noktasıdabirkaç milimetreden fazla bir sapmaya yol açabileceğini aklınızdan çıkartmamanız ve bu olası "tuzaklar" için operasyon öncesinde sisteminizi dikkatle incelemenizin ve yukarıda açıklanan hedef noktasına tam odaklanma testinin yapılmasının

yararlı olduğu kanaatindeyim. Sistemde özellikle arkın üzerinde hareketli olan ve hedefe olan yüksekliğin ayarlandığı çubukların sıkıştırma-sabitleme düzeneklerinin arka kısmındaki vidaların gevşemesi ark üzerindeki hareketli kısmın ark üzerine tam oturmamasına ve özellikle y ekseni üzerindeki ciddi sapmalara neden olabilmekte.

Çerçeve takarken sedasyona gerek duymadan sadece lokal anestezi ile bu girişimleri uyguluyorum. Çerçeveyi hasta yatağı başında takıp hastayı hemen sonrasında radyoloji bölümüne indirip çerceve hastanın başında iken MR görüntülerini alıp gerekli hesaplamaları yapıyorum.

Çerçeveyi takarken başa fixe ettiğiniz vida ya da pim uzunluklarına dikkat edin ve amacınıza hizmet edecek şekilde mümkün olduğu kadar kısa olanları kullanmaya çalışın. Fazla uzun olmaları MR head-coil in kapanmasına engel olabilir ve çekim yapamayabilirsiniz.

Stereotaktik cerrahide kullanılan başlıca radyolojik görüntüleme yöntemleri anjiografi, ventrikülografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya magnetik rezonans (MR) görüntülemedir. Bu yöntemlerin belli alanlarda biribirine üstün oldukları avantaj ve dezavantajlar bulunmaktadır. BT ve MR görüntüleme yöntemlerinin öne çıkan ortak noktası, anterior ve posterior kommisuraların (AC ve PC) tama yakın olarak görüntülenmesi ve iki nokta arasındaki hattın belirlenerek bu hatta göre hedef çekirdeklerin koordinatlarının tespit edilmesidir. BT'de parenkim görüntü kalitesi MR'a göre daha düşük olup, ventrikülografi ve MR, AC ve PC'yi en iyi gösteren yöntemler olarak kabul edilir. Ventrikülografi invaziv bir yöntem olup daha yüksek infeksiyon riski taşırken, özellikle 3 tesla MR hem noninvaziv olması hem de hedef- komşu yapıların mükemmel görüntülenebilmesini sağlaması nedeniyle en çok tercih edilen yöntem olarak gözükmektedir. MR'ın başlıca dezvantajı paramagnetik artefaktlar oluşturabilmesi ve bunun sonucu hedef çekirdekten topografik sapmalara neden olmasıdır. Bunu önlemek amacıyla son yıllarda bazı özel MR sekanslarının kullanılması (inverted recovery fazları) ve/veya BT ile MR görüntülerinin füzyon edilerek hesaplamaların bu veriler üzerinden yapılması tercih edilmektedir.[16] Buna rağmen fizyolojik ortalama hata payı 2.6 mm ile 11 mm arasında olmaktadır.[15] Anatomik ve radyolojik çalışmalar ortalama AC-PC uzunluğunun 24, 3. ventrikül uzunluğunun ise 3.5 olduğunu göstermektedir. Özellikle yaşlı hastalarda, ileri derecede serebral atrofinin varlığında 3. ventrikülün kofigürasyonu bozulur ve hedefe olan uzaklıkları değiştirebilir. STN DBS'te anatomik, radyolojik ve fizyolojik çalışmalarla belirlenen ideal lokalizasyon AC- PC merkezinden 42 mm arkada, 112 mm lateralde, yaklaşık 4 mm inferiordadır. Bu değerler derin nükleuslarda olduğu gibi önemli bireysel farklılıklar gösterebilir ve hedefin doğruluğunun mikrokayıt ve mikro/makrostimülasyonlar ile mutlaka kontrol edilmesi gerekir.

Geçmiş yılların deneyim ve birikimi nedeni ile kişisel olarak hala hastanın başında stereotaktik çerçeve varken MR tetkiki yapılmasının ve hesaplanan AC-PC koordinatlarından yararlanarak bilgisayar aracılığı ile planlama yapılmasının daha doğru olacağı kanaatindeyim. Yüksek Tesla gücü olan MRcihazlarında distorsiyonun daha fazla olduğu ve direkt hesaplamada hata riskini arttırma ihtimali olduğu konusundaki şüphelerimi halen yenebilmiş değilim. Tüm gelişmiş görüntülenme yöntemleri ve 'software'lere rağmen bu yöntemle direkt hesaplama yapılacak ise fantom kullanılarak sapmaların önceden tespit edilmesinin uygun olacağı kanaatindeyim. En son bu yöntemle fantom kullanarak test ettiğim ve uzun bir süre kullanmış olduğum 3.0 T MR'da fantom testi sağ-sol eksende 0,4 mm'lik sapma olduğunu ortaya koymuştu. Maalesef ki image fusion tekniklerine de inancım çok fazla gelişemedi ve ne kadar geliştirilmiş olsalar da sanal alemde process edilen görüntülerin digital ortamdaki işlevsel uygulama sonuçları olma özelliğindeler. Aynı CT ile çekilen aynı kesitte koordinatları hesaplanmaya çalışılan bir noktanın farklı iki Workstation da koordinat hesaplamalarını kendi elleri ile yapan (ekrandan direkt ölçüm) ve Workstation hesaplamaları arasında 6 mm farkı kendi gözleri ile görmüş bir kişi olarak direkt hesaplamaların daha güvenilir olduğu ve image fusion tekniklerinin hataları olabileceğine olan inancımın değişmesinin epey bir zaman alacağı kanaatindeyim.

Cerrahi, hazırlık ve pozisyon

Ameliyat masasında hastaya pozisyon verilmesi oldukça önemli. Hastanın başını mümkün olduğu kadar oturur pozisyona kadar yükseltmek burr-hole'larden beyin omurilik sıvısı kaçışını minimize eder ve burr-hole'dan hava girmesini de minimize eder. Ancak başı yükseltmek pulmoner emboli riskini de göreceli arttıracaktır.

Hastayı ameliyat sırasında yakından izleyin ve mutlaka pulse oksimtre kullanın. İle evre Parkinson hastalarının tamama yakınında oksijen satürasyonu oldukça düşük seyretmekte. %88-90 arası oksijen satürasyonunu sıra dışı bulmayın ve anestezi ekibiniz de endişelenmesin. Özellikle genel anestezi sırasında bu vakaları yeni uyutmaya başlayan anestezi doktorları oldukça şaşırıyorlar, endişeye gerek olmadığını söylemek gerekebilir. Ameliyat sırasında hastanızın kısa kesik öksürükleri olup tansiyonunda düşme eğilimi olursa hemen aklınıza pulmoner emboliyi getirin ve hastanın başını aşağı indirin. Haytanın başını aşağı indirdikten kısa bir süre sonra sıklıkla bu yakınmaları geçecektir.

İntraoperatif mikroelektrot kayıt ya da kayıtsız cerrahi

Parkinson hastalığına yönelik stereotaktik girişimler lokal anestezi altında yapılır ve cerrahi işlem uygulanmadan önce mikro/makro stimülasyon altında hastanın motor, duyusal, verbal ve kognitif cevapları kontrol edilerek hedefin doğruluğu ve güvenilirliği teyit edilir. Hedefi doğrulamak için iki ana yöntemle haritalama yapılır; Mikroelektrot kayıt ve stimülasyon (MEK-S) ve makrostimülasyon. Mikrokayıt ve makrotimülasyon teknikleri cerrahi işlem sırasında karakteristlik anormal deşarj yapan hücrelerin saptanması ve STN'deki yerinin belirlenmesi amacıyla radyolojik tanı yöntemleri ile birlikte kullanılır.[17] Bu şekilde derin nükleusların yerleşimindeki bireysel farklılıklar elimine edilir ve radyolojik yöntemlerle belirlenen hedeften olası fizyolojik sapmalar belirlenerek hedefin tam ve doğru lokalizasyonu saptanır. Mikroelektrod kayıt hedef bölgesinde hücresel elektriki faaliyetin tek tek nöronlardan ya da en fazla birkaç nörondan kaydını sağlayan bir yöntemdir.[17] Ucu 2 mikrometre çapında platin-iridyum-cam kaplı yalıtkan elektrodlar paslanmaz çelikten yapılmış taşıyıcı tüplerle birlikte stereotaktik ark üzerine yerleştirlen elektrikli bir sürücü üzerinden radyolojik olarak belirlenen hedefin 10-15 mm üzerine ulaşacak şekilde ilerletilir.Birden fazla elektrod kullanılacaksa ve kayıt alınacaksa elektrodlar arası mesafe x ve y eksenlerinde 2-4 mm arasında olmalıdır. Hücresel faaliyetlerin spontan ya da akif veya pasif hareketlerle uyarılmış durumlarda sınırlarının belirlenmesine imkan verir. Mikroelektrod, hedef trase boyunca 0.1-0.5 mm'lik aralıklarla, hedefe yakın bölgede 0.05-0.1 mm aralıklarla ilerletilerek kayıt alınır. Mikrokayıt genellikle radyolojik olarak belirlenen hedefin 2- 3 mm altına kadar sürdürülür ve STN'nin sınırları elektrofizyolojik verilere göre belirlenir.[15] Mikrokayıt işlemini takiben elektrofizyolojik özelliklere göre saptanan hedefin 5 mm üzerinden başlayarak 2 mm altına kadar mikrostimülasyon yapılarak elde edilen duyusal cevaplar değerlendirilir. Hücrelerin elektriksel aktivitesi monitörden izlenebileceği gibi hoparlörden de dinlenebilir. Mikrostimülasyon genellikle 300 Hz frekansta, süresi 100 milisaniye olan monofazik veya bifazik uyarılar 10-40 mikroamper arasında değişen şiddette verilerek uygulanır. Analog filtreleme ayarları ile oynanarak hem tek hücre aktivitesi hem de çok hücre aktivitesi kayıt edilebilir. Birden fazla mikroelektrod kayıtlar alınarak da geniş bir alan hedefe doğru taranmış olur. Nükleuslardaki hücrelerin karakteristik faaliyet paternleri gözlenerek hedefe ulaşılır. STN hedefli bir kayıtta, nükleusa doğru ilerlerken talamusun nöronları patlama tarzı deşarj gösteren Voa ve Vop çekirdeklerinden geçilir, sonra çok az patlama tarzı deşarj gözlenen zona incertaya ulaşılır. Elektrodun STN'e girdiği 40 Hz limitinde düzensiz ateşleyen nöron deşarjı ile karşılaşıldığında anlaşılır. Elektrod ile daha derinleşildiğinde ise substansiya nigra pars kompaktanın ortalama 70 Hz'lik daha büyük ateşleme yapan deşarjları gözlemlenir.[18] Mikrokayıt ve stimülasyon ile hedef sınırları belirlendikten sonra makrostimülasyon aşamasına geçilir. Makrostimülasyon hedefe ilerletilen elektrodla yüksek frekanslı akım vermek yoluyla yapılır. Bu akım hedef nöronlardaki aksiyon potansiyellerini geçici olarak suskunlaştırır ve semptomlar o hücrelerin anormal faaliyetinden kaynaklanıyorsa kaybolur. Bu etki akım verildiği sürece devam eder, akım kesilince semptom tekrar ortaya çıkar. Makrostimülasyon için iletken uç çapı 1-2 mm arasında uzunluğu 1-4 mm arasında değişen monopolar veya tercihen bipolar radyofrekans elektrodları tercih edilir. Bu elektrodlar aynı

zamanda bulundukları seviyede impedans ölçümü de yapabilme olanağı sağlarlar. Makrostimülasyon genellikle belirlenen hedefin 10 mm üzerinde başlar ve 2 mm aşağısına kadar sürdürülür. Motor cevapları incelemek amacıyla 3-10 Hz arası düşük frekanslı, duyusal cevapları incelemek ve eşiğini belirlemek için 50-133 Hz gibi yüksek frekanslı uyarılar kullanılır. Kayıtların sonunda elde edilen harita hedef koordinatarla uyumlu bulunduğunda nihai işleme geçilir. Nihai işlem iki şekilde yapılabilmektedir: Termal ablasyon ve derin beyin stimülasyonu. Ablasyon cerrahisinin geri dönüşü olmayan işlemlerden oluşması ve özellikle bilateral yapıldıklarında komplikasyonlara sebep olmalarında dolayı günümüzde çoğu merkezde bu sakıncaları taşımadan aynı sonucu verebilen bir diğer yöntem olan derin beyin stimülasyonu uygulanmaktadır.

Cerrahi teknik ve MEK-S tekniği üzerindeki görüş ve düşüncelerim bu kitaptaki "Hareket bozuklukları cerrahisinde mikroelektrot kayıt ve stimülasyon" bölümünün tartışma kısmında ayrıntılı olarak paylaşılmıştır. Özet olarak söylemek gerekirse tek tek traseler ile MEK-S tekniği kullanıp fizyolojik haritalama yapmanın cerrahi girişim kalite ve başarısına bu uygulamada deneyimi olan ellerde önemli katkısı olduğu kanaatindeyim. Bu güne kadar lezyon cerrahileri de dahil uygulamış olduğum binden fazla vakanın tümünde bu tekniği kullandım ve şükür ki hiç başıma gelmedi ama en büyük korkum da teknik bir nedenle bir gün bu tekniği kullanamadan ameliyat yapmak zorunda ya da durumunda kalacağımdır.

GPi vs STN ve sonuçlar

Günümüzde GPi DBS ile STN DBS uyglamalarını karşılaştırılan birçok çalışma yapılmıştır. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson Disease Study Group'un 2001 yılında yayımlanan prospektif, çift kör çalışmasında; Parkinson hastalarında bilateral uygulanan STN DBS ile GPi DBS prosedürleri arasında motor skorda düzelme tespit edilmiş. STN DBS uygulanan hastalarda yararlanımın GPi DBS'e göre daha iyi olduğu ve levodopa ihtiyacının daha az olduğu ortaya konmuştur.[19] Bir diğer çalışmada da bilateral STN DBS uygulanan hastalarda yürüyüş, postür ve dengenin daha dramatik düzeldiği ifade edilmiştir.[20] 2009 Yılında yapılan bir diğer çalışmada ise hastaya göre DBS hedefinin belirlenmesi gerektiği; bilişsel ve davranışsal sorunların ön planda olduğu hastalarda GPi'ın, medikal yan etkiler nedeniyle ilaç dozunun azaltılması gerektiği hastalarda STN'in ideal hedef olması gerektiği bildirilmiştir.[22] Diğer yapılan karşılaştırmalı benzer bir çalışmada da her iki hedefe uygulanan DBS'in benzer yaralanımlar verdiği bildirilmektedir.[22] Motor fluktuasyonlarda benzer yararlanım gösteren her iki uygulamada konu ilaç gereksinimi azaltma olunca STN DBS'te ilaç miktarı yaklaşık %50 oranında azaltılabilirken GPi DBS'te ilaç miktarına gereksinim aynı oranda devam ettiği tespit edilmiştir.[23] Parkinson hastalığında GPi DBS, pallidotomi ile aynı etkiyi yapar, girişimin önde gelen yararı diskinezilerin ortadan kaldırılmasıdır; rijidite ve bradikinezinin de azaldığı görülür. STN DBS Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde giderek ön plana çıkan yöntemdir. İki yanlı STN DBS'in ilerlemiş Parkinson hastalığında levodopa miktarını %50 oranında azalttığı ve motor skoru %50 oranında düzelttiği tespit edilmiştir.[24] STN DBS'in Parkinson hastalığının bütün semptomlarını ortadan kaldıran ve ileri evre Parkinson hastalığında dramatik düzelme sağlayan bir işlem olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.[25] Son yıllarda Parkinson hastalığında STN DBS cerrahisinin önceden sanıldığı gibi hemiballismusa yol açmadığının anlaşılması, Parkinson hastalığının en belirgin elektrofizyolojik bulgusunun bu çekirdekteki anormal deşarjlar olduğunun bulunması, yine levodopanın bu anormal faaliyetleri düzelttiğinin gösterilmesi hedefi STN'a yöneltmiştir.[26] STN DBS ile bütün semptomlarda iyileşme görülmesi Parkinson hastalığında STN'de izlenen aşırı faaliyetin tüm striatumdaki aşırı eksitatör etkinin kaynağı olduğunu düşündürmüştür. STN DBS uygulanan hastalarda yapılan kohortlardan elde edilen sonuçlar üzerinde yapılan bir meta analizde diskinezinin %61.9 oranında azaldığı, günlük offperiyodunun %68.2 oranında azaldığı ve sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinin yaklaşık %34-%50 oranında arttırıldığı gösterilmektedir.[19,27]

Tablo 2: STN & GPi etkinlikleri ve riskleri karşılaştırması

STN
1. Parkinson hastalığının tüm kardinal semptomlarında düzelme bulunur
2. Diskinezide belirgin azalma vardır
3. İlaca bağlı diskinezilerde düzelme sınırlı olmaktadır
4. Postoperatif dopaminerjik ilaç kullanımında anlamlı oranda azalma mevcuttur
5. Düşük enerji tüketimi sağlar
6. Operasyon sonrası psişik ve davranışsal yan etki riski bulunur.[26]
7. Uygun modun ve medikal tedavinin bulunup düzenlenmesi zaman alır
GPi
1. Parkinson hastalığının tüm kardinal semptomlarında düzelme bulunur
2. Diskinezide belirgin azalma vardır
3. İlaca bağlı diskinezilerde düzelme oranı daha fazladır
4. Operasyona bağlı düşük derecede psişik ve davranışsal yan etki bulunur
5. Postoperatif ilaç kullanımında değişiklik olmamaktadır
6. Yüksek enerji tüketimi gerektirir
7. Uygun modun ve medikal tedavinin bulunup düzenlenmesi daha kısa zaman alır
8. Peroperatif kontrlateral inferior görme alanında santral skotom oluşurma riski bulunur

Tablo 3: Literatürde GPi DBS'in UPDRS üzerindeki etki analizi tablosu

ÇALIŞMA VE YILI	HASTA SAYISI	UNİLATERAL/ BİLATERAL	YAŞ	HASTALIK SÜRESİ	UPDRS DEĞİŞİMİ: DOPA TESTİ	UPDRS DEĞİŞİMİ: DİSKİNEZİ	UPDRS DEĞİŞİMİ: GÜNLÜK LEVODO-PA DOZU	UPDRS DEĞİŞİMİ: ORTA-LAMA ON- OFF PERİODU
Gross, 1997	7	7/0	52.5	11.3	%-31.6	Bakılmamış	Bakılmamış	%-30.7
Pahwa, 1997	5	2/3	54.8	14.6	%-17.6	Bakılmamış	%4.2	Bakılmamış
Tronnier, 1997	6	0/6	61.7	13.8	%-50.0	%-77.1	%-6.5	%5.6
Kumar, 1997	8	4/4	51.5	12.7	Bakılmamış	%-60.0	Bakılmamış	%-27.0
Ghina, 1998	6	0/6	55.0	15.6	%-42.4	Bakılmamış	%35.2	%-50.0
Krack, 1998	8	3/5	50.9	15.6	%-62.0	%-72.0	%25.4	%-32.0
Merello, 1999	6	6/0	55.3	13.6	%-39.3	%-44.3	Bakılmamış	%-28.8
Burchiel, 1999	4	0/4	46.5	10.6	%-43.3	%-47.4	%5.5	%-40.2
Durif, 1999	6	1/5	64.0	15.0	%-75.0	%-50.0	%6.3	%-36.1
Volkmann, 2001	11	0/11	56.6	10.5	%-42.5	%-80.0	%-27.6	%-50.5
DBS Study Group, 2001	38	0/38	55.7	14.5	%-52.6	%-66.7	%2.7	%-33.3
Loher, 2002	16	6/10	65.0	16.7	%-47.15	%63.1	%1.5	%-37.0
MEAN	**121**		**55.8**	**14.2**	**%-45.9**	**%62.4**	**%-4.8**	**%-33.8**

Tablo 4: Literatürde STN DBS'in UPDRS üzerindeki etki analizi tablosu

ÇALIŞMA VE YILI	**HASTA SAYISI**	**UNİLATERAL/ BİLATERAL**	**YAŞ**	**HASTALIK SÜRESİ**	**UPDRS DEĞİŞİMİ: DOPA TESTİ**	**UPDRS DEĞİŞİMİ: DİSKİNEZİ**	**UPDRS DEĞİŞİMİ: GÜNLÜK LEVODOPA DOZU**	**UPDRS DEĞİŞİMİ: ORTALAMA ON- OFF PERİODU**
Kumar, 1997	7	0/7	667.0	14.3	%- 46.0	%-83.3	%-40.0	%- 65.2
Limousin, 1998	24	0/24	56.0	14.0	%-68.4	%-30.0	%-49.8	%-60.0
Burchiel, 1999	5	0/5	62.8	13.6	%-51.0	%-67.2	%-51.0	%-38.7
Moro, 1999	7	0/7	57.4	15.4	%-56.7	%-85.7	%-65.4	%-41.9
Pinter, 1999	9	0/9	56.8	11.3	%-59.8	%-67.4	%- 40.2	%-54.8
Yokoyama, 1999	5	0/5	65.6	Bakılmamış	%-43.1	Bakılmamış	Bakılmamış	%-43.8
Houeto, 2000	23	0/23	53.0	14.7	%-55.0	%-77.0	%- 61.0	%-67.0
Molinuevo, 2000	15	0/15	60.9	15.8	%-49.6	%-80.6	%- 80.4	%-65.9
Lopiano, 2001	16	0/16	60.7	15.4	%-59.8	%- 70.6	%- 72.3	%-56.7
Volkmann, 2001	16	0/16	60.2	13.4	%-73.2	%-91.0	%-65.3	%-67.0
DBS Study Groıp, 2001	96	0/96	59.0	14.4	%-56.3	%-57.9	%-37.3	%-51.8
Valdeoriolla, 2001	26	10/16	60.4	15.1	%61.0	%-80.0	%-73.5	%- 55.9
Ostergaard, 2002	26	0/26	59.0	15.0	%-54.2	%-86.0	%-19.0	%-64.0
Romito, 2002	22	0/22	56.3	14.4	Bakılmamış	Bakılmamış	%-65.8	%-50.2
Tavella, 2002	47	0/47	62.8	15.6	Bakılmamış	Bakılmamış	%-80	%-56.4
Thobois, 2002	18	0/18	56.9	13.5	%-60.1	%-76.0	%-65.5	%-55.0
Vesper, 2002	38	0/38	55.6	13.0	%-42.7	%-71.8	%-53.0	%-48.4
Vingerhoets, 2002	20	0/20	63.0	16.0	%-45.5	%-92.0	%-79.0	%-45.0
Herzog, 2003	20	0/20	60.0	15.0	%-57.7	%83.0	%-49.0	%-50.9
Pahwa, 2003	33	0/33	58.4	12.0	%-40.4	Bakılmamış	%-57.0	%-38.1
MEAN	**47.3**		**59.6**	**13.6**	**%-43.6**	**%-75.3**	**%-58.9**	**%- 53.8**
Kumar, 1997	7	0/7	667.0	14.3	%- 46.0	%-83.3	%-40.0	%- 65.2
Limousin, 1998	24	0/24	56.0	14.0	%-68.4	%-30.0	%-49.8	%-60.0
Burchiel, 1999	5	0/5	62.8	13.6	%-51.0	%-67.2	%-51.0	%-38.7
Moro, 1999	7	0/7	57.4	15.4	%-56.7	%-85.7	%-65.4	%-41.9
Pinter, 1999	9	0/9	56.8	11.3	%-59.8	%-67.4	%- 40.2	%-54.8
Yokoyama, 1999	5	0/5	65.6	Bakılmamış	%-43.1	Bakılmamış	Bakılmamış	%-43.8
Houeto, 2000	23	0/23	53.0	14.7	%-55.0	%-77.0	%- 61.0	%-67.0
Molinuevo, 2000	15	0/15	60.9	15.8	%-49.6	%-80.6	%- 80.4	%-65.9
Lopiano, 2001	16	0/16	60.7	15.4	%-59.8	%- 70.6	%- 72.3	%-56.7
Volkmann, 2001	16	0/16	60.2	13.4	%-73.2	%-91.0	%-65.3	%-67.0
DBS Study Groıp, 2001	96	0/96	59.0	14.4	%-56.3	%-57.9	%-37.3	%-51.8

Tablo 4 *(devamı)*: Literatürde STN DBS'in UPDRS üzerindeki etki analizi tablosu

Valdeoriolla, 2001	26	10/16	60.4	15.1	%61.0	%-80.0	%-73.5	%- 55.9
Ostergaard, 2002	26	0/26	59.0	15.0	%-54.2	%-86.0	%-19.0	%-64.0
Romito, 2002	22	0/22	56.3	14.4	Bakılmamış	Bakılmamış	%-65.8	%-50.2
Tavella, 2002	47	0/47	62.8	15.6	Bakılmamış	Bakılmamış	%-80	%-56.4
Thobois, 2002	18	0/18	56.9	13.5	%-60.1	%-76.0	%-65.5	%-55.0
Vesper, 2002	38	0/38	55.6	13.0	%-42.7	%-71.8	%-53.0	%-48.4
Vingerhoets, 2002	20	0/20	63.0	16.0	%-45.5	%-92.0	%-79.0	%-45.0
Herzog, 2003	20	0/20	60.0	15.0	%-57.7	%83.0	%-49.0	%-50.9
Pahwa, 2003	33	0/33	58.4	12.0	%-40.4	Bakılmamış	%-57.0	%-38.1
MEAN	**47.3**		**59.6**	**13.6**	**%-43.6**	**%-75.3**	**%-58.9**	**%- 53.8**

STN ve GPi hedef seçiminde de 1000'den fazla yaptığım cerrahi girişim sonuçları beni güçlü bir STN taraftarı yapmakta. Belki kognitif fonksiyonları iyi olan hastaların seçilmesine gösterilen özen, belki de cerrahi girişim deneyimi bizim serimizde dikkat çekilir düzeyde kognitif fonksiyon değişikliğine neden olmamakta ve bu nedenle de kognitif fonksiyonların korunması gerekçesi ile seçimimiz GPi yönünde olmamakta.

Öte yandan dört yüzden fazla yaptığım pallidal girişimlerin getirdiği deneyim hastaların hemen hepsinde pallidal cerrahinin uzun dönemde ilaç kullanımı ve dozunu azaltma yönünde önemli bir katkı sağlamadığını ve hastaların giderek artan ilaç dozlarına ihtiyaç duymakta olduğunu ortaya koymakta. Uzun yıllar hastalığı olan hastalarda diskinezileri pallidal cerrahiile azaltmış ya durdurmuş da olsak bir yandan kabul edilebilir en yüksek ilaç dozlarını dahafazla yukarıya doğru zorlayamadığımızdan, bir yandan da motor ve psikiyatrik yan etkileri önleyemediğinden pallidal girişimin ileri evredeki hastalarda yetersiz kaldığı kanaatindeyim.

Pedunculupontin nücleus stimülasyonu

Akinezi ve yürüme bozuklukları özellikle Parkinson hastalığının kardinal bulgularındandır. Bu rahatsızlıkların anatomik ve fizyolojik alt tabakaları tam olarak anlaşılamamıştır. Pedinkülopontin çekirdeklerde (PPN) elektriksel uyarı ve nöroaktif mediatörlerin uygulanması, deney hayvanlarında lökomotor aktiviteyi indükleyebildiğinden, PPN'nin yürüyüşün başlatılması ve modülasyonunda yer aldığı düşünülmektedir.[28,29] PPN''nin pars dissipatus'da (PPNd) glutamaterjik nöronlarının bazal ganglionlar ve omurilikte önemli düzenleyici görevler üstlendiği düşünülmektedir.[29] PPN'nin diğer bileşeni olan kolinerjik pars kompakta (PPNc), spinal kord ve limbik sistemden bazal ganglion ve talamusa geri besleme döngüsünün ana bileşenidir.[29] Elektrofizyolojik çalışmalar, patlama yapan glutamaterjik PPNd nöronlarının programlanmış hareketlerin başlatılması ile ilişkili olduğunu, patlamayan kolinerjik PPNc nöronlarının kararlı durum lokomosyonunun korunmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.[30] Ayrıca, Parkinson hastalığı olan hastalarda PPN nöronlarında önemli bir kaybınmevcut olduğu ve normal maymunlarda PPN'de deneysel lezyonların akineziyle sonuçlanmasından dolayı, PPN nöronlarının dejenerasyonu veya işlev bozuklukları lokomotor ve Parkinsonizm postür bozukluklarının patofizyolojisinde önemli olabilir.[31] PPN, nörokimyasal ve morfolojik olarak heterojen bir nöronpopülasyonundan oluşur. İnsan beyninde, PPN'nin lateral kenarı medial lemniscus'un lifleri ile medial tarafında superior serebellar pedinkül ve çaprazlaşan lifleri sınırlanır.[32]

PPN, Parkinson hastalığı cerrahi tedavisi için yeni bir stereotaktik hedef olarak önerilmiştir. Literatürde sınırlı sayıda hastada PPN DBS'nin klinik sonuçlarını değerlendiren birkaç makale mevcuttur. Bu terapötik yaklaşımın desteklenmesinin başlıca nedeni, Parkinson hastalığında kardinalsemptomların belirgin bir şekilde iyileşmesidir, özellikle yürüyüşün donması, yürüme sıklığı ve postürel dengesizlik gibi semptomlarda düzelmedir.[29,33] DBS için kullanılan STN veya GPi gibi şimdiye kadar geçerli

olan hedeflerin kardinal motor Parkinson semptomlarını açıkça düzelttiği görülmüştür. Alternatif bir metod olarak PPN DBS'nin tek başına uygulanması, aksiyal olmayan semptomlar için STN DBS veya GPi DBS'ye göre daha az etkili olduğu kanıtlanmıştır ancak PPN STN'nin eşzamanlı uyarımı postüral instabilite ve yürümeye başlama güçlüğünün tedavisi için en iyi sonuçları getirdiğini belirten yayınlar da bulunmaktadır.[34] Parkinson hastalığının kardinal bulguları yaşam kalitesini önemli derecede etkilerken, PPN DBS, bu hastalarının konforunu artırmak için yeni bir olasılık sunmaktadır. Ayrıca dikkat çekici olan, PPN DBS sonrası bilişsel, duygusal ve yürütücü işlevlerin de iyileştirilebileceği yönünde görüştür. Uyarılma sonrasında hastaların gece uykularından uyandıran semptomlarda azalma ve REM uykusunda belirgin bir artış gözlenmiştir.[35] Fakat eşzamanlı bilateral PPN ve STN DBS, cerrahi komplikasyon riskini artıran dört elektrot yerleştirilmesi gereksinimini gerektirir. Dolayısıyla, hareket bozukluklarında tecrübeli bir nörolog tarafından teşhis edilen seçilmiş adayların bu uygulamaya yönlendirilmesi elzemdir. Bugüne kadar sadece pilot çalışmaların sonuçları yayınlanmış olup, bu ilk umut verici sonuçların teyit edilmesi için randomize çift kör prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.[36]

PPN DBS girişiminin özellikle yürüme ve postür bozukluğu olan hastalarda önemli yarar sağlayabileceğini gösteren ilk 1-2 bildiri ve yayının yarattığı heyecan verici motivasyon şimdilerde bu sonuçların her hastada tekrarlanamadığı ve kontrollü çalışma sonuçlarına ihtiyaç duyulduğu; bu güne kadarki yayınlanan ya da yayınlanmamış çalışma sonuçlarının da maalesef ki çok iyi ve tekrarlanabilir olamadığının görülmesi ile giderek azalmakta.

Güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar randomize çift kör prospektif çalışmalar ile ortaya konulamadığı sürece bu girişimleri henüz uygulamama taraftarıyım. Diğer yandan mevcut bilgiler bu girişimlerin tek başına değil; STN veya GPi DBS girişimleri ile kombine edildiklerinde daha yararlı olabileceğini düşündürmekte. Ülkemizde sosyal güvenlik sisteminin aynı hastada iki ayrı nörostimülatör sisteminin yerleştirilmesine oluru olamayacağı için mevcut durumda kullanabileceğimiz tek sistemi şimdilik SNT'e yerleştirmemiz, yürüme ve denge sorunu olan hastalarda da bu girişimi mümkün olduğu kadar uygulamamız gerektiği kanaatindeyim.

Komplikasyonlar

DBS uygulamalarında komplikasyonları üç ana başlıkta toplamak mümkündür. İntraoperatif, sistem ve cihazla ilişkili ve stimülasyonla ilişkili olanlar. Aşağıdaki tabloda bu komplikasyonlar ana başlıklar altında sınıflandırılmıştır.[37]

Tablo 5: DBS tedavisinde komplikasyonlar

İntraoperatif 1. Kanama 2. Venöz infarkt 3. Enfeksiyon 4. Nöbet 5. Pnömosefali 6. Hava embolisi 7. Geçici konfüzyon 8. Hipotansiyon 9. Kardiyak problemler
Sistem ve cihazla ilişkili 1. Elektrot yer değiştirmesi 2. Elektrot kopması 3. Uzatma kablosu kopması veya disfonksiyonu 4. Nörostimülatör dönmesi 5. Nörostimülatör bölgesinde cilt erozyonu 6. Elektrot çevresinde ödem 7. Elektrot - uzatma kablosu. bağlantı yerinde kronik enfeksiyon
Stimülasyonla ilişkili 1. Tedaviye cevap alamama 2. Dizartri 3. Kilo alınması 4. Depresyon 5. Göz kapağı apraksisi 6. Diskineziler 7. Manik episod

DBS uygulamasına bağlı başlıca komplikasyonların kendi serimiz ve literatür verileri ile karşılaştırması aşağıdaki tabloda detaylı olarak bulunmaktadır. Mart 1997-Aralık 2016 zaman aralığında tarafımızdan 574 hastaya DBS uygulaması yapılmış olup bu hastaların 544'ü Parkinson hastalığı nedeniyle cerrahi işleme alınmıştır. Parkinson hastalığı nedeniyle DBS uygulaması yapılan bu hastaların, 528'ine STN stimülasyonu, 11'ine GPi stimülasyonu ve 5'ine VIM stimülasyonu yapılmıştır. DBS uygulaması yapılan toplam 574 hastadan 50'sinde (%8.7) komplikasyon gözlenmiştir (postoperatif geçici konfüzyon dahil edilmemiştir).

Tablo 6: Komplikasyonlar

Komplikasyon	**Kendi serimiz (574 vaka)**	**Literatür**
1. Kanama	1 olgu (%0.2)	%0.5- 20
2. Venöz infarkt	Yok	%0.8- 1.3
3. Cerrahiye sekonder erken dönem enfeksiyon	Yok	%1.5- 22
4. Nöbet	Yok	%0.3- 1.5
5. Hava embolisi	Yok	%0.3- 4.5
6. Geçici konfüzyon	7 Olgu %1.2	%2.4- 15.6
7. Hipotansiyon	Yok	%0.3- 1.4
8. Elektrot yer değiştirmesi	Yok	%0-5.1
9. Elektrot kopması	15 olgu, %2.6	%1.4- 4.1
10. Uzatma kablosu kopması veya disfonksiyonu	10 olgu, %1,7	%0.4-1.7
11. Nörostimülatör dönmesi	1 Olgu %0.2	%0.4- 0.9
12. Nörostimülatör bölgesinde cilt erozyonu	11 olgu, %1.9	%0.4- 2.9
13. Elektrot çevresinde ödem	3 olgu, %0.5	%1.6
14. Elektrot-Uzt. Kabl. bağlantı yerinde kronik enfeksiyon	9 olgu, %1.5	%0.4- 12.7

Hareket bozukluğu tanısı ile MEK-S tekniği ile opere edilen olguların hiç birinde mikroelektrot traseleri boyunca peroperatif veya erken postoperatif kanama; internal kapsül ve/veya optik sinir komplikasyonu gözlenmemiştir. Subtalamik nucleusa DBS uygulanan bir olguda da temporal bölgede (muhtemelen asıcı bir vena kanamasına bağlı gelişen) asemptomatik akut subdural hematom gelişmiş, subdural hematoma bağlı klinik bulgusu olmayan olan hasta erken dönemde implante ediilmiş olan sistemin korunabilmesi maksadı ile hematom boşaltılmadan takip edilmiş; ardından postoperatif 14. günde hematom iki adet burr-hole ile drene edilerek hastanın DBS sistemine hasar verilmeden iyileşmesi sağlanabilmiştir.

Subtalamik bölgeye DBS takılan bir diğer olguda DBS elektrotları yerleştirildikten sonra hiçbir klinik bulgusu olmayan hasta stereotaktik çerçevesi çıkartılarak GAA ile uyutulmuş, GAA sırasında hipotansiyonu gelişen hasta uyandırıldığında sol hemiplejik olarak olarak uyanmış, mezensefalik bölgede enfarktı gelişmiş hasta uzun dönemde kademeli olarak iyileşmiş ve hafif sol hemiparetik kalmıştır.

Olguların hiç birinde cerrahi girişimin neden olduğu erken dönemde enfeksiyon gözlenmemiştir.

Geçici konfüzyon tamamen cerrahi süresi ile ilişkili görünmekte. Önceki yıllarda ameliyat süresi uzun olduğu dönemlerde 7 hastada ameliyat sonuna doğru ve sonrasında da birkaç saat ile birkaç gün arasında devam eden geçici konfüzyon olduğunu gözlemlemiş; bunun büyük ihtimal ile hastaların ileri yaşına ya da yüksek doz agonist kullanmasına bağlı olabileceği kanaatine varmıştım. Ancak ameliyat süresinin kısaltılması ile bu problemin azalıp ortadan kalkabileceğini gözlemledim. Son yıllarda her iki tarafa en az 5'er MEK trasesi ile (toplam en az 10 trase) gerçekleşen operasyonlarda elektrotların implantasyonu dahil ortalama beyin ameliyatı süresi 2-2.5 saat civarında ve hastaların hiç birisinde konfüzyon görülmemekte. Bence bu ameliyatı yapan hekimler intrakranial girişim süresini ellerinden gelen en kısa sürede gerçekleştirmeliler.

Elektrot kopması 7 yıldır görmediğim, ama önceki yıllarda sıkça karşımıza çıkan bir komplikasyon. Kopmalar hemen her olguda elektrodun distal kısmında; elektrot-uzatma kablosu birleşim yerinin he-

men üzerinde gerçekleşti. Bunun muhtemel nedeni elektrotların dayanıksızlığına ilave olarak önceki yıllarda yeterince elastik olmayan uzatma kablolarının kullanılması ve benim elektrot-uzatma kablosu birleşim yerini yeterincefikse etmemenden kaynaklanıyordu. Her birleşim yerinin yeterince ve sağlam olarak 2/0 ipek ile alttaki fasciaya fikse edilmesi ve esneyebilen uzatma kablolarının kullanıma girmesi bence bu sorunu çözdü (tabii firma da bu problemi görüp daha dayanıklı elektrotlar üretmedi ise) ve son 7 yılda bu komplikasyona hiç rastlamadım.

Ancak elektrot-uzatma kablosu bölgesinin ipek ile fiksasyonu "ipek reaksiyonu" diye tanımlayabileceğimiz bir başka problemi de beraberinde getirmekte. Elektrot-uzatma kablosu birleşim yerinde cilt altında bazı hastalarda kaşımaya ve/veya kurcalamaya bağlı enfeksiyon, sıklıkla da yara açılması sonrasında bu bölgede ipek varlığı dikkati çekti. Bu problemi ipek ve düğüm kısmının cilt insizyonu distaline cilt altında taşınabilmesi ile çözülebileceğini düşündüm. Uyguladığım yöntem elektrot-uzatma kablosu birleşim yerini ipek ile fasciaya fikse ederken yaklaşık 1-1.5 cm'lik bir ipek loop'u bırakarak düğüm atmak ve daha sonrasında uzatma kablosunu aşağı çekerek ipek düğüm kısmını cilt insizyonu distalinde cilt altında bırakmak oldu. Bu tekniği kulllanmaya başladıktan sonra da 5 senedir bu bölgede de "ipek reaksiyonu" diyebileceğimiz herhangi bir komplikasyona rastlamadım.

Uzatma kabloları esneyen kablolar değil ise kopabiliyor ve bütünlüğü bozulabiliyor. Maalesef ki bir dönem opere ettiğim hastalarda bir firmaya ait sistemi taktığım hastalarının %10'dan fazla olgusunda uzatma kablosu değişimi zarureti doğdu. Bu problem esneyebilen uzatma kablolarında görülmemekte. Siz siz olun esnek olmayan uzatma kablosu takmayın.

Nörostimülatör bölgesinde cilt erozyonu için maalesef yapılabilecek bir şey yok. Cilt inceliği, bazı stimülatörlerin kenarlarının daha köşeli olması ve cilt erozyonuna daha fazla imkan tanıması gibi varsayımlarda bulunulsa da muhtemelen vakaların tamamında kronik bir enfeksiyonun sonucu olarak bu problem gözlenmekte. Aradan 5-6 yıl geçmiş olgularda bile gözlemlendiğine göre de cerrahi sırası bir enfeksiyon le doğrudan bağlantısı yok. Stimülatörü çıkartıp uzatma kablolarını cilt altında bir süre bıraktıktan sonra aynı stimülatörü plazma ya da hidrojen peroksit veya etilen oksit sterilizatörde steril edip tekrar, tercihen karşı vücut yarısındaki simetrik bölgeye implante etmek mümkün görünmekte.

Sonsöz

Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonu doğru seçilmiş hastaların yaşamlarında önemli derecede değişimi sağlayabilmekte ve sadece hastanın değil, hasta ile ilgilenmek zorunda olan yakınlarının da yaşamlarında önemli kazanımlar sağlayabilmekte. En iyi tıbbi tedaviden daha üstün olduğu gösterilmiş olan bu yöntemde uygun endikasyonu olan, doğru teknikle ameliyat edilmiş ve elektrotların doğru yere yerleştirilmiş ve doğru programlama ile parametreleri ayarlanmış hastalarda "hastalığın saatini geri alabilmek" mümkün.

Bir hasta DBS girişiminden yeterli yararı görememişse üç olası neden var;

1. Doğru endikasyonla ameliyat edilmemiştir;
2. Elektrotlar olması gereken yerde değildir;
3. Uygun parametrelerle pil ayarı yapılmamıştır.

Birinci ve üçüncü maddelerin nöroloji uzmanı meslektaşlarımızla birlikte yapmakta olduğumuz çalışmalar paralelinde hem sorumluluğu, hem de iş yükünü kısmen paylaştığımız alt başlıklar olmasına karşılık ikinci madde tamamen beyin ve sinir cerrahları olarak bizlerin sorumluluğumuzdadır. Komplikasyonlar başlığı altında olmamasına rağmen bu cerrahi girişimde cerrahi ile ilişkili "problemlerin" en başında DBS elektrotlarının doğru anatomik lokalizasyona yerleştirilememiş olması yer almaktadır. Hangi görüntüleme yöntemini, hangi hesaplama tekniğini, hangi intraoperatif hedefle yöntemini seçmiş olursak olalım; bizlerin birinci derecede önem vermesi ve sorumluluğunu taşımamız gereken husus elektrotları doğru anatomik lokalizasyona yerleştirmemiz gerektiği hususudur. Başarılı olunamayan her vaka mutsuz bir hasta ve hasta ailesi, o hastayı görüp bu cerrahi girişime daha az inanan ya da daha az sempati duyan bir ya da birkaç Nöroloji uzmanı meslektaşımız demektir.

Bu cerrahi girişimi uygulayan meslektaşlarımızın bu vizyon ve sorumluluk bilinci ile vakalarını başarı ile uygulamaları en büyük dileğimdir. Bu kitabın ve içerikleri itibarı ile her biri birbirinden daha değerli bilgi ve deneyim aktarımına fırsat sağlayan her bir bölümünün bu vizyona önemli derecede katkısı olacağı bilinci ile böyle bir eserin ortaya çıkmasını sağlayan, bizlere de bilgi ve deneyimlerimizi paylaşma fırsatı sağlayan yazarlara teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Leksell L: The stereotactic apparatus for intracerabral surgery. Acta Chir Scand 99:229-233,1949.
2. Schaltenbrand G, Bailey P: Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Stuttgard. Thieme Verlag,1959.
3. WichmannT, DeLong MR.: Models of basal ganglia function and pathophysiology of movement disorders. Neurosurg Clin North Am 9(2):223-236,1998.
4. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM et al.: Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease. Neurology 39:1187-1190,1989.
5. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 17:427-442,1967.
6. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U et al.: Stages in the development of Parkinson's disease- related pathology. Cell Tissue Res 318:121-134,2004.
7. Albin RL, Young AB, Penney JB: The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 12:366-375,1989.
8. Starr PA, Vitek JL, DeLong M, Mewes K, Bakay RAE: Pallidotomy; theory and technique. Neurosurg 5(1)31-45,1999.
9. Barbeau A, Sourkes TL, Murphy GF: Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. In: Monoamines et systeme nerveux central. Paris: Masson, 247-262,1962.
10. Birkmayer W, Hornykiewicz O: Der l-Dioxyphenylalanin (= DOPA) effekt beim Parinson- Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson- Akinese. Arch Psychiatr Nervenkr 203:560-574,1962.
11. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. N Engl J Med 276:374-379,1967.
12. Benabid AL, Deuschl G, Lang AE et al: Deep brain stimulation for Parinson's disease. Mov. Disord 21(suppl14):168-170,2006.
13. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, et al: Deep brain stimulation of the sunthalamic nucleus fort he treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol 8:67- 81, 2009.
14. Gildenberg PL: The history of stereotactic neurosurgery. Neurosurg Clin North Am Vol 1, No 4, 1990.
15. Oruçkaptan H, Benli Kemal: Hareket bozuklukları ve cerrahi tedavisi. Temel Nöroşirürji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 367-389,2004
16. Savaş A, Akbostancı C, Yağmurlu B, Elibol B, Erden I, Kanpolat Y: A new method for subthalamic nucleus targeting using CT/MRI image-fusion technology. Act Neurochir 144(10):1076-1077,2002.
17. Zırh TA: Hareket bozuklukları cerrahisinde mikroelektrot kayıt ve stimülasyon. Türk Nöroşir Derg 24:173- 181, 2014.
18. Barlas O: Hareket bozuklukları cerrahisi.Türk nöroşirürji derneği yayınları No:10,2069-2076,2010.
19. Deuschl G, Sahade- Brittinger C, Krack P et al: A randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 355:896-908,2006.
20. Odekerken VJJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figee M, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RMA, NSTAPS study group: GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease (three- year follow-up): Am Academy of Neurology 86:755-761,2016.
21. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, JacobsonIV CE, Wang X, Gordeon Jr CW, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Ward H, Rodriguez RL, Foote KD: Cognition and mood in Parkinson disease in STN versus Gpi DBS: The COMPARE Trial: Ann Neurol 65(5):586-595,2009.
22. Follett, KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P et al: Pallidal versus Subthalamic deep- brain stimulation for Parkinson disease: N Engl Med 362(22):2077-2091,2010.
23. Kern D, Kumar R: Deep brain stimulation: the neurologist 13(5):237-250,2007.
24. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP: Comparison of pallidal and subthalamic deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: Results of a randomised blinded pilot study. Neurosurg 45:1375-1384,1999.
25. Limousin P, Krack P, Pollack P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffman D, Benabid AL: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. NEJM 339:1105-1111,1998.
26. Volkmann J: Deep brain stimulation fort he treatment of Parkinson's disease. J Cli Neurophysio 21(1):6-17,2004.
27. The Deep- Brain Stimulation For Parkinson's Disease Study Group: Deep- brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease: N Engl J Med 345(13):956-963,2001.
28. Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, et al. The basal ganglia and adaptive motor control. Science. 265:1826-1831, 1994.
29. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. Neuroreport. 16:1877-1881, 2005.
30. Garcia-Rill E. The pedunculopontine nucleus. Prog Neurobiol. 36:363- 389, 1991
31. Rauch F, Schwabe K, Krauss JK. Effect of deep brain stimulation in the pedunculopontine nucleus on motor function in the rat 6-hydroxydopamine Parkinson model. Behav Brain Res. 210:46-53, 2010.
32. Olszewski J, Baxter D. Cytoarchitecture of the human brain stem. J.B. Lippincott Co Philadelphia. 1954
33. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. Neuroreport. 16:1883-1887, 2005.
34. Liu HG, Zhang K, Yang AC, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic and pedunculupontine nucleus in a patient with Parkinson's disease. J Korean Neurosurg Soc. 57(4):303- 306, 2015.
35. Heister DS, Hayar A, Garcia-Rill E. Cholinergic modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the dorsal subcoeruleus: mechanisms for REM sleep control. Sleep. 32:11, 2009.
36. Morita H, Hass CJ, Okun MS, et al.: Pedunculopontine nucleus stimulation: Where are we now and what needs to be done to move the field forward? Front Neurol. 5:243, 2014.
37. Breit, S, Schulz JB, Benabid AL: Deep brain stimulation. Cell and Tissue Researc 318:275-288, 2004.

145

Distonide Derin Beyin Stimülasyonu

Tanju Uçar, Eylem Telli

Distoni istemsiz ve tekrarlayan kasılmalarla karakterize hareket bozukluklarına genel olarak verilen isimdir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın agonist ve antagonist kas gruplarının eş zamanlı olarak kasılmalarıyla distonik postürün oluştuğu söylenebilir. Distoninin birçok formu farmakolojik tedaviye ve intratekal baklofene zayıf yanıt vermektedir.[5,15] Botilinum toksini fokal distoni tedavisinde etkilidir ancak etkinliği zamanla azalır ve jeneralize distonilerde kullanılması uygun değildir. Distoninin cerrahi tedavisinde birtakım cerrahi yöntemler kullanılmıştır. Bunların bir kısmı sözgelimi periferik cerrahi yöntemler (servikal rizotomi, ramisektomi..) günümüzde hemen hemen terkedilmiştir. Ablatif cerrahi yöntemler 1990'lardan itibaren distoni tedavisinde gündeme gelmiş ve bu anlamda talamotomi ve pallidotomi sık kullanılır olmuştur. Özellikle tek taraflı radyofrekans ablatif yöntemler distoni tedavisinde etkinlikleri gösterilmiş cerrahi tedavi seçenekleridir. Distoni tedavisinde derin beyin stimülasyonu etkin ve yüksek doz medikal tedaviye rağmen sonuç alınamadığı durumlarda güçlü bir tedavi alternatifi oluşturmaktadır.[12] Yapılan birçok çalışma globus pallidus kronik elektriksel stimülasyonunun distonide faydalarını göstermiştir.[1,3,4,7]

DBS endikasyonları: 1) Kesin distoni tanısı, 2) Antikolinerjik, benzodiazepin, oral ya da intratekal baklofen gibi medikal tedavileri almış olması ya da segmental distonili hastalar için botilinum toksini uygulanmış olması, 3) Belirgin disabilite, optimal medikal tedaviye rağmen hareket bozukluğunun sürmesi, ağrı, sosyal izolasyon gibi sorunlara yol açması olarak sıralansa da güncel çalışmalar jeneralize ya da segmental primer distonilerin DBS için en iyi endikasyon olduğunu göstermiştir.[13] Primer distoniler dışında bazı sekonder distoni formlarında da GPi DBS'in etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.[6]

Günümüzde özellikle DYT pozitif primer jeneralize distoniler için GPi çekirdeği hedeflenerek uygulanan DBS çok etkindir.[10]

Cerrahi prosedür

DBS cerrahisinin temel basamakları; MR rehberliğinde stereotaktik lokalizasyon, mikroelektrod haritalama ile hedef çekirdeğin motor alanının doğrulanması ve stimülasyona bağlı yan etkilerin voltaj eşiğini saptamak için intraoperatif test stimülasyonudur.

Stereotaktik planlama

Planlamanın ilk aşamasında preoperatif çekilen 2 ayrı kranial MRI serisi (Volümetrik 3D-Gd gradient echo T1 MRI ve IR-FSE MRI serisi) stereotaktik cerrahi planlama software programına aktarılır. Bu software programında her iki MR serisinin füzyonu yapılır. AC-PC hattı belirlenir ve AC-PC mesafesi ölçülmelidir. Elektrodun yerleştirileceği hedef noktası direk ve indirek hedefleme kombinasyonu kullanılarak seçilir.[13] Başlangıçta indirek hedeflemede en sık kullanılan standart GPİ koordinatları: mediolateral: 20-21 mm, Anteroposterior: 2 mm, Vertikal: 2-4 mm.dir.

GPi içinde en iyi elektrod lokalizasyonu halen tartışmalı olmakla birlikte son çalışmalarda en uygun bölgenin postero-ventrolateral GPİ olduğu rapor edilmiştir.[14]

Elektrodun yerleştirileceği GPi bölgesi direk hedefleme ile belirlenir. Direk hedeflemede üç nöroanatomik özelliğin belirlenmesi önemlidir: 1) GPi'ın sensorimotor bölgesi 2) GPi ventralindeki optik traktus 3) Medial ve posterior hatta bulunan kapsüla interna. Ledler internal kapsülün 4-5 mm anterioru, optik traktın 2 mm dorsali ve sensorimotor GPi içinde kalması önerilmektedir. Direk hedeflemenin ardından kontrastlı T1 görüntülerde elektrodun intrakranial varsayılan izleyeceği yol (trajectory) navigasyon kullanılarak görülebilmektedir. Arc ve ring açılarında küçük ayarlamalar yapılarak sulkuslar, kortikal damar yapıları ve lateral ventriküllerden kaçınarak izlenecek yol planlanmalıdır.[9]

Mikroelektrod kayıtlama (MER) (Microelectrod recording)

Fonksiyonel distoni cerrahisinde hastaların mikroelektrod kayıtlama ve test stimulasyonu nedeniyle hastanın uyanık olması tercih edilir. Ancak kas kontraksiyonları ve anormal postürü olan vakalarda genel anestezi altında uygulanmaktadır. Bu vaklarda daha çok propofol ve remifentanil kombine anestezisi kullanılır.[11] Bu hastalarda da mikroelektrod kayıt başlamadan 30 dakika önce genel anestezi infüzyon dozu düşürülür.

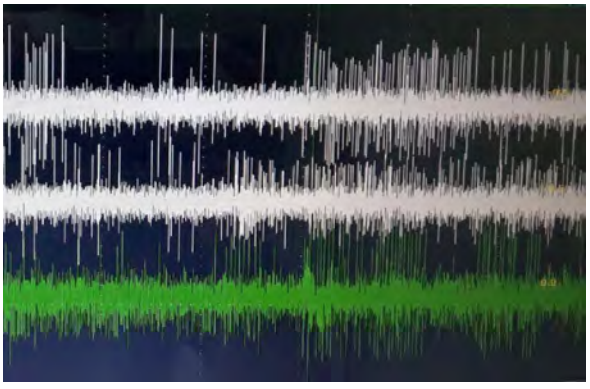
Single unit deşarjların kayıtları platinum iridyum özellikli mikroelektrodlar ile yapılmaktadır. Nöral aktivite her bir elektrod için pallidumun her seviyesinde 20 sn boyunca kaydedilmektedir. Tipik GPi kaydı ortalama 20 mm uzunluğundadır. Pallidumdan önce striatum başlangıcı tipik olarak sessizdir. Nöral aktivite varsa da bu aktivite düşük düzeydedir. Striatumu ''pauser'' ve ''burster'' hücreleri ile karakterize GPe takip eder. Distonili hastalarda GPe'den GPi'ye geçiş Parkinson hastaları kadar belirgin değildir. Parkinson hastalarında GPe (30-60 Hz) ve GPi (60-100 Hz) ateşleme oranı arasındaki fark belirgin iken distonili hastalarda bu oran birbirine benzerlik gösterir (GPe: 30-60 Hz, GPi: 30-70 Hz). Komşu iki yapının aktivite benzerliği fizyologlara navigasyon için bir landmark olan border hücrelerini tanımlamada zorluk yaratır. GPi somatosensoriyel alanı iyi tanınmalıdır. Distoni hastalarında bu alan dezorganize hale gelebilir ve elektrofizyolojik haritalama güç olabilir. Yüksek background aktivite, ''pauser'' hücrelerinin olmaması, tonik aktivite üzerine superimpose olmuş ''bursting'' paterni hedef lokalizasyonda kaydedilmesi gereken paterndir **(Şekil 1 A ve B)**. Mikroelektrod kayıtlama pallidal tabanın bireysel anatomik bulgulara göre değişmekle birlikte hedefin 2 mm'den daha fazla derinine koroidal fissür bölgesindeki damar hasarından kaçınmak için ilerletilmemelidir.[2,9]

İntraoperatif test stimülasyonu

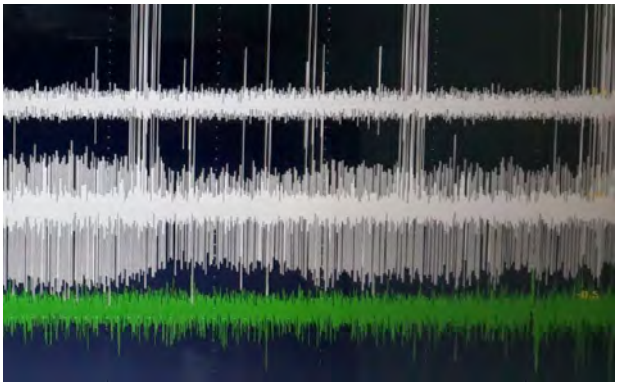
Test sırasında yüksek frekanslı stimülasyon uygulanır. Stimülasyon her muayene sonrası 1 V arttırılırken uyanık hastalarda bir yandan konuşma muayenesi yapılır. Dizartri veya tonik yüz ya da ekstremite kontraksiyon yan etkisi için eşik voltaj kaydedilir. Cerrahi başarının erken bir göstergesi olan test stimülasyonunun klinik sonuçları distoni hastaları için uygun değildir. Bu aşamada amaç yan etkileri kaydetmektir.[13]

Stimülasyon parametrelerinin programlanması

Parkinson ve esansiyel tremor hastalarından farklı olarak distoni fonksiyonel cerrahisi sonrası etkinin gözlenmesi aylar alabilir. Bazı grup çalışmacılar distoninin mobil, fazik hareketlerinde erken iyileşme kaydetseler de sabit postürde düzelme aylar sürebilir. Bu nedenle post-op erken dönemde planlama sonrası klinik iyileşme değerlendirilmesi güvenilir olmayabilir. Ek olarak distoni hastaları için stimülasyon frekans parametresi hedef anatomik bölgenin daha geniş olması nedeniyle Parkinson hastalarına göre daha yüksektir (130-185 Hz). En sık kullanılan genel başlangıç stimülasyon parametreleri; unipolar, 130 HZ yüksek frekanslı, 210 μs puls genişliğidir.[9,10,13]



Şekil 1 A



Şekil 1 B

Komplikasyonlar

DBS ile ilgili komplikasyonları intraoperatif-peroperatif ve postoperatif cerrahi komplikasyonlar olarak inceleyebiliriz. İntraoperatif-peroperatif komplikasyonların başında kortikal insizyon alanında veya derinde trase boyunda karşılaşılan kanamalar gelir %2. Erken postoperatif dönemde iskemik inme %1, nöbet %0-3 gibi komplikasyonlar sayılabilir. Postoperatif dönemde yara yeri ve implant enfeksiyonları (%3) oranında görülebilen komplikasyonlardandır.[8]

KAYNAKLAR

1. Bereznai, B., Steude, U., Seelos, K. & Botzel, K. 2002. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. Mov Disord, 17, 138-44.
2. Bour, L. J., Contarino, M. F., Foncke, E. M., De Bie, R. M., Van Den Munckhof, P., Speelman, J. D. & Schuurman, P. R. 2010. Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi. Acta Neurochir (Wien), 152, 2069-77.
3. Cif, L., El Fertit, H., Vayssiere, N., Hemm, S., Hardouin, E., Gannau, A., Tuffery, S. & Coubes, P. 2003. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. J Neurosurg Sci, 47, 52-5.
4. Coubes, P., Cif, L., El Fertit, H., Hemm, S., Vayssiere, N., Serrat, S., Picot, M. C., Tuffery, S., Claustres, M., Echenne, B. & Frerebeau, P. 2004. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. J Neurosurg, 101, 189-94.
5. Ford, B., Greene, P., Louis, E. D., Petzinger, G., Bressman, S. B., Goodman, R., Brin, M. F., Sadiq, S. & Fahn, S. 1996. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. Arch Neurol, 53, 1241-6.
6. Holloway, K. L., Baron, M. S., Brown, R., Cifu, D. X., Carne, W. & Ramakrishnan, V. 2006. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. Neuromodulation, 9, 253-61.
7. Kiss, Z. H., Doig, K., Eliasziw, M., Ranawaya, R. & Suchowersky, O. 2004. The Canadian multicenter trial of pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia: preliminary results in three patients. Neurosurg Focus, 17, E5.
8. Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., Lang, A. E. & Deuschl, G. 2006. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord, 21 Suppl 14, S290-304.
9. Lee, J. Y., Deogaonkar, M. & Rezai, A. 2007. Deep brain stimulation of globus pallidus internus for dystonia. Parkinsonism Relat Disord, 13, 261-5.
10. Mehdorn, H. M. 2016. Deep brain stimulation for dystonia: review of the literature. J Neurosurg Sci, 60, 199-210.
11. Pinsker, M. O., Volkmann, J., Falk, D., Herzog, J., Steigerwald, F., Deuschl, G. & Mehdor N, H. M. 2009. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus in dystonia: target localisation under general anaesthesia. Acta Neurochir (Wien), 151, 751-8.

12. Schjerling, L., Hjermind, L. E., Jespersen, B., Madsen, F. F., Brennum, J., Jensen, S. R., Lokkegaard, A. & Karlsborg, M. 2013. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. J Neurosurg, 119, 1537-45.

13. Starr, P. A., Turner, R. S., Rau, G., Lindsey, N., Heath, S., Volz, M., Ostrem, J. L. & Marks, W. J., JR. 2006. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. J Neurosurg, 104, 488-501.

14. Vidailhet, M., Yelnik, J., Lagrange, C., Fraix, V., Grabli, D., Thobois, S., Burbaud, P., Welter, M. L., Xie-Brustolin, J., Braga, M. C., Ardouin, C., Czernecki, V., Klinger, H., Chabardes, S., Seigneuret, E., Mertens, P., Cuny, E., Navarro, S., Cornu, P., Benabid, A. L., Le Bas, J. F., Dormont, D., Hermier, M., Dujardin, K., Blond, S., Krystkowiak, P., Destee, A., Bardinet, E., Agid, Y., Krack, P., Broussolle, E., Pollak, P. & French, S.-S. G. 2009. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. Lancet Neurol, 8, 709-17.

15. Walker, R. H., Danisi, F. O., Swope, D. M., Goodman, R. R., Germano, I. M. & Brin, M. F. 2000. Intrathecal baclofen for dystonia: benefits and complications during six years of experience. Mov Disord, 15, 1242-7.

146

Tremorda Derin Beyin Stimülasyonu

Selçuk Göçmen, Feridun Acar

Hareket bozukluğuna yol açan hastalıkların fizyopatolojisi karışıktır. Bu hastalıklar da ilk tedavi seçeneği tıbbi tedavidir. Ancak tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı veya yan etkilerinden dolayı kullanılamadığı hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Günümüzde, hareket bozukluklarında nöroşirürjikal olarak 3 tane cerrahi tedavi seçeneği bulunur. Lezyon cerrahisi (ablazyon) (geri dönüşümsüz), derin beyin stimülasyonu (DBS) (geri dönüşümlü) ve restoratif tedavi (hücre nakli; nöron, hücre veya trofik faktörlerin nakli) yapılmaktadır.

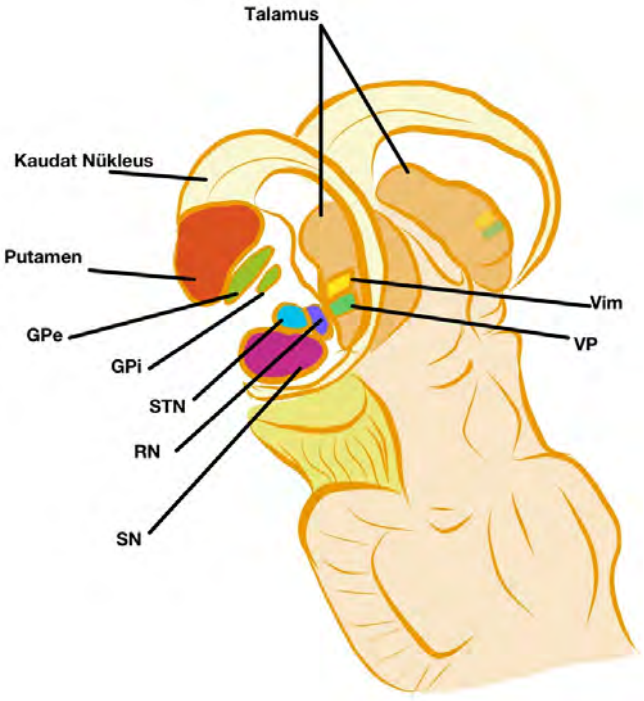
Hareket bozukluklarında; motor korteks, kortikospinal yollar ve serebral pedinküllere yapılan lezyonları içeren cerrahi tedaviler 1800'lü yılların sonları ve 1900'lü yılların başlarına kadar takip edilebilir.[1] Bu ilk uygulamalarda, başta tremor olmak üzere hiperkinetik hareket bozukluklarının tedavisi üzerinde durulmuştur. 1953 yılında Irving Cooper'ın koroidal arter ligasyonu sonucunda, Parkinson Hastalığında tremor, rijidite ve dişli çark bulgularının gerilemesini fark etmesiyle başlamıştır.[2] Bu cerrahinin komplikasyonları ve mortalitenin fazla olması ve L-dopa (dopamin) tedavisinin keşfi ile bu ameliyatlardan vazgeçilmiştir.[3] Yine bu dönemde, 1947'de Spiegel'in, daha sonra 1949'da da Leksell'in stereotaksiyi geliştirmeleri, çeşitli subkortikal yapılara daha az invazif, doğru ve tutarlı bir şekilde ulaşma imkânı sağlanmasıyla en büyük adım atılmış oldu.[3]

Stereotaksinin gelişmesi ile 1950-60'lı yıllarda talamus ve bazal ganglionun ablazyon tedavilerinde farklı teknikler ve farklı lokalizasyonlar denenmiştir.[3] Motor talamus ve globus pallidus interna (GPi) en etkili hedefler olarak belirlenmiş, sonraki 20 yıl dominant olarak bu bölgelere ablatif yöntemler uygulanmıştır. Bu yıllarda Parkinson hastalığı cerrahisi az yapılmış, 1980'lerin sonuna doğru L-dopa yan etkilerinin ortaya çıkması ve medikasyonun sınırlanması ile stereotaktik elektrofizyolojik çalışmaların da hızlanması ile cerrahi tedavi tekrar popüler olmuştur.[3] 1809 Rolando ile başlayan beyin çeşitli bölgelerinin elektrik uyarımı ile beyin haritalama çalışmaları, Hassler'in pallidumun düşük frekans elektrik uyarımı ile tremoru artırıp, 25-100 Hz gibi yüksek frekanslarda zıt etki ile tremoru azaltmasını keşfi, hareket bozuklukları cerrahisinde kronik elektrik stimülasyonu tedavilerinin kapısını aralamıştır.[3] İlk DBS 1967'de Bechtereva'ya atfedilse de, 1980'lerde Brice ve McLellan, Blond ve Siegfried, Siegfried ve

Shulman, Benabid ve arkadaşlarının kronik elektriksel stimülasyon ya da hareket bozuklukları için DBS uygulamalarının sonuçlarını yayınlamaları üzerine, fonksiyonel nöroşirurji adına yeni bir çağ başlamış oldu.[3] Esansiyel tremorun (ET) tedavisinde talamik DBS'i ilk Benabid ve arkadaşları gerçekleştirmiştir.[4]

DBS cerrahisinin ablazyon yöntemleriyle aynı etkiyi oluşturması, geri döndürülebilir ve ayarlanabilir özelliklere sahip olması geçtiğimiz 30 yılda, özellikle Parkinson hastalığı, distoni ve esansiyel tremor gibi hareket bozukluklarında standart tedavi yöntemi haline gelmesini sağladı.

Esansiyel tremor patofizyolojisinde ise serebellum, inferior olivary nükleus, sensorimotor korteks ve talamus (özellikle VIM) rol alır.[5] Motor talamus, afferent yollara göre 3 bölüme ayrılır.[6] Arkadan öne doğru; derin serebellar nükleuslardan afferent alan serebellar bölge, ansa lentikülaris ve fasikülüs lentikülaris aracılığıyla pallidumdan afferent alan pallidal bölge ve substansia nigradan afferent alan nigral bölgeden oluşur.[6] VIM serebellar bölge, ventralis oralis posterior (Vop) ve anterior (Voa) pallidal bölge lateroporalis magnecellularis (LPomc) nigral bölgedir. Hayvan çalışmalarında, VIM'in ventral lateral posterior (VLp) nükleusla bağlantılı olduğu düşünülüyor.[7] Bu deneylerde, VLp'nin primer motor korteksle bağlantılarının olduğu ve serebellumdan uyarı aldığı gösterilmiştir.[7] Ventral lateral anterior nükleus (VLa) pallidal afferentler alır ve bu bölgenin uyarılması VIM DBS'deki gibi tremorun tedavisinde etkilidir. Genelde talamusun ventralis intermediate (VIM) çekirdeği tremor için hedef olarak seçilmektedir **(Şekil 1)**.[3,6] Posterior subtalamik bölge (PSA) de son zamanlarda artarak kullanılan bir diğer hedeftir.[7,8] Bu hedeflerin dışında, subtalamik nükleus'da (STN) diğer stimülasyon alanıdır.[8]



Şekil 1: Cerrahide kullanılan hedef çekirdeklerin 3 boyutlu çizimi. Vim, ventralis intermedius; SN, substansiya nigra; GPe, globus pallidus eksternus; STN, subtalamik nükleus; GPi, globus pallidus internus; SN, substansiya nigra; RN, red nükleus; VP; ventral posterior çekirdek.

1. Derin beyin stimülasyonu

DBS, stereotaktik yöntemle beyin yapılarında noktasal hedeflere elektrotlarla ulaşmayı hedefler. Ablatif yöntemlere göre DBS'in en büyük avantajı geri dönebilir olmasıdır. DBS etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, nöron inhibisyonu, anormal aktivite paternlerinin modülasyonu ve akson aktivasyonu gibi etkilerin kombinasyonu sonucu ortaya çıkar. Yüksek frekanslı uyarılar, hücresel aktiviteyi inhibe ederek, ablazyon benzeri etkiyi geçici olarak göstermektedir.

DBS günümüzde, medikal tedaviye dirençli tremorun başlıca semptom olarak ortaya çıktığı Parkinson hastalığına bağlı tremor, esansiyel tremor, Holmes tremoru, multiple skleroz tremoru, iskemik ve post-travmatik tremor gibi durumlarda yapılmaktadır.[1,3] Esansiyel tremor, uzun yıllar medikal tedavi ile stabil seyreden bir durumdur. Böyle hastalarda optimum medikal tedavi yeterli gelmediğinde hastalar cerrahiye yönlendirilir. İstirahat tremoru ve distal postural tremoru olan hastalar cerrahi için en uygun hastalardır. Proksimal postural ve aksiyon tremoru cerrahiye daha dirençli tremorlardır.

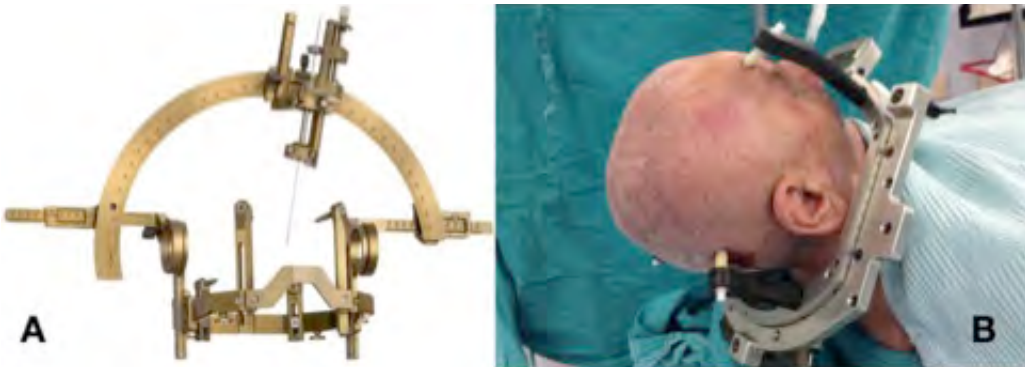
Hareket bozuklukları cerrahisinde, kanama bozuklukları, immün yetmezlik, ağır demans ve terminal hastalıklar kontrendikasyon kabul edilir. Magnetik rezonans görüntülemede (MRG) ileri derece atrofi ve T2 hiperintensiteleri olan hastalarda da cerrahi işlemden kaçınılır.

Cerrahi işlem

Stereotaktik DBS işlemi 4 aşamada gerçekleştirilir: Stereotaktik anatomik hedefleme, hedefin elektrofizyolojik doğrulanması, DBS elektrot implantasyonu ve pilin yerleştirilmesidir.

A. Stereotaktik anatomik hedefleme

Stereotaksi için günümüzde çerçevesiz sistemlerde kullanılmaktadır. Ticari marka olarak birçok stereotaksi sistemi bulunmaktadır. Kliniğimizde, Leksell (Elekta, Stockholm, İsveç) ve Cosman-Roberts-Wells (Radionics, Burlington, MA) stereotaksi sistemlerini kullanmaktayız **(Şekil 2)**.

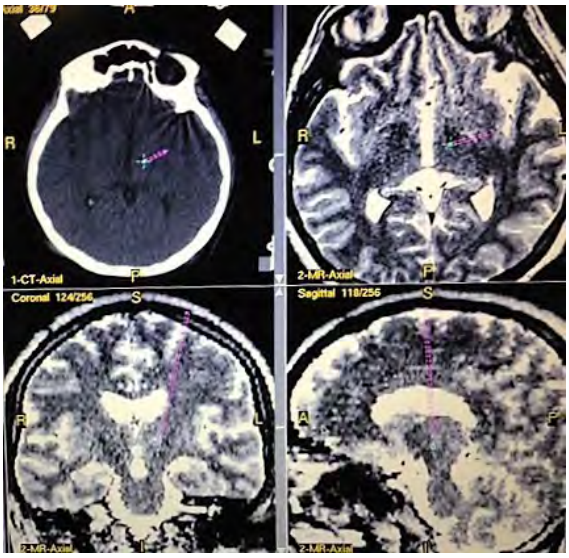


Şekil 2: A) Leksell stereotaksi sistemi B) Cosman-Roberts-Wells stereotaksi sistemi.

Bir gün önceden hareket bozukluğu için aldığı ilaçları kesilen hastanın başına, hafif sedasyon ile lokal anestezi altında stereotaksi sistemi çerçevesi tespit edilir. Sagital planda çerçevenin lateral kantus ile tragus arasındaki hayali çizgiye paralel olmasına dikkat edilir. Böylece Schaltenbrand-Bailey stereotaksik atlasına uyum sağlanır.

Stereotaktik çerçeve sabitlendikten sonra hastaya bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG çekilir. Çekilen ince kesit (2 mm) BT, hastanın daha önceden çekilmiş ince kesit MRG'si ile "FrameLink" (Medtronic, Minnesota, U.S.A) bilgisayar programlarında birleştirilerek, MRG'de belirlenen hedefin (VIM, PSA gibi) koordinatları hesaplanır. BT veya MRG'de net görünmeyen hedeflerin koordinatları, dolaylı yoldan stereotaksi atlası kullanılarak hesaplanır. Burada öncelikle anterior komisür (AC), posterior komisür (PC) ve midkomisüral noktaları (MCP) belirlenerek stereotaktik veri tabanı elde edilir. VIM, GPi, PSA gibi ulaşmak istediğimiz hedefleri Schaltenbrand-Bailey atlasında bulup, MCP'ye uzaklığını atlastan her üç boyutta öğrenip, bu rakamları MCP'nin koordinatları üzerine koyduğumuzda hedefimizin koordinatlarını bulmuş oluruz.

VIM nükleusu, tremorun tedavisi için hedeflediğimiz noktadır. Kapsula internanın hemen medialinde bulunan bu nokta için genellikle MCP'nin 3 mm üstünde, 4-5 mm arkasında ve 14-15 mm laterali hedeflenir. VIM'in önünde Vop, arkasında ventral kaudal (VC) çekirdek vardır **(Şekil 3)**.



Şekil 3: Neurosight Arc (Integra Radionics, Burlington, MA) anatomik planlama programında, AC, PC noktaları belirlenip MCP elde edildikten sonra VIM hedefinin koordinatlarının hesaplanması.

GPi için MCP'nin 2 mm önü, 19-21 mm laterali ve 4 mm altı hedeflenir. Altında traktus optikus, medialinde kapsula interna vardır.

PSA'da özellikle kaudal zona incerta (cZi) hedeflenmektedir. STN'un posteromedialinde veya VIM'in ön sınırının 2-3 mm altında yer almaktadır.

B. Hedefin elektrofizyolojik doğrulanması ve elektrot implantasyonu

Anatomik hesaplamalar tamamlandıktan sonra, **Şekil 4**'de gösterildiği şekilde hasta uyanık olarak operasyon masasına alınır ve stereotaktik çerçeve masaya tespit edilir. Koronal sütüre paralel açıklığı öne bakan yay şeklinde bir kesinin ardından, 14 mm çapında 2 adet delik bilateral frontal kemiklere açılır. Daha sonra duraya kesi yapılır ve stereotaksi cihazının yayı hedef koordinatlar ayarlanarak çerçeveye takılır. Cihazdan gönderilen elektrot yayın yarıçapı olan 19 cm'de hedefe ulaşmış olur. Bu aşamadan sonra ulaştığımız hedefi teyit etmek amacıyla, mikroelektrot kayıtlama ve makrostimülasyon yapılır.

Şekil 4: A) DBS uygulanacak hastanın Leksell frame ile tespit edilmesi, insizyon hattının ve frontal kemikte deliklerin belirlenmesi. B) DBS elektrotlarının mikrodrive ile hedefe gönderilmesi. C) DBS elektrotlarının deliklerde tespit edilmesi. D) Cilt sütüre edildikten sonra.

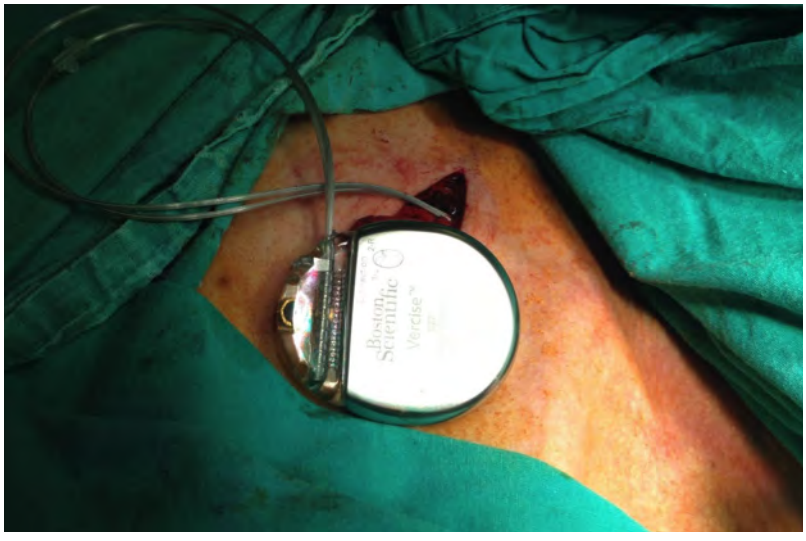
Makrostimülasyon, hedefe gönderilen elektrot üzerinden (1 mm çapında ve 3 mm çıplak uçlu unipolar ya da 1.5 mm çapında 5 mm'lik bipolar elektrotlar) akım jeneratör cihazı ile yüksek frekanslı akım verilmesi ile yapılır. Akım frekansı sabitlenir ve voltaj yavaş yavaş artırılır. 100 Hz, 1 mA büyüklüğünde bir akımın istenilen sonucu vermesi beklenir. Bu akım hedefi baskılar ve semptomlar düzelir. VIM'de tremorun ortadan kalkması beklenir. Eğer semptomlar ortadan kalkmıyor ya da istenmeyen etkiler ortaya çıkıyorsa elektrot yanlış yerdedir ve yerinin düzeltilmesi gerekir. Elektrot yanlış yere ulaştığında; VC çekirdeğin uyarılması ile elde pareziler ortaya çıkar, ağız çevresinde parestezi, vertigo elektrotun hedefin medialinde kaldığını gösterir. Ayrıca hedefin lateralinde ise kapsula interna uyarılacak ve ekstremitelerde tonik kasılmalara yol açacaktır.

Mikroelektrot kayıtlama, hedef bölgede hüceresel düzeyde elektriksel faaliyetlerin kaydını sağlayan bir yöntemdir. Nükleusların elektriksel faaliyet paternlerinin tespitini sağlar, böylelikle hücre grupları ya da traktusların sınırları belirlenir ve elektrot en ideal yere bırakılır. 1000 Hz'de impedansları 0,1-1 Mohm, 15 mm kalınlığında tungsten veya platin-iridyum uçlu mikroelektrotlarla tek ünite aksiyon potansiyelleri ve genellikle yakın birkaç nöronun elektriksel aktivitesi eşzamanlı kaydedilir.

C. Pulse jeneratör implantasyonu

Ameliyatın ilk aşamasında, lokal anestezi sonrası cilt insizyonu yapılır, bilateral frontal kemiğe delik açılır ve stereotaksi cihazının yayı takılı ve elektrot hedefe gönderilir. Mikroelektrot kayıtlama ile de hedefin kesin yeri belirlendikten sonra elektrot üzerinden makrostimülasyon yapılarak yan etkiler kontrol edilir, elektrotlar kapakları ile açılan deliklere tespit edilir ve cilt geçici olarak sütüre edilir.

İkinci aşamada ise, hasta genel anestezi ile uyutulur ve klavikula altına insizyon yapılarak nörostimülatör için bir cep oluşturulur. Daha sonra uzatma kabloları cilt altında ilerletilerek bir tarafı elektrotlara, diğer tarafı nörostimülatöre bağlanır ve stimülatör hazırlanan cebe yerleştirilir **(Şekil 5)**.



Şekil 5: Sol klavikula altına implante edilen pulse jeneratör (pil) ve uzatma kablosu.

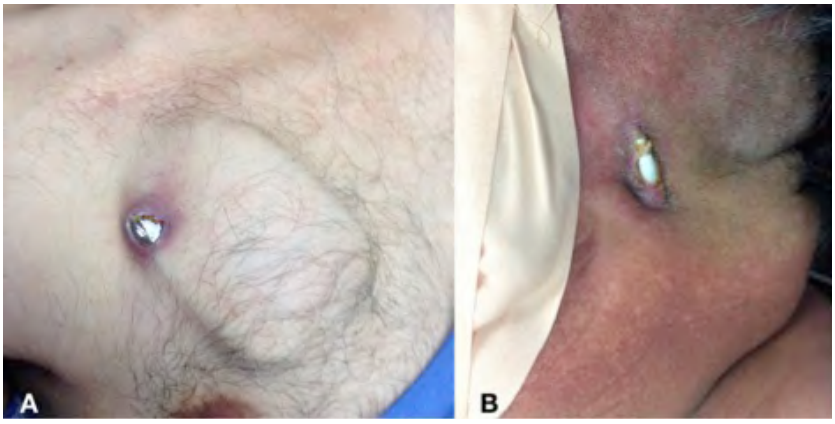
Ameliyat sonrası stimülasyon uzaktan kumanda ile programlanabilir ve akımın parametreleri değiştirilerek, semptomları ortadan kaldıran en küçük akım bulunmaya çalışılır. Kullanılan nörostimülatörün ürettiği akımın voltajı 0-10,5 V, frekansı 2-185 Hz, pulse genişliği 60-450 mikrosaniye arasında değişebilmektedir.

DBS'in lezyon cerrahisinden tek farkı lezyon yaparak, geri dönüşümsüz bir süreç ortaya çıkarmak yerine elektrot ile stimüle ederek geri dönüşlü bir sürecin olmasıdır. Lezyon cerrahileri özellikle de bilateral uygulandıklarında kalıcı nörolojik defisitlere neden olabilmektedir. Geri döndürülebilir olması, istenmeyen etkilerinin azlığı ve modüle edilebilme gibi pozitif özellikleriyle hareket bozukluklarının tedavisinde en sık başvurulan tedavi yöntemi olan DBS'in uygulanmasında, uygulanma biçimi ve ya-

bancı cisim etkisi ile bazı komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Farklı merkezlerde farklı oranlarda komplikasyonlar bildirilmiştir.

DBS uygulaması sonrası epidural, subdural ve intraparankimal kanamalar görülebilmektedir. En sık kanama elektrotun kat ettiği yol boyunca damar yapıların zarar görmesi sonucu oluşan intraparankimal kanamalardır. Ayrıca inme ve nöbet de görülebilmektedir.

Enfeksiyon, özellikle kullanılan pil ve kabloların cilt erozyonu sonucu görülmektedir **(Şekil 6)**. En sık izole edilen etmenler, Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Serratia sp., Klebsiella sp. ve Escherichia coli'dir. Enfeksiyon sonrası genellikle enstrümanlar (pil, uzatma kabloları, elektrotlar) çıkarılmakta ve hasta uzun süre antibiyotik tedavisi almaktadır.[9]



Şekil 6: A) Pilin klavikula altından cildi erode ederek ucunun dışarı çıktığı görülmektedir. B) Kulak arkasında uzatma kablosunun cildi erode etmesi ve enfeksiyonu görülmektedir.

Diğer sık görülen komplikasyonlar ise, DBS elektrot kırılması, elektrot kayması, uzatma kablosu kırılması ve ayrılması, cilt erozyonları ve pilin kapladığı hacim nedeniyle bası etkisiyle ağrı oluşturmasıdır.

Ayrıca, DBS sisteminin programlanabilmesi ve elektrotun bulunduğu yere bağlı olarak, konuşma bozukluğu, oküler semptomlar, denge ve yürüyüş bozuklukları komplikasyon olarak görülebilmektedir.

Tartışma

Medikal tedaviden fayda görmeyen tremoru olan hastalarda, ablatif veya DBS yöntemleri etkilidir.[10] Talamusun VIM çekirdeği serebellar derin çekirdeklerden ve periferden gelen kinestetik-proprioseptif duyulara ait projeksiyonları alır. VIM'in selektif yüksek frekanslı lezyonu tremoru saniyeler içinde durdurabilmektedir.[10]

Tremorun tedavisinde VIM'e uygulanan DBS'in talamotomi ile karşılaştırıldığında tek taraflı uygulamalarda tremorun kontrolünde eşit şekilde başarılı oldukları ancak bilateral uygulamalarda DBS'in bariz üstünlüğü bildirilmiştir.[3] Schuurman ve ark. Tek taraflı talamotomi ile tek taraflı DBS uygulamasını karşılaştırdıkları randomize serilerinde, tremor kontrolünün her iki grupta aynı olduğunu, fakat yan etkilerin DBS grubunda daha az olduğunu bildirmişlerdir.[11] VIM DBS uygulamalarında parestezi, dizartri ve dengesizlik yan etki olarak görülebilir.[3,7] Zamora ve arkadaşları, PSA DBS'in spesifik tremor sendromlarında (serebellar veya distonik özellikleri olan), proksimal tremorlarda ve özellikle multiple sklerozise bağlı tremor tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.[8] PSA DBS'de geçici paresteziler, dengesizlik, baş dönmesi ve dizartri sık görülen yan etkilerdir.[8]

Koller ve ark. 29 esansiyel tremor'lu hastada DBS sonrası 23'ünde önemli düzelme olduğunu bildirmişlerdir.[12] Zhang ve ark.'larının 34 hastalık serisinde, 56 aylık ortalama takip süresi sonucunda ortalama tremor skorunun 3.27'den 0.64'e düştüğünü göstermişlerdir.[13]

Koller ve ark. PH'lı 24 hastada DBS ile tremorun tamamen düzelme oranı %58.3 olarak bildirmişler.[12] Benabid ve ark. 80 parkinson hastasını DBS sonrası 6 ay ile 8 yıl takip etmişler ve %88'inin tremorunun tam veya tama yakın iyileşme olduğunu görmüşlerdir.[6]

Baş ve yüz tremorunda iki taraflı DBS uygulaması daha faydalıdır.[6] İki taraflı talamatomi'de yan etkilerinden dolayı özellikle dizartri görülme oranı %30-50 arasında iken, DBS uygulamalarında bu oran %20'nin altında kalmaktadır. DBS' de yan etkiler geri dönüşümlü olduğu için daha avantajlıdır.

Multiple skleroza bağlı tremorlar genelde cerrahi tedaviye dirençlidir. Bittar ve ark. 20 hastalık serilerinde 10 olguya talamotomi, 10 olguya da talamik DBS uygulamışlar ve talamotomili hastalarda %78 oranında postural tremor azalırken, DBS'li hastalarda %64 oranında azaldığını görmüşler.[14] İntansiyonel tremor ise talamotomide %72, DBS'de %36 oranında azalmıştır. Sonuç olarak, MS tremorunda talamotomi DBS'den daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.[14] Yap ve ark. hangi cerrahi yapılırsa yapılsın kısa süre sonra hastalarda tekrarlama olduğunu bildirmişlerdir.[15]

Plaha ve ark. 18 olguluk değişik nedenlere bağlı tremor serilerinde uyguladıkları DBS sonrası başarı oranının Holmes tremorunda %70.2, serebellar tremorda %60.4, MS tremorda %57.2 olduğunu bildirmişlerdir.[16]

Ramirez-Zamora ve ark. PSA DBS'i güncel literatürler eşliğinde diğer DBS tremor hedefleri ile karşılaştırmışlar ve spesifik tremor sendromlarında %79 oranında azaldığını ve özellikle MS tremorda diğer hedeflerden daha anlamlı olarak yüksek oranda faydası olduğu bildirilmiştir.[8] Geçici parestezi-ler, dengesizlik, baş dönmesi ve dizartri sık görülen yan etkileridir.[8] Serebellar veya distonik özellikle birlikte olan refraktör tremorlar, proksimal tremor ve multiple skleroz (MS) tremorlarında PSA DBS'i önermektedirler.[8]

Chopra ve ark. Vim DBS ve PSA DBS ile ilgili makaleleri taramış ve sonuçlarını karşılaştırmışlardır **(Tablo 1)**.[7] VIM DBS'de uzun dönem takiplerde %40-85 arasında sonuçların başarılı olduğunu, özellikle tremor-rating skor'larının belirgin şekilde düzeldiğini bildirmişlerdir.[7] VIM DBS ile ilgili 17 çalışmanın sadece 4'ünde hastaların yaşam kaliteleri değerlendirilmiş, 2 çalışmada ise baş tremoru sonuçları açıklanmıştır.[7] Bilateral VIM DBS tek taraflı uygulamalara göre baş tremorunda daha başarılı olduğu bildirilmiştir.[17] Ses tremorunda ise çok az çalışma olup, tek taraflı veya bilateral VIM DBS uygulamalarında sonuçların tartışmalı olduğu görülmüştür. Bir çalışmada[17] bilateral VIM DBS'de tek taraflı DBS'e göre %83 oranında düzeldiği bildirilirken, başka bir çalışmada 6 yıllık takip sonucunda tek taraflı veya bilateral VIM DBS uygulamasının iyileşme sağlamadığı görülmüştür.[18] Chopra ve ark. PSA DBS ile ilgili yedi çalışmayı analiz etmişler, beş tanesinde PSA'da daha spesifik olarak kaudal zona incerta (cZİ) hedef olarak seçilmiş olduğunu tespit etmişlerdir.[7] Kısa ve uzun süreli takiplerde PSA/cZİ DBS uygulamaları sonucunda tremorda %50-95 arasında düzelme olduğunu bildirmişlerdir.[7] Bir prospektif çalışmada, 68 ET hastasında (34 VIM/34 PSA) baş ve el fonksiyonlarında VIM DBS grubunda %70 oranında, PSA DBS grubunda ise %89 oranında düzeldiğini görmüşlerdir.[7] PSA DBS'in özellikle proksimal postural tremor, distal intansiyon tremoru, serebellar tremorda ve MS tremorunda daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.[7]

Sonuç

Medikal tedaviden fayda görmeyen tremoru olan hastalarda ablatif veya DBS yöntemleri etkilidir. Günümüzde özellikle esansiyel tremor, PH'lığı tremoru ve Holmes tremorunda cerrahi girişimler başarılıdır. VIM DBS tercih edilse de, serebellar veya distonik özellikle birlikte olan refraktör tremorlar, proksimal postural tremor, distal intansiyon tremoru ve MS tremorunda PSA DBS daha etkili olabilmektedir. Geri döndürülebilir olması, istenmeyen etkilerinin azlığı ve modüle edilebilme gibi pozitif özellikleriyle tremorun cerrahi tedavisinde DBS etkili bir yöntemdir.

Otör	Hedef/Hasta sayısı (n)	Takip Süresi	Sonuçlar
Carpenter ve ark.	Vim, n=7; 5 unilat. / 2 bilat.	18 ay	4/7 hastada ses tremoruna azalma.
Lyons ve ark.	Vim, n=22; unilat.	11 ay	%57,9 GYSTA, tüm tremorda %39,3 düzelme.
Koller ve ark.	Vim, n=38; unilat.	3, 6, 12 ay	%75 Baş tremorunda, tüm tremorlarda belirgin düzelme.
Obwegeser ve ark.	Vim, n=27; 14 unilat. / 13 bilat.	12 ay	Unilat. 82 kol, %38 baş, ses hiçbirinde; bilat. %95 baş, %83 ses.
Koller ve ark.	Vim. n=49; unilat.	40.2±14.7 ay	%78.5 tüm tremorda düzelme.
Hariz ve ark.	Vim, n=27; unilat. / bilat.	12.5 ay	%47.4 tremorda düzelme
Sydow ve ark.	Vim, n=19; 12 unilat. / 7 bilat.	6 yıl	Tüm tremor ve GYA belirgin düzelme, ses tremorunda düzelme yok.
Rehncrona ve ark.	Vim, n=19; 17 unilat. / 2 bilat.	78 ay	%47.1 tüm tremorda düzelme.
Putzke ve ark.	Vim, n=22; 29 unilat. / 23 bilat.	1, 3 ,12 ay ; 2 ve 3 yıl	Tüm tremor ve GYA belirgin düzelme.
Lee ve Kondziolka ark.	Vim, n=19; unilat.	27 ay	%75.8 tremor ve %64.3 el yazısında düzelme.
Pahwa ve ark.	Vim, n=26; 18 unilat. / 8 bilat.	5 yıl	Unilat. %75 (karşı kol); bilat. %65 (sol kol), %85 sağ kol.
Blomstedt ve ark.	Vim, n=19; unilat.	86±9 ay	%60.3 el tremoru
Pilitsis ve ark.	Vim, n=26; 22 unilat. / 4 bilat.	40 ay	%75.3 tremor, %73.8 el yazısı
Zhang ve ark.	Vim, n=34; 23 unilat. / 11 bilat.	56.9 ay	%80.4 tremor , %69.7 el yazısı
Nazarro ve ark.	Vim, n=91; unilat.	9 yıl	%31 tremor, %36.9 GYA, %10.3 4 yıllık YK.
de Oliviera ve ark.	Vim, n=26; 19 unilat. / 7 bilat.	41 ay	Tüm tremor ve YK'de belirgin düzelme.
Murata ve ark.	PSA, n=8; unilat.	42 ay	%81 karşı tremor.
Phala ve ark.	PSA, n=4; bilat.	12 ay	%80 tremor
Blomstedt ve ark.	PSA; n=21; 19 unilat. / 2 bilat.	12 ay	%95 üst ekstemite tremor, %87 el fonksiyonu, %66 GYA
Plaha ve ark.	PSA, n=15; bilat	31.7±28.6 ay	%73.8 tüm tremor, %60.1 el fonksiyonu, %80 GYA, %23.7 YK.
Blomstedt ve ark.	PSA, n=5; daha önce Vim de başarısız	1-2 yıl	%25'e (Vim) karşı, %57 (cZi)
Fytagoridis ve ark.	PSA, n=18; 16 unilat. / 2 bilat.	4 yıl	%51.4 (total tremor), %89.4 üst ekstremite tremor, %78 el fonksiyonu
Sandvik ve ark.	PSA, n=16; 14 unilat. / 2 bilat.	12 ay	%95 tremor, %78 el fonksiyonu; %71 GYA, YK'de belirgin değişiklik yok.

GYSTA; Günlük yaşam skalasında tremor aktivitesi, GYA; Günlük yaşam aktivitesi, YK; Yaşam kalitesi

KAYNAKLAR

1. Horsley V. The functions of the so-called motor areas of the brain. BMJ 1909;124:5-28.
2. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism. Psychiatr Q. 1953; 27:317-319.
3. Gocmen S, Kocaoglu M, Acar G, Acar F. Lesion surgeries in the movement disorders. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2014; 24(2):200-203.
4. Benabid AL, Pollak P, Hommel M, Gaio JM, de Rougemont J, Perret J. Treatment of Parkinson tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus [in French]. Rev Neurol (Paris). 1989; 145:320- 323.
5. Nahab FB, Peckham E, Hallett M. Essential tremor, deceptively simple. Pract Neurol. 2007;7(4):222-233.
6. Akgün Y, Peker S: Tremor tedavisinde cerrahi girişimler. ACU Sağlık Bil Derg. 2010;1:123-127.
7. Chopra A, Klassen BT, Stead M. Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor. Neuropsyciatr Dis Treat. 2013;9:1859-65.
8. Ramirez-Zamora A, Smith H, Kumar V, Prusik J, Phookan S, Pilitsis JG. Evolving concepts in posterior subthalamic area deep brain stimulation for treatment of tremor: Surgical neuroanatomy and practical considerations. Stereotact Funct Neurosurg 2016, 94(5):283-297.
9. Gocmen S, Celiker O, Topcu A, Panteli A, Acar G, Acar F. Reuse of internal pulse generator in cases of infection after deep brain stimulation surgery. Stereotact Funct Neurosurg. 2014;92(3):140-144.
10. Yavuz C, Hanağası HA, Şahin HA, Emre M, Barlas O: Bilateral Parkinson tremorunun bilateral küçük talamotomi ile tedavisi. Türk Nöroşirürji Dergisi 2002,12:242-246.
11. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamatomy for tremor supression. Mov Disord 2008;15:1146-1153.
12. Koller W, Pahwa R. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. Ann Neurol 1997;42:292-299.
13. Zhang K, Bhatia S, Oh MY. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. J Neurosurg 2009.
14. Bittar RG, Hyam J, Nandi D et al. Thalamatomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor. J Clin Neurosci 2005;12:638-642.
15. Yap L, Kouyialis A, Varma TR. Stereotactic neurosurgery for disabling tremor in multiple sclerosis: thalamatomy or deep brain stimulation? Br J Neurosurg 2007;21:349-354.
16. Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus of tremor control. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:504-513.
17. Obwegeser AA, Uitti RJ, Turk MF, Strongosky AJ, Wharen RE. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. Neurology. 2000;54(12):2342-2344.
18. Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicenter European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(10):1387-1391.)

147

Spazmodik Tortikollisin Cerrahi Sağaltımı

Pınar Kuru Bektaşoğlu, Ahmet Eren Seçen

1. Giriş

Tortikolis veya eğri boyun, boyunun istemsiz olarak bir omuza doğru eğrilirken çenenin de kafa ile beraber diğer omuza doğru dönmesi durumudur. Konjenital muskuler tortikolis en sık olan formudur ve yeni doğan bebeklerde daha çok görülür. Çocuklarda görülen konjenital muskuler tortikolisin sternokleidomastoid kas (oksiput ve klavikula arasında uzanan kas) içinde oluşan bir kitle ya da basınç artışı nedeni ile oluştuğu düşünülür. Bu durumun genellikle doğum sırasında olan travmadan meydana gelebilir. Kesin sebebi ise tam olarak bilinmemektedir. Daha büyük çocuklarda boğaz enfeksiyonları sonucu oluşabilen şişlikler de tortikolise neden olabilir. Diğer bir tortikolis formuna spazmodik tortikolis (ST) dir ve servikal distoni olarak da anılır. ST hareket bozuklukları pratiğinde sık görülen hastalıklardan biridir.[1] Spazmodik formda boyun çevresi kasları bir gevşeyip bir kasılabildiği gibi sürekli kasılı olarak da kalabilir. Tortikolisin travma gibi diğer bazı nadir nedenleri de olabilir.

ST, boyun ve omuz kaslarının istemsiz, büktürücü, döndürücü, tekrarlayıcı özellikte, klonik ve tonik kasılmasıyla ortaya çıkan başın anormal duruşuna neden olan erişkin başlangıçlı en yaygın fokal distonidir.[2,3] ST etiyolojik olarak ikiye ayrılır: Primer (idiyopatik-genetik ve sporadik) ve sekonder (semptomatik) ST. Hastaların çoğu idiyopatik ST grubundadır.[4] Metabolik ve yapısal **(Tablo 1)** nedenler mevcutsa sekonder ST olarak tanımlanır.[1,3] Baş, boyun ve omuz travmaları ve nöroleptik ilaç kullanımı en sık sekonder ST nedenleri arasındadır.[5]

İdiyopatik ST'nin prevalansı yapılan bir retrospektif çalışmada 9/100000 olarak bulunmuştur.[6] İnsidansı yaş ve cinsiyet bağımlıdır. Kadınlarda erkeklerden 1,5-1,9 kat daha sık görülür.[3] ST'nin insidansı 5. dekatta tepe noktasına ulaşır. %70-90 hastada 4-7. dekatta hastalık başlar.[3,7] Hastalığın altında yatan patolojik mekanizma bilinmemektedir. Ancak özellikle genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. ST'li bazı ailelerde 18. kromozomun kısa koluna lokalize genetik bozukluk tespit edilmiştir.[8]

Tablo 1: Yapısal sekonder spazmodik tortikolis nedenleri[10]

Ortopedik	Atlantoaksial dislokasyon, servikal fraktür, dejeneratif disk, osteomiyelit, Klippel-Feil sendromu
Müskülofibrotik	Servikal kasların fibrozisi veya ani gelişen konjenital tortikolis, postradyasyon fibrozisi, akut "stiff" (katı) boyun
Lokal infeksiyonlar	Faranjit, ağrılı lenfadenopati, adenit
Diğer nörolojik	Vestibülooküler disfonksiyon, posterior fossa tümörü, Arnold-Chiari sendromu, 3. ventrikül kisti, nistagmus, Sandifer sendromu, spinal kord tümörü-syrinx, ekstraoküler kas felçleri, strabismus, hemianopi, spasmus nutans, fokal nöbetler

2. Bulgular

ST'li hastalarda başın dönmesi (tortikollis), fleksiyonu (anterokollis), ekstansiyonu (retrokollis), yana yatması (laterokollis) tek başına veya bir arada görülebilir.[3] ST, bir postural ve hareket diskinezisidir bu nedenle hastalığa sekonder olarak iskelet değişiklikleri gelişmediği sürece hastanın başı, boynu ve sırtı sert bir madde ile desteklenecek şekilde uzandığında veya oturduğunda, başın aktif olarak uzun süre desteklenmediği durumlarda, hastanın başı, boynu ve sırtı sert bir madde ile desteklenecek şekilde uzandığında veya oturduğunda, başın aktif olarak uzun süre desteklenmediği durumlarda, hastanın başı normal pozisyonuna döner. Postural anomaliye ek olarak sıklıkla boyun ağrısı mevcuttur.

Tablo 2: Spazmodik tortikoliste anormal baş pozisyonuna neden olan kaslar ve klinik gösterileri[10]

Tortikollis (rotatokolis)	İpsilateral splenius, kontralateral sternokleidomastoideus
Omuz elevasyonu	İpsilateral trapezius, levator skapula
Retrokolis	Bilateral splenius kapitis, üst trapez, derin postvertebral kaslar
Anterokolis	Bilateral sternokleiomastoideus, skalen kompleksi, submental kompleksi

Bir klinik form zamanla başka bir klinik forma dönüşebilir.[11,12] Gerdan kırma şeklinde öne, arkaya, yana yer değiştirmeler de olabilir. Düzensiz baş, el tremoru (distonik tremor) ve boyun ağrısı (%70-80) sık eşlik eder.[7,13] Distoni 1/3 hastada oromandibular, omuz ve kol gibi komşu vücut bölgelerine yayılır. Nadiren jeneralize de olabilir. Kasılmalar istemsiz, tekrarlayıcı ve klonik özelliktedir. Ağrı, diğer fokal distonilerden farklı olarak çeşitli derecelerde aralıklı ya da devamlı olarak çoğu hastada izlenir.[14] Diğer distoni türlerinde ST'teki kadar sık ağrı görülmez. ST diğer tip tortikollislerden, tutulmuş kaslarda spazmodik kontraksiyonların varlığı ile ayırt edilir.

İdyopatik ST tipik olarak ani başlangıçlıdır.[11] Hastalar sıklıkla boyunlarının çekmesinden veya başın istemsiz dönmesinden yakınırlar. Sıklıkla minör semptomlarla başlar ve 3-5 yıl içinde ilerler, sonrasında derecesi hafif ile şiddetli arasında değişebilen postural bir anomali sabit kalır. Semptomlar ortalama 3 ile 5 yıl (1-18 ay arasında) arasında en tepe noktaya ulaşır. Çoğunlukla semptomlar stabilize olduktan sonra bazı hastalarda kendiliğinden remisyon görülebilir.[12] Ancak bu remisyonlar genellikle kısa süreli ve tam değildir. Hastaların çoğunda 5 yıl içinde nüks görülür. Genç idiyopatik ST'li hastaların %10-20'sinde 5 yıl içinde remisyon görülebilir. Daha sonra hastalık dirençli bir hale gelir.

Distonik kasılmaların şiddetini azaltan "duysal manevralar" ST'li hastaların çoğunu rahatlatabilir.[3] Çeneye, yüze veya başa dokunmak bu hastalarda kasılmaları azaltmada etkili olabilir. Buna düzeltici dokunuş (sensory trick, gesté anatgonistiqué) denir.[15] Ancak duysal manevralar genellikle hastalığın ilk zamanlarında faydalıdır ve zamanla etkisi kaybolur.[11] ST'li hastalarda sıklıkla psikiyatrik semptomlar eşlik eder.[16] Bu semptomlar hastalığa ikincil olabilir. Çünkü hastalar kendilerini işlerinden ve sosyal aktivitelerinden kısıtlarlar. Bu nedenle hastaların bir kısmında hastalık seyrinde depresyon görülür. ST'li 67 hastayı kapsayan bir çalışmada %24 oranında depresyon bildirilmiştir.[16] ST hastaların günlük yaşam etkinliklerinde güçlük yaratan kısıtlı boyun hareketleri, kronik ağrı hayat kalitelerini olumsuz yönde etkiler.[17] İdiyopatik ST'de özürlülük ve sosyal içe çekilme sıktır. 220 ST'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada özürlülük oranı değişen derecelerde olmak üzere %99 bulunmuştur.[18]

3. Tanı

ST'nin tanısı öykü ve klinik muayene bulguları ile konur. Hastalar, sıklıkla boyun ağrısı, dönme hissi ve boyunda postur değişikliği ile başvurur. Bu spesifik olmayan şikayetler nedeniyle hastalar sıklıkla artrit, radikülopati, Parkinson hastalığı, temporomandibular eklem hastalığı veya psikojen nedenlerle karıştırılmaktadır.[7] Aile öyküsünde distoni bulunabilir. ST'ye kranyal distoni, blefarospazm, bruksizm ve yazıcı krampı gibi diğer hareket bozuklukları da eşlik edebilir.[7] İdyopatik ST tanısı koyabilmek için diğer tüm nörolojik muayene (postural el tremoru ve distoni dışında) bulgularının normal olması gerekir. Kortikospinal, duysal, serebellar, okülomotor veya kortikal bulguların varlığı distoni ile birlikte olursa sekonder ST nedenlerini akla getirmelidir. Bu hastalara ayrıntılı incelemelerin yapılması gerekir. Her ne kadar idiyopatik olduğu düşünülse bile tüm hastalarda kranial ve servikal MR incelemesi mutlaka istenmelidir.

4. İdiopatik ST tedavisi

ST tedavisinde amaç hastanın yaşam kalitesininiyileştirilmesi ve sekonder komplikasyonların önlenmesidir.[19] Günümüzde ST'nin kesin bir tedavisi yoktur. Hasta tedavinin semptomatik olduğukonusunda bilgilendirilmelidir. Çeşitli oral farmakoterapötik yaklaşımlar olmakla beraber hastaların bu tedavilerden yararlanma oranı değişkendir.[5] Oral tedavi ajanları arasında antikolinerjikler (biperiden, triheksifenidil, bornaprin, vb.), GABAmimetikler (baklofen, klonazepam, vb.), dopaminreseptör antagonistleri (haloperidol, klorpromazin, klozapin, vb.), dopamin boşaltıcılar (tetrabenazin, rezerpin) ve dopamin reseptör agonistleri (levodopa ve bromokriptin) yer alır. Literatürde fenol enjeksiyonundan fayda gören vakalar olduğu da bildirilmiştir.[20] Botulinum toksin (BoNT) tedavisinin kullanılmasıyla diğer tedavi yöntemlerinin çoğu terkedilmiş, BoNT tedavide ilk sırayı almıştır.

Oral farmakoterapi özellikle BoNT'e direnç gösteren vakalarda önemini sürdürmektedir. BoNT ile diğer ilaçların kombine tedavisi bazı hastalarda büyük yarar sağlamaktadır. Ayrıca farmakoterapi ve BoNT enjeksiyonlarından yarar görmeyen hastalara periferik ve stereotaktik santral cerrahi yaklaşımında bulunulabilir.[21] Periferik cerrahi tedavi yöntemleri arasında miyotomi, mikrovasküler dekompresyon, spinal aksesör sinir kesisi (SASK), SASK ile kombine ventral rizotomi, selektif dorsal ramizektomi ile kombine SASK sayılabilir. Santral stereotaktik yaklaşımlar pallidotomi, talamotomi, pallidum ve talamusa derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulamalarıdır. Bu ameliyatların başarı oranları bazı serilerde iyi olmakla beraber yüksek komplikasyon oranları nedeniyle vakaların seçimi dikkatle yapılmalıdır.

4.1. Farmakolojik tedavi

Uzun yıllar farmakolojik tedavi, distoni tedavisinin temel taşı olmuştur. Ancak 20 yılı aşan süredir. BoNT tedavisi ilaç tedavisinin yerini almıştır. Farmakolojik tedavi BoNT tedavisi ile birlikte kullanılabilir. Jeneralize distonilerde ve BoNT tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda hala yaygın olarak kullanılmaktadır.

Antikolinerjikler, ST tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilir. Fakat çoğu hastada etkili olmamaktadır. İlaçların bilinen yan etkileri de kullanımını kısıtlamaktadır. Başlangıç tedavisi olarak triheksifenidil kullanan 358 hastanın alındığı bir derlemede distonili hastaların iyi yanıt verme oranı %40-50'dir.[22] Triheksifenidil ve plasebonun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 32 yaşından genç distonili hastaların dahil edilmiş ve %72'nin üzerinde fayda görüldüğü raporlanmıştır.[23] Yaşlı hastalarda kullanılmasına rağmen antikolinerjik ilaçların ileri yaştaki ST'li hastalar üzerinde yapılmış çalışması bulunmamaktadır.

66 ST'li hastanın alındığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü, bir çalışmada bir gruba triheksifenidil ve elektromyografik (EMG) eşliğinde plasebo injeksiyonu, diğer gruba ise plasebo tabletler ve EMG eşliğinde BoNTA injeksiyonu yapılmıştır. Sonuçta BoNT tedavisinin daha etkin ve yan etkisinin de daha az olduğu gösterilmiştir.[23]

Bir GABA agonisti olan baklofen kullanan 108 hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada tedaviyeiyi yanıt %11 hastada alınmıştır.[22] GABA aracılıklı sinir inhibisyonu yapan benzodiazepinlerde ST tedavisinde kullanılırlar. Ancak kontrollü çalışması bulunmamaktadır. Klonazepam kullanan 115 distonili hastanın alındığı bir çalışmada tedaviye yanıt oranı %21 bulunmuştur.[22]

İntravenöz diazepam uygulamasından sonradistonik semptomların rahatladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[25] Tetrabenazin, presinaptik dopamin boşaltıcıbir ajandır. Distoninin çeşitli tiplerinde etkin olduğu gösterilmiştir.[26] Klozapin, D4 reseptörünü bloke eden bir atipi kantipsikotik ajandır. 10 hastanın alındığı bir çalışmada subjektif bir iyilik tanımlanmıştır. 5 kişinin olduğu başka bir çalışmada ise tedaviden 3-12 hafta sonra yanıt alınamamıştır.[27]

Dopamin reseptör agonistleri (bromokriptin, apomorfin, amantadin ve lisurid) distoni tedavisinde denenmiştir. Literatürde yanıt oranı %6-39 bulunmuştur. En iyi etki apomorfin ile elde edilmiştir.[28] Amantadin ise bir çalışmadaetkisiz bulunmuştur.[29]

ST tedavisinde karbamazepin, levetirasetamorfenadrin, klorzoksazon, difenhidramin, meksiletin gibi ajanlar da kullanılmış ve semptomatik fayda görülmüştür.[30-36]

ST tedavisinde kullanılan bu ilaçlar hakkında yapılmış geniş, randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmalıdır. Hekimler klinik deneyimlerine göre oral ilacı başlamalı hastanın yanıtına göre doz arttırımı veya hastaya uygun ilaç kombinasyonları yapılmalıdır.

4.2. Botulinum toksin tedavisi

BoNT, Clostridium botulinum bakterisinden elde edilen, yedi antijenik tipi olan bir nörotoksindir (A-G). En yaygın olarak kullanılan serotip A'dır. Serotip A'ya dirençli vakalarda serotip B ve F kullanılabilir.

Nörotoksik etkisini, asetilkolinin presinaptik salınımını irreversibl inhibe etmesiyle gösterir. Sinaptobrevin, SNAP-25 ve sintaksinden oluşan aktifprotein kompleksi olan "Soluble N-ethlymaleimide sensitive factor Attachment protein Receptor (SNARE)" kompleksinin varlığında, asetilkolin taşıyan veziküller hücre membranı ile birleşerek içerdiği asetilkolini nöromusküler kavşağa salar. Serotip A, SNARE kompleksinin bir bileşeni olan SNAP-25 proteinini ayrıştırma görevi olan bir maddedir. Serotip B ise sinaptobrevini ayırarak asetilkolin salınımını önler.

BoNT tedavi edici kullanımına 1980'li yıllarda başlamıştır. 2000 yılında ST tedavisi için Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi'nden onayı alınmıştır.[37] Günümüzde ST tedavisi için ilk tercih tedavi seçeneği BoNT uygulamasıdır.[4,38-40] ST'in tedavisinde BoNT'nin başarı ile kullanılmaya başlanılması ile hastaların prognozu belirgin olarak değişmiştir. Birçok çalışmada BoNT diğer farmakoterapilere karşı gerek etkinlik gerekse yan etkilerinin azlığı yönünden üstünlük sağlamıştır.[41, 42] BoNT'in boyun kaslarına enjeksiyonu lokal kas güçsüzlüğü yaparak istemsiz baş hareketini ve ağrıyı azaltır. Yapılan çift kör çalışmalarda BoNT-A serotipinin yaklaşık olarak %60-80 oranında baş postüründe düzelme sağladığı görülmüştür.[42] Bazı çalışmalarda bu oran daha düşüktür. Baş postüründeki düzelmenin yanında ağrıda da önemli miktarda iyileşme olmaktadır. İlave olarak BoNT, kontraktür gelişimini ve servikal vertebralarda sekonder dejeneratif değişikliklere eşlik eden radikülopati gibi diğer komplikasyonları önlediğinden hastalığın doğal seyrini de değiştirici etkisi vardır. Klinik yarar enjeksiyon yapıldıktan sonraki ilk hafta içinde başlar ve 3-4 ay boyunca sürer. BoNTA ortalama etki başlangıç zamanı 7 gündür, etki süresi ise 12-16 haftadır. Enjeksiyonun 3 aydan önce tekrarı nötralizan antikor gelişimi riski nedeniyle önerilmemektedir. Enjeksiyon yerinde ağrı, hematom, ağız kuruluğu, boyun kaslarında güçsüzlük, ses kısıklığı ve disfaji yan etki olarak karşımıza çıkabilir.

1990'da 232 hastada yapılan bir izlem çalışmasında %71 fayda sağlandığı bildirilmiştir.[43] ST'li 20 hastanın alındığı kör, plasebo kontrollü bir çalışmada her hastaya 4 seans enjeksiyon yapılmıştır: 3 farklı doz BoNT, bir doz plasebo hastaların %80'inde en az bir BoNT enjeksiyonuyla subjektif fayda bildirilmiştir.[44]

Blackie ise 19 hastayı 12 hafta izlemiş ve %83 fayda bildirmiştir.[45] Uzun süreli bir izlem çalışmasında BoNT'in etkinliği ve güvenirliği gösterilmiştir.[46] Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada dirençli 23 hasta alınmış ve hastalara BoNT tedavisi veya normal salin enjeksiyonu uygulanmıştır. 3 kör araştırıcı tarafından hastaların videoları izlenerek Tsui skorlaması yapılmıştır. BoNT plasebodan anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur.[47]

75 hastanın alındığı çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada hastalara 250, 500, 1000 U BoNTA veya plasebo uygulanmıştır. Hastalar başlangıçta, 2, 4 ve 8. haftalarda değerlendirilmişlerdir. 4 hafta sonra 500 veya 1000 U ile tedavi edilen grupta plasebo gruba göre anlamlı iyileşme izlenmiştir. Bu iyilik için doz-yanıt ilişkisi doğru orantılı bulunmuştur. 1000 Ü BoNTA enjeksiyonuyla daha fazla iyilik görülürken daha fazla yan etki ortaya çıkmıştır. Tedaviye 500 Ü BoNTA ile başlanmalı klinik duruma uygun olarak doz arttırılmalıdır.[48]

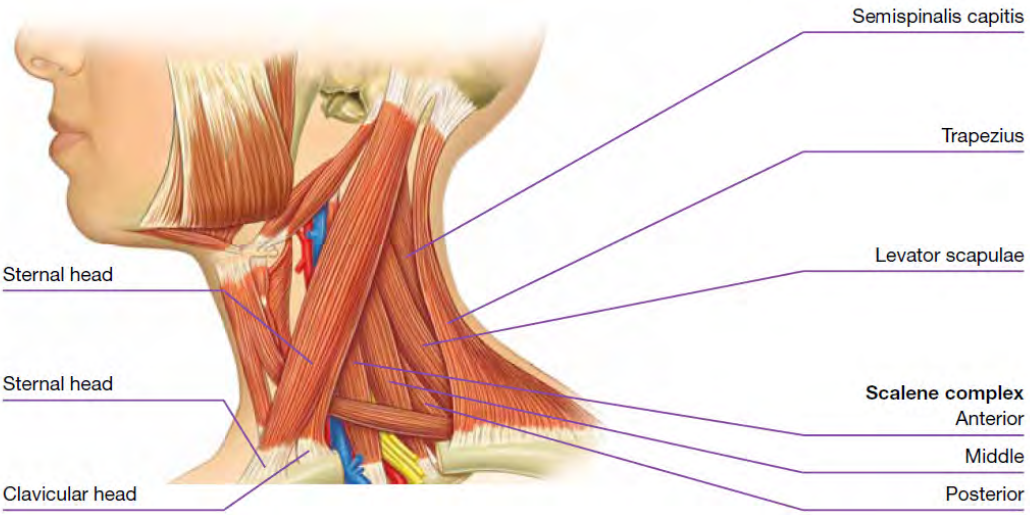
BoNT-B serotipinin enjeksiyonları da ST'nin semptomlarını ve ağrısını azaltmada etkindir. Ancak bu serotip ülkemizde bulunmamaktadır. 4 haftada Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale toplam puanında en az %20 iyileşme sağladığı gösterilmiştir.[49-51] BoNTB, sıklıkla BoNTA'ya dirençli olgularda kullanılmaktadır. Etki süresi daha kısa, otonomikyan etkileri daha fazladır.[52] Çalışmalarda en sık yan etkiler ağız kuruluğu, disfaji, enjeksiyon yerinde ağrı ve boyunda güçsüzlüktür. Tüm çalışmalarda BoNT'nin etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.[25,48,49,51-55]

ST tedavisinde BoNT uygulamasını kanıta dayalı destekleyen BoNTA için 2, BoNTB için 3 sistematik gözden geçirme bulunmuştur.[56] Bu metaanalizler BoNTA ve BoNTB kullanımının etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir. BoNTA ve BoNTB anormal hareketleri ve kontraktürleri azaltır. Bununla birlikte sekonder dejeneratif değişikliklerden korunmada da etkilidir.[57]

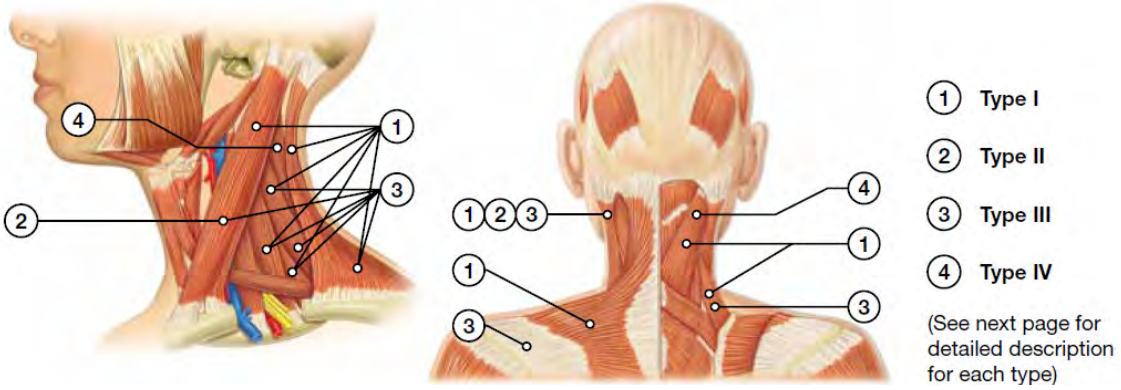
BoNTA ve BoNTB'nin karşılaştırıldığı çalışmalar, etkinlik ve güvenlik açısından aralarında bir fark olmadığını ancak ağız kuruluğu yan etkisinin BoNTB ile daha fazla olduğunu göstermektedir.[58,59] BoNTB, BoNTA ile kıyaslandığında daha fazla sekresyon azalmasına, daha ciddi kabızlığa neden olur.[60]

Tedaviden alınacak yanıtın etkinliğinin arttırılması için uygun dozun bulunması ve doğru kaslara enjeksiyonun yapılması gerekmektedir. İlaç dozu tedavinin ilk seansında mümkün olduğunca düşük tutulmalı alınacak yanıta ve hastanın özelliklerine göre sonraki seanslarda ayarlanmalıdır.

ST'li hastalarda BoNT enjeksiyonundan önce etkilenmiş kasların saptanması önem taşır.[10] Bunun için hastayı çeşitli pozisyonlarda dikkatli bir muayene yapmak gereklidir. ST'li hastalardaki BT dozları distoninin şiddetine ve etkilenen kaslara göre değişir. Doğru kasların bulunması için EMG eşliğinde enjeksiyon uygulanmalıdır. Böylece tedavinin etkisi ve takibi gerçekleştirilebilir.[42, 61] İlaç dozu da düşük tutulabileceğinden, yan etkiler daha az görülür.[62] EMG özellikle kompleks ve boyun kaslarının zor palpe edildiği vakalarda yararlı olabilir. Botoks uygulama noktaları ve doz aralığı **Tablo 3** ve **Şekil 1-3**'teki gibidir.



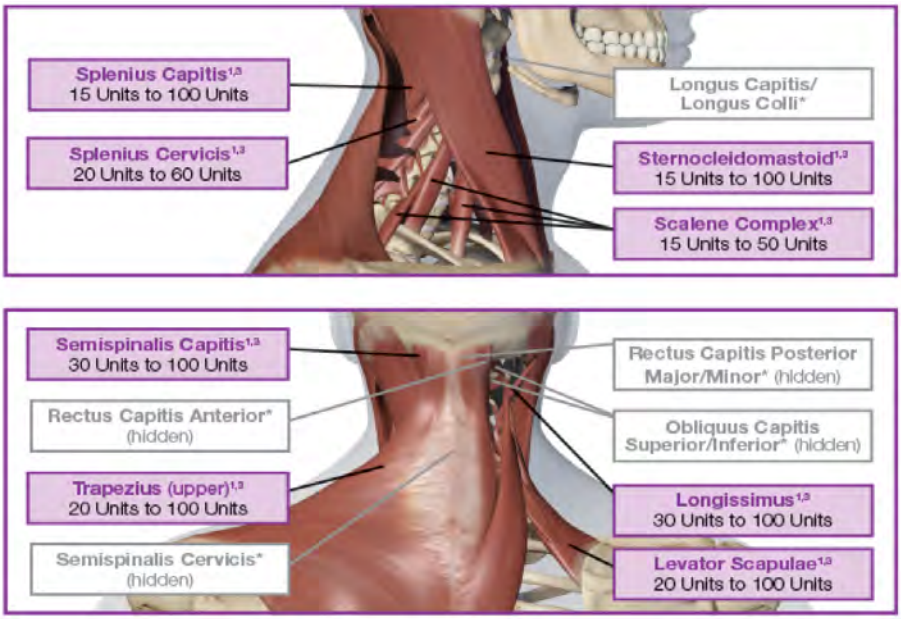
Şekil 1: Spazmodik tortikollisde enjeksiyon noktaları (Allergan Türkiye'nin izni ile kullanılmıştır).



Şekil 2: Botoks ile ST tedavisi rehberi, Boyun anatomisinin A) Lateral ve B) Posterior görünümü 1: Tip I, 2: Tip II, 3: Tip III, 4: Tip IV (Allergan Türkiye'nin izni ile kullanılmıştır).

Tablo 3: Kas gruplarının sınıflandırılması ve uygulanabilir (Allergan Türkiye'nin izni ile kullanılmıştır).

Kas gruplarının sınıflandırılması	Kaslar	Toplam doz (ünite) ve nokta sayıları
• (1) Tip I Baş omuz tarafına doğru dönmüştür	• Sternomastoid. • Levator scapulae. • Scalene. • Splenius capitis. • Trapezius.	• 50 - 100 U; en az 2 nokta. • 50 U; 1 - 2 nokta. • 25 - 50 U; 1 - 2 nokta • 25 - 75 U; 1 - 3 nokta • 25 - 100 U; 1 - 8 nokta
• (2) Tip II Sadece baş rotasyonu	• Sternomastoid.	• 25 - 100 U; 25 U fazla uygulanması durumunda en az 2 nokta
• (3) Tip III Baş omuza doğru eğilmiştir	• Sternomastoid. • Levator scapulae. • Scalene. • Trapezius.	• 25 - 100 U; posterior köşede; 25 U fazla uygulanması durumunda en az 2 nokta • 25 - 100 U; en az 2 nokta • 25 - 75 U; en az 2 nokta • 25 - 100 U; 1 - 8 nokta
• (4) Tip IV Yüzün elevasyonu ile birlikte bilateral posterior servikal kas spazmı	• Splenius capitis and cervicis.	• 50 - 200 U; 2 - 8 nokta, bilateral tedavi edilir. (Toplam dozdur, her bir boyun için ayrı dozlar değildir).



Şekil 3: Botoks uygulama noktaları ve doz aralığı, anatomik referans içindir. Mor ile gösterilen yerleşimler Botoks uygulaması için onaylıdır. (Allergan Türkiye'nin izni ile kullanılmıştır).

Yüksek dozlar bekleneceği gibi daha sık yan etkilere neden olur. Bazı hastalarda BoNT enjeksiyonlardan sonra farklı postürde ST gelişebilir.[10] Servikal kaslara BoNT enjeksiyonun yan etkileri 3 kategoride incelenebilir. Bunlar akut, subakut (enjeksiyondan 1-60 gün içinde) ve kronik (tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra) ortaya çıkan yan etkilerdir. Akut yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, büyük oksipital sinirin etkilenmesine bağlı ağrı, brakial pleksusun zedelenmesine bağlı ağrı ve lokal hematomdur.

Subakut yan etkiler arasında disfaji (özellikle anterior boyun kaslarına enjeksiyondan sonra), boyun güçsüzlüğü, ciddi servikal ağrı, jeneralize güçsüzlük ve malazidir. ST'teki BoNT uygulamalarının kronik yan etkileri, cevaplılığın kaybı (direnç) ve kas atrofisidir. Kas atrofisi enjeksiyonlar kesildikten sonra geri dönüşlüdür.[42] BoNT'nin etkisinin olmadığı vakalarda kronik tonik postüre bağlı kontraktür oluşumu, yetersiz doz, uygun olmayan kasların enjeksiyonu, toksinin taşınması sırasında soğuk zincire uyulmaması ve birkaç kez enjeksiyon yapılanlarda antikor gelişimi gibi nedenler aranmalıdır. Antikor gelişimini kısa aralıklarla (3 aydan az) ve yüksek dozlarda yapılan enjeksiyonlar kolaylaştırabilir. Bundan dolayı sık aralıklarla yüksek doz enjeksiyonlardan kaçınmak gerekir.[63]

Sonuç olarak BoNT, ST tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Bu nedenle oral farmakoterapiye dirençli veya yan etkiler nedeniyle ilaç alamayan vakalarda ilk seçenek olmalıdır.[10]

4.3. Cerrahi tedavi

BoNT tedavisinin kullanılmaya başlanması ile birlikte cerrahi tedaviler nadiren yapılmaktadır. ST'de BoNT tedavisi en sık uygulanan yöntem olsa ve her ne kadar başlangıçtaki sonuçlar oldukça yüz güldürücü olsa da, enjeksiyonlar yaklaşık 3 ay da bir tekrarlanmalıdır; pahalıdır, tekrarlayan enjeksiyonlar zamanla etkilerini kaybedebilirler.[64] Cerrahi tedavi olarak günümüzde oral farmakolojik tedavi ve BoNT enjeksiyonuna dirençli vakalarda daha çok DBS uygulanması tercih edilmektedir.[65] En önemli nokta ST'li hastanın hangi cerrahi yöntem için uygun olduğunun bulunmasıdır. Burada risk-yarar oranı ile hastalar değerlendirilmelidir.

Distonilerin cerrahi tedavisinde, fonksiyonel nöroşirürjikal girişimler geçmişten günümüze çok önemli bir rol oynamıştır.[66] Özellikle ST'de periferik cerrahi yöntemler kullanıla gelmiştir. Dirençli primer jeneralize distonilerin tedavisinde de radyofrekans yöntemi ile pallidotomi, talamotomi gibi lezyon cerrahileri yakın zamana kadar başarıyla uygulanmış fakat günümüzde DBS uygulamalarının popülerliği nedeniyle daha az kullanılmaya başlamıştır. Son 20-25 yıldır Parkinson hastalığı (PD) ya

da diğer hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde ciddi tedavi seçeneği haline gelen DBS tekniği, tedavinin etkinliği ve yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda günümüzde en çok tercih edilen tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Spazmodik tortikollisin cerrahi tedavisindeki diğer seçenekler de **Tablo 4** gösterilmiştir.

Tablo 4: Spazmodik tortikollisin cerrahi tedavisinde uygulanan yöntemler

Derin beyin stimülasyonu
Dorsal kolum stimülasyonu
Çoklu rizotomi
Çoklu nörektomi ve kas denervasyonu
XI. kranial sinir dekompresyonu
Stereotaktik;
Pallidotomi
Talamotomi
Diğerleri
Miyotomi
Labirintin iyontoforezi

4.3.1. ST tedavisinde periferik cerrahi yöntemler

Periferik cerrahi yöntemler ST gibi segmental distoniler için kullanıla gelen bir yöntemdir.[66] Günümüzde BoNT enjeksiyonu sonrası yeterli sonuç alınamayan ST hastalarında DBS uygulaması tercih edilmekte ve zaten kullanım sıklığı az olan bu yöntemler daha da az kullanılır hale gelmektedir. ST'li hastalarda periferik cerrahi denervasyon ile ilgili sonuçlar pallidal DBS ile karşılaştırıldığında benzerdir.[67] Farklı yöntemler mevcuttur: miyotomili veya miyotomisiz posterior ramizektomi, anterior servikal rizotomi, spinal aksesuar sinirin mikrovasküler dekompresyonu. Bu yöntemlerin karşılaştırmalı çalışması bulunmamaktadır. Bu yöntemi uygulayabilecek cerrahi ekibin deneyimi çok önemlidir. Dünyada ancak birkaç merkez mevcuttur. ST tedavisinde ilk dönemlerde kullanılmakta olan myotomi günümüzde nadiren kullanılmaktadır.[68] ST tedavisinde, XI. kranial sinirin intradural mikrovasküler dekompresyonu hakkında çalışmalar var olsa da ileri kanıt düzeyine ihtiyaç vardır.[69,70]

4.3.2. Intradural anterior/posterior servikal rizotomi

ST için BoNT enjeksiyonu öncesi dönemde servikal rizotomi yöntemi oldukça yaygın kullanılan bir yöntemdi. Fakat bu yöntemin olası yan etkileri ve sınırlı etki gücü nedeniyle geçen yıllarda kullanımı tedricen azaldı. Bu teknikle bir tarafta C1-C3 denervasyonu, diğer tarafta da C1-C4 denervasyonu mümkün olabilmekteydi.[63]

4.3.3. Selektif periferal denervasyon

Selektif periferal denervasyon tekniği ilk olarak Bertrand ve ark. tarafından tarif edildi.[71] Bazı cerrahlar tarafından modifiye edilerek myotomi gibi uygulamalar da eklenen bu teknikte esas olarak C1-C6 arası ve aksesuar sinir denervasyonunu kapsayan posterior ramisektomi uygulanıyordu.[72-74] Bu iki yöntemin arasındaki fark, posterior ramisektomi yönteminin ekstradural bir yaklaşım olmasıdır. Ek olarak ramisektomi yönteminde çok daha az yan etki bildirilmiştir. Sonuç olarak, selektif periferik denervasyon yöntemi yalnızca ST tedavisinde kullanılan, seçilmiş olgularda yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilen, güvenli ve yan etki insidansı az olan bir yöntemdir.

4.3.3.1. Sternomastoid kasın selektif denervasyonu

ST tedavisinde sadece sternomastoid kasın **(Şekil 1)** denervasyonu nadiren yeterli olur ancak bir grup hasta sadece bu yöntemin uygulanmasından fayda görür. Gerekli durumlarda risotomi ve ramisektomi eklenebilir.[6] Operasyon öncesi kasın lokal blokajı, cerrahi sonuçları öngörmek açısından fay-

dalıdır. ST'de etkilenen kas genellikle hipertrofiktir ve çenenin döndüğü tarafın karşı tarafındaki kastır. Tıbbi kontraendikasyon olmadığı durumlarda, XI. kranial sinirin çeşitli sternomastoid dallarının bloke etmek için %2'lik lidokain hidroklorid (adrenalin içeren), 2-5 ml, kasın arka kenarının orta noktasından kas gövdesi içine enjekte edilir.

Bu işlem genel anestezi altında yapılır ve sinir uyarım çalışmalarının operasyon sırasında uygulanabilmesi için kas paralizisi oluşturulmaz.[64] Operasyon tarafındaki omuz altına yastık koyulur ve hastanın başı karşı tarafa dönüktür. Özel bir postoperatif bakım gerekmez, hasta genelde aynı gün taburcu edilir. En önemli komplikasyonlar lokal hematom ve nadiren nöropraksiye bağlı trapezius güçsüzlüğüdür.

Mastoid çıkıntı ve manibrium sterni arasındaki hattın ortasında olacak şekilde sternokleidomastoid kasın arka kenarı boyunca 6 cm'lik bir cilt kesisi yapılır. Kasın kendisine ulaşıncaya kadar derinleşilir ve kasın arka kenarı net olarak ortaya konur, eksternal juguler ven, n. Aurikülaris magnus, servikal anteriror kutanöz sinir iyice ortaya konuncaya kadar diseksiyona devam edilir. Her en kadar XI kranial sinir, arka üçgenin derin fasiasının üstünde seyretsede, konnektif doku ve lenf nodları ile çevrili olduğundan genelde pek görülemez. Tahmini yerleşimi n. Aurikülaris magnus ve eksternal juguler ven yardımıyla yapılır. Elektriksel uyarımı sıklıla trapezius kasında kontraksiyona yol açar. Sinir ortaya konunca diseke edilerek rosrale doğru takip edilir. Sıklıkla anterosuperior pozisyonda juguler foramene doğru sternokleidomastoid kas liflerini oblik şekilde geçer; nadiren kasın arkasındadır. Sternomastoid lifleri kesilerek, XI. kranial sinirin hem yukarı ve hemde aşağı doğru seyreden 3-5 adet sternomastoid dalı ortaya konur. En öndeki sternomastoid sinirler rostralde uzandıklarından, en iyisi ön bıyun üçgeninde kası tam olarak kesmektir. Ortaya konan sinir, uyarımla da doğrulandıktan sonra kesilir ve tekrar rejenarasyon olmaması için distale doğru avülsiye edilir. XI. kranial sinir ana gövdesi artık serbestleşmiş durumdadır. Kapatış sırasında diğer katların yanısıra kozmetik nedenlerden dolayı sternomastoid kasın apenörozu da sütürlenir.

4.3.4. Çoklu anterior rizotomi

Dandy-McKenzie operasyonunun ikinci aşaması olan çoklu anterior rizotomi, rotatuar ST olgularında genelde sternomastoid denervasyonun sonuçları değerlendirildikten sonra farklı bir günde yapılır.[64] Birkaç olguda, sadece sternomastoid denervasyonu yeterli olabilir.

Servikal grafiler, cerrahı kemik sisteme ait herhangi bir sorun olup olmaması konusunda uyarma açısından yararlıdır. Preoperatif hazırlık, herhangi bir servikal laminektomi operasyonu hazırlığının aynısıdır. Duyusal uyarılmış potansiyeller ve kortikospinal fonksiyonların rutin monitorizasyonu yapılır. Genel anestezi altında, hastaya yüzükoyun pozisyon verilir, servikal omurgalar horizontal planda kalacak şekilde boyun fleksiyonda ve kanamayı azaltmak için baş kalp seviyesinin üstünde olacak şekilde sabitlenir.

Orta hatta inion'dan C6'ya kadar uzanan bir cilt kesisi yapılır; kaslar sıyrılarak foramen magnum ve C1-C5 spinöz çıkıntıları ve laminaları ortaya konur. C1-C5 arası bilateral laminektomi yapılır, gerekirse foramen magnum arka kenarı alınır. Dura orta hatta longitudinal olarak açıldıktan sonra, kaslara sütürlenerek asılır, sisterna magna direne edilir, ortaya konan cerrahi alan boyunca duaray yapışık dentat ligamentler keslir. Mikroskop altında C2-C4 arası spinal korddan dorsal kök hattı boyunca çıkan dorsal kökler bilateral ortaya konur. Derinleşilerek, C2, C3 ve C4 ventral köklerde ortaya konur. Segmental radiküler anterior ventral köklerden dikkatlice diseke edildikten sonra kökler C2 ve C3 seviyesinde bilateral, tutulumun daha fazla olduğu tarafta C4 seviyesinde koterize edilir kesilirler.

C1 anatomisi daha özel bir dikkat gerektirir. C2 dorsal kökü rostralinde, spinal ve daha sefalde kranial bileşeni ile XI. kranial sinir ortaya konur. C2 dorsal rootletlerinin seviyesinin daha altındadır. Sternokleidomastoid kas servikalde selektif olarak denerve edildiğinden (gerekirse), XI. kranial sinire intraspinal alanda dokunulmaz. Ancak bu sinirin daha derininde korddan çıkan ve operasyonda önceden kesilmiş C2 motor kök hizasında bulunan C1 motor kök araştırılır. Genelde ufaktır ve vertebral arterin inferior kenarı boyunca seyreder. Segmental arterlerden dikkatlice diseke edilir, koterize edilir,

kesilir ama öncesinde dikkatli bir araştırma yapılmalı, XI. kranial sinirle arasında bir anastomoz varsa serbestleştirilmelidir. Kanama kontrolü ve usulüne uygun dura ve cilt ciltaltı dokuları kapatılır.

Tercihen herhangi bir solunum problemi ile karşılaşmamak için hasta ilk gün için yoğun bakım ünitesinde ya da bir alt düzey bakım ünitesinde gözlenir. İlk birkaç gün yumuşak bir boyunluk hastanın konforunu arttırır, laminektomi sonrası uygulanan rutin postoperatif analjezi tedavisi uygulanır. Hasta sıklıkla ilk birkaç gün 'başı düşecekmiş' gibi hissettiğinden bahseder. Boyun postürü ve hareketi açısından erken bir fizyoterapi programına alınır.

İatrojenik servikal subluksasyonu değerlendirebilmek amacıyla postoperatif direk servikal grafiler yararlı olacaktır. Radiküler arterlerin dikkatli mikrodiseksiyonu, iskemik myelopati riskini oldukça azaltır. C4'ün tek taraflı korunmasıyla, bu girişimin bir komplikasyonu olarak belirgin bir disfaji ya da solunum problemleriyle karşılaşılmadığı rapor edilmiştir.

4.3.5. Kas denarvasyonu ve çoklu rizotomi

En sık uygulanan cerrahi girişim kas denarvasyonu ve çoklu rizotomi yönteminin kombinasyonudur. Bu geleneksel girişim Dandy-McKenzie operasyonu olarak isimlendirilir.[75-80] Bu yöntemde rotasyon olgularında boyunda etkilenmiş sternomastoid kasın selektif denervasyonu, sonrasında ikincil bir girişimle C1-C3 arası bilateral anterior rizotimi ve daha fazla etkilenmiş tarafta olmak üzere C4 ventral kökün kesiminden ibarettir. Rotasyonu olmayan retrokollis olgularında, sadece rizotomi yapılabilir. Ancak bu girişimin çeşitli dezavantajları vardır. Alan boyunca hem anterior hem posterior köklerden inerve olan kasların rasgele denarvasyonu söz konusudur ki, tortikollis oluşumunda belkide bu kasların rolü bile yoktur. C3-C4 altındaki kaslarında sıklıkla tortikollis oluşumuna katkıları vardır ancak anterior rizotomi bu alt seviyelerde yapılamaz, çünkü bu kökler aynı zamanda üst ekstremite kaslarını da inerve ederler. Dahası, bu operasyon hastayı nadir ama önemli iki komplikasyonla karşı karşıya bırakır; sıklıkla kord basısı ile birlikte olan iatrojenik servikal subluksasyon. Büyük bir olasılıkla faset eklem ile paralize olmuş tüm lokal kaslar arasındaki etkileşime bağlıdır. İkinci komplikasyon ise muhtemelen uygunsuz bir şekilde kordu besleyen uç arterlerin hasarlanmasına bağlı oluşan myelopatidir.[81]

Bu dezavantajlara karşılık olarak Bertrand çoklu posterior ramisektomi ile birlikte etkilemiş kaslara yönelik selektif nörektomi operasyonunu geliştirmiş ve tüm operasyon etkilenmiş kasların preoperatif EMG olarak saptanmasıyla yapılmıştır.[82-84]

4.3.6. Çoklu posterior ramisektomi

Bu girişim, Dandy-McKenzi anterior rizotomi operasyonu gibi, EMG ve lokal anestezik blokajın sternomastoid kasın klnik tabloya belirgin katkıda bulunduğunu gösterdiği rotatuar olgularda, ya selektif sternomastoid denervasyon öncesinde ya da beraberce uygulanır. Bu operasyonun tanımlanmasında, Bertrand ve ark.'nın çalışmaları dayanak alınmıştır.[82]

Ramisektomide amaç EMG analizi ile saptanmış ST deformitesine en fazla katkıda bulunanan kasların denarvasyonudur. ST'de tutulmuş kasların majör inervasyonları posterior köklerden sağlanmaktadır. Bu analize göre, ST'de tutulan kaslardan sadece levatör skapula, sternokleidomastoid ve trapezius kasları servikal sinirlerin ön kökleri tarafından inerve edilmektedir.

Operasyon, intraoperatif stimülasyon testlerinin kullanılabilmesi için kısa etkili kas paralize edici ajanların kullanıldığı genel anestezi altında gerçekleştirilir. Bertrand ve ark. tercih ettiği gibi hasta oturur pozisyondadır ve hava embolisi açısından ösefagal steteskop, intraarterial pulmoner arter basıncı, santral venöz basınç dahil rutin monitorizasyon teknikleri uygulanır.[82] Bu operasyon hastanın başı Gardner tutucusuna sabitlenmiş halde tek taraflı uygulanır. Boyun fleksiyonda, baş hafifçe karşıya dönüktür. Her ne kadar aynı pozisyonda, aynı anda bilateral girişim yapılabilirse de, tek fark baş döndürülmez.

Orta hattan başlayıp nukhal kasların yapışma yeri üzerinde laterale uzanan ve longitudinal bacağının orta hatta aşağıda C7'ye kadar uzandığı 'L' şeklinde bir cilt kesisi yapılır. Trapezius, splenius ve

supraspinatus kapitis horizontral bacak boyunca kafatasına yapışma yerlerinin hemen altından kesilirler ve birlikte laterale ekarte edilirler. Sonrasında kaslar doğal planlarındaki sınırlarında olacak şekilde C1 ve C2 posterior arkından ve de C2-3 ve C5-6 arasındaki faset eklemlerden dikkatlice diseke edilirler. Bundan sonra operasyon büyütme altında devam eder. Bertrand mikroskoptan ziyade frontal ışık kaynağı ve mercekli gözlük kullanımını önermektedir. C1 kökü, C1 posteriror arkı çentiği seviyesinde vertebral erter altındadır ki buradan perifere doğru takip edilir. C1 ön dalından inerve olan kasların (omohyoid, stylohyoid, thyrohyoid) istenmeyen denarvasyonundan ve disfajiden kaçınmak için medial stimülasyon yapılır. C1 ve C2 seviyesinde total anterior rizotomi sonrası bile bu tip komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. Ancak ön dalın yerleşimi sabit ve düzenli değildir. Posterior dal izole edildiğinde ve stimülasyonla da doğrulandığında kliplenip proksimalden kesilir. Distal kısmı, rejenerasyonu önlemek için avulziye edilir (proksimale dokunulmaz). İnferior oblik kasın kesilmesi C1 ve C2 köklerinin ortaya konmasını kolaylaştırır. C2 kökü atlas ve aksisin posterior arkları arasından çıkar. Bunların anteriror kökleri derindedir ve stimülasyonlarıyla boğaz kaslarında oluşan kontraksiyonlar ile ayırt edilebilirler; eğer saptanırlarsa korunurlar. Sonrasında C2 posterior dalı, ortaya konmuş herhangi bir anterior dal distalinde kesilir ve periferal kısım avülziye edilir. C3-C6 arası posterior dallar semispinatus kapitis derininde ilgili eklem fasetleri arasında, ki buradan yüzeye doğru seyir gösterirler, stimülasyon yardımı ile lokalize edilirler. Özellikle C3 seviyesinde olmak üzere erken dalları ortaya koymak ve kesmek için mümkün olduğunca ilgili intervertebral foramenlerin aşağısına doğru takip edilirler. Proksimaldeki klipleme ve kesme işlemi işlemi sonrası, distal kısım avülziye edilir ve posterior daldan inerve olan başka yapıların kalıp kalmadığını anlamak için tekrar stimülasyon yapılır. Eğer aynı seansta posterior ramisektomi yapılacaksa, Bertnard ramisektomilerin C5 altında yapılmaması konusunda uyarıda bulunmaktadır.

Hastaya postoperatif dönemde uygun analezikler verilir, Bertrand yarı oturur pozisyonu önermektedir. Birkaç gün içinde hasta taburcu olmaya hazırdır ve 6-12 haftalık aktif bir fizyoterapi programına alınır. Bertrand ameliyatında majör oksipital sinirin oluşumuna katkıda bulunan C2 posterior dalın duyusal dalı da kesilmektedir ki bu da oksipital bölgede uyuşukluğa yol açar. Bu, ayrıca beraberinde az da olsa nöropatik ağrı riskinide taşımaktadır.

4.3.7. Posterior ramusların perkütan radyoferans ile kesilmesi

Eğer EMG çalışmaları ile gösterilmişse, Dandy-Mckenzie operasyonunda olduğu gibi, C1 ve C2'de tam ventral (motor) rizotomi, selektif EMG çalışmalarında gösterilen şekilde alt seviyelerde posterior dalların radyoferans ile kesilmeleri operasyonlarının kombinasyonu, diğer alternatif bir yöntemdir.[64] İntradural kesi ile C1 ve C2'de üst servikal kasların tam olarak denervasyonu daha da basit bir şekilde yapılabilir ve bu yöntemde disfaji ile karşılaşılmamıştır.

Teknik, peruktan radyofrekans faset denervasyonu tekniği ile aynıdır. Hasta prone pozisyondadır, genel anestezi altında ve intraoperatif motor stimülasyona izin vermesi açısından kısa etkili kas paralizisi yapan ajanlar kullanılır. Servikal omurganın AP pozisyonunda görünümü elde edilir. C3-C6 arası artiküler çıkıntıların lateralindeki çentikler saptanır. Faset denarvasyonunda kullanılan radyofrekans elektrodu (örn. Diros Technology, Toronto, Canada) bu alana yerleştirilir. AP görünüm altında, iğne ucu artikler fasetin hemen laretal kenarında kemiğe değmelidir. Burada uygun ekipman RF jeneratörü kullanılarak 2 Hz'lik ve 1 veya daha düşük voltajda segmental paraspinal kaslarda kontraksiyon oluşturuncaya kadar elektrodun yeri gerekirse değiştirilir. Sonrasında bu sinirlerin ön dallarından inerve olan kaslarda kontraksiyon oluşmadığını kanıtlamak için 7-10 volt altında eşik değer üstünde stimülasyonlar uygulanır. Bu kriterler karşılandığında, akım şiddeti ve elektrod ucu ısısı dereceli olarak arttırılarak, maksimum radyofrekans lezyonu yapılır. Özel bir hazırlık veya postoperatif takip gerekmez.

Ön dalların hasarlanması sonucu özellikle üst ekstremitelerde ortaya çıkan uyuşukluk ve güçsüzlükler dışında, radiküler arterlerin hasarına bağlı, ki eğer spinal korda giren 'son' arterlerse, myelopati oluşma olasılığı vardır ve bunların yanısıra tüm posterior elemanlarda tam bir kesi yapılamaması, bu operasyonun potansiyel komplikasyonlarıdır. Ön dal hasarı belirten seriye rastlanmamıştır. Aynı

strateji radiküler arterlerden kaçınmak için elektrod ucunun ön dallardan yeterli uzaklıkta olmasını da sağlar. Zaman içinde posterior dalların rejenerasyonu, Bertrand operasyonunda yapılan açık ramisektomiden çok farklı değildir. Peruktan yol kolaylıkla tekrarlanabilir.

4.3.8. Diğer

Intratekal baklofen tedavisi, spinal kord stimulasyonu, dorsal kolum stimulasyonu, labirintin iyontoforezi diğer tedavi seçenekleri arasındadır. Her ne kadar diğer girişimlerle karşılaştırıldığında basitliği ve emniyetli oluşu akılda tutulması gerekse de, dorsal kolum stimilasyonu konusunda değerlendirmeler kısıtlıdır ve sonuçları henüz güvenilir değildir.[85,86] Labirintin iyontoforezisi, iyileşmenin uzun süreli olması açısından üçte bir olasılık taşımaktadır.[87,88]

4.4. ST cerrahi tedavisinde radyofrekans yöntemi

Çeşitli hedefler kullanılarak yapılan stereotaktik girişimler uzun yıllardır kullanılmaktadır.[89-94] Geçmiş dönemlerde yapılan farklı çalışmalarda bilateral lezyon cerrahisinin distoni tedavisinde etkin olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.[95] Bu çalışmalarda pallidotomi ve talamotomi gibi ablatif cerrahi yöntemler yaygın olarak kullanılmıştır. Özellikle 1990'lı yıllarda, stereotaktik ve fonksiyonel nöroşirürji'nin yeniden canlanmasıyla bu prosedürler yeniden gündeme gelmiş ve distoni'nin cerrahi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Distoni için ablatif yöntemler geçmişten günümüze genellikle talamotomi ve pallidotomi uygulamaları olmuştur.

4.4.1. Talamotomi

ST tedavisinde nadiren kullanılan başka bir cerrahi yöntem de talamotomidir. Hedef ventralis anterior, ventalis posterior, subtalamik, sentromedian ve pulvinar olabilir.[95,96] İyilik oranları oldukça değişkendir. Sıklıkla görülen yan etkiler konuşma problemleri ve bellek bozukluğudur. Distoni'de cerrahi girişimler, PD'de uygulanan ablatif cerrahilerin, PD'nin distonik semptomlarını da düzelttiğinin fark edilmesiyle gelişmeye başlamıştır.[66] Ayrıca, talamotomi uygulanacak distoni hastalarında, oluşturulması gereken lezyonun boyutunun PD tremor supresyonu için oluşturulması gereken lezyonun boyutundan daha büyük olması gerektiği zamanla fark edilmiştir. Distoni hastalarında hedef bölge olarak zaman içinde, ventrolateral talamus haricinde (Voa, Vop, Vim) subtalamik bölge, sentromedian nükleus, duysal ventrolateral talamus ve pulvinar da hedeflenmiştir.[97-100]

Distoni'de talamotomi uygulamaları konusunda Cooper ve ark. en fazla deneyime sahip olan gruptur.[93] Bu grup, 1955 ile 1974 arasında jeneralize distonili 226 hastada talamotomi uyguladı. Konuşma bozukluğu riski nedeniyle eş zamanlı bilateral talamotomi yapılmadı. Cooper ve ark. şiddetli jeneralize distonili birçok hastada uzun süreli ve çarpıcı sonuçlar elde etti. Hastalarda cerrahiden yaklaşık 8 yıl sonra hastalığın progresif natürüne rağmen %25'inde iyi, %45'inde orta dereceli iyileşme görüldü. İlk hedef ventrolateral talamus ve sentromedian nükleustu. Postoperatif düzelme 6 aya kadar progresifti. Yeterli etki olmadığında, Cooper talamusa olan tüm pallidal ve serebellar afferentleri lezyonla yok etti. Distoni hala tam olarak düzelmemişse ablatif cerrahiye pulvinotomiyi de ekledi. Mortalite oranı %0.7 idi, ancak tekrarlayan cerrahilerle %2'ye kadar sonuçlar bildirildi. ST'li seçilmiş olgularda sonuçlar iyi olmasına rağmen Cooper ve ark. fokal servikal distoniyi talamotomi için endikasyon olarak görmedi, çünkü cerrahinin bilateral olması gerekiyordu. Ek olarak mortalite riski %2 idi, konuşma bozukluğu insidansı %15'ti ve hastaların 1/3'ünde talamotomi'den yeterli fayda sağlanamamıştı.[93] Kısa süre sonra Bertrand ve ark. internal kapsül içindeki kortikobulber traktın talamik hedefe kortikospinal trakttan çok daha yakın olduğuna dikkat çektiler ve hastalarda konuşma bozukluğunun yüksek insidansından dolayı tek taraflı talamotomi uyguladılar.[100] 1998 yılında Ohye ve ark. talamotomi sonrası dizartrinin sebebinin propriosepsiyon bozukluğu ile ilgili olduğunu bildirdiler. Bu nedenle mikroelektrod kayıt ile dil, ağız ve farinks stimülasyonuna kinestetik cevap alınan hücrelerden kaçınmayı tavsiye ettiler.[101] Diğer bir olgu serisinde de sekonder distonili hastalar primer distonili hastalara göre talamotomi sonrası daha fazla iyileşme gösterdiler.[91]

Özet olarak distonide talamotomi uygulamaları için değişik serilerin sonuçlarını karşılaştırmak zordur, çünkü hedeflenen nükleuslar, cerrahi prosedür, hasta seçimi, puanlama skalaları değişkendir.

Bununla beraber, talamotomi, jeneralize distonili hastalarda anlamlı iyileşme sağlayabilir.[99] Yine de bazı otörler, komplikasyonların sayısı ve şiddetinin, özellikle konuşma bozukluğunun talamotomiye oranla pallidotomide daha az olduğuna inanmaktadır. [101]

Pallidotomi

Jeneralize distoni için talamotomi uygulamalarıyla karşılaştırıldığında fonksiyonel cerrahinin ilk dönemlerinde az sayıda pallidotomi serisi yayınlanmıştır.[102,103] Pallidotomiler ST'de nadiren yapılmıştır.[104,105] Sonuçlar ise çok değişkendir. DBS cerrahisinden önce sıklıkla tercih edilmekteyken günümüzde yan etkilerinden dolayı pek yapılmamaktadır.

1990'lı yılların ikinci yarısında pallidotomi jeneralize distoni tedavisinde yeniden popüler olmaya başlamıştır.[106,107] O dönemlerde değişik nedenlerden dolayı (distonik postürün stereotaktik çerçeve ile uyumsuz olması, çocukların cerrahi sırasında uyumunun az olması, distonide stimülasyonun intraoperatif etkilerinin sorgulanabilir olması) cerrahi kısmen genel anestezi altında yapıldı.[106,107] Anestezik olarak propofol kullanıldığında bu hastalarda mikroelektrod kayıt yapılabiliyor, makrostimülasyonla da internal kapsül gibi pallidumu çevreleyen yapıların değerlendirilmesine olanak sağlanıyordu.[106] PD'nin aksine distoni'de postoperatif iyileşmeler ilk aylardan itibaren tedricen artarak düzeliyordu.[106-108] Posteroventral pallidotomi'nin (PVP) çarpıcı sonuçları öncelikle primer distonide görüldü.[106, 108] Bununla beraber, sekonder distonide sonuçlar her zaman çok iyi değildi.[109-111] Genel olarak araştırmacılar preoperatif MR'da görünüm ne kadar normalse pallidotominin sonuçlarının o kadar iyi olacağını öne sürdüler.[109]

Sonuç olarak, bugün geldiğimiz noktada, distonilerin cerrahi tedavisinde radyofrekans yöntemlerinin tek taraflı olarak kullanımının halen etkin bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir, fakat bilateral kullanımı önerilmemektedir.

4.5. Distonilerin cerrahi tedavisinde derin beyin stimülasyonu

Distoni tedavisinde DBS uygulamaları, etkin ve yüksek doz medikal tedaviye rağmen semptomların kontrol altına alınamadığı durumlarda hastalığın tedavisi için çok güçlü bir alternatif oluşturmaktadır.[112] Segmental ya da fokal distonili hastalarda DBS uygulamaları öncesinde BoNT enjeksiyonu denenmiş ve yeterli yanıt alınamamış olmalıdır. Distoni hastalarında DBS adayı olanlar için demans, beynin yapısal bozukluğu, major psikiyatrik bozukluklar ve ciddi sistemik hastalıklar kontrendikasyon oluşturmaktadır. Ayrıca distoniye bağlı fikse kontraktürü olan hastalar da DBS uygulamalarından fayda görmemektedirler.

DBS, hedef yapılarda nöral deşarjları ve/veya aksonal yayılımı değiştirir. Son zamanlarda yaygın olarak kullanılan yöntem globus pallidus internusa (GPi) veya subtalamik nükleusa (STN) DBS'dir. Distoni tedavisinde en sık tercih edilen yöntem ise 1990'lardan beri pallidal DBS'dir. ST'li hastalarla yapılmış prospektif çalışmalarda bilateral pallidal stimulasyon sonrasında yaşam kalitesi, özürlülük ve ağrı için anlamlı bir azalma sağlanmıştır.[112-115] Medikal tedaviye dirençli 10 ST hastasının alındığı bir seride bilateral GPi DBS ile anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır.[116]

DBS'de oluşabilecek yan etkiler geri dönüşümlüdür. Stimülasyon ise ayarlanabilir. DBS'ye bağlı yan etkiler uygulanan cerrahi prosedüre, takılan cihaza, beyin stimülasyonuna bağlı olabilir. Dizartri, disfoni, kekeleme gibi konuşma anormallikleri görülebilir. Ağız çevresinde karıncalanmalar, durgunluk, akinezi bradikineziler, yürüyüş ve postur anormallikleri, letarji bildirilen yan etkiler arasındadır.[117] 2 hastada operasyon sonrası intihar gözlenmiştir. Ancak bu hastaların operasyon öncesinde depresif semptomlar gösterdiği bildirilmiştir.[118]

ST tedavisinde pallidal stimülasyon konusunda çalışmalar yeterli düzeyde olmasına rağmen diğer anatomik lokalizasyonlar için yeterli düzeyde çalışma henüz yoktur. Bir çalışmada subtalamik nükleusa yapılan uygulamalarını sonuçları bildirilmiştir.[118] Ventrotalamik nükleusun posterior kısmı da hedef bölgeler arasındadır.[119] Pallidal DBS için hastalık süresinin olumlu sonuca etkisi jeneralize distonide tartışmalı olsa da ST'Te belirleyici faktörlerdendir.[116]

Distoni'de GPi DBS uygulamaları sonrası semptomların düzelmesi PD'de uygulanan DBS'in aksine aylar içinde tedricen artışla olmaktadır.[120,121] Ayrıca stimülasyonun kesilmesinden sonra 10 saat gibi bir süre daha terapötik etkinin devam ettiği bazı yayınlar da rapor edilmiştir. Bu durum elektrik stimülasyonuna sekonder olarak nöral dokuda yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin kortikal, subkortikal alanlarda saatler sonra da devam ettiğini göstermektedir.[122] ST tedavisinde GPi DBS'in etkili olduğunu bildirenyayınlar mevcuttur.

GPi dışında talamus gibi başka hedefler de geçmişten günümüze distoni için DBS uygulamalarında kullanılmıştır. İlk kez Mundinger ve ark. 1977 yılında ST'i olanbir hastada talamusun ventral intermediate/ventralis oralisanterior (Vim/Voa) çekirdeklerini ve zona inserta bölgesini içerecek şekilde DBS tekniğini uyguladılar.[123] O tarihten bu yana da birçok araştırmacı ve merkez distoni olgularında DBS uygulamalarını içeren serilerini yayınladılar.[124, 125]

2012 yılı içinde Volkmann ve ark. primer jeneralize ya da fokal distonisi olan ve GPi DBS uygulanmış, cerrahi sonrası 5 yıl takip edilmiş 40 hastanın dahil edildiği prospektif kontrollü ve çok merkezli yapılmış çalışma sonuçlarını yayımladılar.[125] Çalışmada stimülasyonun etkinliğinin primer jeneralize distoni hastalarında yıllar içinde progresif şekilde arttığını ve5 yıllık takip sonunda %67 oranında motor skorlarda düzelme tespit ettiler. Bununla beraber fokal distoni hastalarında düzelme nispeten yıllar içinde sabit kalıyordu.

Her ne kadar çoğu araştırmacı distoni tedavisinde GPi DBS'i tercihetse de, güncel çalışmalar STN'un da hedef nokta olarak kullanılabileceğini göstermektedir.[126,127] Yakın geçmişte Schjerling ve ark. çift kör randomize bir çalışmada STN DBS ve GPi DBS uygulanmış 12 distoni hastasının klinik sonuçlarını karşılaştırdılar. 6 aylık bir takip sonrası STN DBS ve GPi DBS uygulanmış hastaların Burke-Fahn-Marsden distoni değerlendirme skalasında sırasıyla 13.8 ve 9.1 değerlerinde düzelme mevcuttu. Ek olarak her iki çekirdeğe uygulanan DBS uygulamaları arasında, hastaların yaşam kalitesine olan etkileri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemişti.

Sonuç olarak, distoninin cerrahi tedavisinde güncel olarak ön planda olan DBS açısından, en temel noktalar için bile çözülememiş bazı sorular vardır. Birçok merkez kendi algoritmalarını geliştirmiş olsa da, DBS için optimal parametreler üzerinde kesin bir fikir birliği yoktur. Örneğin bazı hastalarda 130 Hz iyi bir sonuç sağlarken, bazılarında 60 Hz iyi sonuç verebilir.[128] BoNT ve DBS'in kombine kullanımı ile ilgili literatür de sınırlı sayıdadır. Optimal fayda için, rezidüel distonisi kalan hastalarda BoNT enjeksiyonu faydalı bir seçenek olabilir. Bazı seçilmiş olgularda hedef nokta olarak GPi, talamus ya da başka hedeflerin kombinasyonu da günümüzde ve gelecekte düşünülmelidir. Distonik tremor ya da sekonder distonili bazı hastalarda iyi sonucun hangi hedefin uyarılmasıyla alınabileceği her zaman bilinemeyebilir.

Medikal tedaviye dirençli distoni olgularında DBS uygulamaları günümüzde popülerliğini arttırarak devam etmektedir. Distoni'nin DBS ile cerrahi tedavisinde önümüzdeki yıllarda farklı hedeflerin ve stimülasyon parametrelerinin deneneceğini, kombine tedavi seçeneklerinin artacağını düşünüyoruz.

5. Rehabilitasyon

Hayatın ilk altı ayında tanı konulduğunda uzman doktor kontrolünde egzersizler ve fizyoterapi ile düzelme ihtimali vardır. BoNT uygulaması ile birlikte rehabilitasyon programı uygulanması, yalnız BoNT uygulaması ile kıyaslandığında tedavi sonuçları açısından daha yüz güldürücüdür ve etki süresi daha uzundur.[129] Oralve cerrahi tedaviler ile rehabilitasyonun birlikte yapılmasının değerlendirildiği kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç

ST tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken tedavi BoNT injeksiyonudur. BoNT tedavisine triheksifenidil eklenmesi daha etkili sonuç alınmasına ve tedavinin daha iyi tolere edilmesine neden olabilir. Farmakolojik tedavi ve BoNT uygulamasına yeterli yanıt vermeyen hastalarda pallidal DBS tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Movement disorders 2. London: Butteworths, 1987. p. 332-358.
2. Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. Parkinsonism Relat Disord 2007;13(7):411-6.
3. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord 1991;6(2):119-26.
4. Velickovic M, Benabou R, Brin MF. Cervical dystonia pathophysiology and treatment options. Drugs 2001;61(13):1921-43.
5. Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. Brain 1998;121 (Pt 4):547-60.
6. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ 3rd. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. Mov Disord 1988;3(3):188-94.
7. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology 1991;41(7):1088-91.
8. Leube B, Hendgen T, Kessler KR, Knapp M, Benecke R, Auburger G. Evidence for DYT7 being a common cause of cervical dystonia (torticollis) in Central Europe. Am J Med Genet 1997;74: 529-32.
9. Gray, Henry. Anatomy of the Human Body. 20th ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000. 21 Eylül 2017 2008 <www.bartleby.com>.
10. Hanağası H. Servikal Distoni ve Botulinum Toksini Tedavisi. Nöropsikiyatri Arşivi, 2006;43(1-4): 27-30.
11. Jahanshani M, Marion MH, Marsden CD. Natural history of adult-onset idiopathic spasmodic torticollis. Arch Neurol 1990;47: 548-552.
12. Freidman A, Fahn S. Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. Neurology 1986; 36:398-400.
13. Stacy M. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of cervical dystonia. Neurol Clin 2008;26:23-42.
14. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. Pain 1997;69: 279-86.
15. Akın YA, Akbostancı MC, Mercan FN, Aksun Z. Botulinum toksini tedavisi almış 118 servikal distonili olgunun retrospektif değerlendirmesi. Türk Nörol Derg 2012;18(3):104-7.
16. Jahanshani M. Psychosocial factors and depression in torticollis. J Psychosom Res 1991;35: 493-507.
17. Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT. Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group. Impact of cervical dystonia on quality of life. Mov Disord 2002;17(4):838-41.
18. Rondot P, Marchand MP, Dellatolas G. Spasmodic torticollis-review of 220 patients. Can J Neurol Sci 1991;18(2):143-51.
19. Aykaç Ö, Akbostancı MC, Servikal Distoni Tedavisi ve Kanıta Dayalı Tıp Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2013;6(4).
20. Takeuchi N, Chuma T, Mano Y. Phenol block for cervical dystonia:effects and side effects. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:1117-20.
21. Bronte-Stewart H. Surgical therapy for dystonia. Curr Neurol Neurosci Rep 2003;3: 296-305.
22. Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. Mov Disord 1988;3(1):46-60.
23. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high dosage trihexyphenidyl. Neurology 1986;36(2):160-4.
24. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double blind controlled trial. Neurology 1996;46(4):1066-72.
25. Ahmad S, Meeran MK. Treatment of spasmodic torticollis with diazepam. Br Med J 1979;1(6156):127.
26. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double blind crossover study. Ann Neurol 1982;11(1):41-7.
27. Thiel A, Dressler D, Kistel C, Rüther E. Clozapine treatment of spasmodic torticollis. Neurology 1994;44(5):957-8.
28. Lang AE. Dopamine agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. Adv Neurol 1988;50:561-70.
29. West HH. Treatment with amantadine in spasmodic torticollis: a double blind study. Neurology 1977;27(2):198-9.
30. Geller M, Kaplan B, Christoff N. Treatment of dystonic symptoms with carbamazepine. Adv Neurol 1976;14:403-10.
31. Hering S, Wenning GK, Seppi K, Poewe W, Mueller J. An open trial of levetiracetam for segmental and generalized dystonia. Mov Disord 2007;22(11):1649-51.
32. Jacob A. A case of torsion dystonia treated with orphenadrine. Scott Med J 1962;7:139-40.
33. Strang RR. A comparative study of chlorzoxazone, phenyramidol and hydramitrazine in the treatment of spasmodic torticollis. Curr Med Drugs 1967;8(3):19-31.
34. Truong DD, Sandroni P, van den Noort S, Matsumoto RR. Diphenhydramine is effective in the treatment of idiopathic dystonia. Arch Neurol 1995;52(4):405-7.
35. Ohara S, Hayashi R, Momoi H, Miki J, Yanagisawa N. Mexiletine in the treatment of spasmodic torticollis. Mov Disord 1998;13(6):934-40.
36. Lucetti C, Nuti A, Gambaccini G, Bernardini S, Brotini S, Manca ML, et al. Mexiletine in the treatment of torticollis and generalized dystonia. Clin Neuropharmacol 2000;23(4):186-9.
37. Scott AB. Development of botulinum toxin therapy. Dermatol Clin 2004;22(2):131-3.
38. Delnooz CC, van de Warrenburg BP. Current and future medical treatment in primary dystonia. Ther Adv Neurol Disord 2012;5(4):221-40.
39. Ceballos-Baumann AO. Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. J Neurol 2001;248:14-20.
40. Jankovic J, Adler CH, Charles PD, Comella C, Stacy M, Schwartz M, et al. Rationale and design of a prospective study: Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnaBotulinumtoxinA Efficacy (CD PROBE). BMC Neurol 2011;11:140.
41. Tsui JKC, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double blind study of botulinum toxin injections in spasmodic torticollis. Lancet 1986;2:245-247.
42. Comella CL, Brin MF, Jankovic J. Botulinum toxin in the clinical management of cervical dystonia. Neurology 2000; 55: 1-15.
43. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. Neurology 1990;40(2):277-80.
44. Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ. Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. Neurology 1989;39(1):80-84.
45. Blackie JD, Lees AJ. Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53(8):640-643.
46. Brashear A. The safety and tolerability of botulinum toxins for the treatment of cervical dystonia. Expert Opin Drug Saf 2005;4(2):241-9.

47. Lorentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin A: a double-blind study on twenty-three patients. Mov Disord 1991;6(2):145-50.
48. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64(1):13-7.
49. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor SA, Massey JM, et al. Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. Neurology 1997;49(3):701-7.
50. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. Neurology 1999;53(7):1439-46.
51. Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type Aresistant cervical dystonia. Neurology 1999;53(7):1431-8.
52. Chapman MA, Barron R, Tanis DC, Gill CE, Charles PD. Comparison of botulinum neurotoxin preparations for the treatment of cervical dystonia. Clin Ther 2007;29(7):1325-37.
53. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70(19):1699-706.
54. Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord 2005;20(7):783-91.
55. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. Neurology 1990;40(8):1213-8.
56. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, et al. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD004315.
57. Jankovic J. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. Neurotox Res 2006;9(2-3):145-8.
58. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, Tsui J, Swenson M, Leurgans S, et al. Dystonia Study Group. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. Neurology 2005;65(9):1423-9.
59. Pappert EJ, Germanson T; Myobloc/Neurobloc European Cervical Dystonia Study Group. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. Mov Disord 2008;23(4):510-7.
60. Tintner R, Gross R, Winzer UF, Smalky KA, Jankovic J. Autonomic function after botulinum toxin type A or B: a double-blind, randomized trial. Neurology 2005;65(5):765-7.
61. Dressler D. Electromyographic evaluation of cervical dystonia for planning of botulinum toxin therapy. Eur J Neurol 2000;7(6):713-8.
62. Cordivari C, Misra VP, Vincent A, Catania S, Bhatia KP, Lees AJ. Secondary nonresponsiveness to botulinum toxin A in cervical dystonia: the role of electromyogram guided injections, botulinum toxin A antibody assay, and the extensor digitorum brevis test. Mov Disord 2006;21(10):1737-41.
63. Green P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. Mov Disord 1994; 9: 213-7.
64. Tasker R. Spazmodik Tortikollis. In: Nöroşirürji Teknikleri Atlası, ed. Sekhar LN, Fessler RG. Habitat Yayıncılık, 2013: Sayfa: 715-721.
65. Torres CV, Moro E, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Poon YY, Hodaie M. Unilateral pallidal deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and tremor. Neurosurg 2010;113(6):1230-3.
66. Kocabıçak E, Temel Y. Distonilerin cerrahi tedavisi. Türk Nöroşir Derg 2014, Cilt: 24, Sayı: 2, Sayfa:1-5
67. Huh R, Han IB, Chung M, Chung S. Comparison of treatment results between selective peripheral denervation and deep brain stimulation in patients with cervical dystonia. Stereotact Funct Neurosurg 2010;88(4):234-88.
68. Xinkang C. Selective resection and denervation of cervical muscles in the treatment of spasmodic torticollis: results in 60 cases. Neurosurgery. 1981;8(6):680-8.
69. Freckmann N, Hagenah R, Herrmann HD, Müller D. Bilateral microsurgical lysis of the spinal accessory nerve roots for treatment of spasmodic torticollis. Follow up of 33 cases. Acta Neurochir (Wien). 1986;83(1-2):47-53.
70. Jho HD, Jannetta PJ. Spasmodic torticollis treated with microvascular decopression of the spinal accssory nerve and the brainstem. J Neurosurg 1989;70:32A
71. Bertrand CM: Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: Surgical technique, results, and observations in 260 cases. Surg Neurol 1993;40: 96-103.
72. Krauss JK, Toups EG, Jankovic J, Grossman RG. Symptomatic and functional outcome of surgical treatment of cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63: 642-648.
73. Krauss JK. Selective peripheral denervation for cervical dystonia. Winn HR (ed), Youmans Textbook of Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier, 2010
74. Taira T, Hori T: A novel denervation procedure for idiopathic cervical dystonia. Stereotact Funct Neurosurg 2003;80:92-95.
75. Villavicencio AT, Friedman AH. Intradural rhizotomy fort he treatment of torticollis. In: Gildenberg PL, Tasker RR, eds. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. New York: Mcgraw-Hill. 1998;1039-1051.
76. Mckenzie KG. The surgical treatment of spasmodic torticollis. Clin Neurosurg. 1954;2:37-43.
77. Mckenzie KG. Intrameningeal division of the spinal accessory and roots of the upper cervical nerves for the treatment of spasmodic torticollis. Surg Gynecol Obstet 1924;39:5-10.
78. Dandy WE. Operations for treatment of spasmodic torticollis. Arch Surg 1930;20:1021-1032.
79. Hamby WB, Schiffer S. Spasmodic torticollis: results after cervical rhizotomy in 50 cases. J Neurosurg. 1969;31(3):323-6.
80. Friedman AH, Nashold BS Jr, Sharp R, Caputi F, Arruda J. Treatment of spasmodic torticollis with intradural selective rhizotomies. J Neurosurg. 1993;78(1):46-53.
81. Adams CBT. Vascular catastrophe following the Dandy-Mckenzie operation for spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg 1993;78:46-53.
82. Bertrand C, Molina Negro P, Bouvier G, Benabou R. Surgical treatment of spasmodic torticollis. In: Youmans JR, ed. Neurological surgery. 4th edition Philadelphia: saunders. 1996, sayfa:3701-3712.
83. Bertrand CM. Surgical management os spasmodic torticollis and adult-onset dystonia. In: Schmidek HH, Sweet WH, eds. Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results. 3rd ed. Philadelphia: Saunders. 1995 sayfa:1649-1659.
84. Bertrand CM. Surgical management os spasmodic torticollis and adult-onset dystonia with special emphasis on selective denervation. In: Schmidek HH, Sweet WH, eds. Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results. 2nd ed. New York: Grune & Stratton. 1988 sayfa:1261-1269.

85. Gildenberg PL. Treatment of spasmodic torticollis with dorsal column stimulation. Acta Neurochir (Wien). 1977;65-6.
86. Waltz JM. Computerized percutaneous multi-level spinal cord stimulation in motor disorders. Appl Neurophysiol. 1982;45(1-2):73-92.
87. Svien HJ, Cody DT. Treatment of spasmodic torticollis by suppression of labyrinthine activity: report of a case. Mayo Clin Proc. 1969;44(11):825-7.
88. Davis DH, Duane DD, Swenson MK. Long-term outcome of iontophoresis treatment
for torticollis. Stereotact Funct Neurosurg. 1996;66(4):198-201.
89. Bertrand C, Molina NP, Martinez SN. Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. Appl Neurophysiol 1978;41:122-133.
90. Essen C, von Augustinsson L, Lindqvist G. VOI thalamatomy in spasmodic tortikollis. Appl Neurophysiol 1980;43:159-163.
91. Hassler R, Dieckmann G. Stereotactic treatment of different kinds of spasmodic torticollis. Confm Neurol 1970;32:135-143.
92. Bertrand C. The treatment of spasmodic torticollis with particular reference thalamatomy. In: Morley TP, ed. Current Contraversies in Neurosurgery. Philadelphia: Saunders. 1976 sayfa:455-459.
93. Cooper IS. Effect of thalamic lesions upon torticollis. N Engl J Med. 1964;270:567-72.
94. Sano K, Yoshioka M, Mayanagi Y, Sekino H, Yoshimasu N. Stimulation and destruction of and around the interstitial nucleus of Cajal in man. Confin Neurol. 1970;32(2):118-25.
95. Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. Neurosurgery 1995;36(3):501-7.
96. Imer M, Ozeren B, Karadereler S, Yapici Z, Omay B, Hanağasi H, et al. Destructive stereotactic surgery for treatment of dystonia. Surg Neurol 2005;64:S89-94.
97. Andrew J, Edwards JM, Rudolf NM. The placement of stereotaxic lesions for involuntary movements other than in Parkinson's disease. Acta Neurochir (Wien) 1974;21:39-47.
98. Krayenbuhl H, Siegfried J. Dentatotomies or thalamotomies in the treatment of hyperkinesia. Confinia Neurologica 1972;34:29-33.
99. Mundinger F, Riechert T, Disselho J. Long term results of stereotactic operations on extrapyramidal hyperkinesia (excluding parkinsonism). Confinia Neurologica 1970;32:71-78.
100. Bertrand C, Molina Negro P, Martinez SN. Stereotaxic targets for dystonias and dyskinesias: Relationship to corticobulbar fibers and other adjoining structures. Poirier LJ, Sourkes TL, BeÂdard PJ (ed), Advances in Neurology, cilt 24. New York: Raven Press, 1979 sayfa: 395-399
101. Ohye C. Thalamotomy for Parkinson's disease and other types of tremor. Part I. Historical background and technique. Gildenberg PL, Tasker RR (ed), Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. New York: McGraw-Hill, 1998 sayfa:1167-1178
102. Burzaco J. Stereotactic pallidotomy in extrapyramidal disorders. Appl Neurophysiol 1985;48:283-287.
103. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. Brain 1960;83:337-356.
104. Bertrand C, Molina NP, Martinez SN. Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. Appl Neurophysiol 1978;41:122-133.
105. Mundinger F, Riechert T, Disselho J. Long-term results of stereotactic treatment of spasmodic torticollis. Confinia Neurologica 1972;34:41-46.
106. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, Giladi N, Hutchison WD, Dostrovsky JO, et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. Mov Disord 1997;12:865-870.
107. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy for generalized dystonia. Mov Disord 1998;13:693-698.
108. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S. Simultaneous bilateral pallidoansotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. Pediatr Neurol 1996;14:145-148.
109. Khan F, Alkhani A, Hutchison W, Dostrovsky J, Giladi N, Lang AE, et al. The response to pallidal surgery for dystonia is dependent on the etiology. Teaching course onFunctional Stereotaxy for Movement Disorders. Meeting of the Movement Disorder Society, Barcelona, 2000.
110. Lin JJ, Lin GY, Shih C, Lin SZ, Chang DC, Lee CC. Benefit of bilateral pallidotomy in the treatment of generalized dystonia. J Neurosurg 1999;90:974-976.
111. Lin JJ, Lin SZ, Chang D: Pallidotomy and generalized dystonia. Mov Disord 1999;14:1057-1059.
112. Schjerling L, Hjermind LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, et al. The physiological eff ects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. IEEE Trans. Neural Syst Rehabil Eng 2007;15:166-172.
113. Kiss ZH, Doig-Beyaert K., Eliasziw M, Tsui J., Haffenden A, Suchowersky O; Functional and Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical Society; Canadian Movement Disorders Group. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. Brain 2007;130(Pt 11):2879-86.
114. Krauss JK, Loher TJ, Pohle T, Weber S, Taub E, Bärlocher CB, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(2):249-56.
115. Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. Mov Disord 2003;18(4):436-42.
116. Hung SW, Hamani C, Lozano AM, Poon YY, Piboolnurak P, Miyasaki JM, et al. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. Neurology 2007;68(6):457-9.
117. Tagliati M, Krack P, Volkmann J, Aziz T, Krauss JK, Kupsch A, et al. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. Mov Disord 2011;26:S54-62.
118. Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. Neurology 2006;66(1):142-3.
119. Pahapill PA, O'Connell B. Long-term followup study of chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for cervical dystonia. Neuromodulation 2010;13(1):26-30.
120. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. J Neurol 2001;248(8):695-700.
121. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. Curr Opin Neurol 2013;26(4):374-380.
122. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med 2005;352:459-467.
123. Mundinger F. New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl). Med Klin 1977;72(46):1982-1986.

124. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabli D, Thobois S, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: A prospective pilot study. Lancet Neurol 2009;8(8):709-717.

125. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. Lancet Neurol 2012;11(12):1029-1038.

126. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. Mov Disord 2005;20(3):377-380.

127. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: Impacton severity, neuropsychological status, and quality of life. Neurosurg 2007;107(1):29-36.

128. Alterman RL, Miravite J, Weisz D, Shils JL, Bressman SB,Tagliati M. Sixty hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia. Neurology 2007;69: 681-688.

129. Tassorelli C, Mancini F, Balloni L, Pacchetti C, Sandrini G, Nappi G, et al. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: An integrated approach to idiopathic cervical dystonia. Mov Disord 2006;21(12):2240-3.

148

Hareket Bozukluklarında Stereotaktik Radyocerrahi

Harun Demirci, Mehmet Tönge

Stereotaktik radyocerrahi (SRC), son 50 yıldır sürekli gelişim gösteren ve beyin cerrahisinde popülaritesini koruyan bir alan haline gelmiştir. Radyolojik görüntülemelerde yaşanan yüksek teknolojik ilerleme, bu ivmeyi hızlandırmış ve daha güvenli hale getirmiştir.

Hareket bozukluklarında, farmakolojik tedavi önceliğini korumakla birlikte doğru konumlama ve ileri teknoloji sayesinde cerrahi alan giderek daha yaygın kullanım alanı bulmuştur. Farmakolojik tedaviden fayda görmeyen ve cerrahi için uygun olmayan hastalar için, komplikasyonu daha az olan ve hasta konforu açısından ciddi bir avantaj sağlayan stereotaktik radyocerrahi uygulaması iyi bir alternatif konumundadır.

Cerrahi tekniklerin karşılaştırılması

Radyofrekans ile ablasyon, farmakolojik ajanların etkinliğinin artması sonrasında kısıtlı hasta grubunda uygulanan bir yöntemdir. Temel olarak, hareket bozukluğuna neden olan bölgenin geri dönüşümsüz olarak hasarlanması ilkesine dayanır. Geri dönüşümsüz olması en büyük dezavantajı olmasına rağmen nörofizyolojik değerlendirme eşliğinde yapılabilir olması tercih nedeni olarak kabul edilebilir. Bilateral uygulanabilen bu yöntemin en sık karşılaşılan yan etkisi kognitif bozulmalardır.[12]

Derin beyin stimülasyonu da benzer prensip ile çalışmaktadır. Ablasyondan farklı olarak, etkileri geri dönüşümlü ve cihaz kontrolü sayesinde doz ayarlama imkanı sunabilmektedir. Dezavantajı ise nispeten uzun süreli bir işlem ve sonrasında vücutta yabancı cisim implantı sayılabilir.

Ultrason (US) ile lezyon oluşturma (MR kılavuzlu yüksek yoğunluklu US) esansiyel tremor hastalarında uygulanmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Henüz yeterli takip süresinin olmaması etkinliği hakkında kısıtlı bilgi vermektedir.

Stereotaktik radyocerrahi, farmakolojik olarak fayda görmemiş ve cerrahi işlem için uygun olmayan veya cerrahi yöntemi kabul etmeyen hastalar için en iyi alternatiftir. Günübirlik uygulama, minimal invaziv olması, daha ucuz olması en önemli avantajları arasındadır. İntraoperatif nörofizyolojik

değerlendirmenin yapılamaması ve etkisinin aylar sonra ortaya çıkması dezavantajlar arasında yer almaktadır.[5-13]

Hedef bölgeler

Hareket bozukluklarında yaygın olarak, talamik nukleus ventralis intermedius (VİM), subtalamik nukleus (STN), ve globus pallidus internus (GPi) bölgeleri hedeflenmektedir. Radyocerrahide STN, Parkinson hastalığının ileri evresinde görülen rijidite, istirahat tremoru ve bradikinezide hedef olarak seçilmektedir. GPi hedeflemesi sadece birkaç distoni uygulamasının bildirildiği yayınların olduğu kısıtlı bir alandır. VİM ise tremorda önemli fayda sağlanan bir hedef bölgedir. Pek çok çalışma VİM üzerine yoğunlaşmıştır.

Planlama

Stereotaktik radyocerrahi yayınlarında sıklıkla Gamma knife sistemi (Elekta AB, Stokholm, İsveç) kullanılsa da, Cyber knife robotik radyocerrahi sisteminin de kullanıldığı yayınlar mevcuttur.[17]

Stereotaktik gamma-talamotomi planlaması için T2 ağırlıklı 0.5 mm kesitli axial görüntüleme kullanılır. Leksell Gamma plan (Elekta, Stockholm, İsveç) programına yüklenen görüntüler yardımı ile anterior kommissür (AC) ve posterior komissür (PC) belirlenir. Guiot diagramı kullanılarak, AC-PC hattının 2.5 mm superioruna, üçüncü ventrikül duvarının 11 mm lateraline ve ortalama 7.3 mm (3.9-9.9 mm) PC anterioruna işaretleme yapılır. Bu bölge VIM çekirdeğidir.[18]

Stereotaktik gamma-pallidotomi planlaması için aynı görüntüleme tetkikleri ve diagram kullanılarak; AC-PC hattı ve bu hattın orta noktası belirlenir (mid-kommissural nokta). Orta hattın 2 mm anterioruna "Y" koordinatı işaretlenir. X ve Z koordinatları bu işaret öncülüğünde koroner plan üzerinden belirlenir. AP-PC hattının 0-2 mm altı "Z" koordinatıdır. "X" koordinatı MR rehberliğinde yapıların ayırt edilmesi ile belirlenir. Hastaya göre değişkenliği fazla olan "X" koordinatı için orta hattın, ortalama 17-25 mm laterali işaretlenir.[1]

Subtalamik Nukleus stereotaktik planlama için aynı görüntüleme tetkikleri ve diagram kullanılarak; AC-PC hattının orta noktasının 3.9 mm posterioru 4 mm inferioru ve 12 mm laterali hedeflenir.[16]

Sağlam merkezi sinir sistemi dokusuna sahip hareket bozukluklarında verilecek olan radyasyon dozu için babunlar üzerine yapılan bir çalışmada hasarlanma yaratabilmek için 150 Gy'den büyük olması gerektiği tespit edilmişti.[11] Campbell ve ekibinin yaptığı review çalışmasında tedavi protokolü olarak kullanılan doz aralığı 130-150 Gy olarak not edilmiştir.[2]

Talamotomi

Gamma-talamotomi, fonksiyonel radyocerrahide ağrı tedavisi için ilk kullanılan yöntemler arasındadır. Hedeflenen çekirdek olan VIM; esansiyel tremor, Parkinson hastalığı ve travma, multipl skleroz veya farklı nedenli tremorlarda tercih edilmiştir.

Young ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 161 hastaya toplam 203 SRC talamotomi (119 unilateral 42 bilateral) yapılmış. Hastaların büyük çoğunluğuna tek izomerkezli ve 4 mm kollimatör kullanılarak 140 (140-150 Gy aralığında) Gy doz uygulanmıştır. Ortalama 56 aylık takip sonucunda ölçülen tremor skorlamasında %81 hastanın çizme ve %77 hastanın yazma beceresinde artış gözlemlenmiştir. %6.9 hastada geçici veya kalıcı yan etkiler gözlemlenmiştir.[20]

Parkinson ilişkili tremor tanılı 34 hastadan oluşan bir seride, 5 yıllık takip yapılmıştır. Bu çalışmada, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) kullanılmış ve %89 klinik fayda tespit edilmiştir. %24 hastada tremor tamamen durmuş, %26 hastada büyük oranda etkisi azalmış, %29 hastada iyi etki, %10-5 hastada ise kısmı düzelme olarak not edilmiştir. Aynı çalışmada yüksek ve düşük doz (160-120 Gy) kıyaslaması yapılmış ve yüksek doza cevabın daha fazla olduğu fark edişmiştir.[3-8]

Kondziolka ve arkadaşlarının 31 ET tanılı hastaya uygulanan 130-140 Gy dozluk SRC talamotomi ve ortalama 36 aylık takip sonrası sonuçlarında, Fahn-Tolosa-Marin klinik tremor skorlamasına göre 18 hastada tremorda anlamlı azalma ve yazı yazma kabiliyetinde artış gözlemlenirken, 6 hastada sadece

tremorda azalma, 3 hastada ise herhangi bir iyileşme gözlemlenmemiştir. Tedaviye yanıt, 1 ve 4. aylar arasında tespit edilmiştir. 1 hastada geçici olan sağ hemiparezi ve disfaji, bir hastada ise kalıcı olarak sağ hemiparezi ve konuşma bozukluğu gelişmiştir.[6-10]

Niranjan ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada, 73 ET tanılı hasta incelenmiştir. Tedavi sırasında hastaların 3'ü 90 yaş üstü, 29'u 80 yaş üstü kayıt altına alınmıştır. %93.2 oranında tremorda düzelme tespit edilmiştir. Fahn-Tolosa-Marin tremor skorlaması kullanılarak elde edilen sonuçlara göre; Gamma knife talamotomi sonrası, tremor skorlaması ortalama 3.19'dan 1.27'ye, yazı skorlaması 2.97'den 1.25'e, çizim skorlaması 3.16'dan 1.26'ya içme skorlaması ise 3.14'ten 1.56'ya gerilemiştir.[6-14]

Gamma-talamotomi, hareket bozukluklarında etkin bir seçenek olarak literatürde yerini almıştır. Yapılan literatür çalışmalarında esansiyel tremor için başarı oranı %80 olarak tespit edilmiştir.[2]

Farmakolojik fayda sağlanamayan ve cerrahiye uygun olmayan ve/veya tercih etmeyen hastalarda kullanılması kısıtlayıcı bir faktördür. Yüksek teknolojik cihazlar olması, multi-disipliner ekip gereksinimi, ulaşılabilirlik açısından kısıtlayıcı diğer bir faktördür.

Pallidotomi

SRC pallidotomi, talamotomi kadar yaygın kullanıma sahip olmasa da, Parkinson hastalığının kardinal bulguları olan bradikinezi, diskinezi ve rijiditede farmakolojik tedavi yetersizliği ve cerrahi kontrendikasyonu olan hastalar adına etkinliği mevcuttur.

1999 yılında yayınlanan bir çalışmada, SRC pallidotominin etkinliği tartışma konusu olmuştur. Araştırma sonucunda 18 hastanın 6'sında (%33) rijidite ve diskinezide geçici bir iyileşme, 3'ünde (%17) herhangi bir iyileşmenin olmadığı not edilmiştir. 9 (%50) hastada ise klinik kötüleşme tespit edilmiştir. Araştırmacılar perforan arterlerin daha küçük olması ve radyonekroza uğraması sonucunda istenilen etkinin elde edilemediği ve istenilmeyen sonuçların ortaya çıktı düşüncesini ortaya atmışlardır.[4]

Friedman ve arkadaşlarının 4 hastadan oluşan sunumunda da, hiçbir hastada olumlu gelişme tespit edilememiş, bir hasta da psikotik bulgular gelişmiştir.[7]

Young ve arkadaşlarının radyofrekans pallidotomi ve Gamma knife pallidotomi karşılaştırması yaptığı çalışmada 29 hastaya Gamma knife pallidotomi, 22 hastaya radyofrekans pallidotomi uygulanmıştır. Gamma knife uygulanan hastalardan 15'inde diskinezi bulgusu mevcut iken tedavi sonrası 13'ünde (%86.6) semptom ya tamamen yada neredeyse tamamen kaybolmuştur. 22 radyofrekans uygulanan hastada ise 12'inde diskinezi mevcut iken, işlem sonrasında 10 (%83.3) hastanın bulguları benzer şekilde fayda görmüştür. Tüm hastalarda tespit edilen bradikinezi ve rijidite iyileşme sayısı (oranı) ise Gamma knife sonrası 19 (%65.5) radyofrekans sonrası ise 14 (%63.6) olarak tespit edilmiştir. Her iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.[19]

Cahan ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları 40 hastalık seride 29 hastaya unilateral 11 hastaya bilateral pallidotomi uygulamışlardır. Unilateral takip süresi ortalama 91 ay, bilateral takip süresi 74 aydır. Bilateral uygulamada iki uygulama arası ortalama bekleme süresi 13.4 aydır. EPDRS skorlaması yapılarak eldi edilen sonuçlarda unilateral uygulananların diskinezi ve tremorda, bradikinezi ve rijiditede %70 oranında iyileşme tespit edilmiştir. Bilateral uygulananların Activities of Daily Living (ADL) skorlamasında ilk uygulama sonrası %10 ikinci uygulama sonrası %21 iyileşme gözlemlenmiştir. Unilateral pallidotomi uygulanan 2 hastada kalıcı homonim hemianopsi gelişmiştir. Takiplerde alınan görüntülemelerde bu hastaların radyonekroz hacmi beklenenden yüksek bulunmuştur. Bilateral uygulananlarda herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir.[1]

Subtalamik nükletomi

Subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonunda esas hedef bölgedir. SRC derin beyin stimülasyon tedavi protokolünün uygulanamadığı hastalarda bir alternatif olarak görülebilse de henüz etkin bir modelleme yapılamamıştır. Hatta SRC subtalamik nükleotominin hemiballismus üzerinde tetikleyici etkisi olduğu tartışmaları devam etmektedir.[15]

Keep ve arkadaşlarının yayınladığı tek olguluk bildiride, 73 yaşındaki 120 Gy doz ile uyguladıkları subtalamik nükleotomi sonrası 2 haftalık takipte ilaç dozunda azalma, 3 aylık takibinde tremorun rigidite ve diskinezinin kaybolduğu 1 yıllık takipte baston desteği ile bağımsız yürüyebildiğini rapor etmişlerdir.[9]

Regis ve arkadaşlarının 2011-2013 yıllarında 14 hastaya uyguladıkları SRC subtalamik nükleotomi sonrası takiplerde hemibalismus ve uzamış ciddi diskinezi gözlemlenmediğini bildirmişlerdir.[16]

Sonuç

Hareket bozukluklarında öncelikli tedavi yöntemi olan farmakolojiktir. Farmakolojik tedavinin yetersiz olduğu hastalarda cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Derin beyin stimülasyonu cerrahi teknikler arasında etkinliğini korumakla birlikte invaziv yöntemlere uygun olmayan ve/veya cerrahi yöntemi kabul etmeyen hastalar için stereotaktik radyo cerrahi etkili bir tedavi seçeneğidir. Esansiyel tremorda (VIM) %80-90 arasında bildirilen başarı oranları bu hareket bozukluğu için birincil tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmektedir. Pallidotomi ve subtalamik nukleotomi ile ilgili çalışmalar henüz yeterli düzeyde kanıt sunmamaktadır. Görüntülemeler ve tedavi cihazlarında yaşanan teknolojik gelişmeler ışığında hedef bölge seçimi ve etraf dokudan izole doz uygulanabilirliğindeki kabiliyet artışı, radyocerrahi seçeneğinin giderek daha etkin olmasında kilit rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cahan LD, Young RF, Li F. Radiosurgical Pallidotomy for Parkinson's Disease. Prog Neurol Surg. 2018;33:149-157.
2. Campbell AM, Glover J, Chiang VL, Gerrard J, Yu JB. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. Radiother Oncol. 2015 Mar;114(3):296-301.
3. Duma CM, Jacques DB, Kopyov OV, Mark RJ, Copcutt B, Farokhi HK. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in Parkinsonian tremor: 5-year experience. J Neurosurg 1998;88:1044-1049.
4. Duma CM, Jacques D, Kopyov OV: The treatment of movement disorders using Gamma Knife stereotactic radiosurgery. Neurosurg Clin N Am 1999, 10:379-389.
5. Elaimy et al., Gamma knife radiosurgery for movement disorders: a concise review of the literature World Journal of Surgical Oncology 2010, 8:61
6. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical Rating Scale for Tremor. Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2nd ed. Baltimore: William and Wilkins Publisher; 1993. p. 271-80.
7. Friedman DP, Goldman HW, Flanders AE, Gollomp SM, Curran WJ Jr. Stereotactic radiosurgical pallidotomy and thalamotomy with the gamma knife: MR imaging findings with clinical correlation - preliminary experience. Radiology 1999;212:143-150.
8. Goetz CG et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord 2008;23:2129-70.
9. Keep MF, Mastrofrancesco L, Erdman D, Murphy B, Ashby LS. Gamma knife subthalamotomy for Parkinson disease: the subthalamic nucleus as a new radiosurgical target. Case report. J Neurosurg. 2002 Dec;97(5 Suppl):592-9.
10. Kondziolka D, Ong J, Lee J, Moore R, Flickinger J, Lunsford D. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. J Neurosurg 2008;108:111-7.
11. Lunsford LD, Altschuler EM, Flickinger JC, Wu A, Martinez AJ. In vivo biological effects of stereotactic radiosurgery: a primate model. Neurosurgery 1990;27(3):373-382.
12. Manlio Barbarisi, Evaggelos Pantelis, Christos Antypas & Pantaleo Romanelli (2011) Radiosurgery for movement disorders, Computer Aided Surgery, 16:3, 101-111.
13. McClelland III S, Jaboin JJ. Treatment of the ventral intermediate nucleus for medically refractory tremor: A cost-analysis of stereotactic radiosurgery versus deep brain stimulation. Radiother Oncol (2017), Oct;125(1):136-139.
14. Niranjan A, Raju SS, Kooshkabadi A, Monaco Erd, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for essential tremor : Retrospective analysis of a 19-year experience. Mov Disord. 2017 May;32(5):769-777.
15. Postuma RB, Lang AE: Hemiballism: revisiting a classic disorder. Lancet Neurol 2003; 2: 661-668.
16. Régis J, Carron R, Witjas T. Radiosurgical Subthalamic Nucleotomy. Prog Neurol Surg. 2018;33:158-167.
17. Stancanello J, Romanelli P, Pantelis E, Sebastiano F, Modugno N. Atlas-based functional radiosurgery: Early results. Med Phys 2009;36(2):457-463.
18. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, Azulay JP, Régis J. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. Neurology. 2015 Nov 3;85(18):1562-8.
19. Young RF, Vermeulen S, Posewitz A, Shumway-Cook A: Pallidotomy with the gamma knife: a positive experience. Stereotact Funct Neurosurg 1998, 70(Suppl 1):218-228.
20. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R: Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results. J Neurosurg 2010, 112:1311-1317.

149

Hareket Bozuklukları Cerrahisinde Komplikasyonlar ve Yan Etkiler

Bekir Tuğcu

"The Vital Probe-My Life as a Brain Surgeon" adlı kitabında şöyle demiştir; "Twenty-five years ago I agonized over the question of which risk is greater, the disease or the operation? I used to wonder... when the anxiety, tension, and pain of the decision... would disappear. I now know the answer to that question. When? Never-that's when."

Irving S. Cooper (1922-1985)

Bir beyin cerrahının, akıcı bir dille anlattığı şey aslında bir cerrahın hemen her vakada yaşadığı komplikasyon sancılarıdır. Bu sancılar belki de en belirgin şekilde fonksiyonel nöroşirurji ile uğraşanları etkilemektedir. Fonksiyonel nöroşirurji kitap ya da literatür yayınlarında başlangıç cümleleri benzer şekilde; etkin ve güvenilir bir cerrahi yaklaşımdır diye başlar. Ancak bu girişimin klasik beyin cerrahisi komplikasyonları yanında özel yan etki profili de olduğu gözardı edilmemelidir. Her fonksiyonel cerrahi girişim için geçerli genel kurallar vardır; Amaç öncelikle hastalığın neden olduğu bozulmuş yaşam kalitesini artırmak, bunu sağlarken de ek nörolojik defisit katmamak ya da yaşam kalitesini düşürecek başka bir nedene yol açmamak.

Hareket bozuklukları cerrahisinde rastlanılan komplikasyonların derlenmesinde ana çıkış noktası, başlıca iki tür cerrahi yöntem üzerinden konunun irdelenmesidir.

1. Lezyon cerrahisi
2. Nöromodülasyon cerrahisi

Hareket bozuklukları cerrahisinin en iyi medikal tedaviye üstünlüğü çok merkezli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çok merkezli çalışmalar UPDRS 3 skorlarında %55-71 arasında düzelme ve gündelik yaşam aktivitelerinde de %58-70 civarında bir iyileşme bildirmişlerdir. Diğer yandan bu çalışmalar aynı zamanda yan etki, komplikasyon oranlarından da bahsetmişler ve en iyi medikal tedaviye oranla anlamlı derecede fazla komplikasyon bildirmişlerdir.[1,2] Bu bildirimler gerek tanımlama aşamasında gerekse oransal bakımdan çalışmalarda büyük oranda farklılıklar göstermekte olup, yan etki profillerinin tanımlanması büyük önem arzetmektedir.

Komplikasyonların kategorizasyonu çok önemli olup, literatürde çoğu zaman dağınık bir şekilde bildiriliyor oluşları oranların metaanalizlerde belirsiz ve güvensiz oluşlarına neden olmaktadır.

Derin beyin situmulasyonu girişimlerinde ortaya çıkabilecek yan etki ya da komplikasyonlar üç başlık altında toplanabilirler;

1) Cerrahi prosedür ile ilintili komplikasyonlar
   a. Strok
      i. İskemik strok
      ii. İntrakranial kanama
         1. Subdural kanama
         2. İntraserebral kanama
         3. Subaraknoid kanama
   b. infeksiyon
   c. konvulziyon
   d. Hava embolisi
2) Cihaz ilintili komplikasyonlar
   a. Elektrot kırılması
   b. Elektrot malpozisyonu/migrasyonu
   c. Deri erozyonu
3) Nöronal yapıların situmulasyonu ile ilintili komplikasyonlar.
   a. Paresteziler ve kortikospinal yol uyarımına bağlı motor bulgular
   b. Psikiyatrik bulgular
   c. Kognitif bozulma
   d. Görme yolları uyarımına bağlı okulomotor bulgular

1) Cerrahi prosedür ile ilintili komplikasyonlar

Strok

Vasküler nedene bağlı olarak gelişen ve 24 saaten fazla süren nörolojik defisit olarak tanımlanır. Vasküler neden kanama ya da tıkayıcı tarzda olabilir. Hareket bozukluklarına yönelik yapılan cerrahi sonrasında herhangi bir şekilde meydana gelebilecek vasküler hasarlanma strok olarak karşımıza çıkabilir.

İskemik strok

Tıkayıcı strok, nadiren ortaya çıkan bir komplikasyondur ve daha çok lezyon cerrasi sonrası geliştiği bildirilmiştir.[3,4,5,6] Özellikle kapsüler infarktlar, pallidotomi serileri sonrası bildirilmiştir.

İntrakranial kanama

Özellikle fonksiyonel bir cerrahi yaklaşım için hastada oluşturduğu direkt ölüm ve morbidite nedeni olması intrakranial kanamayı en korkulan komplikasyon yapar. İntrakranial kanamalar değişik kompartmanlarda saptanabilirler. Lokalizasyonuna göre sınıflandırıldığında; subdural kanamalar, subaraknoid kanamalar, intraserebral kanamalar alt başlıklarında incelenebilirler **(Şekil 1)**.

Tümü birlikte değerlendirildiğinde sıklığı %0-5 arasında bildirilmiştir. Ancak bu oranlar asemptomatik olan kanamaları da içermektedir.[1,7,8,9,10,11,12,13] Ekipler arasında operasyon sonrası rutin tomografi ile hastaların tetkik edilmesi farklılıklar arzetmektedir. Bu nedenle semptom vermeyen kanamaların bildirilme sıklığı standart olmamakta ve doğal olarak bazı serilerde bu nedenle az bildirilmektedir. Semptomatik olanlar ise %0-2 aranında bildirilmektedir. Büyük serilerde nadiren kanamaya bağlı ölümler de kayıtlanmıştır. Kleiner-Fisman tarafından 2006 yılında yayınlanan 921 olguyu kapsayan metaanalizde ise DBS cerrahisi sonrası intrakranial kanama sıklığı %3,9[8] olarak saptanmıştır. Pahwa tarafından da Amerikan Nöroloji Akademisinin 360 DBS olgusunda kanama oranı %2,9 olarak bildirilmiştir.[14]

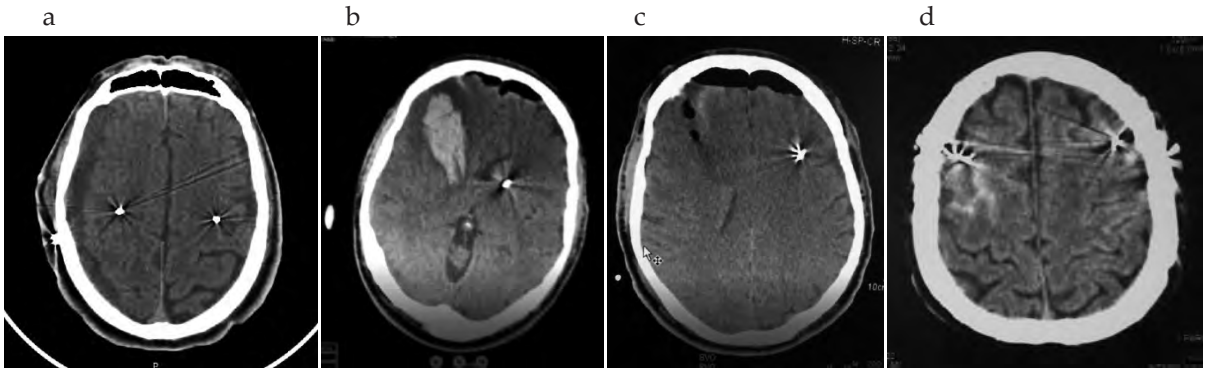
İntrakranial kanama riskini artıran etkenler hareket bozuklukları cerrahisi için tanımlanmaya çalışılmıştır. Operasyon öncesi hipertansiyon varlığı ve ileri yaş risk faktörü olarak kabul edilmektedir.[15,16,17] Xiaowu ve arkadaşları 2011'de yayınladıkları çalışmada hipertansiyon öyküsü olmasının intrakranial kanama riskini 2,5 kat artırdığını göstermişlerdir.[15] Yine aynı çalışmada cerrahi yöntemin de kanama riski üzerine direkt etkisi olduğu gösterilmiş ve sterotaktik lezyon oluşturma cerrahisinin situmulasyon cerrahisine göre 5,4 kat fazla kanama komplikasyonu ile birlikte olduğu görülmüştür. Sulkustan geçen trase hattı ya da ventriküler duvarın penetre edilmesi de yine kanama riskini artırmaktadır.[17] Derin beyin situmulasyonu uygulamasında mikroelektrod kayıtlama (MER), çok sayıda merkez tarafından rutin olarak kullanılmakta ve nihai hedef noktası tayinini elektrofizyolojik yöntemlerle kesinleştirme amacını gütmektedir. Çok sayıda merkezden yapılan yayınlarda, cerrahinin klinik faydalanma oranını artırdığı gösterilmiş ancak operasyon süresini artırdığı ve kanama riskini artırdığı yönünde bulgular nedeni ile tartışılır olmuştur.[18,19] MER sırasında her bir elektrot için birbirlerinden 2 mm uzaklıkta en fazla 5 taneye kadar mikroelektrod ile penetrasyon yapılmakta ve değişik derinliklerde hücre düzeyinde kayıtlama yapılmaktadır. Kullanılan elektrot sayısının azalması ile kanama oranının azaldığı görülmektedir.[18] Buna karşılık önce tek elektrot ile penetrasyon yapılması, yeterli elektrofizyolojik kayıt alınmaması durumunda diğer elektrotlarla tek tek kayıt alınması esasına dayanan tek elektrot tekniğinde saptanan kanama riskinin, simultan elektrot kullanma tekniğine göre azalıp azalmadığı yönündeki çalışmalar tartışmalıdır.[15,20,21,22]

İleri yaş, kontrolsüz hipertansiyon varlığında lezyon cerrahisi yerine DBS cerrahisinin düşünülmesi yerinde olabilir. İntrakranial kanama riskini azaltmak amacı ile cerrahi öncesi planlama aşamasında Manyetik rezonans görüntülemenin kontrastlı kesitlerinin alınması ve bu kesitler üzerinden elektrotların tüm beyin içinde yol alışının kontrastlı kesitlerdeki vasküler yapılarla ilişkisinin değerlendirilmesi önemlidir. Bu aşamada amaçlanan sadece arterial yapıların tanımlanması değil aynı zamanda venöz yapıların da özellikle giriş seviyesinde haritasının çıkarılmasıdır. Bu planlama aşamasında, bazı vakalarda beklenen hedef noktasının daha derininde de kayıtlamanın devam edebileceği gerçeğinden yola çıkarak, hedef noktasının altının da vasküler yapılar açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Elektrotların giriş ve hemen giriş sonrası sulkuslardan uzak yol alması da dikkatle üzerinde durulası gereken bir durumdur.

İntrakranial kanama ihtimalinin azaltılması yönünde bir diğer önemli basamak dura açılması sonrası kayıt elektrotlarının beyin parenkimini penetre etme aşaması öncesinde hastanın arterial kan basıncının kontrolüdür. 140 mmHg üstündeki sistolik kan basıncı, ya da 90 mmHg ortalama kan basıncı değerlerinde penetrasyondan kaçınılması önemlidir. Bu nedenle arterial line her hastada açılmalı ve operasyon süresince bu kontroller yapılmaya devam edilmelidir. Anestezistlerin müdahalesi ile bu değerin altında bir sistolik kan basıncı elde edilmesi ile cerrahiye devam edilmelidir. Bazı merkezler kortikal giriş noktasında koagülasyon uygulamakta ve pial geçiş sırasında venöz yapı geçilmesinin önüne geçmektedirler, ancak bu yaklaşımın postoperatif dönemde venöz infarkt ve hemorajik venöz infarkta neden olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Operasyon sonlandırılırken giriş noktasına kanama durdurucu gelfoam tarzı materyaller kullanmak hatta burr hole içine fibrin yapıştırıcı tatbik etmek de yine kanama komplikasyonlarının önüne geçmek için önemli teknik detaylardır.

Operasyon sırasında ani gelişen yeni defisitler ön planda hemorajik bir komplikasyonu düşündürmeli ve operasyon sonlandırılmalıdır. Vital parametrelerin kontrolü ve varsa yükselmiş bir arterial tansiyonun agresif tedavisi yapıldıktan sonra tüm elektrotlar geri çekilmeli, inspeksiyonla burr hole boyunca aktif kanama varsa koagüle edilmeli, gözlenen bir kanama yoksa hasta hızla görüntülemeye alınmalı ve hemoraji varlığında gerekli tedavi yapılmalıdır. İntraserebral hemorajinin klasik yönetimi burada da geçerlidir, hayati tehdit oluşturan hemorajiler boşaltılmalıdır.



Şekil 1: a; Bilateral derin beyin sitümülasyonu sonrası gelişen subdural efüzyon,

b; Sağ derin beyin sitümülasyonu için yerleştirilen elektrotların çekilmesi ardından trase boyunca gelişen hematom,

c; Aynı hastada hematomun boşaltılması sonrası görünüm

d; Bilateral derin beyin sitümülasyonu sonrası gelişen subaraknoid hemoraji

İnfeksiyon

Deri erozyonu ve infeksiyonu çoğu zaman birlikte değerlendirmek gereklidir. Hareket bozuklukları cerrahisi sonrası infeksiyon oranları literatürde çok değişken ve %0-23 arası geniş bir bantta yeralmaktadır.[11,12,13,23,24,25,26,27,28,29,30] Tüm yayınlar toplandığında metaanalizde hasta başına infeksiyon oranı %3,3 olarak bildirilmiştir. Muhtemeldir ki bu geniş bantta yer alması cerrahlar tarafından gözardı edilmesi ile ilintili olmalıdır. Aşikardır ki literatürdeki infeksiyonların büyük kısmı hardware kullanılan derin beyin sitümülasyonu uygulanmış hastalar içindir. Lezyon cerrahisinde belirgin şekilde daha düşük infeksiyon oranları mevcuttur. Amerikan "National Surgical Quality Improvement Program", cerrahi alan infeksiyonu için cerrahi sonrası ilk 30 gün içinde olmalı diye tanımlamıştır. Bazı çalışmalar bunu baz almakla beraber, DBS cerrahisi sonrası genellikle infeksiyon vakalarının yarsından azı ilk bir ayda ortaya çıkar ve serilerin tamamında birinci yıl sonrası ortaya çıkan vakalar vardır. Uzun takip süreli çalışmalarda tüm takip süresince verilen infeksiyon oranları hareket bozuklukları cerrahisi sonrası daha önemlidir.

İnfeksiyon tanımlamasının da yayınlarda çok değişken olduğu izlenmektedir. Yüzeyel, derin, Frank pü içerme, kızarıklık, şişme, hassasiyet, ateş mevcudiyeti, infeksiyon olmaksızın yara yeri erozyonu ve açılması bu farklılıkları yaratmaktadır. "Guidlines for Prevention of Surgical Site Infection" (SSI)'a göre yüzeyel infeksiyonlar; deri ve subkutanöz dokuyu tutar ve ilk 30 günde olur, derin infeksiyonlar; derin yumuşak dokuyu içerir ve ilk 1 yıl içinde olmalıdır, organ veya boşluk infeksiyonları; cerrahi sırasında açılan boşluk veya manuple edilen dokularda infeksiyonları içerir ve ilk 1 yıl içinde olmalıdır.[31] Tanımlamaların bu gibi kabul görmüş sınıflamalar baz alınarak yapılması literatür bilgilerini doğru yorumlayabilmemizi de sağlayacaktır. Pürülan drenaj varsa, organizma izole edildiyse, ağrı, hassasiyet, lokalize şişme, kızarıklık, >38 ateş, spontan yara açılmasından birinin varlığında, operasyon sırasında direkt gözlem, histopatolojik veya radyolojik organ abse varlığında infeksiyon varlığından söz edilebilir. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde kendiliğinden ya da travma sonrası steril bir şekilde yara yerinin açılması da söz konusu olabilir.

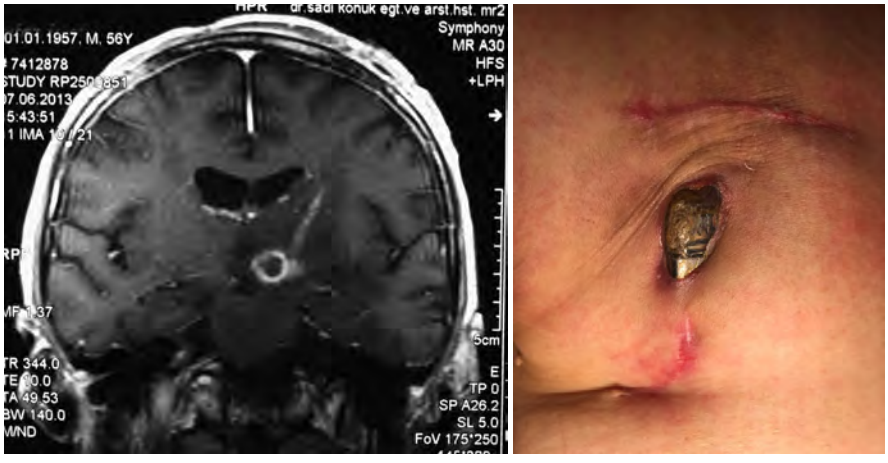
İnfeksiyon gelişimi için risk faktörleri tanımlanmıştır. Özellikle 65 yaş üzeri hastalarda infeksiyon riskinin arttığı ifade edilmektedir. Sosyo-kültürel düzeyin düşük olması özellikle yara yeri bakımının kötü olması ile birliktedir ve infeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Diabet varlığı infeksiyona belirgin zemin hazırlarken, sigara ve hipertansiyonun infeksiyon gelişimine katkısı gösterilememiştir. Cilt kalınlığı düşük olan hastalar risk altındadır. Derin beyin stimülasyonu uygulanan hastalarda uzatma elektrotları ile birleşme noktasında ciltaltında yapmış olduğu kabarıklık ya da burr hole seviyesinde belirgin bombelik varlığında ciltte beslenmenin azalabileceği ve infeksiyona neden olabileceği ifade edilmiştir.

DBS uygulanan hastalarda infeksiyon yeri, burr hole üzerinde, uzatmaların bileşke yeri üzerind ya da internal pulse generatör üzerinde olabilir. Yayınlarda üç yara yerinde de infeksiyon ya da yara yeri açılması hemen hemen yakın oranlarla bildirilmekle beraber, IPG üzerinde infeksiyon oranı hafifçe daha yüksek oranda olabilmektedir[23,24,27,28,32] **(Şekil 2)**. İntrakranial infeksiyon gelişimi abse veya meninklerin infeksiyonu şeklinde karşımıza çıkabilir ancak çok nadir olarak bildirilmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda organizma tanımlanabilir ve Staph Aureus kültürde üretilen organizmaların yarısından çoğundan sorumludur.[24,27,28,29,33] Staph Epidermidis ikinci sıklıkta izole edilmektedir.

Büyük oranda cerrahi sırasında ya da uzun vadede gelişenlerin cilt erozyonu sonrası kontaminasyonla oluştuğu kabul edilebilir. Her ameliyatta dikkat edilmesi gereken azami sterilizasyon şartlarına uyulması özellikle hardware yerleştirilen bu operasyonlar için büyük önem arzeder. Ameliyat süresinin kısaltılmasına yönelik girişimler önemlidir. İnsizyonlar yapılmadan yarım saat önce antibiyotik başlanmalı ve 4 saatte bir operasyon süresince tekrarlanmalıdır. Cerrahi sırasında sık eldiven değiştirme ve operasyon odasına ziyaretlerin sınırlandırılması yine infeksiyon azaltılması yönünde önemli detaylardır. Bazı cerrahi teknik farklılıkların infeksiyon ya da yara yeri açılması komplikasyonlarının önüne geçebileceği yazarlar tarafından ileri sürülmüştür. Bunların arasında "burr hole cap" kullanmak yerine burr hole için metakrilat kullanımı, ya da uzatma kablolarının birleşim yerinin kemik dış tabulasının inceltilerek gömülmesi, kullanılan gelfoamlara antibiyotikli solüsyonlar emdirilmesi sayılabilir. Yine kesilerin "Hockey Stick" şeklinde yapılarak ya da curvilineer şekilde yapılarak alttaki kablolarla kesişme olmaması ya da tüm kullanılan materyalin olabildiğince derine gömülmesi yine önemli cerrahi detaylardır.

Tüm bunlara karşın, enfeksiyonlar ya da yara yeri problemleri, ilk cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar içinde cerrahların en çok canını sıkan komplikasyondur. Yönetimi çok zordur ve fikirbirliği mevcut değildir. Oh 2002 yılında, herhangi bir parçanın enfeksiyonu halinde tüm sistemin çıkarılması gerektiğini ve lokal tedavinin gereksiz olduğunu ileri sürmüş ve önermiştir.[34] Yüzeyel infeksiyonlarda eğer pü, kullanılan cihazlarla direk temas içinde değilse yara debridmanı ve antibiyotiklerle tedavisi denenebilir ve olguların birçoğunda işe yarayabilir. Bir diğer yaklaşım ise özellikle distal, yani internal pulse jeneratör üzerindeki infeksiyonlarda özellikle de pü ile temas varsa proksimal elektrodları kurtarmak amacı ile vakit kaybetmeden distal parçanın çıkarılmasıdır.

a b



Şekil 2: a; Sol derin beyin sitümülasyonu sonrası meydana gelen, trase en derininde halkasal kontrast tutan ödemli lezyon alanı, intraserebral abse.

b; İnternal Pulse Jeneratör üzerinde meydana gelen erozyon

Konvulziyon

Hareket bozuklukları cerrahisi sonrası konvulziyon gelişimi iyi bilinen bir komplikasyon olmakla beraber, sıklıkla bildirilmemektedir. Coley ve arkadaşları derin beyin sitümülasyonu uygulanan has-

talarla ilgili yaptıkları bir literatür gözden geçirmesinde 32 yayının 16'sında komplikasyonlar arasında konvulziyonun yer almadığını tespit etmişlerdir.[35] Buna bağlı olarak da literatürde sıklığı %0-13 arasında değişken olarak bildirilmiştir.[8,11,12,14,35,36] Derin Beyin sitümülasyonu sonrası sıklığı metaanalizde %1,5 olarak bildirilmiştir.[8] Pahwa, 2006'da Amerikan Nöroloji Akademisi'nin review makalesinde hastaların %2,9'unda konvulziyonun geliştiğini tespit etmişlerdir.[14] Konvulziyon, olguların büyük kısmında uygulanan prosedürden hemen sonra gelişmektedir. Pouratian, 2011 yılında derin beyin sitümülasyonu uygulanan hastalarda konvulziyon gelişimi üzerine risk faktörlerini incelediği çalışmasında, nöbet gelişen olguların tamamı operasyondan sonraki ilk 48 saatte meydana gelmiştir (%86'sı ilk 24 saat içinde).[37] Kronik dönemde epileptik nöbet gelişim riski ise çok düşüktür ve %0,5 dolayında bildirilmiştir. Pouration yine aynı çalışmada konvülziyon gelişimi için risk faktörlerini ortaya koymaya çalışmışlardır. Özellikle operasyon sonrası görüntülemelerde yapısal anormallik mevcudiyetinde konvülziyon riskinin fazla olduğu gözlenmiştir. Özellikle kanama, intrakranial hava ya da iskemi mevcudiyetinde risk yüksektir. Bir diğer risk faktörü ise yaşdır ve 60 yaş üzerinde risk artmaktadır. Diğer faktör ise ventrikülden geçen trasedir. Bağımsız faktör ise postoperatif görüntülemedeki anormallikler dir ve mevcudiyetinde konvulziyon gelişme riski 30-50 kat fazladır.

Hava embolisi

Yayınlarda sık bahsedilen bir komplikasyon değildir. Chang tarafından sıklığı %1,3 olarak bahsedilmiştir.[37] Hastanın başının çok kaldırılması durumunda risk oluşmaktadır. Hastanın başını 30 dereceden fazla kaldırmamak ya da otururur pozisyona getirmemek gereklidir.

2) Cihaz ilintili komplikasyonlar

Bu başlık altındaki komplikasyonlar da tümü ile sitümülasyon cerrahisi ile ilgilidir ve lezyon cerrahisinde gözlenmezler. Belki de lezyon cerrahisinin en önemli avantajını oluştururlar. Sitümülasyon cerrahisine alınan hastalara yerleştirilen cihazlar, aksi olmadıkça hastaların yaşamları boyunca taşıyacakları cihazlardır. Doğal olarak da yaşamları boyunca bu cihazlara has bir takım yan etkilere maruz kalabilirler. Cihaz ilintili komplikasyonlar genel olarak mekanik komplikasyonlardır ve başlıcaları, elektrot migrasyonu, elektrot kırılması, deride oluşan nonenfeksiyöz erozyonlardır. Toplam olarak değerlendirildiğinde %4-9 dolayında bildirildiği görülmektedir.[1,8,11,12,13,26,38,39]

Elektrot kırılması (Lead fracture)

İntrakranial ya da uzatma kablolarında kırılma ya da migrasyona bağlı revizyon cerrahisine alınma oranı analizlerde yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir.[14,40] Elektrotların sıklıkla kırılma noktası uzatma kabloları ile birleşme noktasından hemen öncedir. Uzatma kabloları ile birleşim yerinin dikkatli seçimi bu komplikasyondan kaçınmakta en önemli unsurdur. Skalpde birleştirmeme, özellikle cilt erozyonundan kaçınmak için yapılmakta ve bu nedenle bu bileşke yeri için boyun tercih edilebilmektedir. Cilt erozyonlarından kaçınmak için etken bir yöntem olmakla beraber, aşırı hareketli boyun bölgesinde elektrotların çekilmeye maruz kalması bu komplikasyona da davetiye çıkarmaktadır. Bileşke yerinin skalpte kulağın arkasında ama nuchal kemik kıvrımından daha yukarıda bir yere yerleştirilmesi iyi bir yoldur. Özellikle burr-hole çıkışında ya da internal pulse jeneratör bağlantı noktalarında keskin açılı dönüşlerden kaçınılmalıdır. Cerrahi sırasında bileşke bölgelerinde birleştirmelerde kabloların birbirine geçiş noktalarında zorlamalar da kırılma ile sonlanabilmektedir.

Cerrahi sonrası düzelme gösteren bir hastada ani ve tek taraflı kötüleşme durumunda ön planda elektrotlarla ilişkili mekanik bir komplikasyon gelmeli ve empedans ölçümleri gerçekleştirilmelidir. Yüksek empedans değerleri tek elektrodun tüm kontaktlarında saptanıyorsa öncelikli olarak elektrot devamlılığında sorun olduğu düşünülmelidir. Tüm sistem direkt grafi ile taranmalı ve makroskobik bir kırılma veya devamsızlık teyid edilmelidir. Ancak makroskobik gözlenmeyen elektrot kırılmaları da gözardı edilmemelidir.

Elektrot migrasyonu/malpozisyonu

Derin beyin stimülasyonuna has bir problemdir. Elektrot çapı ortalama 1,2 mm çapındadır. Hedef noktaları ise genellikle son derece küçük derin yapılardır. Ve bu hedef noktalarına ulaşım için yaklaşık

8 cm civarında bir parenkim içi yol almaları gerekir. Bu nedenlerle elektrotlara bağlı pozsiyon hataları sıklıkla saptanabilmektedir. Mikroelektrot kayıtlama ve makrostimülasyon ile doğrulama ardından malpozisyon olma olasılığı çok düşük olmakla beraber, ameliyat sırasında meydana gelebilen beyin shifti nedeni ile görülebilmektedir.[40,41] Ameliyatın ve hesaplamaların tüm aşamalarında mutlak iki kişi kontrolü çok önemlidir ve kişi ölçüm hataları ile malpozisyon olma ihtimali sıfıra indirilebilir. Elektrot migrasyonu %2-3 dolayında bildirilmektedir.[11,12,34,40] Tespit edildiğinde ise o elektrodun revizyonunu gerektirir. Oluşum mekanizması başlıca burr-hole noktasında iyi tespit edilmemesidir. Yayınlarda burr-hole noktasında elektrodun fiksasyonu için değişik tekniklerin kullanıldığı görülmektedir. "Burr-hole cap", "StimLoc cap", "bone cement" ile fiksasyonlar bunların örnekleridir. Çalışmalar bu yöntemlerin birbirleri üzerine çok büyük bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Ancak kesin olan şudur ki, cerrahi tecrübenin etkisi kullanılan fiksasyon yönteminden daha önemlidir. Fiksasyon aşamasının da elektrodun doğru yere yerleştirilmesi aşaması kadar önemli olduğunun gözardı edilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Cerrahi sonrası beklenen iyilik halinin olmaması ya da daha önce sağlanan iyilik halinin ortadan kalkması durumlarında migrasyon akla gelmelidir. Aşikar migrasyon direkt grafilerle de gözlenebilmekle beraber, küçük migrasyonların anlaşılması tomografi ya da manyetik rezonans incelemelerini gerektirir. Tespiti halinde revizyonu gerekir. Revizyon cerrahisinde tekrar sterotaktik yöntem prensipleri dahilinde cerrahi uygulanmalıdır. Skopi altında baş sabitlendikten ve elektrot trajesi belirlendikten sonra elektrodun çekilerek mevcut fibrotik hat boyunca yeni elektrodun ilerletilmesi ve skopi ile teyid edilmesi yöntemi mantıklı gibi görülmekle beraber yayınlarda uygulandığı gözlenmemektedir ve tavsiye edilmemektedir.

Cilt erozyonu

İnfeksiyon olmaksızın ciltte kullanılan cihazlara bağlı erozyon ve cilt açılması derin beyin sitümülasyonu sonrası gelişebilen ciddi problemlerden biridir. Kullanılan malzemelerin gelişmesi ile bu komplikasyonların azalması beklenebilir. Yüksek profilli cihazlar, keskin kenarlı cihazlar da bu yan etkiye zemin hazırlamaktadır. İnce cilt ve ciltaltı yapısına sahip hastalarda özellikle internal pulse jeneratörün daha derine, fasya altına yerleştirilmesi, ya da batına yerleştirilmesi gerekebilir. Bileşkenin yüksek profilli cihazları da kraniumda dış tabula inceltilerek kemiğe gömülebilir. Tümü ile erozyona uğrayarak açılmış olan cilt eğer enfeksiyon belirtisi yoksa revize edilmeli gereli debridman ardından daha derine yerleştirilmelidir. Eğer tam erozyon olmadan ve cilt açılmadan incelmiş avaskülarize bir cilt farkedilirse, cildin açılması beklenmeden revize edilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

3) Nöronal yapıların situmulasyonu ile ilintili komplikasyonlar

Cerrahi prosedür bittikten sonra sitümülasyon cerrahisine has özel bir istenmeyen etkiler başlığı ise sitümülasyona bağlı gelişenlerdir. Elektrotların aktif kontaktları etrafında monopolar uyarı ile sirküler şekilde bir etki alanı oluşur. Bu etki elenı kullanılan voltaj yüksekliğine göre daha büyük bir çapa ulaşır. Yakın komşulukta bulunan yolaklar bu çapın içinde kalırsa kullanılan akım miktarı ile doğru orantılı olarak uyarılırlar. Aynı şekilde daha geniş pulse değerlerinin kullanılması da etkilenen nöronal yapı miktarını artırmaktadır. Ak madde lifleri, nöronların ana gövdesine göre belirgin şekilde daha düşük frekanslarda uyarılabilir yani daha düşük eşik değerine sahiptir. Dolayısı ile uygulanan elektrik akımının artışı ile birlikte tüm komşu akmadde yolaklarına bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu durumu anlayabilmek için hedef anatomik yapının topografik anatomisini iyi bilmek şarttır.

En sık kullanılan hedef noktası olan subtalamik nükleus anterior ve ventral yüzünde kortikospinal ve kortikobulber liflerle çevrili iken hemen posteriorunda ise medial lemniskus ile çevrilidir. Medial kısımda ise kaudale doğru üçüncü sinir lifleri ile komşuluk gösterir. Hemen lateral yüzü ise internal kapsül ile bitişiktir. Bu komşuluklar yanında Subtalamik nukleusun kendi iç yapısı da fonksiyonel olarak bölümlere ayrılmaktadır. Hareket bozukluklarında en başarılı sonuçlar için subtalamik nukleusun dorsolateral kısmı hedeflenir ki bu bölge sensorimotor kısım olarak adlandırılır. Medial, ventral kısım ise kognitif ve limbik görevlerle ilgilidir.

Parestezi ve kortikospinal yol uyarımına bağlı motor bulgular

Talamik ventral intermedius nukleusu hedeflemelerinde, Ventral kaudal nukleus hemen hedefin posteriorunda yer alır ve bu nukleusun etkilenmesi karşı vücut yarısında ciddi parestezilerle sonlanabilir.ialSubtalamik nukleus hedeflemelerinde medial lemniskus lifleri etkilenmelerinde de karşı vücut yarısında parestezi şikayetleri oluşabilir. İnternal kapsülün etkilenmesi ile karşı vücut yarısında rijidite, parezi, tonik kasılmalar ya da dizartiye neden olabilir. İnternal kapsül subtalamik nukleus lateral, anterior kısmıyla direkt komşudur. Subtalamik nukleus hedeflemelerinde anterior ya da laterale fazla yaklaşan elektrot yerleşimlerinde karşı vücut yarısında tonik kasılmalar görülebilir. Ventral intermediate talamik hedeflemelerde de lateral veya ventrale fazla yaklaşan elektrot yerleşimlerinde benzer tonik kas kasılmaları gözlenir. Neden yine internal kapsülün etkilenmesidir. Globus pallidus interna hedeflemelerinde de hedefin hafif posteriorunda internal kapsülün arka bacağı vardır ve yine motor etkilenmeler izlenir.

Özellikle ventral intermediate talamik nukleusun iki taraflı sitümülasyonlarında gözlenen konuşma bozuklukları kognitif etkilenme nedeni ile bir nevi afazik komponent olabileceği gibi kortikobulber liflerin etkilenmesine bağlı da görülür.

Psikiyatrik bulgular

Hareket bozukluklarına bağlı yapılan cerrahiler sonrası gelişebilen yeni psikiyatrik tablolar ya da varolan psikiyatrik tabloların bozulması ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. Parkinson hastalığı ile ilintili en sık bahsi geçen psikiyatrik tablo özellikle intihar riski ile birlikte olabile majör depresyon durumudur. Follet sitümülasyon cerrahisi sonrası, minör depresyon oranını %31,4, majör depresyon oranını ise %1,6 olarak saptamışlardır.[7] Sitümülasyon cerrahisi sonrası intihar riskinin artışı yayınların çoğunda dikkat çekici şekilde yer almaktadır. Parkinson hastalığı olanlar arasında intihar riski (%0,085), Dünya Sağlık Örgütünün yayınladığı genel popülasyondaki intihar oranlarına göre (%0,016) daha yüksektir.[42] Sitümülasyon sonrası hesaplanan intihar riski ise Voon tarafından yapılan bir analizde opere olmamış Parkinson hastalığına sahip kişilere oranla 5,3 kat daha fazladır.[43] Kleiner-Fisman ise depresyon dışındaki psikiyatrik durumları da bildirmişlerdir ve totalde %12,3'lük bir sıklık saptamışlardır[8]. Depresyon dışında bazı olgularda manik durum saptanabilmektedir. Hipomanik durum hareket bozuklukları cerrahilerinden ziyade psikiyatrik hastalıklara yönelik yapılan Ventral interna kapsül veya ventral kaudat hedeflemelerinde iyi tanımlanmıştır. Cerrahi sonrası erken dönemde de halüsinasyonlar, deliryum benzeri tablolar sıklıkla bildirilmektedir. Bu durum ilk birkaç gün içinde çözülebilmekte olup muhtemel lezyon efekti ile birliktedir. Substantia nigra pars kompakta bölgesinde lezyon etkisinin hem erken dönem mani hem de deliryum tablosu ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. Yine oldukça ilginç bir yan etki ise kumar alışkanlığı ya da alışverişe olan düşkünlük durumudur ki bu durum dopaminerjik yolaktaki regülasyon mekanizmasındaki değişikliklere bağlanmaktadır.

Kognitif bozulma

Cerrahi sonrasında genellikle üzerinde odaklanan nokta hastanın motor semptomlarının düzelme oranıdır. Halbuki hastaların kognitif durumu ya da psikososyal durumu gözardı edilse de hastanın fonksiyonel düzelmesi açısından son derece önemlidir. Lezyon cerrahilerinden sonra özellikle talamik ve pallidal bilateral lezyon oluşturulması sonrası, optimal lokalizasyon sağlansa bile kognitif bozulma ve özellikle verbal akıcılıkta azalma sıklıkla görülmektedir. Sitümülasyon cerrahilerinden sonra özellikle verbal akıcılıkta azalma ya da kognitif durum bozulması yayınlarda sıklıkla bahsedilen bir durum olmakla beraber, kognitif durumun bozulmadığı hatta uzun süreli takiplerde bir miktar düzelebileceğini de gösteren çalışmalar mevcuttur.[44,45,46,47,48,49,50,51,52] STN ya da GPi hedeflemeleri arasında kognitif süreçler açısından farklılıklar da araştırılmış ve STN aleyhine sonuçlar ön plana çıkmıştır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ise Rothlind ve ark. STN lehine kognitif fonksiyonel korunmanın olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada, sitümülasyon uygulanan hastalarda medikal tedavi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında sitümülasyon uygulanan hastalarda işlevsel hafızanın, kognitif durumun belirgin şekilde daha kötü olduğunu söylemişlerdir.[53] Kognitif fonksiyonların birçok alt kademesinin cerrahi sonrası değişebileceği belirtilmekle beraber, en sabit bulgu verbal akıcılıkta azalma

olarak dikkati çekmektedir. Pallidotomi serilerinde ve hatta GPi hedefli sitümülasyon cerrahilerinde de verbal akıcılığın azaldığı gözlenmekte ancak bu durum STN hedeflemesinde biraz daha fazladır. Cerrahi sonrası meydana gelen kognitif bozulma genellikle ilk bir yılda meydana gelir ve uzun süreli takiplerde 3 yıldan sonra ek bir bozulma gözlenmemektedir. Cerrahi sonrası kognitif bozulmanın kesin nedeni bilinmemekle beraber, STN'un dorsal striatuma indirekt projeksiyonlarının bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda gözlenen hafıza fonksiyonlarındaki düzelme ise dopaminin striatal geçişinde iyileşme ile ilintili olabileceği ileri sürülebilir.

Görme yolları uyarımına bağlı okulomotor bulgular

Globus pallidus interna hedeflemelerinde ise hemen kaudalinde yer alan optik trakt etkilenmesi ile gözde sintilasyon oluşabilir. Subtalamik nukleus hedeflemesinde de medial yerleştirilen elektrotlarda özellikle kaudal uyarımlarda üçüncü sinir lifleri ve dolayısı ile ekstraoküler kaslar etkilenebilir. Sonuç gözde deviasyondur. Diğer bir göz deviasyon şekli ise konjuge göz deviasyonudur ve medial etkilenmeden ziyade lateraldeki kortikobulber liflerin etkilenmesi ile alakalı olduğu düşünülür. Globus pallidus interna hedeflemelerinde ise hemen ventral kısımda optik trakt yer alır ve etkilenmesi ile hasta parlaklıklar görme ya da illüzyonlardan yakınabilir.

4) Nadir komplikasyonlar

Sadece Derin Beyin sitümülasyonu uygulanan hastalarda saptanan son derce nadir bildirilen bazı istisnai istenmeyen durumları kapsar.

Kardiopulmoner resüsitasyon sırasında eğer kardiyoversiyon yapılırsa ya da Diatermi tedavisine hasta alınır ve elektrotlara yakın bir yere uygulanırsa, elektrotların uç kontakt nokta etraflarında istenmeyen ısınma etkisi ve doku nekrozu oluşabileceği bildirilmiştir.[54,55] Bu nedenledir ki, Diatermi tedavisi bu tedavinin uygulandığı hasta gruplarında kontrendikedir.

Derin beyin sitümülasyonu uygulanan hastalarda daha sonra herhangi bir nedenle Manyetik rezonans görüntüleme yapılması ile ilgili, cihazı üreten firmaların kılavuzlarında MR cihazında bazı seçimlerin ve ayarlamaların yapılması sonrası uygulanabileceği aksi takdirde elektrot etrafında ısı etkisi ile lezyon oluşabileceği ifade edilmektedir. Özellikle SAR (Specific Absorbtion Rate) değerinin 0.1W/kg'dan az olması gerektiği belirtilmektedir. İki vakada lezyon oluşması üzerine alınan bu tedbirlerin halen geçerli olup olmadığı sonraki birçok çalışmada sorgulanmıştır. SAR değerinin 3W/kg olması durumunda bile yapılan MR incelemelerinin bile güvenli olduğu binlerce derin beyin sitümülasyonu uygulanan hastalarda gösterilmiştir.[56,57] Belki de Sitümülasyon uygulanan hastalarda MR çekimi düşünüldüğü kadar çekinilecek bir durum değildir. Ancak hem stimülatörlerde yeni gelişmeler hem de MR cihazlarındaki gelişmeler ile her ikisinin daha adaptif hale getirilmesi gereklidir.

Kilo artışı yayınlarda herzaman bahsedilmeyen bir istenmeyen durumdur. Sitimülasyon tedavisi uygulanan hastaların büyük kısmında ortalama 1,5-6 kg civarında artış olduğu ifade edilmektedir. Üstelik Aiello çalışmasında obez olanların yine obez grubunda kalırken, normal ağırlıktaki hastalarda aşırı kilolu olma yönünde bir eğilim olduğunu göstermişlerdir.[58] İsteği artırıcı motivasyonel bir etki ile oluştuğu ileri sürülmüştür. Ancak kesin mekanizması belli değildir.

KAYNAKLAR

1. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et alA randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006;355(9):896-908
2. Weaver FM, Follett K, Stern M et al Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301(1):63-73
3. Lim JY, DeSalles AAF, Bronstein J, Masterman DL, Saver JL. Delayed internal capsule infarctions following radiofrequency pallidotomy. J Neurosurg 1997;87:955-960
4. Hua Z, Guodong G, Qinchuan L, Yaqun Z, Qinfen W, Xuelian W. Analysis of complications of radiofrequency pallidotomy. Neurosurgery 2003;52:89-99
5. Merello M, Starkstein S, Nouzeilles MI, Kuzis G, Leiguarda R. Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:611-614
6. Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. Ann Neurol 1996;40:355-366
7. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010;362(22):2077-2091
8. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord 2006;21(Suppl14):S290-S304
9. Tonge M, Ackermans L, Kocabicak E, van Kranen-Mastenbroek V, Kuijf M, Oosterloo M, Kubben P, Temel Y. A detailed analysis of intracerebral hemorrhages in DBS surgeries. Clin Neurol Neurosurg. 2015 Dec;139:183-7.
10. Wang X, Wang J, Zhao H, Li N, Ge S, Chen L, Li J, Jing J, Su M, Zheng Z, Zhang J, Gao G, Wang X. Clinical analysis and treatment of symptomatic intracranial hemorrhage after deep brain stimulation surgery. Br J Neurosurg. 2017 Apr;31(2):217-222
11. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. Acta Neurochir (Wien). 2010 Dec;152(12):2053-62.
12. Fenoy AJ, Simpson RK Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. J Neurosurg. 2014 Jan;120(1):132-9.
13. Falowski SM, Ooi YC, Bakay RA. Long-Term Evaluation of Changes in Operative Technique and Hardware-Related Complications With Deep Brain Stimulation. Neuromodulation. 2015 Dec;18(8):670-7.
14. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fl uctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66(7):983-995
15. Xiaowu H, Xiufeng J, Xiaoping Z, Bin H, Laixing W, Yiqun C, et al Risks of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation. Parkinsonism Relat Disord 2011;16(2):96-100
16. Sansur CA, Frysinger RC, Pouratian N, Fu KM, Bittl M, Oskouian RJ, et al Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement. J Neurosurg 2007;107(5):998-1003
17. Ben-Haim S, Asaad WF, Gale JT, Eskandar EN. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulation and the introduction of an improved microelectrode design. Neurosurgery 2009;64(4):754-762; discussion 762-753
18. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. J Neurosurg 2005;102(5):888-896
19. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literatüre review. J Neurosurg 2011116(1):84-94
20. Temel Y, Wilbrink P, Duits A, Boon P, Tromp S, Ackermans L, et al Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. Neurosurgery 2007;61(5 Suppl 2):346-355; discussion 355-347
21. Park JH, Chung SJ, Lee CS, Jeon SR. Analysis of hemorrhagic risk factors during deep brain stimulation surgery for movement disorders: comparison of the circumferential paired and multiple electrode insertion methods. Acta Neurochir (Wien) 2011;153(8):1573-1578
22. Voges J, Waerzeggers Y, Maarouf M, Lehrke R, Koulousakis A, Lenartz D, Sturm V.Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery--experiences from a single centre. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Jul;77(7):868-72.
23. Bhatia S, Oh M, Whiting T, Quigley M, Whiting D. Surgical complications of deep brain stimulation. A longitudinal single surgeon, single institution study. Stereotact Funct Neurosurg 2008;86(6):367-372
24. Bhatia R, Dalton A, Richards M, Hopkins C, Aziz T, Nandi D. The incidence of deep brain stimulator hardware infection: the effect of change in antibiotic prophylaxis regimen and review of the literature. Br J Neurosurg 2011a;25(5):625-631
25. Sillay KA, Larson PS, Starr PA. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. Neurosurgery 2008;62(2):360-366; discussion 366-367
26. Bhatia S, Zhang K, Oh M, Whiting D. Infections and hardware salvage after deep brain stimulation surgery: a single-center study and review of the literature. Stereotact Funct Neurosurg 2011b;88(3):147-155
27. Fenoy AJ, Simpson RK Jr. Management of device-related wound complications in deep brain stimulation surgery. J Neurosurg. 2012 Jun;116(6):1324-32.
28. Bjerknes S, Skogseid IM, Sæhle T, Dietrichs E, Toft M. Surgical site infections after deep brain stimulation surgery: frequency, characteristics and management in a 10-year period. PLoS One. 2014 Aug 14;9(8):e105288.
29. Fily F, Haegelen C, Tattevin P, Buffet-Bataillon S, Revest M, Cady A, Michelet C. Deep brain stimulation hardware-related infections: a report of 12 cases and review of the literature. Clin Infect Dis. 2011 Apr 15;52(8):1020-3.
30. Hilliard JD, Bona A, Vaziri S, Walz R, Okun MS, Foote KD. 138 Delayed Scalp Erosion After Deep Brain Stimulation Surgery: Incidence, Treatment, Outcomes, and Prevention. Neurosurgery. 2016 Aug;63 Suppl 1:156
31. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999 Apr;20(4):250-78; quiz 279-80.
32. Bhatia S, Zhang K, Oh M, Angle C, Whiting D. Infections and hardware salvage after deep brain stimulation surgery: a single-center study and review of the literature. Stereotact Funct Neurosurg. 2010;88(3):147-55
33. Gorgulho A, Juillard C, Uslan DZ, Tajik K, Aurasteh P, Behnke E, et al Infection following deep brain stimulator implantation performed in the conventional versus magnetic resonance imaging-equipped operating room. J Neurosurg 2009;110(2):239-246
34. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. Neurosurgery 2002;50:1268-1274

35. Coley E, Farhadi R, Lewis S, Whittle IR. The incidence of seizures following Deep Brain Stimulating electrode implantation for movement disorders, pain and psychiatric conditions. Br J Neurosurg. 2009 Apr;23(2):179-83.
36. Pouratian N, Reames DL, Frysinger R, Elias WJ. Comprehensive analysis of risk factors for seizures after deep brain stimulation surgery. Clinical article. J Neurosurg. 2011 Aug;115(2):310-5.
37. Chang EF, Cheng JS, Richardson RM et al Incidence and management of venous air embolisms during awake deep brain stimulation surgery in a large clinical series. Stereotact Funct Neurosurg 2011;89(2): 76-82
38. Hu X, Jiang X, Zhou X, Liang J, Wang L, Cao Y, et al Avoidance and management of surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 2011;88(5):296-303
39. White-Dzuro GA, Lake W, Eli IM, Neimat JS. Novel Approach to Securing Deep Brain Stimulation Leads: Technique and Analysis of Lead Migration, Breakage, and Surgical Infection. Stereotact Funct Neurosurg. 2016;94(1):18-23
40. Baizabal Carvallo JF1, Mostile G, Almaguer M, Davidson A, Simpson R, Jankovic J. Deep brain stimulation hardware complications in patients with movement disorders: risk factors and clinical correlations. Stereotact Funct Neurosurg. 2012;90(5):300-6.
41. Chan DT, Zhu XL, Yeung JH, Mok VC, Wong E, Lau C, Wong R, Lau C, Poon WS. Complications of deep brain stimulation: a collective review. Asian J Surg. 2009 Oct;32(4):258-63.
42. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? J Geriatr Psychiatry Neurol 2001;14(3):120-124
43. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. Brain 2008;131(Pt 10):2720-2728
44. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. Neurology 2012;79(1):55-65
45. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. Arch Neurol 2004;61:697-700.
46. Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, Fortuny N, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B. Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. A controlled comparative study. J Neurol 2003;250:917-23.
47. Daniele A, Albanese A, Contarino MF, Zinzi P, Barbier A, Gasparini F, et al Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(2):175-182
48. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. Lancet Neurol 2006;5(7):578-588
49. Alberts JL, Voelcker-Rehage C, Hallahan K, Vitek M, Bamzai R, Vitek JL. Bilateral subthalamic stimulation impairs cognitive-motor performance in Parkinson's disease patients. Brain J Neurol 2008;131:3348-60.
50. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2008;7:605-14.
51. Altug FA, Acar G, Cavlak U. The influence of Subthalamic nucleus deep brain stimulation on physical, emotional, cognitive functions and daily living activities in patients withParkinson'sdisease. TurkNeurosurg. 2011;21:140-6.
52. Combs HL, Folley BS, Berry DTR, et al. Cognition and depression following deep brain stimulation of the Subthalamic nucleus and Globus Pallidus pars Internus in Parkinson's disease: A Meta-analysis. Neuropsychol Rev. 2015;25(4):439-54.
53. Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ, Weaver FM, et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:622-9.
54. Yamamoto T, Katayama Y, Fukaya C, Kurihara J, Oshima H, Kasai M. Thalamotomy caused by cardioversion in a patient treated with deep brain stimulation. Stereotact Funct Neurosurg. 2000;74(2):73-82.
55. Nutt JG, Anderson VC, Peacock JH, Hammerstad JP, Burchiel KJ: DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage. Neurology 56:1384-1386, 2001.
56. Larson PS, Richardson RM, Starr PA, Martin AJ. Magnetic resonance imaging of implanted deep brain stimulators: experience in a large series. Stereotact Funct Neurosurg 2008;86(2):92-100
57. Nazzaro JM, Lyons KE, Wetzel LH, Pahwa R. Use of brain MRI after deep brain stimulation hardware implantation. Int J Neurosci 2010;120(3):176-183
58. Aiello M, Eleopra R, Foroni F, Rinaldo S, Rumiati RI. Weight gain after STN-DBS: The role of reward sensitivity and impulsivity. Cortex. 2017 Apr 21;92:150-161.

150

Derin Beyin Stimülasyonu Cerrahisinde Hasta İzlemi ve Nörostimülatör Programlama

Nesrin Helvacı Yılmaz, Özge Arıcı Düz

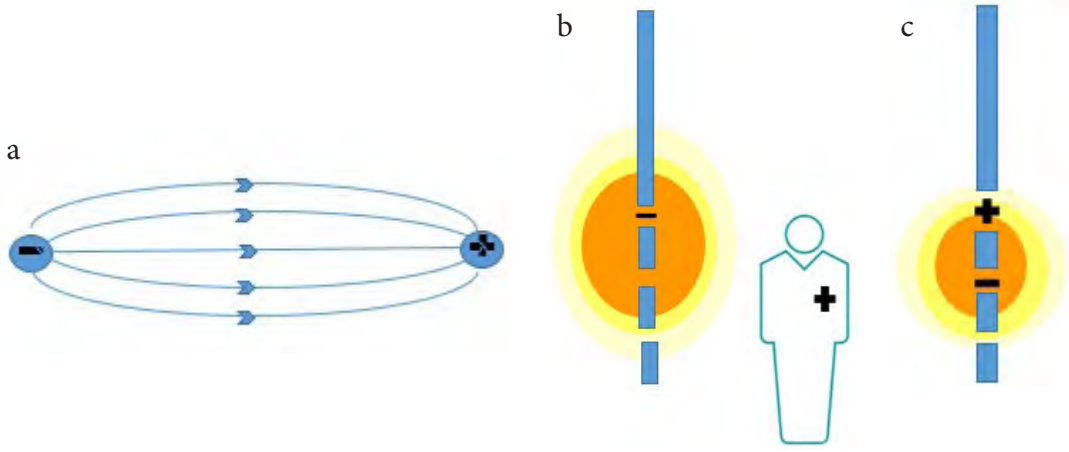
Parkinson Hastalığının (PH) tedavisinde subtalamik nukleus (STN) ve globus pallidus internus (Gpi) stimülasyonunun her ikisinin de motor bulgular, talamusun ventral intermedius (Vim) nukleusunun stimülasyonunun tremor üzerine etkili olduğu uzun süreli, yüksek kanıt değeri olan birçok çalışmada gösterilmiştir.[1] Bilateral STN'e uygulanan DBS off periyodundaki Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) motor skorlarını %60 oranında azaltmaktadır.[2] Ayrıca ameliyat öncesi dönemde levodopa yanıtlı aksial semptomları da postoperatif süreçte düzeltmektedi.[3] Bilateral Gpi stimülasyonunun off periyodundaki motor skorlarda %30-50[2] ve diskinezi oranında ise %83 oranında iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir.[4] Talamik stimülasyon şiddetli PH tremorunda %95 oranında azalmaya neden olmaktadır.[5]

Derin beyin stimülasyonunda (DBS) terapötik başarı sadece doğru cerrahi hedefleme ve elektrot implantasyonuna değil stimülasyon parametrelerini optimize etmeyle de ilişkilidir.[6] Stimülasyon ayarları maksimum tedavi edici, minimum yan etki yaratacak şekilde ayarlanmalıdır.[6]

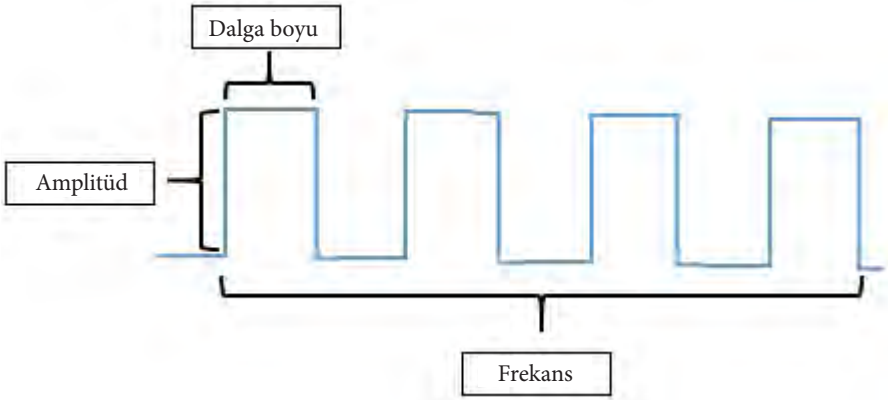
Parkinson hastaları DBS ameliyatlarından sonraki postoperatif dönem oldukça hassastır. Stimülasyon ve dopaminerjik tedavi arasındaki dengeyi sağlamak gerekmektedir. Bu nedenle programlama DBS'in sadece teknik özelliklerini iyi bilen değil aynı zamanda PH ile ilişkili durumları ve ilaçlar konusunda da bilgili klinisyenler (nörolog, beyin cerrahı, hemşire) tarafından yapılmalıdır.[7]

DBS stimülatör ayarlarından bahsetmeden önce DBS mekanizması üzerinden bazı tanımların üzerinde durmak yerinde olacaktır. DBS mekanizması halen tam olarak bilinmemekle beraber aksonal eksitasyona neden olduğu düşünülmektedir.[8] Nöral yapıların eksitasyonu hücre membranı üzerindeki elektriksel yükün dağılımının etkin bir şekilde değiştirilmesine neden olur. Elektrik; bir iletken içinden geçen elektron akımına verilen isimdir. Belli bir süre içinde bir noktadan geçen elektron sayısına **akım** denmektedir ve **amper (A)** ile ölçümü yapılmaktadır. Elektron akımının gücü elektromotif güç veya **voltaj** ile ölçülür (temel ölçü birimi **volt** (**V**)). Değişken voltaj akımına karşı koyan güç ise **empedans** değeri ile ölçülür (birimi **ohm**).[8]

DBS sistemi elektriksel enerji dalgalarını kullanmaktadır. Elektriksel deşarjlar negatif DBS kontaktından (**katot**) akmaya başlar, pozitif kontakta (**anot**) doğru gider ve geriye döner. DBS'in temel birimi bu anot ve katot arasında kısa ve düzenli, tekrar edici voltaj farklarından oluşmaktadır.[9] Her bir vuruş dikdörtgen şeklinde bir dalga oluşturur, ayarlanabilir sürede (dalga boyu: 60-450 μs) ve amplitüddedir (0-10.5 V). Frekans aralığı ise 2-250 Hz arasında olup oldukça geniştir.[9]



Şekil 1: a) Anot-Katot, b) Monopolar, c) Bipolar



Şekil 2: Dalga boyu, amplitüd, frekans

Amplitüd

Stimülasyonun yoğunluğunu kontrol eden ana parametredir. Amplitüdü arttırmak stimülasyon alanının yayılımına neden olur ve elektrottan uzaktaki nöronal yapıları da etkiler.[10] Elektrik akımı elektrottan radyal olarak yaklaşık 3 milimetre (mm) kadar yayılım gösterir.

Stimülasyon amplitüdü voltaj ayarı ile kontrol edilir. Voltaj ayarı 0-10.5 V arasında, küçük artışlarla yapılmalıdır (0.1 V artışlarla).[11] En fazla 3.6 V'a kadar artış önerilmektedir. Ancak daha yüksek amplitüdlere çıkmak minimal değişikliğe neden olur ve pil ömrünün yarılanmasına neden olmaktadır.[11]

Ek olarak bazı cihazlarda, sabit akım modu (amplitüd akımı ayarlayarak regüle etmektedir) amplitüdü 0-25.5 miliamper (mA) olarak da düzenlemeyi sağlar (Activa RC, Activa PC; Medtronic). Sadece sabit akım özelliği olan cihazlar da vardır (St. Jude).

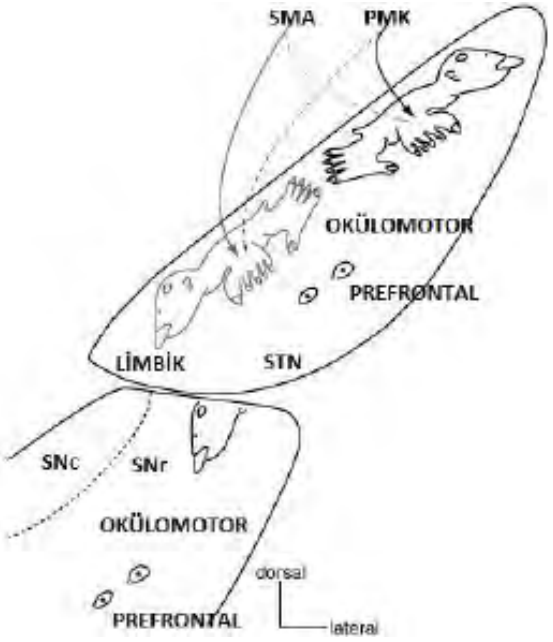
Dalga boyu

Dalga boyu her bir elektrik dalgasının süresine karşılık gelmektedir. Dalga boyunu arttırmak aynı doku hacmindeki daha fazla ve değişik nöronal yapıyı uyarmaktadır. Sıklıkla 60-90 mikrosaniyelik (μs) bir ayarlama ile başlanır ve eğer klinik gereklilik halinde maksimum 450 μs'ye kadar çıkılabilir.[12]

Frekans

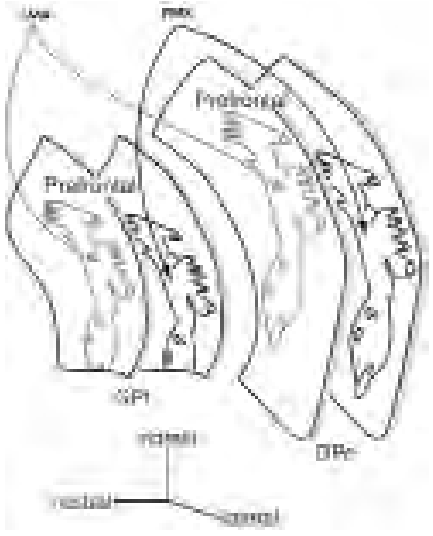
DBS'in etkinliği yüksek hızlı stimülasyona dayanır. Ayarlamalar 2-250 Hz arasında yapılabilir.[13] Ancak 50 Hertz'in (Hz) altındaki frekanslar semptomlar düzeltmede etkili değildir.[13] Parkinson Hastalığı ve ET'de birçok hastada stimülasyon 130 Hz ve üzeri tutulmaktadır.[12]

DBS etki ve yan etkilerini daha iyi değerlendirmek için bazal gangliyonlardaki somatotropik organizasyonu da iyi bilmek gerekmektedir. Aynı motor korteksteki homongulus gibi bazal gangliyonlarda da göz, ağız ve ekstremitelerin temsil bölgeleri bulunmaktadır.[14]



Şekil 3: (STN)[14]

(Kısaltmalar: PMK: Primer Motor Korteks, SMA: Suplementer Motor Alan**)**



Şekil 4: (GPi)[14]

(Kısaltmalar: PMK: Primer Motor Korteks, SMA: Suplementer Motor Alan**)**

(Yazar Prof. Dr. Nambu ve Frontiers of Neuroanatomy dergisinden izin alınmıştır)

DBS cerrahisi sonrası programlamayı 2 bölüme ayırarak düzenlemek uygun olacaktır.[15]

1. **Akut faz:** En iyi stimülasyon kontağının seçimi
2. **Stabilizasyon fazı:** Stimülasyon parametrelerinin ayarı ve medikasyon

Parkinson hastalığında subtalamik nukleus derin beyin stimülasyonu

Erken postoperatif takip

- DBS ameliyatından hemen sonra anti-Parkinson ilaçlara başlanmalıdır.[16] İlaçların başlanması hastanın ameliyat sonrası rahatlamasının sağladığı gibi akut dopaminerjik geri çekilme ve malign hipertermi riskini de düşürmektedir.[17]
- Subtalamik nukleus stimülasyonu sonrası hafif kore sık görülmektedir. Genellikle 48 saat içinde geçmesi beklenir.[10] Eğer belirgin koreiform hareketler gözlenirse levodopa dozu dikkatli bir şekilde azaltılmalıdır.[17]
- Postoperatif dönemde akut konfüzyon halinde atipik antipsikotikler verilebilir.[16] Bu durum hastaların yaklaşık %25'inde görülür ve yaşlı hastalarda bu risk daha fazladır.[18] Konfüzyon ve halüsinasyon bazen birkaç hafta sürebilir. Bu dönemde benzodiazepinler, klozapin ve ketiapin faydalıdır.[16,17,19] Destekleyici tedavi ve anti-Parkinson ilaçlarının dozunun ayarlanması da gereklidir.
- Öfori veya hipomani STN DBS sonrası görülebilir (%4).[20] Hipersüksealite, mani ve manik psikoz daha nadir izlenir.[21,22] Dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi, antispikotik tedavi ve stimülasyon parametrelerinin düşürülmesi önerilmektedir.[23]
- Bazı hastalar dikiş yerlerini kompülsif bir şekilde kaşımaya çalışırlar ve bu durum intrakranial enfeksiyon riskini arttırır. Bu durumda ketiapin kullanılabilir.[19]
- Programlamaya başlama süresi merkezden merkeze değişiklik göstermektedir. Mikrolezyon etkisi hastalarda geçici bir iyilik hali yaratabilir.[17] Bu nedenle birçok merkez mikrolezyon etkisi tamamen ortadan kalkınca ve PH bulguları ortaya çıkınca programlamaya başlar.[17] Bu süre bazen bir gün, bazen 1-4 hafta kadardır.

Programlama

Hastalar sabah saatlerinde en az 12 saat levodopa almamış olarak, off sürecinde (ilaç etkisi optimum programlamayı engelleyeceği için) hastaneye gelmelidir. Mümkünse aileden biri de hem destek olmak için hem de öğrenmek için hastanın yanında olmalıdır. Her bir tarafın programlanması için en az 60 dakika süre ayrılmalıdır. İlk programlama 2-3 saatte tamamlanabilir.[19] Daha uzun programlama süreçleri hastayı yorar, kısa olanlar ise yetersiz ayarlama veya bilgilendirme ile sonuçlanır. Kayıtlama gereklidir. Etkisiz ve etkili olan, yan etki olan/olmayan durumlar not edilmelidir.

Programlama tamamlandıktan sonra etki ve yan etki gözlemini yapmak için en az 2 saat kadar hasta poliklinik şartlarında takip edilmelidir.

Değişik dalga boyu, frekans ve amplitüd parametrelerini kullanılarak 12.964 kombinasyon yapılabilir.[24] Bu nedenle uygun ayarı bulmak çok zaman alabilir ve son ayarın optimal olduğuna dair garanti vermek imkansızdır.[24]

Her iki elektrot üzerinde bulunan 4 kontakt için ayrı ayrı deneme yapmak gereklidir. Sıklıkla en alttaki (ventral) kontakt ile programlamaya başlamak uygundur. Diğer kontakta geçmeden önce bir önceki kontakttan sonra devam edebilecek etkiyi ortadan kaldırmak için stimülasyon birkaç saniyeliğine kapatılmalıdır.

Aktif elektrotların konfigürasyonu 4 gruba ayrılır.[11,15,19,23,25,26]

1. Monopolar stimülasyon katot (negatif) ve nörostimülator case anot (pozitif): Monopolar stimülasyon çok güçlü bir stimülasyona (küresel) neden olur. Hastaların %90'ı bu ayarlamadan fayda görür.
2. Bipolar stimülasyon (katot ve anot değişik kontaktlar) daha dar etki yaratmak istendiğinde, yan etkileri en aza indirmek için uygulanmaktadır.

3. Multi-polar: Tek bir elektrot optimal etki sağlayamadığı zaman planlanabilir. Bir veya daha fazla anot veya bir veya daha fazla katot oluşturulabilir.
4. İnterleaving (IL): Değişik kontaktların non-simültane stimülasyonunu sağlar. Amplitüd ve dalga boyunda değişim yapılabilir, ancak frekans sabittir (125 Hz). Bu programlama monopolar ve bipolar stimülasyonla yeterli klinik yanıt alınamayan hastalarda motor yanıtı arttırarak ve yan etkileri azaltarak semptom kontrolüne yardımcı olur.[27]

Uygun kontakt seçildikten sonra başlangıçta 60 μs dalga boyu ve 130 Hz frekans ayarları sağlanarak amplitüd artışı yapılmalıdır.[19] Amplitüd artışları 0.1-0.3 V olacak şekilde en iyi etki, en az yan etki hedeflenmelidir. Yan etkiler; paresteziler (medial lemniskus), kas kontraksiyonları (kapsüla interna), çift görme (okülomotor sinir-nukleus kompleksi) ve öfke/depresyon gibi duygudurum değişiklikleri (STN'in limbik parçası)[19] olarak sıralanabilir. Geç dönemde çıkabilecek diskineziyi önlemek için ilk programlamada stimülasyon düşük amplitüdde tutulmalıdır. Daha sonraki takiplerde küçük artışlar yapılmalıdır. İlaç alımı sonrasında ortaya çıkabilecek diskinezinin gözlenmesi için hasta ilaç alımı sonrası da birkaç saat yakın takipte tutulmalıdır.

Ameliyat sonrası takipler ilk 3 aylık zaman diliminde ayda 1-2 kez, sonrasında ise hastanın klinik durumuna göre yapılmalıdır. Bazı merkezler hastaları düzenli kontrollere (3-6 ayda bir) çağırmayı tercih etmektedirler.[17,27] İlk programlamanın daha sonraki DBS parametreleri için referans oluşturacağı akılda tutulmalıdır.[11]

Muayenede dikkat edilmesi gerekenler

- Rijidite: Kontrlateral bilek veya dirsekteki rijiditenin düzelmesi sıklıkla en yararlı işaretlerden biridir.[23] Stimülasyon ile saniyeler (20-30 saniye) içinde düzelme sağlanır ve maksimum etki 1 dakika içinde ortaya çıkar.[11,23] Hasta kooperasyonundan bağımsızdır.[17]
- Tremor: Üst ekstremite tremorunu istirahatte, ellerini öne uzattığında ve aksiyon halinde (parmak-burun testi) değerlendirmek gereklidir. Fluktuasyon gösterdiği için bazen provoke etmek gerekebilir (Yüzden geriye yedi çıkartarak saydırmak gibi).[11] Saniyeler içinde düzelme gözlenir.[23] Ancak haftalar/aylar içinde progresif bir düzelme olması beklenir.
- Bradikinezi: En az güvenilir bulgudur. Hastanın motivasyonu ve yorgunluğu ile doğrudan ilişkilidir.[17] Küçük değişiklikleri saptamak ve değerlendirmek güçtür. Maksimum etkiyi görmek için dakikalarca, bazen saatlerce beklemek gerekebilir.
- Yürüyüş: Dakikalar/saatler içinde düzelme gözlenir. Etkisinin tam gözlenebilmesi için en az 20 dakika beklemek gereklidir.

Empedans kontrolü

Programlamaya başlamadan önce tam bir diagnostik empedans kontrolü yapmak gereklidir. Yüksek empedans değeri DBS sisteminde devamlılığın bozulduğunu göstermektedir (açık devre). Açık devre var ise elektrot empedansı 2000 ohm ve üzerindedir.[19] DBS kablosu veya uzantısında bir problem olabilir. Düşük empedans değerleri (50 ohm altı) ise kısa devreyi işaret etmektedir.

İlaç tedavisi

Tüm PH semptomlarını DBS ile azaltmak çoğu zaman zordur ve ilaç tedavisi ek yarar sağlamaktadır.[19] Stimülatör ayarı ve ilaç tedavisini düzenleyen kişinin aynı olması her zaman mümkün olmasa da tercih edilmelidir. Yarı ömrü kısa olduğu için levodopa tercih edilmelidir. 'On' sürecinde ortaya çıkan şiddetli diskinezi varsa ilaç dozunun azaltılması gereklidir. STN DBS sonrası ortalama %40-50 oranında ilaç azaltımı yapılmaktadır.[4,28] Bazı hastalarda ise ilaçlar tamamen kesilebilir.

Yan etkiler

- Diskinezi

Erken postoperatif dönemde gözlenen diskineziler sıklıkla kronik stimülasyon ve uzun süreli stabilizasyon sağlandığında ortadan kalkar.[29] Aslında programlama esnasında gözlenen diskinezinin ortaya çıktığı kontakt hastanın akinetik-rijit özelliklerini en çok düzeltecek olan kontakttır.[17] İlaç kulla-

nımından bağımsız diskineziler stimülasyonun başlatılmasından saatler/günler sonra, amplitüd veya dalga boyu artışlarından sonra ortaya çıkabilir. Özellikle preoperatif dönemde şiddetli diskinezisi olan hastalar postoperatif dönemde stimülasyon başladığında veya artış yapıldığında hiperkinezi yaşayabilirler. Ayrıca PH'nın erken başlangıçlı olması ve kontakt lokasyonunun STN'in sensorimotor kısmında olması diskinezi için risk faktörleridir.[30] Stimülasyon artışlarını çok az yapmak (0.05 veya 0.1 V) ve amplitüd değişimleri yaparken günlerce beklemek diskinezilerin azalmasını sağlayabilir.[31] Optimal semptom kontrolünün sağlandığı ve diskinezinin eşiği arasındaki terapötik pencere çok darsa daha geniş terapötik penceresi olan distal veya proksimal kontakt bir seçenek iken bipolar stimülasyon da tercih edilebilir.[17]

- Aksial semptomlar (yürüyüş, donma ve festinasyon)

Subtalamik nukleus stimülasyonu yürüyüş ve dengeyi levodopaya benzer şekilde düzeltebilir.[15] Ancak bazı hastalarda ameliyattan sonra yürüme bozukluğu ve donma görülebilir. Bunun nedeninin dopaminerjik ilaçların azaltılması veya stimülasyonun Gpi'ye yayılması olduğu düşünülmektedir.[32] Öncelikle ek doz levodopa vermek veya amplitüdü arttırmak (iki taraflı 0.5 V) denenmelidir.[30] Düzelme olmazsa frekansı 60 veya 80 Hz'e düşmek donma semptomlarında düzelme sağlayabilir.[33,34] Fakat frekansı azaltmak parkinsonizm bulgularında kötüleşmeye neden olacaktır, ilaç dozlarında ayarlama yapmak uygun olacaktır.[15] Bununla birlikte PH'da az etkilenen tarafın stimülasyonunu azaltmak da donmayı iyileştirmede işe yarayabilir.[35]

- Konuşma bozukluğu

STN DBS sonrası sıklıkla hastaların konuşması düzelir. Ancak bazı hastalarda postoperatif süreçte dört tip konuşma bozukluğu görülebilir: kekeleme tarzında, gergin konuşma, spastik dizartri veya nefes nefese konuşma görülebilir.[31] Özellikle sağ elini kullananlarda sol STN stimülasyonu artikülasyon ve konuşmanın anlaşılabilirliği üzerine negatif etki göstermektedir.

Amplitüd artışları ile konuşma bozukluğu artar. Stimülasyonun kortikonükleer, özellikle kortikobulber liflere (STN'in anterior sınırına yakın) yayılması sonucu konuşma kötüleşmektedir. Ne kadar çok yapıyı etkilerse konuşma o kadar kötüleşir (dil, dudaklar, farinks, larinks, yardımcı solunum kasları).[17,36,37]

Sol STN stimülasyonunun konuşma üzerine olan etkisi daha bilinir olmasına rağmen öncelikle tek tarafı kapatarak konuşma bozukluğunun düzelip düzelmediğine bakılır. Sonra her iki taraf stimülasyonu açılarak tekrar değerlendirilir. Böylelikle hangi tarafla ilgili ayarlama yapılacağı netleşmiş olur. Amplitüdü düşürmek, bipolar stimülasyona geçmek veya IL programlama şikayeti kontrol altına almakta yararlı olabilir. Son olarak tam düzelme olmazsa düşük PH bulgularının kötüleşeceği göz önünde bulundurularak frekans 100 Hz'in altına düşürülmesi denenebilir.[31] Ek olarak konuşma terapisi önerilir.

- Kas kontraksiyonları

Tonik kas kasılmaları stimülasyon parametrelerinin eşik değerin üzerine çıkması sonucunda gözlenir. Bu durumun stimülasyonun kapsüla internaya yayılması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.[38] Kontraksiyonlar ilk olarak kontrlateral yüz yarısı veya elde başlamakla beraber yüksek amplitüdlerde proksimale ve alt ekstremiteye yayılabilir.[23] Kontraksiyonların kalıcı olduğu vaka sayısı çok azdır.[28,39] Kortikospinal traktus STN'in lateralinden geçmektedir. Stimülasyonun azaltılması (kontraksiyonun görüldüğü amplitüdün %10 kadarı) veya bipolar stimülasyona geçiş kas kontraksiyonlarını kontrol etmekte faydalı olabilir.[17]

- Parestezi

STN DBS programlanması yapılırken amplitüd artşında stimüle edilen elektrodun kontrlateralinde parestezi olması sık görülen bir yan etkidir.[29,39,40] Birçok hasta parestezilere alışır, saniyeler ve dakikalar içinde kaybolur. Medial lemniskusun lifleri STN'in posteroventralinden geçmektedir ve bu liflerin uyarılması ile hastalarda parestezi olur.[17] Eğer paresteziler kalıcı hale gelirse stimülasyon parametreleri modifiye edilmeli veya elektrot konfigürasyonunda değişiklik yapılmalıdır.

- Gözkapağı ve oküler bozukluklar

Gözkapağı açma apraksisi orbikülaris oküli kasının palpebral kısmının fokal distonisidir.[41] STN DBS tedavisine iyi yanıt veren hastalarda daha sık görülmektedir (%1.8-30) ve preoperatif dönemdeki göz kapağı açma apraksisinin agreve olması sonucu olduğu düşünülmektedir.[17,23] Ameliyattan hemen sonra düzelebilir veya kalıcı olabilir.[42] Stimülasyon parametrelerinin değiştirilmesinin faydasız olduğu düşünülse de bazı hastalarda amplitüdü düşürmek veya frekansı 160-180 Hz'e çıkartmak etkili olabilir.[43] Düzelme olmazsa orbikülaris oküli kasına botulinum toksin uygulaması yapılabilir.[17,44]

Oküler deviasyon da STN DBS sonrası görülebilen bir yan etkidir. Konjüge oküler hareketlerde bozukluk STN'in düşük eşikte stimülasyonunun okülomotor bazal gagliyon loop veya supranükleer liflere yayılımı sonucu ile görülmektedir (STN'in laterali). Vertikal veya horizontal olabilir.[23] Sıklıkla hasta bu duruma habitüasyon gösterir. İpsilateral oküler deviasyon (addüksiyon ve/veya aşağıya doğru) ise çok nadirdir, okülomotor nukleus veya liflerinin etkilenmesi ile ortaya çıkar (STN'in mediali). Çift görme, bulanık görme veya uyuşukluk haline neden olmaktadır. Daha dorsal kontakta geçmek faydasızsa bipolar stimülasyonu (komşu elektrot anot olarak seçilmeli) denemek ve gerekirse elektrot repozisyonu önerilir.

- Terleme, kızarma

Dizotonomik bulgular (midriazis, sıcak basması ve terleme) stimülasyonun hipotalamusa yayılması sonucu gözlenebilir. Dakikalar veya saatler içinde habitüe olabilir. Kontakt değişikliği veya en etkin kontaktsa amplitüd artışlarının çok yavaş yapılması (habitüasyon için) önerilir.[15,23,45]

- Parkinsonizmde artış

Rijidite ve diskinezide düzelme gözlenirken bradikinezide kötüleşme olabilir. Stimülasyonun substansia nigrayı etkilemesi sonucu olur. Stimülasyonu azaltmak, bipolar konfigürasyona geçmek veya daha dorsal bir kontakta geçmek faydalı olabilir.[10]

- Dengesizlik ve ataksi

Dengesizlik ve trunkal ataksi (ekstremite ataksisi olmadan) stimülasyonun serebellorubrotalamik liflere ve red nukleusa yayıldığı zaman görülür. Amplitüdü azaltmak, bipolar elektrot konfügürasyonuna geçmek veya kontakt değiştirmek (daha dorsaldeki kontakt) gerekebilir. Sıklıkla ilaç tedavisinde de doz artışı yapılır.[10]

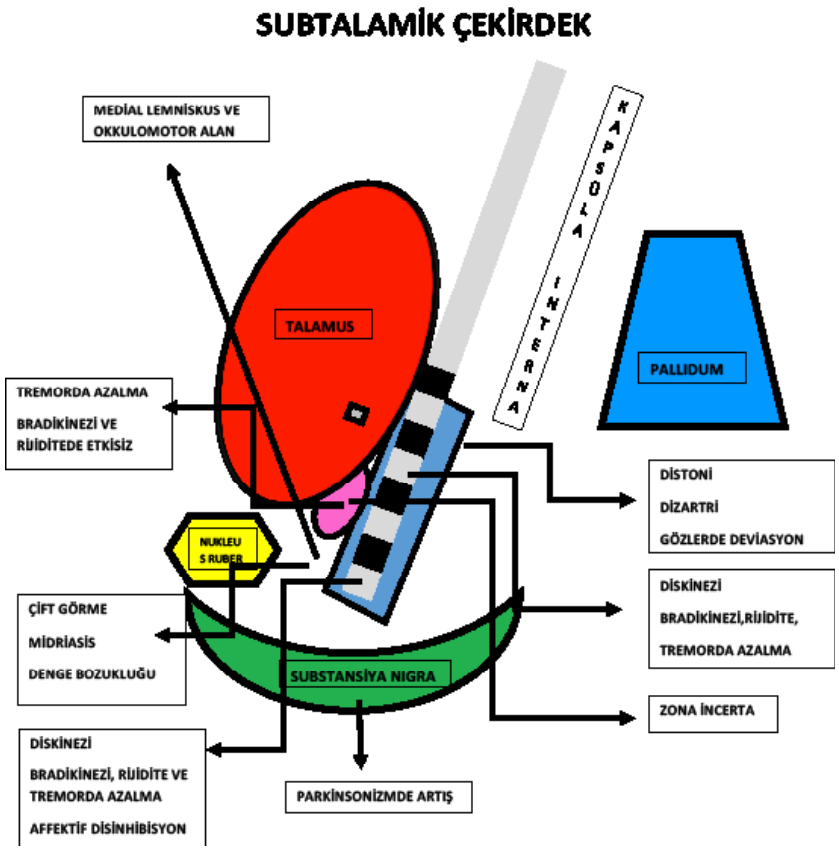
- Akut depresyon

Stimülasyon substansia nigrayı uyardığı zaman akut depresyon, sinirlilik veya hipomani görülebilir. Stimülasyon başladıktan sonraki saatler içinde görülür ve stimülasyon kesilince düzelir. Sıklıkla daha dorsal kontrat stimülasyonu ile düzelme sağlanır.[15]

- Kilo alımı

Bilateral STN DBS uygulanan PH'da özellikle ilk 1 sene içinde kilo alma riski %80-90'dır.[46,47] Bir seneden sonra kilo stabil kalmaktadır.[23,47] Takiplerde hastaların ortalama 3-10 kilo aldıkları bildirilmiştir.[48,49] Kendilerini daha iyi besleyebilmelerinin yanında düşük metabolizma hızı da bir etkendir.[23] Ek olarak diskinezilerin azalması ve dopaminerjik tedavi dozunun düşürülmesi enerji imbalansında santral rol oynamaktadır.[48] Ayrıca, STN DBS'in ghrelin, leptin, neuropeptide Y'nin hipotalamik salınımını geçici olarak disregüle ettiği gösterilmiştir.[50]

Tedavide hastaların özellikle hızlı kilo alımını arttıran yağdan zengin gıdaların alımı kısıtlanarak enerji alımı azaltılmalıdır. Ayrıca cerrahiden hemen sonraki günlerde fiziksel eğitim programları uygulanmalıdır.[51]



Şekil 5: (STN yan etki)

Parkinson hastalığında globus pallidus interna derin beyin stimülasyonu

Parkinson hastalığında DBS hedef seçiminde STN ve Gpi arasında motor semptomları azaltmada fark saptanmamış[52] olsa da Gpi DBS'in antidiskinetik etkisinin daha iyi olduğu görülmüştür. Bu nedenle ilaç dozlarında azaltım yapılamaz.[53,54]

- Gpi DBS sonrası mikrolezyon etkisi 6 ay veya daha uzun sürebilir.[53]
- Ventral kontaktlarda daha fazla antidiskinetik etki görülürken, levodopanın bradikinezi ve yürüyüş üzerindeki faydalı etkisini bloke edebilir. Dorsal kontaktlarda PH motor semptomlarına etkisi daha fazla iken kontrlateral stimülasyonla indüklenen diskineziye neden olabilir.[53]
- Tremorun düzelmesi anında olur ve anti-Parkinson etkiler maksimum 5 dakika içinde ortaya çıkar.

Programlama

Gpi DBS'te, STN DBS'e göre daha fazla enerji harcanır ancak stimülatör parametrelerini ve ilaçları ayarlamak daha az vakit alır.[2]

İlk programlama için:[2]

Her bir 4 kontakt için programlama yaparken ayrı ayrı dalga boyu 60 μs, frekans 130-160 Hz ve amplitüd 0 V'dan başlanmalıdır. Dalga boyu ve frekans sabit tutularak amplitüd en az 5 dakika beklendikten sonra 0.5 V arttırılmalıdır. Bir sonraki kontakt için ayarlama yapılırken stimülatör off durumuna getirilip 5-10 dakika beklenir. Çünkü Gpi stimülasyonunun etkisi kapatıldıktan hemen sonra kaybolmaz.

Eğer 3.6 V'un üzerinde bir amplitüd ile semptomlar kontrol altına alınırsa dalga boyunu arttırmak ve amplitüdü düşürmeyi denemek gerekir. Dalga boyunda 30 μs artış amplitüdde yaklaşık 0.5 V azal-

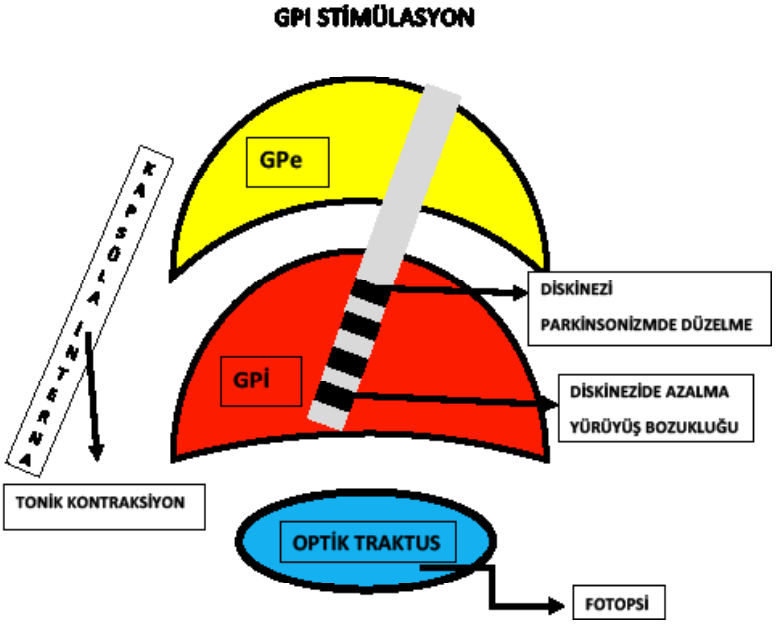
ma sağlar. Pallidal hedefin daha büyük olması nedeni ile dalga boyunun 90-120 μs arasında tutulmasına, nadiren de 450 μs'ye çıkarılmasına neden olmaktadır.[15]

Diskineziyi değerlendirmek için en iyi saat öğleden sonra, hastanın en az 2 doz medikasyon sonrası en iyi 'on' halinde olduğu dönemdir. Diskineziler sıklıkla diürnal pattern gösterir, sabahları daha iyiyken öğleden sonra veya akşam ise progresif bir kötüleşme görülmektedir.[53] Bazı merkezler optimal programlama için diskinezinin baskın olduğu saatleri seçmektedirler.[54]

Stimülasyon parametreleri ameliyat sonrası 1 ay stabil kalır, 3 aydan sonra amplitüdde az bir artışa ihtiyaç olabilir.

Yan etkiler

- Stimülasyonla uyarılan diskineziler 1-2 dakikada ortaya çıkar. Hastanın preoperatif dönemde levodopa alımı ile görülen diskinezilerinden daha hafiftir. Sıklıkla dakikalar-saatler içinde kronik stimülasyonla azalmaktadır.[53]
- Optik traktın ventralinden geçen liflerin uyarılması ile fotopsi ve bulantı ortaya çıkabilir. Kronik stimülasyonda dorsal kontakt seçimi ile semptomlar düzelir.[17]
- Aksial semptomlarda kötüleşme görülebilir. Donmada geçici artış, dengede geçici bozulma, düşme ve persistan yürüme bozukluğu bildirilmiştir.[17] Aktif kontaktın değiştirilmesi veya aynı kontakt üzerindeki stimülasyon parametrelerinin değiştirilmesi (frekansın 60-80 Hz'e düşürülmesi) önerilir.[17,31]
- İnternal kapsülün posterior veya medialinden çıkan liflerin uyarılması ile tonik kontraksiyon ve paresteziler oluşabilir.



Şekil 6: (GPi yan etki)

Parkinson hastalığında talamus ventral intermedial nukleus (Vim) derin beyin stimülasyonu

Parkinson hastalığında da Vim DBS tremoru tedavi etmek için etkilidir ancak aksial bulgulara etkisi sınırlıdır.[55] Anti-Parkinson ilaçların azaltımı çoğu zaman mümkün olmaz.[56]

Programlama

Tremor muayenesi mutlaka istirahat, aksiyon (parmak-burun testi) ve postural (kanat vurma pozisyonu) olarak yapılmalıdır. Tremor üzerine etki çok hızlıdır (5-30 saniye). İlk programlamada yan etkiler ortaya çıkana kadar amplitüdü artırıp en iyi klinik yanıt belirlenmeye çalışılır.[54] Programlama sırasında yarar veya yan etki görülmez ise bir sonraki kontakt denenmelidir. En düşük yan etki, en yüksek klinik etki sağlanan kontakt kronik stimulasyon için seçilmelidir.

Takip sırasında stimülasyon etkinliğinde ani kayıp gelişirse teknik nedenler ön planda düşünülmeli; pil ömrü ve empedans kontrolü yapılmalıdır. DBS etkinlik kaybı yavaş gelişirse amplitüd arttırılmalıdır. Amplitüd artışı ile yan etkiler izlenirse komşu kontaktlar denenmeli, frekans arttırılmalı veya bipolar stimülasyona geçilmelidir. Eğer yan etki izlenmezse yavaş bir şekilde amplitüd artırılmalıdır. Bu süreçte amplitüdün arttırılması yan etkiye neden olursa ilaç tedavisi yeniden düzenlenmeli (levodopa, dopamin agonisti, antikolinerjik veya klozapin eklenebilir). Bununla da çözüm bulunamazsa elektrot replasmanı yapılabilir.[54]

Esansial tremor tedavisinde Vim DBS

Esansial tremor hastalarının bir kısmında tremor ciddi özürlülük yaratır ve medikal tedaviye dirençlidir. Bu hasta grubunda talamusun Vim nukleusuna uygulanan DBS tedavisi faydalıdır.[57] Unilateral Vim DBS kontralateral ekstremite tremorunu baskılayabilir ancak baş ve ses tremorunda bilateral Vim stimulasyonu daha etkilidir.[58]

Programlama[59,60]

İlk programlamaya başlama süresi merkezden merkeze değişkenlik gösterir. Ameliyattan bir gün sonra veya 4-10 hafta içinde yapılabilir. Sabah saatlerinde, minimum 1 saat süre ayırarak programlama yapılmalıdır. İlaçsız olarak, monopolar konfigürasyonda dalga boyu 60 μs ve frekans 130 Hz iken programlamaya başlanmalıdır. Amplitüd artışları diğer parametreler sabitken birkaç saniyede bir 0.5 V'luk aralıklarla olmalıdır. Amplitüd artışı yan etkiler ortaya çıkana kadar yapılabilir. Somatosensorial (parestezi, tat değişiklikleri) ve motor (kas spazmları, serebellar ataksi, postural instabilite ve dizartri) yan etkiler görülebilir.

Talamik stimülasyonun etkisini değerlendirmek için postural ve aksiyon tremoruna bakmak gerekir. Spiral çizdirmek, bir bardaktan diğer bardağa su dökmek veya su içirmek gibi hareketleri yaptırarak etki daha iyi değerlendirilebilir. Tremor kontrolü amplitüd 1-4 V arasındayken ortaya çıkar ve dalga boyu 90-120 μs olduğunda daha etkilidir. Frekans 130-185 Hz arasında olmalıdır. Sıklıkla 2 ay içinde tremor kontrolü sağlanır. Sonrasında 6-12 aylık kontroller yeterli olacaktır. Tremor kontrolü sağlanamazsa öncelikle amplitüd, sonra frekans ve dalga boyu arttırılmalıdır. Etkili olmazsa double monopolar konfigürasyona geçilebilir. Bu da fayda etmezse tekrar programlama yapılmalıdır. Hastaların daha önce kullanmakta olduğu anti-tremor ilaçlara genellikle aynı dozlarda devam edilir.[57]

Yan etkiler

- Talamik stimülasyonla indüklenen konuşma bozukluğu üç şekilde olabilir: serebellar dizartri (serebellotalamik lifler etkilenince), spastik dizartri (internal kapsülün motor lifleri) veya ikisinin kombinasyonu. Stimülasyonu kapatınca konuşma bozukluğu düzeliyorsa stimülasyonla ilişkili demektir. Voltaj veya frekansı azaltmak, bipolar konfigürasyona geçmek faydalı olabilir. Ek olarak, IL programlama tremor kontrolünde sorun olmaksızın konuşma bozukluğunu düzeltebilir.[61] Eğer bu durum hastayı rahatsız ediyor ve stimülasyon kapatılmasına rağmen konuşma bozukluğu devam ediyorsa elektrot yerinin değiştirilmesi gerekebilir.
- Vim DBS yüksek amplitüdlerde olan stimulasyonlarda klinik olarak belirgin ataksiye neden olabilir.[62] Uzun dönem takipte konuşma, duruş-yürüyüş ve postural instabilitede progresif kötüleşme olduğu bildirilmiştir.[62,63]

Esansial tremor hastalarına ellerini kullanmadıkları zaman, özellikle geceleri stimülatörü kapatmaları önerilir.[64] Bu durum tolerans gelişimini engellemekte ve pil ömrünü uzatmaktadır.

Distonide de Gpi DBS programlama

Distoni vücutta tutulum yerlerine göre fokal, segmental, hemikorporal ve jeneralize olarak sınıflandırılmaktadır.[65] Distoni tek klinik özellik ve nedeni bilinmiyorsa primer veya idyopatik olarak isimlendirilir. Primer distonik sendromlar araştırıldıkça birçok gen mutasyonunun etyolojide rol oynadığı gösterilmiştir.[66] Primer jeneralize distoni tedavisinde Gpi DBS uzun süreli takiplerde etkinliği ispatlanmış bir yöntemdir.[67,68] Servikal distoni tedavisinde botulinum toksin enjeksiyonu tedavisinin etkisiz olduğu hastalarda oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.[69,70] Sekonder distonide DBS yanıtı primer olanlara göre daha düşük olsa da birçok çalışmada değişken sonuçlar elde edilmiştir.[71] Sonuç olarak, Gpi DBS birçok farklı distoni tipinde uzun süreli takiplerde etkin bir tedavi seçeneğidir.[72] Distoni tiplerinin farklı programlamaya ihtiyaç duyduğuna dair bir çalışma bulunmamaktadır, bu nedenle tüm distoniler için benzer programlama yapılmaktadır.[73]

Parkinson hastalığında görülenin aksine distonide globus pallidus interna (Gpi) stimülasyonu sıklıkla günler ve aylar içinde gecikmiş ve yavaş bir düzelme sağlar. Bu nedenle stimülasyon etkinliğine karar vermek için en az 24 saat sürekli stimülasyonda bırakmak gerekmektedir.[53] Distonik semptomlar tonik ve fazik olarak ikiye ayrılır:

Tonik semptomlar uzamış anormal postürleri ifade etmektedir. Fazik semptomlar ise tonik semptomlara eşlik eden tremor gibi diğer semptomları gösterir. Tonik ve fazik semptomlar ilaçlara ve DBS'e değişik şekillerde yanıt vermektedir. Fazik semptomlar DBS değişikliklerine iyi yanıt verirken, tonik semptomların yanıt vermesi vakit almaktadır.[74]

İlaçları programlamadan önce kesmek gerekli değildir ve DBS etkinliğini gösterene kadar 1-3 ay süre ile azaltılmamalıdır.[71,73] Sonrasında hastaların ilaçları yavaşça (haftalar-aylar içinde) azaltılarak kesilebilir.[73]

Postoperatif dönemde mikrolezyon etkisi PH'daki kadar belirgin değildir.[75] Programlamaya başlama süresi merkezler arasında farklılık göstermekte olup 2 gün-1 ay arasıdır.[75]

Programlama

İlk ayarlama yapılırken monopolar stimülasyonda, frekans 130 Hz, 60 μs dalga boyunda eşik değerin biraz altında en az 1 saat kadar beklemek gerekir. En iyi sonuçlar sıklıkla en alt kontaktlarda alınır. Ancak etki geç ortaya çıkacağı için her bir monopolar konfigürasyon için bir hafta kadar beklemek gereklidir. Bir veya iki kontaktta belirgin iyileşme gözlenirse bu etkiler kronik stimülasyon için en uygun olanlardır. Uygun kontakt belirlendikten sonra, önce amplitüd, sonra da dalga boyu ve frekans artışları yapılmalıdır.[60,76] Coubes ve arkadaşlarının önerisi ise optik traktın hemen üzerinde, 450 μs dalga boyu ve 1-2 V amplitüdünde, yüksek frekansta ayarlama yapmaktır.[67] Eğer monopolar stimülasyon faydasızsa bipolar veya double monopolar stimülasyona geçilebilir.

İlk programlamadan sonra rutin 4-12 haftalık ve sonrasında 6 aylık kontroller yapılmalıdır. Etkinin ortaya çıkması ameliyattan 6 ay sonra olabilmektedir. Pil ömrü sık kontrol edilmelidir. Hızlı biterse yaşamı tehdit edici bir klinik tablo olan status distonikus ortaya çıkabilir.[73]

Postoperatif dönemde iyileşmeyi değerlendirmek için primer jeneralize distonide Burke-Fahn-Marsden Distoni Skalası[77], servikal distoni için Totonto Western Spasmodik Tortikollis Değerlendirme Ölçeği (TWSTRS) kullanılmaktadır. Psikiyatrik değerlendirme ölçekleri psikiyatrik komorbiditesi olanlarda ve visual analogue skalası (VASs) ağrıyı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Özellikle erken ağrı kontrolü postoperatif iyileşmeyi değerlendirmek için önemlidir.

Yan etkiler

- Monopolar programlamada sabit dalga boyu ve frekansta amplitüdü arttırarak ayarlama yapmak akut stimülasyona bağlı yan etkileri değerlendirilmek için gereklidir. En sık bildirilen stimülasyona bağlı geri dönüşlü yan etkiler kapsüler etki (tetanik kas kasılmaları), vizüel yanıp sönmeler (fosfinler), dizartri, dizestezi ve distoninin kötüleşmesidir. GPi'ye komşu alanların uyarılması ile ortaya çıkmaktadır.[75]

- Kapsüler etkiyi düşük frekanslı DBS uyarımlı distoni kötüleşmesinden ayırmak gerekmektedir. Dizesteziler nadirken tetanik kas kasılmaları sıktır.
- Parkinsonian motor bulgular: Bradikinezi ve yürüme zorluğu ortaya çıkabilir. Mikrografi, oturduğu yerden kalkmak veya objeleri kaldırmada güçlük gözlenebilir. Pallidotalamokortikal yolakların etkilenmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ventral kontaktların uyarımı ile daha sık ortaya çıkar, dorsal kontaktları tercih etmek gerekebilir. Eğer bu durumda distoni kötüleşirse bipolar konfigürasyon tercih edilebilir. Kronik stimülasyonda frekansı 100 Hz'in altında tutmak da faydalı olabilir.[75] Eğer tüm bu seçenekler yetersiz kalırsa IL programlama önerilmektedir.[78]
- Konuşma bozuklukları en sık görülen yan etkidir. Dizartri, disfoni veya kekeleme şeklinde ortaya çıkabilir.[75] Stimülasyonun internal kapsüldeki kortikobulber liflere yayılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Stimülasyonun azaltılması veya kapatılması ile kayboluyorsa distoninin kendisinin neden olduğu bir problem değil de DBS'in yan etkilerinden biri olduğu düşünülür. Eğer stimülasyon kapatılınca ortaya çıkıyorsa distoniye sekonder olduğu düşünülür. Bu durumda programlama ile yapılacaklar sınırlıdır ve elektrodun replasmanı yapılmalıdır. Amplitüdü, frekansı ve dalga boyun azaltmak, daha dorsal kontakta geçmek veya bipolar konfügürasyona geçmek konuşmayı düzeltebilir.[60]

Pil değişimi

Pil ömrü IPG (implantable pulse generator)'nin donanımına ve stimülasyon parametrelerine bağlıdır. Parkinson Hastalığı'nda ortalama pil ömrü 2-5 yıldır.[15,79] Distoni hastalarında yüksek frekans ve uzun dalga boyu tercih edilirse pilin ömrünü kısalmaktadır. Sık değişim (18-24 ayda bir) gerekebilir.[71] Şarj edilebilir DBS modellerini tercih etmek bu hastalar için uygun olacaktır. Ek olarak IL programlama da pil ömrünü kısaltmaktadır.[26]

Hasta eğitimi

Hasta programlayıcısı

- Hastalar DBS sistemini açıp kapayabilirler. Programlayıcıyı açıp kapatmayı öğrenmek hastalar için oldukça rahatlatıcıdır. Esansial tremor hastaları gece pili kapatırlar.
- Uygun görülen hastalarda hasta programlayıcısı amplitüd ayarı yapmaya yardımcı olur. Özellikle diskinezi ortaya çıktığında amplitüd düşürmek fayda sağlar.
- Pil ömrünün öğrenilmesi takipte kolaylık sağlar.

Tablo 1: DBS'in hedef, endikasyon ve tipik elektriksel parametreleri

	STN	**GPi**	**Talamus**
Endikasyon	PH	PH/Distoni	Tremor
Lateralite	Sıklıkla bilateral	Sıklıkla bilateral	Unilateral/bilateral
Voltaj aralığı Monopolar	2-4V	1.5-5V	2-3.5V
Dalga boyu aralığı	60-90 μs	60-450 μs	60-90 μs
Frekans aralığı	130-185 Hz	130-185 Hz	130-185 Hz
Dbs etkisinin latansı	Sıklıkla hemen	Progresif	Hemen
Dbs akım paterni	Sürekli	Sürekli	İsteğe bağli (toleransı önlemek için)
Hasta programlayıcısı	Yararlı	Yararlı	Gerekli

KAYNAKLAR

1. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. Lancet Neurol. 2012;11:429-42.
2. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. J Clin Neurophysiol 2004;21:6-17.
3. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, Cornu P, Damier P, Agid Y. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:595-600.
4. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med 2001;345:956-63.
5. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med 2000;342:461-8.
6. Hickey P, Stacy M. Deep Brain Stimulation: A Paradigm Shifting Approach to Treat Parkinson's Disease. Front Neurosci 2016;10:173.
7. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Okun MS, Foote KD, Krack P, Pahwa R, Henderson JM, Hariz MI, Bakay RA, Rezai A, Marks WJ Jr, Moro E, Vitek JL, Weaver FM, Gross RE, DeLong MR. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. Arch Neurol 2011;68:165.
8. Montgomery EB, Jr. Principles of DBS Electronics. Deep Brain Stimulation Programming Principles and Practice. Oxford University Press 2010.
9. Hardesty DE, Sackeim HA. Deep brain stimulation in movement and psychiatric disorders. Biol Psychiatry 2007;61:831-5.
10. Kumar R, Johnson L. Managing Parkinson's Disease patients treated with deep brain stimulation. Deep Brain Stimulation Management edited by Marks WJ. Cambridge University Press 2010.
11. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S181-7.
12. Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:215-9.
13. Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's Disease of electrical parameter settings in STN stimulation. Neurology 2002;59:706-13.
14. Nambu A. Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. Front Neuroanat 2011;5:26.
15. Castrioto A, Volkmann J, Krack P. Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease. Handb Clin Neurol. 2013;116:129-46.
16. Broggi G, Franzini A, Marras C, Romito L, Albanese A. Surgery of Parkinson's disease: inclusion criteria and follow-up. Neurol Sci 2003;24 Suppl 1:S38-40.
17. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, Rodriguez-Oroz MC, Tamma F, Tröster AI, Vitek JL, Volkmann J, Voon V. Deep brain stimulation: postoperative issues. Mov Disord 2006;21 Suppl 14:S219-37.
18. Hrabovsky D, Balaz M, Rab M, Feitova V, Hummelova Z, Novak Z, Chrastina J. Factors responsible for early postoperative mental alterations after bilateral implantation of subthalamic electrodes. Br J Neurosurg 2017;31:212-6.
19. Stewart RM, Desaloms JM, Sanghera MK. Stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease: postoperative management, programming, and rehabilitation. J Neurosci Nurs 2005;37:108-14.
20. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. Parkinsonism Relat Disord 2006;12:265-72.
21. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, Scerrati M, Albanese A. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Mov Disord 2002;17:1371-4.
22. Ugurlu TT, Acar G, Karadag F, Acar F. Manic episode following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: a case report. Turk Neurosurg 2014;24:94-7.
23. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. Mov Disord. 2002;17 Suppl 3:S188-97.
24. Kuncel AM, Grill WM. Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation. Clin Neurophysiol 2004;115:2431-41.
25. Patel NK, Plaha P, O'Sullivan K, McCarter R, Heywood P, Gill SS. MRI directed bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1631-7.
26. Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. Curr Opin Neurol 2015;28:423-36.
27. Zhang S, Zhou P, Jiang S, Wang W, Li P. Interleaving subthalamic nucleus deep brain stimulation to avoid side effects while achieving satisfactory motor benefits in Parkinson disease: A report of 12 cases. Medicine (Baltimore) 2016;95:e5575.
28. Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE.Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. J Neurosurg 2003;99:71-7.
29. Herzog J, Volkmann J, Krack P, Kopper F, Pötter M, Lorenz D, Steinbach M, Klebe S, Hamel W, Schrader B, Weinert D, Müller D, Mehdorn HM, Deuschl G. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2003;18:1332-7.
30. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders indeuced by deep brain stimulation. Parkinsonism Relat Disord 2016;25:1-9.
31. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Puppi Munhoz R, Fasano A. Programming Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: The Toronto Western Hospital Algorithms. Brain Stimul 2016;9:425-37.
32. Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, Cinquepalmi A, Fronda C, Bergamasco B, Ducati A, Lanotte M. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. J Neurol Sci 2007;258(1-2):99-103.
33. Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P, Devos D. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. Neurology 2008;71:80-4.
34. Ricchi V, Zibetti M, Angrisano S, Merola A, Arduino N, Artusi CA, Rizzone M, Lopiano L, Lanotte M. Transient effects of 80 Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients: a 15 months follow-up study. Brain Stimul 2012;5:388-92.
35. Fasano A, Herzog J, Seifert E, Stolze H, Falk D, Reese R, Volkmann J, Deuschl G. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. Mov Disord 2011;26:844-51.
36. Santens P, De Letter M, Van Borsel J, De Reuck J, Caemaert J. Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease. Brain Lang 2003;87:253-8.
37. Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Nakamura R, Watanabe H, Senda J, Atsuta N, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:856-64.

38. Ashby P, Kim YJ, Kumar R, Lang AE, Lozano AM. Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. Brain 1999;122 (Pt 10):1919-31.
39. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. J Neurosurg 2003;99:489-95.
40. Iansek R, Rosenfeld JV, Huxham FE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Med J Aust 2002;177:142-6.
41. Krack P, Marion MH. "Apraxia of lid opening," a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients. Mov Disord 1994;9:610-5.
42. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2003;349:1925-34.
43. Strecker K, Meixensberger J, Schwarz J, Winkler D. Increase of frequency in deep brain stimulation relieves apraxia of eyelid opening in patients with Parkinson's disease: case report. Neurosurgery 2008;63:E1204; E1204.
44. Forget R, Tozlovanu V, Iancu A, Boghen D. Botulinum toxin improves lid opening delays in blepharospasm-associated apraxia of lid opening. Neurology 2002;58:1843-6.
45. Ramirez-Zamora A, Smith H, Youn Y, Durphy J, Shin DS, Pilitsis JG. Hyperhidrosis associated with subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease: Insights into central autonomic functional anatomy. J Neurol Sci 2016;366:59-64.
46. Foubert-Samier A, Maurice S, Hivert S, Guelh D, Rigalleau V, Burbaud P, Cuny E, Meissner W, Tison F. A long-term follow-up of weight changes in subthalamic nucleus stimulated Parkinson's disease patients. Rev Neurol (Paris) 2012;168:173-6.
47. Barichella M, Marczewska AM, Mariani C, Landi A, Vairo A, Pezzoli G. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. Mov Disord 2003;18:1337-40.
48. Macia F, Perlemoine C, Coman I, Guehl D, Burbaud P, Cuny E, Gin H, Rigalleau V, Tison F. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. Mov Disord 2004;19:206-12.
49. Strowd RE, Herco M, Passmore-Griffin L, Avery B, Haq I, Tatter SB, Tate J, Siddiqui MS. Association between subthalamic nucleus deep brain stimulation and weight gain: Results of a case-control study. Clin Neurol Neurosurg 2016;140:38-42.
50. Markaki E, Ellul J, Kefalopoulou Z, Trachani E, Theodoropoulou A, Kyriazopoulou V, Constantoyannis C. The role of ghrelin, neuropeptide Y and leptin peptides in weight gain after deep brain stimulation for Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg 2012;90:104-12.
51. Montaurier C, Morio b, Bannier s, Derost P, Arnaud P, Brandolini-Bunlon M, Giraudet C, Boirie Y, Durif F. Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation Brain 2007;130(Pt 7):1808-18.
52. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. Neurology 2012;79:55-65.
53. Kumar R. Methods for programming and patient management with deep brain stimulation of the globus pallidus for the treatment of advanced Parkinson's disease and dystonia. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S198-207.
54. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms fort he programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2006;21 Suppl 14:S284-9.
55. Ferayye MU, Debu B, Pollak P. Deep brain stimulation effect on freezing gait. Mov Disord 2008;23 (suppl 2): S489-494.
56. Dowsey-Limousin P. Postoperative management of Vim DBS for tremor. Mov Disord 2002;17 Suppl3:S208-11.
57. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, et al. Multicenter European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 289-96.
58. Ondo W, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. Arch Neurol 2001; 58:218-22.
59. Pahwa R, Lyons KE. Managing essential tremor patients treated with deep brain stimulation. Deep Brain Stimulation Management edited by Marks WJ. Cambridge University Press 2010.
60. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Munhoz RP, Fasano A. Programming Deep Brain Stimulation for Tremor and Dystonia: The Toronto Western Hospital Algorithms. Brain Stimul 2016;9:438-52.
61. Barbe MT, Dembek TA, Becker J, Raethien J, Hartinger M, Meister IG, Runge M, Maarouf M, Fink GR, Timmermann L. Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor. Neurology 2014;82:614-9.
62. Ondo WG, Almaguer M, Cohen H. Computerized posturography balance assesment of patients with bilateral ventralis intermedius nuclei deep brain stimulation. Mov Disord 2006; 21:2243-47.
63. Hariz MI, Krack P, Alesch F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow up. J Neurol Neorusurg Pschiatry 2008;79:694-9.
64. Kronenbuerger M, Fromm C, Block F, Coenen VA, Rohde I, Rohde V, Noth J. On-demand deep brain stimulation for essential tremor: a report on four cases. Mov Disord 2006;21:401-5.
65. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. Adv Neurol 1998;78:1-10.
66. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, Kwiatkowski DJ, Brin MF, Bressman SB, Schuback DE, Falk CT, Risch N, de Leon D, et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34. Neuron 1989;3:1427-34.
67. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. Lancet 2000; 355:2220-1.
68. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, Antico J, Graff P, Micheli FE. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. Clin Neurol Neurosurg 2008;110:145-50.
69. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. Lancet 1999;354:837-8.
70. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O; Functional and Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical Society.; Canadian Movement Disorders Group. The Canadian multicentre of deep brain stimulation for cervical dystonia. Brain 2007:130:2879-86.
71. Isaias IU, Tagiliati M. Managing dystonia patients treated with deep brain stimulation. Deep Brain Stimulation Management edited by Marks WJ. Cambridge University Press 2010.
72. Bereznai B, Steude U, Seelos K, Bötzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in diffent types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. Mov Disord 2002; 17:138-44.
73. Tagliati M, Krack P, Volkmann J, Aziz T, Krauss JK, Kupsch A, Vidailhet AM. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. Mov Disord 2011;26 Suppl1:S54-62.
74. Barow E, Neumann WJ, Brücke C, Huebl J, Horn A, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kühn AA. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. Brain 2014;137:3012-24.

75. Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, Aziz T, Krack P, Moro E, Krauss JK. Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. Mov Disord 2011;26 Suppl 1:S37-53.

76. Kumar R. Methods for programming and patient management with deep brain stimulation of the globus pallidus for the treatment of advanced Parkinson's disease and dystonia. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S198-207.

77. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tézenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destée A, Pollak P; French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med 2005;352:459-67.

78. Kovács N, Janszky J, Nagy F, Balás I. Changing to interleaving stimulation might improve dystonia in cases not responding to pallidal stimulation. Mov Disord 2012;27:163-5.

79. Ondo WG, Meilak C, Vuong KD. Predictors of battery life for the Activa Soletra 7426 Neurostimulator. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:240-2.

151

Psikoşirürjiye Giriş ve Tarihçe

Ayşegül Özdemir Ovalıoğlu, Gökhan Canaz

Nöropsikiyatrik hastalıkların cerrahi tedavisi; gerek bilimsel gerekse etik, filozofik ve politik açılardan ciddi tartışmalara ve çekişmelere neden olmuştur. Ağır psikiyatrik hastalığı olan vakaların çoğunda, iyi takipli farmakolojik, davranış ve gereğinde elektrokonvulsif tedavilerinden oluşan modern yaklaşımlar kullanılmaktadır. Psikocerrahinin sıklıkla geçmişteki tecrübelerin bir yarası olduğu ve modern psikiyatri ortamında herhangi bir rolü olmadığı şeklinde düşünülmektedir. Bu sınırlı görüş ne yazık ki tüm hikayeyi anlatmamakla beraber geçen yüzyılın yanlış anlamalarının çoğuna ışık tutmaktadır. Ağır ve dirençli psikiyatrik hastalığı olan vakaların çoğu, bütün konvansiyonel tedavilere cevap vermemekte ve ağır engelli olarak yaşamlarına devam etmektedirler. Bu hastalarda cerrahi müdahalelerin potansiyel uygulamalarını daha iyi kavramak için psikocerrahinin zengin hikayesini ve tarihçesini eksiksiz olarak bilmek gerekmektedir. Psikocerrahinin tarihi, tek başına kuşkusuz tıp tarihinin en büyüleyici alanlarından biridir. Sadece tedavi metodlarının tartışmalarıyla değil bistüri ile psikiyatri hastalarının hayatını iyileştirmeyi öğrenmeye çalışan klinisyenlerin çekişmeleriyle doludur.

Tarihteki ilk saptanan nöroşirürjikal girişim MÖ 5100 yılında Fransa'nın Ensisheim şehrinde bulunan bir kafatasında trepanasyon işlemi olarak kabul edilmektedir. Kafatasında iki farklı bölgede iki trepanasyon alanı görülmüş olup deliklerin çevresindeki kemikte rastlanan izler işlem sonrası iyileşme olduğunu ve kişinin sonrasında da bir dönem daha yaşamaya devam ettiğini göstermektedir.[1] Başta Avrupa, Sibirya, Kuzey Afrika, Yeni Zelanda olmak üzere tüm kıtalarda benzer döneme ait benzer girişimlerin kanıtları bulunmuştur **(Şekil 1).**[2] Özellikle Güney Amerika'da; Peru ve Bolivya'da yapılan farklı arkeolojik çalışmalarda da benzer trepenasyon izleri içeren kafatasları ve prosedür sırasında kullanılan aletlere rastlanmıştır.[1,3] O dönemde bu işlemin amaçlarını sadece tahmin etmek mümkün olsa da, ilk yazılı kaynaklar MÖ 1500'lü yıllarda mental rahatsızlıkların tedavisi amacıyla trepenasyon yapıldığını göstermektedir.[4] Bu kaynaklarda, deliklerden "*hapis olan ruhun dışarı çıktığı*" tasvir edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında nöroşirurjinin tarih sahnesine çıkışı, psiko-cerrahi girişimlerle başlamıştır denebilir. Hipokrat ve Galen yazıtlarında bu işlemin endikasyonları ve kullanılacak aletler detaylarıyla bahsedilmiştir. Galen beyin de dahil olmak üzere insan vücudunun birçok bölgesinde, anatomi bilgisi

dahilinde cerrahi girişimlerde bulunmuş ve beyinden "*Prince of Viscera*" olarak bahsetmiş, bilinç, duyu ve mantığın merkezi olarak nitelendirmiştir. Bu yönüyle düşünce ve duygunun kaynağını kalp olarak kabul eden Aristoteles'in görüşüne de karşı çıkmıştır. Rönesans döneminde de trepenasyon birçok kaynakta adı geçen bir prosedür olarak karşımıza çıkmaktadır.[1,5,6]

Şekil 1: Trepanasyon yapılmış bir kafatası. M.Ö 3500-Lozan doğa tarihi müzesi

Ortaçağ

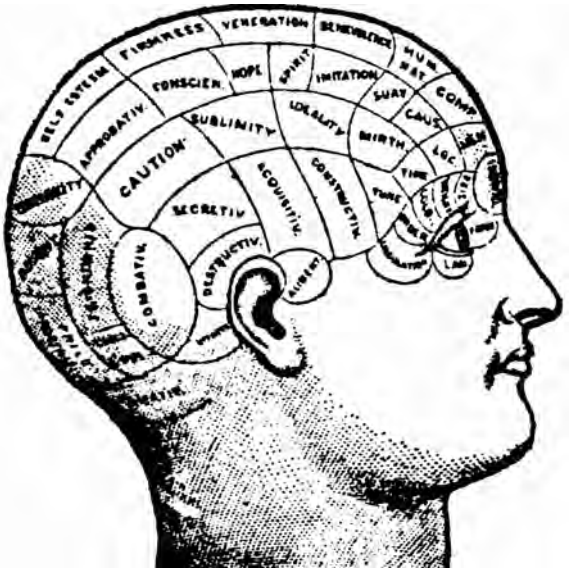
Ortaçağa ait birçok yazılı eserde "aşırı heyecanların, duyguların" bedeni terk etmesi amacıyla kafaya delikler açılmasının tarif edildiğine rastlanmaktadır.[7] Deliliğe de kafada bulunan bir maddenin (genelde bu bir taş olarak tasvir edilmiş) neden olduğu ve tedavi olarak bu maddenin çıkarılmasından bahsedilmiştir. Bu düşüncenin en ünlü örneği; MS 1550 yılında Hieronymus Bosch'un "*The Cure of Folly (Extraction of the Stone of Madness)*" adlı tablosudur **(Şekil 2)**. Bosch bu tablosunda deliliğe neden olan "beyin taşı" nın çıkarılmasını anlatmıştır. 1621'de Robert Burton "*Anatomy of Melancholy*" adlı eserinde "kurumlu buhar" ın perforasyonla boşaltılması gerektiğini yazmıştır.[8] 1664'te Oxford'da bir anatomist olan Thomas Willis, "*Cerebri Anatome"* adlı kitabında melankoli tedavisi için perforasyonu önermiştir.[9] Daha yakın dönemde bazı Afrika kabilelerinde de benzer amaçla yapılan trepanasyon örneklerine rastlamak mümkündür. Rönesans döneminde gelişen anatomi ve fizyoloji bilgisi sonrası metafizik bir tedavi olduğuna inanılan trepanasyon işlemi terk edilmiş ve 19. yy'a kadar mental hastalıkların tedavisinde trepanasyon ya da başka bir cerrahi girişimin kullanılması batı tıbbında yer almamıştır.[10]

Şekil 2: Hieronymus Bosch'un "The Cure of Folly (Extraction of the Stone of Madness)" adlı tablosu-1555

19. yüzyıl

19. yy'a kadar, beyin cerrahisi adına Hipokrat'tan sonra çok fazla yol kat edilememiştir. 19. yy'ın ortalarından sonra Penisilin'in keşfi sayesinde postoperatif enfeksiyonların azalması, Broca ve Wernicke'nin travma hastaları ve anatomi üzerine yayınladıkları çalışmalar, ayrıca İngiltere'de Victor Horsley ve Amerika'da Harvey Cushing'in ilk cerrahi girişimleriyle "modern nöroşirürji" dönemi başlamıştır. Modern psikocerrahinin temelleri de bu gelişmelere paralel olarak yine 19. yy'ın sonlarına dayanmaktadır.[5]

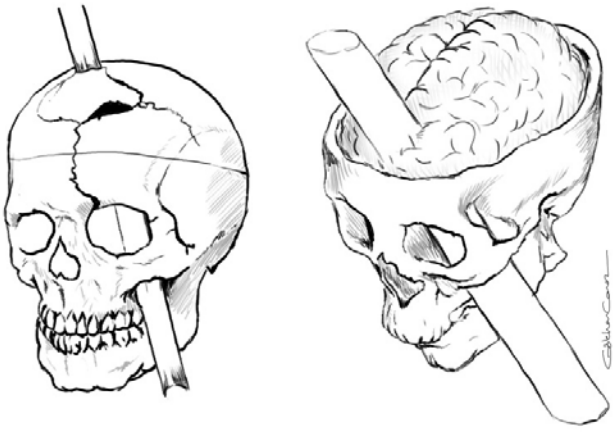
Fonksiyonel nöroanatomiyi tanımlamak adına ilk öne sürülen fikirlerden biri frenolojidir **(Şekil 3)**. Franz Joseph Gall (1758-1828), tarihte frenolojinin öncüsü olmuştur.[5,11] Frenoloji, kişinin kafatasının şeklinden onun karakterini, kişiliğini ve suça yatkınlığını belirleme iddiasında olan bir teoridir. Kafatasının kognitif ve duygusal fonksiyonlara göre alanlara ayrıldığını ve insanların kafatası şekilleri üzerinden karşılık gelen alanın boyutu ve şekli ile bu fonksiyonların ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Frenoloji hiçbir zaman net olarak bir bilim dalı olarak kabul görmese de, Gall çeşitli nörolojik fonksiyonların kafada ya da beyinde belli sınırlı alanlara dağılmış olması düşüncesi açısından, beyin fonksiyonlarının çözümlenmesinde ilk olarak bu fikri ortaya atan kişi olmuştur. 1819'da temel eseri olan *"On the Functions of the Brain and of Each of Its parts: With Observations on the Possibility of Determining the Instincts, Propensities, and Talents, or the Moral and Intellectual Dispositions of Men and Animals, by the Configuration of the Brain and Head"*i yayınlamıştır.[11,12]



Şekil 3: Franz Joseph Gall-Frenolojik lokalizasyonlar

19. yy'da nörobilim çalışmaları özellikle beyin-davranış ilişkisi çevresinde yoğunlaşmış ve kognitif fonksiyonlarla beyin anatomisi arasında önemli bağlantılar kurulmuştur. Pierre Paul Broca ve Carl Wernicke tarafından tariflenen "afazi" kavramı ve ilişkili olduğu anatomik alanlar bu konuda öncü sayılan çalışmalar olmuştur.[13,14] 1848 yılında John Harlow'un yayınladığı "Phineas Gage vakası" ise, beyinde lezyon lokalizasyonu ile davranış arasında ilişkiyi göz önüne sererek bu konudaki çalışmalara hız kazandırması açısından çok önemli bir örnek olmuştur.[15] Bu vakada bildirildiğine göre; 1848 yılında bir demiryolu inşaatında gerçekleşen bir patlama sonrası, Phineas Gage adındaki genç işçinin kafasına bir metre uzunluğunda bir metal çubuk saplanmıştı. Çubuk sol maksilladan girerek, sol frontal lob içerisinden geçip kafanın üst kısmından çıkmıştı **(Şekil 4)**. Hasta mucize eseri kurtulmuştu ve zihinsel kapasitesinde bir değişiklik saptanmamıştı. Fakat sonrasında hastada davranış bozuklukları ve kişilik değişikliği gözlenmeye başlamış, bu durum yakınları tarafından "*Gage artık Gage değildi*" şeklinde dile getiriliyordu.[15-17] John Harlow 1848 tarihli vaka sunumunda, klasik frontal lob sendromunu tariflemiştir ve hastanın içinde bulunduğu kişilik bozukluğundan, kendi kelimeleriyle, "*Hastanın sakin bir vatandaştan bir serseriye dönüştüğü; entelektüel ve hayvani eğilimleri arasındaki dengenin bozulduğu…*"

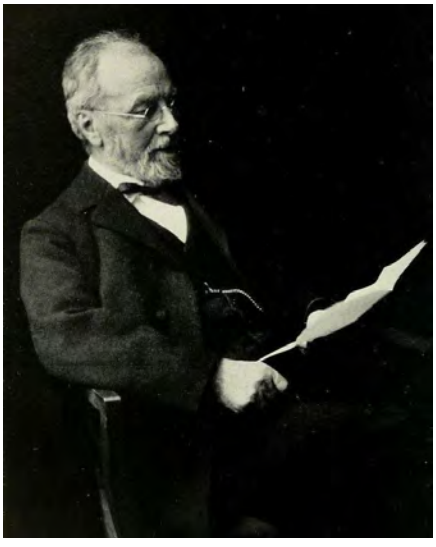
şeklinde bahsetmiştir. Bu yayından 150 yıl sonra Antonio Damasio ve ark. Gage'in kafatasını tekrar incelemiş; benzer patoloji ve semptomatoloji sahibi hastaları inceleyerek, mevcut hasarın prefrontal korteksin ventromedial bölgesinde oluşmuş olabileceğini, öne sürmüştür.[18] Harlow'un yayınından sonra artış gösteren, hayvan ve kadavra çalışmaları sonucu nöroanatominin gelişimi de bu dönemde bir ivmelenme göstermiştir.



Şekil 4: Phineas Gage'in kafatası

Jean Baptiste Bouillaud (1796-1881), Gall'ın öğretilerinden bir kısmını kendine temel alarak frontal lezyonları inceleyip konuşma ile ilgili alanı ortaya koymaya çalışmıştır. Çalışmaları Harlow'dan sonraki dönemde Broca tarafından devam ettirilerek "*aphemie*" tabiri kullanılmış ve sonrasında bu terim, Trousseau tarafından "*aphasie*" (afazi) olarak adlandırılarak günümüze kadar gelmiştir. Trousseau'nun çalışmaları Wernicke tarafından devam ettirilmiştir.[14] Daha sonrasında da 1870 yılında Gustav Theodor Fritsch ve Eduard Hitzig köpek korteksinde stimulasyonlar gerçekleştirerek motor korteksi saptamış, ardından bu çalışma David Ferrier tarafından primat beynine uyarlanmış ve motor korteksin anatomisi ortaya konmuştur.[19,20] Aynı dönemde Philippe Mairet şizofrenik hastalarda yaptığı otopsilerde, temporal gyrusların hipertrofik olduğuna rastladığını bildirmiştir.[21]

John Harlow'un ardından gündeme gelen lezyon-fonksiyon ilişkisi psikiyatrik hastalıkların açıklanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre; beynin belli bir bölümü bu hastalıklarla ilişkilendirilerek, o bölümün "alınması" ya da o bölge ile bağlantıların bozulması bu hastalıkların sonuçlarını hafifletebilmeliydi. Bu düşünceyi ilk kez pratiğe getiren ve deneyen kişi Gottlieb Burckhardt modern psikocerrahinin babası olarak kabul edilmektedir **(Şekil 5)**.[22]



Şekil 5: Gottlieb-Burckhardt (1836-1907)

İsviçreli psikiyarist Gottlieb Burckhardt 1888 yılında İsviçre'deki Prefargier Akıl Hastanesi'nin başına geçtikten sonra burada modern çağın ilk psikocerrahi girişimini gerçekleştirmiştir. Ağır psikiyatrik semptomları olan bir hastada serebrumun çoklu odaklardan hasarlanması olarak tanımlanabilecek olan "topektomi" işlemini uygulamıştır.[23] Genel anestezi altında yaptığı bu ameliyatta kemik flep kaldırılmasının ardında bir küret yardımıyla temporal korteksten yaklaşık 10 gr'lık parçalar eksize ederek bu işlemi gerçekleştirdiğini bildirmiştir. Bu girişimlerde hedef bölgeler ön temporal ve frontal loblar olarak belirtilmiştir. Toplam 6 vakada topektomi uygulamış ve bu girişimlerin sonuçlarını 1891'de yayınlamıştır.[22] Prosedürlerin 3'ü başarılı olarak nitelendirilmiş, 1'inde kontrol edilemeyen nöbetlerin başladığı, 1'inde serebral hemoraji gerçekleştiği, 1 hastanın ise öldüğü bildirilmiştir. Başarı kriteri; hastaların sadece ajitasyonlarının giderilmesi ve bir "sakinlik hali" olarak nitelendirildiği, hastaların postoperatif takiplerine ve gelişen defisitlerine hiç değinilmediği için sonuçlar günümüzde şaibeli olarak kabul edilebilmektedir.[24] Burckhardt 1889 Berlin Tıp Kongresi'nde serisini sunduğunda, meslektaşlarının büyük tepkisiyle karşılaşmıştır. İsviçre'de de bu girişimler olumlu karşılanmadığı için başka bir girişimde bulunmamıştır. Bu dönemde Estonyalı nöroşirürjiyen Ludvig Puusepp de benzer girişimlerde bulunmuş ama düşük başarı oranları bildirerek o da bu girişimleri sürdürmeme kararı almıştır.[25,26]

Psikiyatride şok tedavileri

Tüm bu geçen zaman boyunca, psikiyatri cephesinde akıl hastalıklarının tedavileri açısından ciddi bir gelişme kaydedilememişti. Akıl hastaneleri rehabilitasyon hizmeti veren ve hasta sayıları sürekli artan yataklı sağlık kurumları durumundaydılar. Bu dönemde hastaların çeşitli patolojik ya da fizyolojik durumlara verdikleri tepkiler gözlenmiş, tedavi olarak bu durumlar taklit edilerek veya daha şiddetli uyaranlar kullanılarak denemeler başlamıştır. Bu tedaviler birçok kesim tarafından "şok tedavileri" olarak adlandırılmıştır. 1917'de J. Wagner-Jauregg farklı bir modalite olarak "malaria-terapi" yi önermiştir.[27] Sifiliz ve benzeri diğer febril hastalıkları geçiren psikotik hastaların, bu febril ataklar sonrasında sakinleştiğini ve durumlarında iyileşme gözlemlediğini belirtmiştir. Bu noktadan yola çıkıp bir grup hastaya plazmodium parazitini enjekte ederek hastaların febril ataklar geçirmesini sağlamış, sonrasında hastaları kininle tedavi ederek psikiyatrik tablolarındaki değişimleri incelemiştir. Bu tedaviye "malaria-terapi" adı verilmiştir[28] ve bir süre uygulanmaya devam etmiştir. Avusturyalı psikiyatrist 1927 yılında bu tedaviyle Nobel Tıp ödülü'nü kazanmıştır. Bu ödül bir "ruh hastalıkları doktoru"na verilen ilk ve tek Nobel ödülü olma özelliğini taşımaktadır.

1927 yılında Polonyalı bir psikiyatrist olan Manfred Sakel, psikoz tedavisi için "insülinle indüklenmiş hipoglisemik koma" fikrini öne sürmüştür.[29] Bu uygulamada hastaların insülin ile hipoglisemik komaya sokulup sonra glikoz replasmanı ile yavaşça tekrar şuurlarının yerine gelmesi sağlanıyordu. Bu ayılma evresinde hastaların sakin, psikozdan kurtulmuş ve tedaviye açık oldukları varsayılıyordu; fakat hastaların bir kısmının sonradan generalize nöbet geçirdiği ve bu sakinlik halinin de geçici bir süre olduğu bildirilmiştir.[29] Yine de 1960'lara kadar bir çok hastanede Sakel'in öne sürdüğü bu terapi uygulanmaya devam etmiştir. Bu dönemde uygulanmaya başlayan şok tedavilerinin gelişimleri peşpeşe oluşmuştur. Sakel'in hipoglisemik koma tedavisini inceleyerek 1934'te Macar Psikiyatrist Ladislas J. Meduna tarafından "metrazol-şok" terapisi öne sürülmüştür. Meduna, epilepsi ve şizofreniyi birbirlerinin antagonisti olduğu hipotezini öne sürmüş ve şizofreni tedavisinde metrazol (pentylenetetrazol) ile provake edilmiş nöbetler uygulamayı denemiştir. Ancak orta derecede kazanılan başarıya oranla, hastaların çok şiddetli nöbetler geçirdiği, hatta %42'sinin bu nöbetler sırasında spinal fraktürler yaşadıkları bildirilmiştir. Komplikasyon oranlarının ciddi seviyelerde olması nedeniyle sonradan bu uygulama terkedilmiştir.[30]

Sakel ve Meduna'nın hastalarda oluşturduğu nöbetleri aşırı kontrolsüz ve tehlikeli bulduğunu belirten İtalyan nöropsikiyatrist Ugo Cerletti, meslektaşları Bini ve Kalinowski ile birlikte hastalarda konvulsiyon yaratmak için elektriği kullanarak 1938 yılında ilk kez elektro konvulsif tedaviyi (EKT) uygulamışlardır.[31,32] Cerletti ve arkadaşları şizofreni hastalarında yüksek başarı elde etmiştir. Daha sonraları kas kasılmasının tedaviye bir etkisi olmadığını anlayınca bu uygulamayı genel anestezi ve kürar altında uygulamaya başlamıştır. Tüm bu "Şok" tedavilerinden ise günümüze kadar gelen tek tedavi EKT olmuştur.[32,33] J. Babinski de, tüm mevcut terapilere dirençli melankoli-depresyon hastaların-

da "kafanın elektriklendirilmesi" adını verdiği bir seri uygulama yapmış ve aldığı pozitif sonuçlarını "*beynin oryantasyonunu ve dengesini geri sağladığı…*" şeklinde yorumlayarak bildirmiştir.[34] 1942 yılında Fransız psikiyatrist Jean Delay tarafından "Pnömo-şok" terapileri de öne sürülmüş ama klinikte yer bulamamıştır.[33]

Psikocerrahi'nin yemelleri

1930'larda nöroşirürji alanındaki ilerlemeleri takiben artan başarılı nöroşirürjikal girişimler sonrası, özellikle frontal lob yerleşimli lezyonların rezeksiyonları sonrası, hastaların kişilikleri ve ruh halleriyle ilgili benzer değişiklikler bildirilmiştir. 1935'te Penfield Montreal'de, frontal abse rezeksiyonu sonrasında hastanın psikiyatrik tablosunu yayınlamıştır. Walter Dandy ve Joseph Evans gibi beyin cerrahlarının da benzer yayınları sayesinde frontal alanların duygu, durum ve kişilik üzerine etkilerinin farkedilmeye başlamasında önemli rol oynamışlardır.[35,36]

Aynı dönemde Amerikalı fizyolog John Fulton (1899-1960) "*Frontal lobektomi çağı*" nın en büyük hazırlayıcısı olmuştur **(Şekil 6)**.[37] Fulton Oxford'da nöromusküler fizyoloji alanında çalışmış, sonrasında ABD'ye dönerek Harvey Cushing'in yanında tıbbi uzmanlığını almış sonrasında Yale üniversitesinde kendi nörofizyoloji laboratuvarını kurmuştur. Carlyle Jacobsen ile birlikte kortikal asosiasyon bölgelerini araştırmış, primat beyinlerinden belli kortikal alanları rezeke ederek meydana gelen davranışsal ve nörolojik bozuklukları inceleyerek bir "*beyin haritası*" çıkarmaya çalışmıştır. 1935'te II. Dünya nöroloji kongresinde, birinde unilateral diğerinde bilateral frontal asosiasyon korteksini rezeke ettikleri 2 şempanze ile ilgili bulgularını sunmuşlardır.[38] Bilateral rezeksiyon sonrası şempanzenin emirleri yerine getirebildiğini ama duygu durumunda değişiklik olarak "ödüllendirilmeme durumunda tepki göstermede ve heyecanda kayıp" gördüklerini bildirmişlerdir.[39,40] Aynı kongrede bulunan ve anjiyografi ile ilgili çalışmalarını sunan Portekizli nörolog Egas Moniz ve nöroşirürjiyen Almeida Lima ile ventrikülografi ile ilgili çalışmalarını sunan Amerikalı Walter Freeman, bu çalışmalardan çok etkilenmiş ve ilerleyen dönemde frontal lobektomiyi terapötik olarak uygulamaya koyan ilk kişiler olmuşlardır.

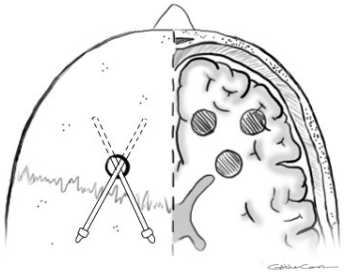
Şekil 6: John Fulton (1899-1960)

"Psikocerrahi" ve frontal lobotomi çağı

Portekizli nörolog Antonio Egas Moniz; Fulton ve Jacobsen'in çalışmaları ışığında psikiyatrik hastalıkların tedavisi için frontal lobun afferent ve efferent iletilerinin engellenmesi gerektiği hipotezini öne sürmüş ve ilk kez "psiko-cerrahi" terimini kullanmıştır **(Şekil 7)**. A. Egas Moniz (1875-1955) 1911 yılında Lizbon Üniversitesi Nöroloji Bölümü'nün başına geçmiş ve sonrasında da üniversitenin dekanlığını yapmıştır. 1. dünya savaşı sonunda Portekiz Dış İşleri Bakanlığı, sonrasında da İspanya Büyükelçilik görevleri yapmış olan, siyasi açıdan da ülkesinde önemli bir kişidir. Özellikle serebral anjiyografi alanındaki çalışmaları ve buluşlarıyla kendisine tıp dünyasında da önemli bir yer yapmıştır.[41,42] Moniz, Fulton ve Brickner'ın çalışmalarını temel alarak; psikiyatrik hastalıkların beyinde hücre grubu biçimlenmelerinde bozukluğa bağlı ortaya çıktığı hipotezinde bulunmuş, tedavi olarak da bu yapıların ve bağlantıların ortadan kaldırılması gerektiğini savunmuştur.[43] Psiko-cerrahi ile ilgili girişimleri, kendisinin gut hastalığı nedeniyle tek başına gerçekleştiremeyen Moniz, beyin cerrahı Almeida Lima ile beraber çalışmıştır. Önce frontal lobun afferent ve efferent bağlantılarını kesmek amacıyla kadavra çalışmaları yapmışlardır. 1935 yılında ilk kez, başarılı olarak nitelendirdikleri, psi-

ko-cerrahi girişimlerini 63 yaşında paranoid düşünceleri ve anksiyetesi olan bir kadın hastaya frontal loba etanol enjekte ederek gerçekleştirmişlerdir.[7,41,44] Frontal alanda orta hattan 3 cm uzaklıkta iki taraflı birer adet burr hole açarak bu deliklerden beyaz cevhere enjektörle saf etanol enjekte etmişler ve bu işleme "frontal lökotomi" adını vermişlerdir **(Şekil 8)**.[7] Tedavide başarının tanımı, psiko-cerrahinin her çağında olduğu gibi, burada da göreceli ve şüpheli olmuştur. Hastanın postoperatif kliniğinde ciddi apati ve künt duygulanım gözlendiği bildirilmiş ama bu psikozdan çıktığı ve girişimin başarılı olduğu yönünde yorumlanmıştır. Takip eden dönemde frontal lökotomi 6 hastaya daha uygulanmıştır. 8. vakadan sonra Moniz, alkolün parankim içinde kontrolsüz yayılımına karşın "lökotom" adını verdiği, beyaz maddede ölçülebilir miktarda alanı kesmeyi yarayan aleti geliştirmiştir**.** 4 ay içinde 20 vakaya ulaşmış ve sonuçlarını 5 Mart 1936'da Paris Nöroloji Derneği'nde paylaşmıştır. Hastalardan 7'sinde iyileşme, 7'sinde kısmi iyileşme, 6'sında da değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.[43] Paris'te birbirinden farklı tepkilerle karşılaşmış; bir kısım tarafından özellikle frontal loba yapılacak bu tarz hasarlama girişimlerinin hastaların zekalarında gerilemeye neden olabileceği yönünde eleştiriler almışsa da büyük ilgiyle karşılanmıştır. Moniz, serebral anjiyografi ile ilgili çalışmaları sayesinde zaten tanınan ve saygı duyulan biriydi, hiç kuşkusuz siyasal kimliği de bildirdikleri prosedürün dikkat çekmesini ve daha kolay kabul görmesini sağlamıştır. Moniz ve Lima lökotomilerine devam ettiler ve 100 vakaya ulaştılarında toplamda 100'e yakın bildiri ve 2 kitap yayınlamışlardı. Çalışmaları Avrupa'da, İtalyan Emilio Rizzatti ve Estonyalı Puusepp tarafından ilgi görmüştür ve bu iki kişi tarafından 200'e yakın lökotomi işlemi uygulanmıştır.[43]

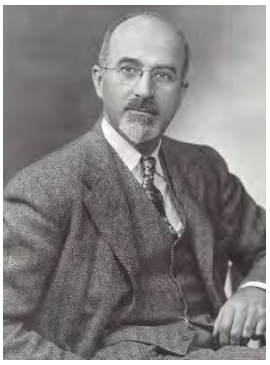
Şekil 7: António Egas Moniz (1874-1955) ve Almeida Lima (1903-1985)



Şekil 8: Frontal lökotomi

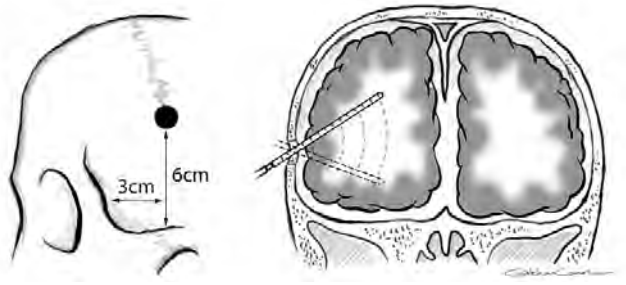
Frontal lökotomi dünyada başka doktorlar tarafından da uygulanmaya başlanmıştır. Lökotomiyi en erken benimseyen, psikocerrahinin tüm dünyada ses getirmesini sağlayan ve psikocerrahinin adına kara bir leke süren kişi Amerikalı nörolog Walter J. Freeman olmuştur **(Şekil 9)**.[45] 1930'ların sonlarında ABD'de yaklaşık 500 psikiyatri enstitüsünde 450.000 hasta yatılı olarak tedavi görmekteydi. 1. dünya savaşı sonrası psikiyatrik travmaya maruz kalan emekli asker ve gaziler de bu miktarın içinde yer almaktaydı. Bu miktar tüm ülkedeki hastanelerdeki yatak sayısının neredeyse yarısını oluşturuyordu.[5] Etkili bir tedavi olmadığı için, psikiyatrik hastaların hemen hepsi enstitülere yatırılıyor ve fiziksel kısıtlamaya ek olarak etkili bir tedavi uygulanmıyordu. 2. dünya savaşı başında askerlik çağındaki 15 milyon erkekten yaklaşık 1.8 milyonunun psikiyatrik nedenlerden dolayı askerden muaf sayıldığı bildirilmiştir.[46] Bu yatılı psikiyatrik hasta sayısı devlet bütçesine de büyük bir yük oluşturuyordu. Fulton, lobotomiler daha yaygın uygulansa ve yatan hasta sayısı %10 azaltılabilse günlük bir milyon doların kurtarılabileceğini belirtmiştir.[47] Mevcut akıl hastanelerinin 2/3'sinin "standartların altında" koşullara

sahip olduğu bildirilmiştir; medya aracılığıyla halka yansıtılan bu korkutucu şartlar da, olası bir tedavi umudunun kolaylıkla kabul göreceği bir atmosfer oluşturmuştur.[48] Bu atmosfer içinde Amerikalı nörolog Walter J. Freeman, George Washington üniversitesinde beyin cerrahı meslektaşı James W. Watts ile beraber çalışmalarına başlamıştır.



Şekil 9: Walter Freeman (1895-1972)

1936 yılında, 63 yaşında depresyon, anksiyete ve uyuyamama şikayetleri olan bir kadın hasta üzerinde ABD'deki ilk frontal lökotomiyi gerçekleştirmişlerdir.[49,50] Moniz'in yöntemini geliştirip iyotlu madde ve kranial x-ray kullanarak daha keskin lökotomi sınırları belirlemeye çalıştılar; burr-hole noktalarını daha laterale taşıyarak lökotom açısı ile ilgili daha kesin değerler oluşturdular **(Şekil 10)**. Freeman, Moniz'in lökotomunu da modfiye ederek "hassas lökotom"u geliştirdi. Operasyonda iki farklı yöntem bildirmişlerdir; duygusal psikonörozlarda uyguladıklarına "anterior kesi", şizofrenlerde uyguladıklarına ise "geniş kesi" adını vermişlerdir.[51] 21 vakaya ulaştıklarında yayınladıkları serilerinde en iyi sonuçlara melankoli ve depresyon hastalarında ulaştıklarını bildirmişlerdir. 1942'de 80 hastaya ulaştıklarında ise "psychosurgery" aldı kitaplarını yayınlamıştır.[52] Geniş lobotomilerde mortal sonuçlanan kanamalarla karşılaşabildiklerini; tüm postoperatif hastalarda da nöbet ve frontal lob sendromu ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir.[52]



Şekil 10: Walter Freeman'ın geliştirdiği modifiye frontal lokotomi

Nöropatoloji doktorası olan Freeman, psikiyatri hastalarında otopsi çalışmaları yapmıştır ve talamuslarında retrograd dejenerasyon izleri saptamıştır. Bu onu talamusun duygulanma ile ilgili merkez olduğunu düşünmeye itmiştir. Freeman'a göre talamus duygulardan sorumluydu. Fronto-talamik yolların bozulmasıyla duygusal psikozların oluşmasının engellendiğini; "*zekanın duyguların aşırılığından serbest kaldığın…*" belirtmiştir. ABD'de akıl hastanelerinin şartları Freeman ve Watts'ın uygulamalarına devam etmelerini teşvik ediyordu. Senato raporlarında 1946'da 2.000, 1951'de ise 20.000 operasyonun uygulandığı bildirilmiştir.[46]

Avrupa ve dünya

İngiltere'de 1947'ye gelindiğinde 1000 kadar vaka opere edilmişti. Bunların neredeyse yarısı Wylie McKissock tarafından Londra'da bulunan St George's Hospital'de gerçekleştirilmişti. 1954'e varıldığında ise tüm İngiltere'de lökotomi sayısı 10.000'i geçmişti.[53,55] Vaka serilerine bakıldığında %70 başarı bildirilmiş olsa da yine bu başarı teriminin karşılığı şaibelidir.

İtalya'da 1936'da psikocerrahiyi ilk uygulamaya başlayan Turin'den E. Rizzatti'ydi. Amarro Fiamberti ise 1937'de Moniz'in tekniğini geliştirerek prefrontal alana orbita çatısından ulaşmış ve ilerde bahsedeceğimiz transorbital lobotomi tekniğini bulmuştu. Freeman da bu tekniği Fiamberti'den almıştı.[56]

Türkiye'de psikocerrahiyi ilk uygulayan, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde Ertuğrul Saltuk (1914-1980) olmuştur **(Şekil 11**). 1952'de yazıdığı "Lobotomy: The Technique" adlı yazısında 70 vakalık serisini sunmuştur.[57,58] Saltuk'la beraber Türkiye'de psikocerrahinin bir diğer öncüsü Feyyaz Berkay olmuştur. 1952'de 28 vakalık bir seri sunan Berkay, 1980'lerde meslek hayatı boyunca 200 kadar girişim yaptığını belirtmiş ama hastalarla ilgili klinik bilgi vermemiştir.[57] Karşı düşünce olarak ise psikiyatrist Kazım Dağyolu 1950'lerin sonlarında psikocerrahiyi eleştirmiş, yayınladığı yazısında meslektaşlarını hastalarda ameliyat sonrası gelişen nöbet ve defisitlere karşı kayıtsız kalmakla suçlamıştır.[59]

Şekil 11: Ertuğrul Saltuk (1914-1980)

Rusya Leningrad'da 1940-1950 yılları arasında Isaak Babtchin ve Boris Egorov 100'den fazla lökotomi ve lobotomi işlemi gerçekleştirmiş fakat sonrasında bu işlem Sağlık Bakanlığı tarafından yasaklanmıştı.[60]

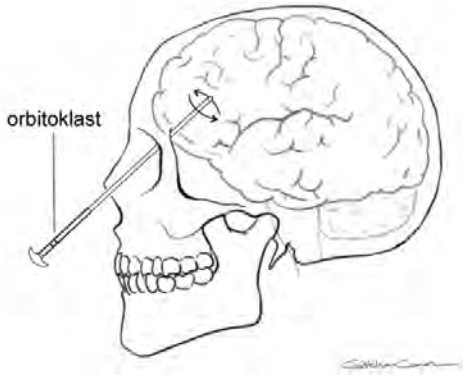
Japonya'da ilk psikocerrahi girişimleri 1938'de Nakada tarafından uygulanmış.[61] II. Dünya Savaşı sonrasında ise Osaka'daki ABD ordusundan bir beyin cerrahı olan Schrader tarafından Freeman'ın tekniği yaygınlaşmış ve Japonya'da kullanılmıştır.[62]

Güney Amerika'da Mattos Pimenta, Sao Paulo'da 1936'da Moniz'in lökotomi tekniğini uygulamaya başlamış, 1942'den itibaren ise Freeman'ın tekniğine geçiş yapmıştır.[10]

Transorbital lobotomi-"Ice Pick-buz kıracağı"

Amerika'da psikocerrahi uygulamaları yapmaya devam eden Freeman, yüksek vaka sayısı karşısında daha basit ve kolay uygulanabilir bir yöntem arayışına girmiştir. İtalyan beyin cerrahı Fiamberti'nin transorbital metodla ilgili çalışmalarını da incelemiş ve 1945'te bu yöntemi kullanmaya karar vermiştir. Freeman, transorbital yaklaşımı daha az invazif olarak görmüştür, aynı zamanda girişim için beyin cerrahına ihtiyacı olmadığına karar vermiştir. 1946'da kadavralar üzerinde çalışmalar yapmıştır. Sonuç olarak Fiamberti'nin tekniğini geliştirerek, elektroşok yöntemiyle şuuru kapatılan hastanın, orbita çatısını orbitoklast (buz kıracağı) ile delerek yaklaşık 7 cm içeri sokup, lateral planda hareket ettirilerek "transorbital lobotomi" uygulamasını geliştirmiştir **(Şekil 12)**. Meslektaşı Watts bu girişimin ameliyathane dışında, ofis şartlarında yapılmasının çok tehlikeli olduğunu savunuyordu.[21,64] Girişimin yetersiz sterilizasyon şartlarında kontrolsüz uygulanmaya başlanması hem Freeman ile Watts'ın arasını açmış, sonrasında da nöroşirürji camiasının bu işleme karşı tavır almasına neden olmuştur. 1947'de Fulton da Freeman'a mektubunda "*ofisinde bir buz kıracağıyla lobotomiler gerçekleştirdiğini duydum, neden bir pompalı tüfek kullanmıyorsun, sonuç daha hızlı olur!*" diye yazmıştır.[46] Freeman ise kendisinin ve işlemin reklamını yapmak için ülke çapında bir tura çıkmış ve kısa zamanda tek başına 4000 kadar lobotomi işlemi uygulamıştır. Turunda başka psikiyatristleri de eğitmeye başlamıştır. 1936-1956 arasında yaklaşık 60.000 vakaya ulaşılmıştır. Bu vakalar arasında Başkan Kennedy'nin kız kardeşi Rosemary Kennedy de bulunmaktaydı. Kennedy'nin ameliyatı tam bir felaketle sonuçlanmış ve 23 yaşındaki hastanın bi-

lişsel fonksiyonları ciddi olarak etkilenerek, 86 yaşında ölene kadar bir psikiyatri hastanesinde yatması gerekmişti. "Ice-pick" lobotomiler, yetersiz doktor ve hatta doktor olmayanlar tarafından uygulanmaya başlaması sonrasında zamanla ülke genelinde genel sağlık kuruluşları tarafından da eleştirilmeye başlanmıştır.



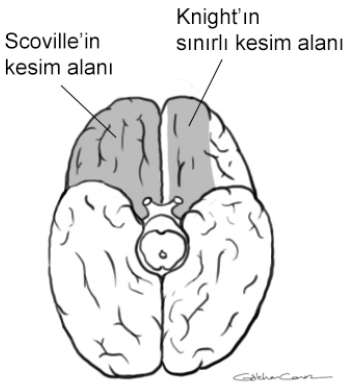
Şekil 12: Transorbital lobotomi

1949'da Nobel Tıp Ödülü, lökotomiyi buluşu nedeniyle Egas Moniz'e verilmişti. Moniz bundan bir yıl önce 1948 yılında adına, Freeman tarafından Portekiz'de düzenlenen Dünya Psikocerrahi Kongresi'nin açılışında yaptığı konuşmada "*tedavi olarak gelecekte muhtemelen serebral lökotominin yerini, daha güvenli ve daha iyi bir yöntemin alacağına inanıyorum*" demiştir.

Aynı dönemde Le Beau, lökotomi yapılan hastalarda belirgin kişilik değişiklikleri ve benzer klinik tabloların oluştuğunu bildirmiş ve bu tabloya "post-lökotomi sendromu" adını vermiştir.[65] Bu kliniği üriner inkontinans, egosentrizm, çocukça davranışlar olarak tanımlamıştır. 1950'lerden itibaren Freeman ve yöntemine yönelik eleştiriler tüm dünyada artmaya başlamıştır. New England Journal of Medicine ve American Journal of Psychiatry gibi önde gelen bilimsel dergilerde bu girişimlerin riskleri ve göz ardı edilen komplikasyonları ile ilgili yayınlar artmaya başlamıştır. Tespit edilen komplikasyonlardan sonra zamanla Avrupa ve Amerika'da beyin cerrahları daha kesin ve daha az invazif yöntemler aramaya başlamışlardır.

Psikocerrahide değişim

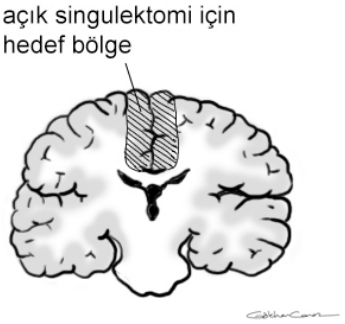
William Beecher Scoville, Freeman'ı ve yaklaşımını eleştirerek, daha hassas ölçümler ve daha spesifik alanlar hedef alınarak bu girişimlerin yapılmasını savunmuş ve "cortical undercutting approach-kortikal alttan kesme yaklaşımı" nı öne sürmüştür. Bu yaklaşımda; frontal kraniotomi yapılarak prefrontal korteks ile singulat girus arasındaki lifler kesilmekteydi.[66,67] Bu dönemde; İngiliz beyin cerrahı Geoffry Knight, önce Scoville'in kesim yaptığı alanı medial subfrontal alanda kısıtlayarak "restricted undercutting" i öne sürmüş, 248 vakalık serisinde hastaların 140'ında tama yakın iyileşme, 68'inde iyileşme, 35'inde değişmeme, 1'inde kötüleşme bildirmiştir **(Şekil 13)**.[68] Knight bu anlamda Scoville ile birlikte psikocerrahide minimal invazifleşmenin öncülerinden sayılmaktadır. Knight bu sınırlı girişimlerinde en yoğun etkiyi "substantia innominata" bölgesinde yaptığı insizyonlar sayesinde gördüğünü farketmiş ve bu bölgeyi hedeflemek için stereotaktik sistem kullanarak "subcaudate tractotomy"i bulmuştur**.** Bu bölgede ablasyon oluşturmak için de "Yttrium Y90" elementini kullanmıştır. Karşılaştırmalı yaptığı çalışmaları sonucunda da subkaudat traktotomi'nin daha güvenli ve daha iyi sonuçlar aldığını bildirmiştir.[68]



Şekil 13: Scoville ve Knight'ın yaklaşımları

1949'da Le Beau önceki girişimlerden farklı olarak kortikal topektomiyi öne sürmüştür. Le Beau metodunda farkı olarak; topektomi işleminde fiberleri kesmek yerine kortikal alanlar uzaklaştırılıyordu.[69] Topektominin avantajlarını; daha az fonksiyonel kayıp, işlemde ameliyat edilen yüzeyin görülerek yapılması ve dolayısıyla daha düşük hemoraji riski olarak sıralamıştır. Topektomiyi, çalışılan kortikal alana göre "standart topektomi" (Broadmann 9, 10, 46), "orbital topektomi" (Broadmann 11, 13, 14), "polar topektomi" (Broadmann 10, 11) ve "singulotomi" (Broadmann 24, 32) olmak üzere 4'e ayırmıştı**.**

"Singulotomi" ameliyatını, Hugh Cairns 1948 yılında Scoville ve Le Beau ile hemen hemen eş zamanlı olarak tanımlamışlardır.[70-72] Paul MacLean, hayvanlar üzerinde yaptığı deneylerde limbik sistem üzerindeki hasarlanmaların deneği daha sakin yaptığını belirtmiştir.[73] Ajitasyon ve ileri şiddet içeren davranışları olan hastalarda, singular girusun anterior parçası hedef alınmıştır. Fransız beyin cerrahları David ve Talairach da aynı bölgeyi hedefleyerek ama farklı bir yolla ulaşarak singular girusun anterior kısmında elektrokoagülasyon ile aynı işlemi gerçekleştirmişlerdir **(Şekil 14)**.[74]



Şekil 14: Açık singulotomide hedef bölge, singular girus

Wyeis ve Meyer, yaptıkları anatomik çalışmalar sonucu frontal korteksin liflerinin kapsüla internanın anterior bacağından geçtiğini ortaya koydular. Talairach ve Leksell de stereotaktik yöntemle bu bölgelerin hedef alınabileceğini savunmuşlardır.[75] "Anterior kapsülotomi" adı verilen bu yöntem selektif frontal cerrahiler arasında bugün hala kullanılan bir yöntemdir.[76]

Ernest A. Spiegel ve Henry T. Wycis, 1947 yılında insanda stereotaktik cerrahiyi ilk gerçekleştirenler olup, herhangi bir lezyona müdahele etmeden önce ilgili bölgenin elektriksel değerlerinin kayıtlarını toplamaya başlamışlardır. Burada amaç; elde edilen verilerle klinik özelliklerin incelenmesiydi. Fulton'un öğrencilerinden Delgado ise kediler ve maymunlar üzerinden yaptığı çalışmalar sonucunda serebral kayıtların toplanmasının, psikotik hastaların tedavilerine karar verilmesinde yararlı olacağını öne sürmüştür.[77]

Psiko-farmakoloji-"Klorpromazin"

Bir nöroleptik molekülü olan "klorpromazin"; 1950 yılında Henri Laborit gözetiminde Paris Sainte Anne Psikiyatri Hastanesi'ndeki hastalarda ilk kez kullanılmaya başlanmıştır. 1952 yılında bu ilacı

kullanan hastalar değerlendirildiğinde yüksek başarı oranıyla karşılaşılmıştır.[78] Kanadalı psikiyatrist Heinz Lehmann sayesinde bu ilaç Kuzey Amerika'ya da ulaştırılmış ve satışa sunulmuştur. Etkinliği göz önünde bulundurularak ilaç 1 yıl gibi kısa bir süre içerisinde, 1954 yılında FDA onayı aldı. Klorpromazinin piyasaya sürülmesiyle, psikofarmakoloji psikocerrahinin yerini almış ve başta ABD'de olmak üzere psikotik hasta sayısı hızla düşüşe geçmiştir. Bu başarı psikofarmakoloji alanında araştırmaların artması için cesaret verici olmuş ve 1959'da da Haloperidol bulunmuştur.[79] Bu dönemden sonra psikocerrahi girişimlerinin de sayısı hızla azalmış; yalnızca ilaca ve tedavilere dirençli olgularda uygulanmaya başlanmıştır. Güncel teknoloji ve deneylerle paralel olarak da ilerleyen yıllarda beyin cerrahisinde ve psikocerrahide hedeflere minimal ve daha keskin hassasiyetle müdahele edilmeye yönelik çalışmalar ağır basmış ve öncelikli olarak stereotaktik sistemler devreye girmiştir. Bunu radyoablasyon ve radyocerrahi izlemiştir.

1951'de Lars Leksell komplikasyonları minimuma indirmek amacıyla bir siklotronda üretilen proton ışınlarını kullanmış ve bu işleme radyocerrahi ismini vermiştir.[80] Bu deney başarılı olmasa da ilerleyen yıllarda bu işlem için odaklanmış gamma ışınları kullanılmış ve 20 yıl sonra Leksell ilk gamma-kapsulotomiyi gerçekleştirmiştir.[81]

1970'ten itibaren psikocerrahi endikasyonları daha da daraltılarak preoperatif ve postoperatif takiplere verilen önem artmıştır. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için çeşitli IQ testleri kullanılmaya başlanmıştır.[76]

Psiko-cerrahide yeni bir çağ - Nöromodülasyon

Lökotomiyle başlayarak radyablasyona kadar gelen ve özünde beyinde ilgili bölgelerin hasarlanması fikrinden yola çıkan psikocerrahi uygulamalarına 20.yy'da artık nöromodülasyon kavramı girmiştir. Temelinde elektro-uyarılar barındıran bu yaklaşımın tarihteki ilk örnekleri arasında Roma zamanında "*Scribonius Largo*" adlı eserde bahsedilen *Torpedo nobiliana* isimli elektrikli balıklarla yapılan baş ağrısı tedavisi sayılabilmektedir. 1980'lerin sonunda dünyada sadece küçük bir grup psikocerrahi ile ilgileniyordu ve bu merkezler yaklaşımlar konusunda özellikli olarak uzmanlaşmıştı. 1986'da yayınlanan bir kılavuzda kullanılan psikocerrahi teknikleri ile sinirler üzerinde stimülasyon yaratılmasından bahsedilmişti. Aynı yıl içinde de Fransız beyin cerrahı Alim L. Benabid, talamusa elektrotlar implante ederek ilk kez bir Parkinson hastasını tedavi etmiştir.[82] Takip eden dönemde stimulasyonlar yapılarak distoni ve tremor tedavileri de başarıya ulaşmıştır. 1999'da Nuttin ve Leuven, "derin beyin stimülasyonu (deep brain stimulation, DBS)" işlemini ilk kez gerçekleştirerek obsesif kompulsif bozukluğu olan bir hastasını tedavi etmeyi başarmıştır.[83] Bunu da kalıtsal bir haraket bozukluğu olan "Gilles de la Tourette" tedavisi izlemiştir. Böylece nöromodülasyon çağı başlamış olmuştur.

İlk örnekleri 1950'lerde uygulanan stereotaktik radyofrekans terapi, geç etki göstermesi ve operasyon sırasında erkenden etkinin değerlendirilememesi gibi sebeplerden dolayı ilk etapta çok sahiplenilmemiş olsa da son dönemde uygulanmaya başlanan "ultrason talamotomi" ile özellikle esansiyel tremorda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.[84]

Psikocerrahi'nin geleceği

Nöroşirürji ve teknoloji alanındaki gelişmeler ışığında, psikiyatrik hastalıkların cerrahi tedavisinde gelecek için umut vadeden fikirler mevcuttur. Bu fikirler mevcut stimulasyon metodların yenilenmesinin yanında; farklı nöromodülasyon tekniklerini de içermektedir. "Multi electrode arrays" ile birden çok odaktan ölçüm alınması ve değerlendirilerek eş-zamanlı stimulasyon verilmesi epilepsi tedavisi açısından geliştirilmekte olan bir tekniktir.[85] "Lokal ilaç uygulaması" ile nöromodülatör ya da psikotropik ilaçların selektif olarak seçilen alanlara uygulanması sayesinde sistemik etkiler görülmeksizin daha verimli medikal tedavi uygulanması planlanmaktadır. Gen terapisi, nanoteknoloji, kök hücre tedavisi gibi yöntemler de hem genel nöroşirürji pratiğinde, hem de psikiyatrik hastalıkların tedavisinde gelecekte karşımıza çıkabilecek tedavilerdir.[5,6,22]

Tablo 1: Psikocerrahinin gelişiminde önemli tarihlerin kronolojik özeti

Tarih	**Gelişme**
MÖ 5100	Tarihteki ilk trepenasyon
MÖ 1500	Tarihte mental hastalık tedavisi için trepanasyon yapıldığına dair ilk yazılı belge
1550	Hieronymus Bosch - "*The Cure of Folly (Extraction of the Stone of Madness)*"
1664	*Thomas Willis*'in, "Cerebri Anatome" adlı kitabında melankoli tedavisi için perforasyonu önermesi
1819	*Franz Joseph Gall*'in frenolojiyle ilgili ilk çalışmalarını yayınlaması
1848	*John Harlow*'un Phineas Gage'de ilk kez "frontal-lob sendromu" nu tariflemesi
1865	*Pierre Broca*'nın frontal lobda konuşma alanını tariflemesi
1870	*Gustav Fritsch* ve *Eduard Hitzig*'in köpek serebral korteksine elektrik uyarıları vererek motor korkteksi tanımlamaları
1876	*David Ferrier*'in kortikal elektrik stimulasyonlar ile primatlarda motor korteksi tanımlaması
1888	*Gottlieb Burckhardt*'ın psikiyatri hastasında ilk kez "topektomi" uygulaması
1930'lar	*Walter Dandy, Wilder Penfield* ve *Joseph Evans*'ın frontal lob lezyonları ile kişilik değişiklikleri arasındaki ilişkiyi açıklayan yayınlar yapması
1935	*John Fulton* ve *Carlyle Jacobsen*'in primatlarda lobektomi sonrası bulgularını yayınlaması
1936	*Walter Freeman* ve *James Watts*'ın ABD'de "lobotomi" yapmaya başlaması
1946	*Walter Freeman*'ın Amarro Fiamberti tarafından geliştirilen "transorbital lobotomi" tekniğini uygulamaya başlaması
1947	*Wycis* ve *Spiegel*'in "stereotaksi ile talamotomi" uygulaması
1948	*Cairn, Pool* ve *Le Beau*'nun "singulektomi" yi geliştirmesi
1949	*Moniz*'in "lökotomi" yi keşfi ile Nobel Ödülü alması
1953	"Klorpromazin" in klinikte kullanılmaya başlanması
1964	*Knight*'ın ilk kez "subkaudat traktotomi"yi gerçekleştirmesi
1978	*Leksell* tarafından kapsulotominin gerçekleştirilmesinde ilk kez "radyocerrahi" kullanılması
1987	*Benabid* tarafından "derin beyin stimulasyonu" nun ilk kez bir Parkinson hastasında kullanılması
1999	"Derin beyin stimülasyonu" uygulanarak obsesif kompulsif bozukluk ve Gilles de la Tourette sendromunun tedavi edilmesi
2007	Alkol bağımlılığı tedavisinde "nukleus akumbens stimulasyonu" nun ilk kez uygulanması
2010	Depresyon tedavisinde ilk kez "kortikal stimulasyon" uygulaması

KAYNAKLAR

1. Alt KW, Jeunesse C, Buitrago-Tellez CH, Wachter R, Boes E, Pichler SL (1997) Evidence for stone age cranial surgery. Nature 387: 360-360
2. Swayze VW, 2nd (1995) Frontal leukotomy and related psychosurgical procedures in the era before antipsychotics (1935-1954): a historical overview. The American journal of psychiatry 152: 505-515
3. Stone JL, Miles ML (1990) Skull trepanation among the early Indians of Canada and the United States. Neurosurgery 26: 1015-1019; discussion 1019-1020
4. Faria MA (2015) Neolithic trepanation decoded- A unifying hypothesis: Has the mystery as to why primitive surgeons performed cranial surgery been solved? Surgical neurology international 6: 72
5. Mashour GA, Walker EE, Martuza RL (2005) Psychosurgery: past, present, and future. Brain research Brain research reviews 48: 409-419
6. Lévêque M (2014) Psychosurgery: New Techniques for Brain Disorders. Springer International Publishing
7. Feldman RP, Goodrich JT (2001) Psychosurgery: a historical overview. Neurosurgery 48: 647-657; discussion 657-649
8. Brink A (1979) Depression and loss: a theme in Robert Burton's "Anatomy of melancholy" (1621). Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie 24: 767-772
9. Fara P (2005) The melancholy of anatomy. Endeavour 29: 20-21
10. Greenblatt SH, Dagi TF, Epstein MH (1997) A History of Neurosurgery: In Its Scientific and Professional Contexts. American Association of Neurological Surgeons
11. Simpson D (2005) Phrenology and the neurosciences: contributions of F. J. Gall and J. G. Spurzheim. ANZ journal of surgery 75: 475-482
12. Boshears R, Whitaker H (2013) Phrenology and physiognomy in Victorian literature. Progress in brain research 205: 87-112
13. Broca (1865) Sur le siège de la faculté du langage articulé. Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris: 377-393
14. Wernicke C (1874) Der aphasische Symptomencomplex; eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Cohn & Weigert, Breslau
15. Harlow JM (1993) Recovery from the passage of an iron bar through the head. History of Psychiatry 4: 274-281
16. Raudam E, Kaasik AE (1981) Ludwig Puusepp 1875-1942. Surg Neurol 16: 85-87
17. Garcia-Molina A (2012) [Phineas Gage and the enigma of the prefrontal cortex]. Neurologia 27: 370-375
18. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994) The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science 264: 1102-1105
19. Pearce JM (2003) Sir David Ferrier MD, FRS. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 74: 787
20. Fritsch G, Hitzig E (2009) Electric excitability of the cerebrum (Uber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). Epilepsy & behavior: E&B 15: 123-130
21. Heller AC, Amar AP, Liu CY, Apuzzo ML (2006) Surgery of the mind and mood: a mosaic of issues in time and evolution. Neurosurgery 59: 720-733; discussion 733-729
22. Manjila S, Rengachary S, Xavier AR, Parker B, Guthikonda M (2008) Modern psychosurgery before Egas Moniz: a tribute to Gottlieb Burckhardt. Neurosurgical focus 25: E9
23. Burckhardt G Uber Rindenexcisionen, als Beitrag zur operativen Therapie der Psychosen. [s.n.], [S.l.]
24. Joanette Y, Stemmer B, Assal G, Whitaker H (1993) From theory to practice: the unconventional contribution of Gottlieb Burckhardt to psychosurgery. Brain and language 45: 572-587
25. Raudam E, Kaasik AE (1981) Ludwig Puusepp 1875-1942. Surg Neurol 16: 85-87
26. Lichterman BL (1998) Roots and routes of Russian neurosurgery (from surgical neurology towards neurological surgery). Journal of the history of the neurosciences 7: 125-135
27. Wagner-Jauregg J, Bruetsch WL (1946) The history of the malaria treatment of general paralysis. The American journal of psychiatry 102: 577-582
28. Tsay CJ (2013) Julius Wagner-Jauregg and the legacy of malarial therapy for the treatment of general paresis of the insane. The Yale journal of biology and medicine 86: 245-254
29. Sakel M (1937) The Origin and Nature of the Hypoglycemic Therapy of the Psychoses. Bulletin of the New York Academy of Medicine 13: 97-109
30. von Meduna L (1935) Versuche uber die biologische beeinflussung des ablaufes der schizophrenia. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 152: 235-262
31. Aruta A (2011) Shocking waves at the museum: the Bini-Cerletti electro-shock apparatus. Medical history 55: 407-412
32. Lewis ND (1945) Shock Therapy of Psychoses: Evidence for and Againstc Damage. Bulletin of the New York Academy of Medicine 21: 673-685
33. Benbow SM (2002) The Practice of Electroconvulsive Therapy Recommendations for Treatment, Training and Privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric Association, 2nd edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2001. Pages: 355. International Journal of Geriatric Psychiatry 17: 1081-1081
34. Shorter E, Healy D (2007) Shock Therapy: A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness. Rutgers University Press
35. Yudofsky SC, Hales RE (2010) Essentials of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences. American Psychiatric Pub.
36. PENFIELD W, EVANS J (1935) THE FRONTAL LOBE IN MAN: A CLINICAL STUDY OF MAXIMUM REMOVALS. Brain 58: 115-133
37. Pressman JD (1988) Richard H. Shryock medal essay. Sufficient promise: John F. Fulton and the origins of psychosurgery. Bulletin of the history of medicine 62: 1-22
38. Jones EG, Peters A (2012) Cerebral Cortex: Comparative Structure and Evolution of Cerebral Cortex. Springer US
39. Fulton JF, Sheehan D (1935) The Uncrossed Lateral Pyramidal Tract in Higher Primates. Journal of Anatomy 69: 181-187
40. Fulton J, Jacobsen C (1935) The functions of the frontal lobes: A comparative study in monkeys, chimpanzees, and man. Abstracts of the Second International Neurological Congress: 70-71
41. Fusar-Poli P, Allen P, McGuire P (2008) Egas Moniz (1875-1955), the father of psychosurgery - psychiatry in pictures. The British Journal of Psychiatry 193: 50-50
42. Kyle RA, Shampo MA (1979) Egas Moniz. Jama 241: 640
43. de Abreu Freire Egas Moniz AC (1936) Essai d'un traitement chirurgical de certaines psychoses. A. Maretheux & L. Pactat
44. Moniz E (1994) Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. 1937. The American journal of psychiatry 151: 236-239
45. Lebensohn ZM (1972) In memoriam, Walter Freeman. 1895-1972. The American journal of psychiatry 129: 356-357

46. Pressman JD (2002) Last Resort: Psychosurgery and the Limits of Medicine. Cambridge University Press
47. Fulton J (1948) The frontal lobes: research publication for the association for research in nervous and mental disease. Baltimore
48. Robison RA, Taghva A, Liu CY, Apuzzo ML (2012) Surgery of the mind, mood, and conscious state: an idea in evolution. World neurosurgery 77: 662-686
49. Freeman W, Watts JW, Waco VAMC (1950) Psychosurgery: in the treatment of mental disorders and intractable pain. Charles C. Thomas, Springfield, Ill.
50. Freeman W, Watts J (1937) prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. South Med J 30: 23-31
51. Goldstein K (1951) The American Journal of Psychology 64: 629-631
52. Freeman W, Watts J (1942) Psychosurgery, Baltimore
53. Wilson I, Warland E (1947) Pre-frontal leucotomy in 1000 cases. Lancet 2: 584-594
54. Mc KW (1959) Discussion on psychosurgery. Proceedings of the Royal Society of Medicine 52: 206-209
55. Valenstein ES (1986) Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness. Basic Books
56. Kotowicz Z (2008) Psychosurgery in Italy, 1936-39. Hist Psychiatry 19: 476-489
57. Zahmacioglu O, Dinc G, Naderi S (2009) The history of psychosurgery in Turkey. Turkish neurosurgery 19: 308-314
58. Saltuk E (1952) Lobotomies. Acta Neuro-Psychiatrica Turcica 4: 196-211
59. Dağyolu K (1952) Psikoşirürji üzerine münakaşalar. Acta Neuro-Psychiatrica Turcica 4: 257 - 258
60. Lichterman BL (1993) On the history of psychosurgery in Russia. Acta neurochirurgica 125: 1-4
61. Sano K (2002) Development of Japanese neurosurgery: from the Edo era to 1973. Neurosurgery 51: 861-863
62. Fujikura I (1993) [History of psychosurgery]. Nihon ishigaku zasshi [Journal of Japanese history of medicine] 39: 217-222
63. Masiero AL (2003) [Lobotomy and leucotomy in Brazilian mental hospitals]. Historia, ciencias, saude--Manguinhos 10: 549-572
64. Youmans JR, Winn HR (2011) Youmans neurological surgery. Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA
65. Le Beau J, Mahoudeau D (1950) [Indications for neurosurgery of the prefrontal lobe in mental diseases; 97 personal cases]. Bulletins et memoires de la Societe medicale des hopitaux de Paris 66: 763-778
66. Scoville WB (1949) Selective cortical undercutting as a means of modifying and studying frontal lobe function in man; preliminary report of 43 operative cases. Journal of neurosurgery 6: 65-73
67. Scoville WB, Wilk EK, Pepe AJ (1951) Selective cortical undercutting; results in new method of fractional lobotomy. The American journal of psychiatry 107: 730-738
68. Marchi F, Vergani F, Chiavacci I, Gullan R, Ashkan K (2016) Geoffrey Knight and his contribution to psychosurgery. Journal of neurosurgery: 1-7
69. Le Beau J, Pecker J (1949) [Not Available]. La semaine des hopitaux: organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris 25: 3928-3934
70. Scoville WB (1951) Research project of undercutting of the medial-cingulate gyrus Brodmann's area 24 and 32. Transactions of the American Neurological Association 56: 226-227
71. Le B (1952) [Selective prefrontal surgery; topectomy of the convexity and cingulectomy]. Revue neurologique 86: 699
72. Brotis AG, Kapsalaki EZ, Paterakis K, Smith JR, Fountas KN (2009) Historic evolution of open cingulectomy and stereotactic cingulotomy in the management of medically intractable psychiatric disorders, pain and drug addiction. Stereotactic and functional neurosurgery 87: 271-291
73. Mac LP (1949) Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. Psychosomatic medicine 11: 338-353
74. David M, Sauguet J, Hecaen H, Talairach J (1953) [Follow-up of 78 cases of psychosurgery a year after the operation]. Revue neurologique 89: 3-21
75. David M, Talairach J, Hecaen H (1949) [Not Available]. Bulletins et memoires de la Societe medicale des hopitaux de Paris 65: 459-461
76. Cosgrove GR (2000) Surgery for psychiatric disorders. CNS spectrums 5: 43-52
77. Delgado JM (1952) Permanent implantation of multilead electrodes in the brain. The Yale journal of biology and medicine 24: 351-358
78. Delay J, Deniker P, Harl JM (1952) [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. Annales medico-psychologiques 110: 112-117
79. Divry P, Bobon J, Collard J, Pinchard A, Nols E (1959) [Study & clinical trial of R 1625 or haloperidol, a new neuroleptic & so-called neurodysleptic agent]. Acta neurologica et psychiatrica Belgica 59: 337-366
80. Leksell L (1951) The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta chirurgica Scandinavica 102: 316-319
81. Steiner L, Forster D, Leksell L, Meyerson BA, Boethius J (1980) Gammathalamotomy in intractable pain. Acta neurochirurgica 52: 173-184
82. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Applied neurophysiology 50: 344-346
83. Nuttin BJ, Gabriels L, van Kuyck K, Cosyns P (2003) Electrical stimulation of the anterior limbs of the internal capsules in patients with severe obsessive-compulsive disorder: anecdotal reports. Neurosurgery clinics of North America 14: 267-274
84. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Taira T, Chang JW (2016) A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. The New England journal of medicine 375: 730-739
85. Liu MG, Chen XF, He T, Li Z, Chen J (2012) Use of multi-electrode array recordings in studies of network synaptic plasticity in both time and space. Neuroscience bulletin 28: 409-422

152

Obsesif-Kompulsif Bozuklukta Cerrahi Tedavi

Ümit Akın Dere

Giriş

Obsesif-Kompülsif Bozukluk (OKB) yüzyılı aşkın süredir psikiyatristler tarafından tedavi edilmeye çalışılan; kişide, kronik, rahatsız edici, anksiyete oluşturan düşünce veya görüntülerle (obsesyonlar) bunlara bağlı durumu ortadan kaldırmak için oluşan tekrarlayıcı, kişiyi zor duruma düşüren davranışların (kompülsiyonlar) birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Toplumda prevelansı %1-3 oranında görülen, kadın ve erkek arasında görülme sıklığı açısından fark bulunmayan bir hastalıktır.[1] OKB, hastanın günlük hayatının işlerliğini bozmaya başladığı zaman medikal tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Çeyrek yüz yıldır serotonin-reuptake inhibitörü (SSRI) antidepresan ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılsa da yapılan çalışmalarda medikal ve/veya kognitif-davranışsal tedavilere rağmen %10-60 oranında tedavi başarısızlığı görülmektedir.[2,3] Bu hastalar için alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç ortaya çıkmaktadır; çünkü hem aşırı ilaç kullanımına bağlı oluşan yan etkiler hem de tedavi yetersizliğine bağlı gelişen günlük yaşamsal etkiler hastalarda, intihara kadar sürükleyebilecek durumlara yol açabilmektedir.[4]

Geçmişte, "*obsesyonel nevroz*" olarak tanımlanan hastalara nöroşirürjikal lezyon uygulaması yapılmış. Stereotaktik cerrahinin 1940'larda gelişmesi ve 1960-1970 yılarında popülaritesinin artışı ile derin beyin bölgelerine daha güvenli ve etkin müdahale etme imkanı ortaya çıkmıştır. Özellikle singülotomi ve kapsülotomi diğer adı ile limbik lökotomi en sık kullanılan yöntemler olmuşlardır.[5]

Kelly ve arkadaşları, 1973 yılında, bu konuda ilk yayınlardan olan çalışmalarında, 40 OKB hastasına limbik lökotomi işlemi uygulamış ve 13 tanesinde semptomlarda düzelme izlemiştir.[6] Limbik lökotomi, subkaudat traktotomi ile singulotominin kombinasyonu şeklinde gerçekleştirilirken; Ballantine ve arkadaşları, sadece singülotomi ile ilgili olarak, 1987 yılında yaptıkları yayında, 198 hastalık stereotaktik singülotomi uyguladıkları olgu serilerinden 32 (%16) hastanın OKB olduğunu belirtmişler. Ancak yazarlar bu çalışmada OKB hastalarının cerrahi müdahaleye uygunluklarının daha az olduğunu ve cerrahi sonrası iyileşme oranlarının da aynı şekilde düşük olduğunu belirtmişler.[7]

Daha yakın zamanlı bir çalışmada ise araştırmacılar 17 OKB hastasına singulotomi uygulamış ve tedavi sonrası takiplerinde 8 hastanın (%48) Yale-Brown Obsesif Kompülsif Skala (YBOKS) değerlerinde düzelme olduğu tespit etmişler.[8]

İnternal kapsülün anterior bacağına yönelik yapılan, frontosubkortikal yolağın kesintiye uğratılmasını amaçlayan, kapsülotominin de singülotomi kadar olmasa da dirençli OKB tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Bu konuda bir çok grubun stereotaktik ve gamma-knife kapsülotomi ile ilgili umut vaat eden sonuçları bulunmaktadır.[9,10,11]

OKB'nin döngüsel mekanizması ve DBS ile ilişkisi

Karar verme, duygusal süreç ve istemli hareketlerle ilgili tüm beyin döngüsü OKB ile ilişkili olmakla beraber anksiyete bozukluklarından farklı olarak korku süreci etkilenmemektedir. Bu sebepten ötürü motor ve nöropsikiyatrik bozukluklara daha benzer bir klinik göstermektedir. Bu işleyişte öncelikli olarak anterior internal kapsüle uzanan frontal projeksiyonlar ile birlikte bu süreçte yer alan striatum, subtalamik nükleus (STN) ve talamustan takrar frontal bölgede motor ve premotor alanlara dönen projeksiyonların etkilenmesi ile diğer anksiyete bozukluklarından ayrılmaktadır.[12,13] Bu yapılar ablatif ve stimülasyon yöntemleri ile tedavi açısından hedef olarak düşünülen bölgelerdir.

Menzies ve ark. tarafından, OKB'nin beyindeki döngüsünde yer alan yapıların yapısal ve fonksiyonel görüntülenmesi tanımlanmıştır.[13] Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile hastalıklı ve sağlıklı bireyler arasındaki volumetrik değişiklikler, orbitofrontal korteks (OFK) ve medial frontal gri madde gibi, görüntülenmiş ancak daha çok üzerinde durulan kaudat bölgenin yapılan çalışmalarda volümetrik olarak artış ve azalışlar göstermesi sebebi ile çelişkili veriler oluşmasına yol açmıştır.[5]

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel MRG (fMRG) ile OKB'nin nöroal döngüsü gösterilmeye çalışılmış. Fluorodeoksiglukoz (FDG)-PET ile OFK ve kaudatta artmış metobolizma gösterilmiş ve başarılı tedavi sonrasında bu metabolizmada azalma izlenmiştir.[13,14] Birçok çalışmada gösterildiği üzere OFK'de artmış metabolizma OKB semptomlarının oluşmasında etken olarak düşünülmektedir.[15] Menzies ve ark. tarafından OKB hastalarında yapılan fMRG meta-analizinde OFK-striatal disfonksiyon gösterilmiştir. Aynı zamanda bu meta-analizde hastaların OFK, anterior singulat, parietal lob ve lateral frontal kortekslerinde anormal aktivasyonların tespit edildiğini belirtmişler. Bunlar da bize OFK ve subkortikal-kortikal, özellikle karar verme ve hareket ile ilgili, yapılara uzanan projeksiyonların disfonksiyonunun OKB semptomatolojisinde etkin olduğunu göstermiştir.[13]

Anksiyete bozuklarının aksine, OKB'de bazal ganglia yapıları patogenezde daha çok yer almaktadır. Tourette sendromu ve Huntington hastalığı gibi bazı hareket bozukluklarının yüksek oranlarda OKB ile birlikte görülmesi[12]; striatal bölge patolojisi ya da lezyonu olan hastalarda OKB benzeri bulgular görülmesi[16]; Parkinson hastalığı (PH) gibi hareket bozukluklarında karar verme ile ilgili defisitlerin görülmesi ve PH ile OKB birlikteliği olan hastalara uygulanan STN-DBS işlemlerinde hastaların OKB semptomlarında da düzelme görülmesi bizi bu düşünceye götürmektedir[5].

Potansiyel hedefler ve tecrübelerle OKB'de derin beyin stimülasyonu

Birçok merkezde dirençli OKB olgularının tedavisinde DBS, ablatif yöntemlerin yerini almaya başlamıştır. Bunun sebepleri arasında, DBS ile disfonksiyone nöronal döngülerin aktivasyonunun yönetilebilmesi, etkin tedavi stimulusunun belirlenebilmesi ve olası yan etlkilerin geri dönüşlü olması ve çalışmalarda stim-on ve stim-off grupların oluşturulabilmesi, sayılabilir. Henüz uzun soluklu çalışmalar ve geniş hasta takip grupları olmasa da gelecekte etkin olması beklenen bir tedavi metodu olarak DBS için OKB'de şimdilik tespit edilen ve çalışılan hedeflerden alt başlıklar ile bahsedelim:

I. İnternal kapsülün ön bacağı:

İnternal kapsülün anterior bacağına (IKÖB) yönelik DBS uygulaması ilk olarak OKB tedavisinde kullanılan ablatif kapsülotomi deneyimleri sonrası, stimülasyonla da aynı bölgede fonksiyonel lezyon oluşturma düşüncesi neticesinde ortaya çıkmıştır. Bu konuda ilk yayın, 1999 yılında Nuttin ve ark.

tarafından, 4 hastaya yapılan IKÖB-DBS'i sonrası hastalardan 3'ünde klinik olarak anlamlı düzelme olduğunun belirtilmesi olmuştur.[17] Aynı grubun 2003 yılında 6 hastalık vaka serilerinde, pre-DBS ve post-DBS dönemlerinde yapılan YBOKS ölçümlerinde 4 hastadan üçünde preoperatif döneme göre postoperatif dönemde %35'ten yüksek oranda azalma olduğu belirtilmiştir.[18] Anderson ve Ahmed'in tek vakalık tecrübelerinde ise hastanın YBOKS değerlerinde 3 aylık takip sonrasında %80'e yakın azalma gözlendiği belirtilmiş.[19] Abelson ve ark.'nın 2005 yılında yayınladıkları, 4 hastalık çift körlü ve 3 haftalık randomize bloklar ile yapılan stim-on ve stim-off olarak tasarlanan klinik çalışmalarında 1 hastanın YBOKS değerlerinde %35'ten fazla azalma olduğu tespit edilmiştir.[20] IKÖB yönelik DBS'in etki mekanizması hala tam olarak bilinmemekle beraber talamokortikal ve bazal ganglia yolaklarında modülatör etki oluşturduğu düşünülmektedir.[5]

Tablo 1: Internal kapsül ön bacağına yönelik derin beyin stimülasyonu

Çalışma	Hasta sayısı	Sonuç
Nuttin ve ark. (1999)	4	3 hastada anlamlı fayda
Nuttin ve ark. (2003)	6	4 hastadan 3'ünde YBOKS değerlerinde >%35 azalma
Anderson ve Ahmed (2003)	1	3 aylık takipte YBOKS değerlerinde %79 azalma
Abelson ve ark. (2005)	4	Randomize 3 haftalık "stim-on" ve "stim-off" takiplerde 1 hastada >%35 YBOKS değerinde azalma

II. Subtalamik nükleus:

Subtalamik nükleusun (STN) istemli motor kontrolde etkili bir yapı olduğu düşünülmekte ve Parkinson hastalığında (PH) bu bölgeye uygulanan DBS işleminin başarısı da bu düşünceyi desteklemektedir. Mallet ve ark.'nın 2002 yılında, PH ve OKB birlikteliği olan, 2 hastaya uyguladıkları STN-DBS sonrası hastalarda YBOKS değerlerinde sırasıyla, %58 ve %64, oranlarında azalma olduğu belirtilmiştir.[21] Fontaine ve ark. 2004 yılında yayınladıkları vaka taktimlerinde de STN DBS sonrası hastanın YBOKS değerinde anlamlı azalma görüldüğünü belirtmişler.[22]

Bu gelişmeler ışığında 2008 yılında Mallet ve ark.'nın randomize çift körlü olarak yapmış oldukları, 8 stim-on ve 8 stim-off, 16 hastalık serilerinde 12 hastada YBOKS değerlerinde %25'ten fazla azalma tespit edilmiş. Subtalamik nükleusun, OKB-DBS için hedef noktası, PH'ya göre bir miktar daha medialdedir, yani STN'nin limbik alanına uyan bölgesindedir.[23]

Tablo 2: Subtalamik nükleusa yönelik derin beyin stimülasyonu

Çalışma	Hasta sayısı	Sonuç
Mallet ve ark. (2002)	2	PH ve OKB; OKB semptomlarında %58 ve %64 azalma
Fontaine ve ark. (2004)	1	PH ve OKB; bir yıl sonunda YBOKS değeri %32'den %1'de düşmüş
Mallet ve ark. (2008)	16	Randomize, çift kör; 12/16 hastada YBOKS değerlerinde >%25 azalma

III. Ventral kaudat/ventral striatum (VC/VS) ve nükleus akümbens (NAcc):

Ventral striatum (VS) ve nükleus akümbens (NAcc), putamen ile kaudatın birleşim yerini tanımlamak amacıyla, birbirine eş olarak kullanılmaktadır. VS (NAcc) özellikle ödül mekanizmasında rol alır; disfonksiyonu sonucu depresyon ve madde bağımlılığı gibi birçok psikiyatrik rahatsızlık ortaya çıkmaktadır. VS (NAcc) ödül mekanizmasının hem duyusal hem de motor komponentlerinde etkin olması sebebi ile OKB hastalarında DBS için ilgi çeken bir hedef haline gelmiştir.[5]

Sturm ve ark., 2003 yılında, OKB olan 4 hastada sağ NAcc'ye yönelik yaptıkları DBS sonuçlarını yayınlamışlar. Bu hastaların üçünde tama yakın düzelme tespit etmişler.[24] Plewnia ve ark., 2008 yılında, OKB ve şizofreni hastası bir olguda, NAcc-DBS sonrası 6. ay ve 1. yıl takiplerinde, YBOKS değerlerinde, 40'tan 24'e düşüş belirtmişler.[25] Franzini ve ark.'nın da 2010 yılında benzer sonuçlar elde ettikleri 2 olgu sunumları olmuş[26]. NAcc'ye yönelik Denys ve ark.'nın, 2010 yılında yapmış oldukları 16 olguluk, çift körlü çalışmada stim-on grupta YBOKS değerlerinde 8 aylık takip sonunda %46'lık bir azalma

görülürken, sham grubu ile karşılaştırıldığında %25 oranında farklılık bildirmişler. Ayrıca depresyon skorlarında ve yaşam kalite ölçümlerinde de düzelme olduğunu belirtmişler.[27]

Greenberg ve ark.'nın, 2006 yılında yapmış olduğu, dirençli OKB tanısı olan 10 hastalık vaka serisine VC/VS-DBS yapılmış ve 8 hasta 3 yıl boyunca takip edilmiş. Dört hastanın YBOKS değerlerinde %35'ten fazla azalma görülmüş.[28] Goodman ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları, sham kontrol gruplu ve elektrotların arka kısmının IKÖB etkilediği çalışmada, VC/VS-DBS uygulanmış 6 OKB hastasının 12 aylık takiplerinde, stimülasyon süresince YBOKS değerlerinde %35'ten fazla azalma olduğunu belirtmişler.[29] Ventral striatal bölümün, internal kapsülün ön bacağına (IKÖB) olan yakınlığı sebebi ile hedef bölge olarak seçilmesi; ayrıca IKÖB hedef olarak seçilmiş olgularda özellikle ventral striatuma komşu olan ventral kontaktların uyarımı ile hastalarda daha etkin düzelme görülmesi, bize ventral striatum bölgesinin nihai hedef bölge olmasının sebebini açıklamaktadır.[5]

Tablo 3: Ventral kaudat/ventral striatum ve nükleus akümbense yönelik derin beyin stimülasyonu

Çalışma	Hasta sayısı	Hedef	Sonuç
Greenberg ve ark. (2006)	10	VC/VS	8 hasta 3 yıl takip; 4 hastada YBOKS değerlerinde >%35 azalma
Goodman ve ark. (2010)	6	VC/VS	4 hastada 36 ay takip; YBOKS değerlerinde >%35 azalma
Sturm ve ark. (2003)	4	Unilateral NAcc	3 hastada 24-30 ay takip; tama yakın düzelme
Franzini ve ark. (2010)	2	NAcc	Klinik olarak fayda; 12 ve 20 aylık takiplerde, YBOKS değerlerinde 38→22 ve 30→20 gerileme
Denys ve ark. (2010)	16	NAcc	Çift kör; 8 aylık takip YBOKS değerlerinde %48 azalma; stim-on grupla sham grup arası %25 oranında fark; 12 hastadan 7'sinde klinik cevap

IV. Inferior talamik pedünkül:

Jimenez-Ponce ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada inferior talamik pedünkülün (ITP) stimülasyonu ile orbitofrontal korteksten giden ve kortekse gelen talamokortikal projeksiyonların kesintiye uğratılması ile daha önce popülarize olan subkaudat traktotomiye benzer bir etki oluşturulduğunu belirtmişler. Dirençli OKB olan 5 hastaya uygulamış oldukları ITP-DBS sonrası hastaların hepsinde klinik olarak anlamlı düzelme izlenirken YBOKS değerlerinde de 35'ten 17'ye olan bir düşüş tespit etmişler.[30]

Sonuç

Yukarıda bahsedilen hedeflere yönelik yapılan çalışmalardan ortaya çıkan ve gelecekte OKB tedavisinde ümit vaat eden sonuçlara rağmen henüz klinik uygulamaya geçirilememiş olması sebebi ile derin beyin stimülasyonu hakkında veriler hala literatürde kısıtlı ve deneysel olmanın önüne geçememiştir. Bahsi geçen hedefler, yapısal ve histolojik olarak farklı olsalar da aynı kortiko-striato-talamokortikal döngüde yer almaları ve afferent ve efferent lifler vasıtasıyla birbirleriyle ilişkili olmalarından ötürü hemen hemen bütün çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmektedir. Bunların dışında, OKB ile ilgili görüntüleme çalışmalarında en çok karşılaşılan bölgelerden biri olan orbitofrontal kortekse yönelik stimülasyon uygulanması literatürde bulunmamaktadır. Bunun en önde gelen sebeplerinden biri ise, boyutsal ve yapısal özelliğinden ötürü cerrahi yaklaşım için güvenli bir müdahale olanağının bulunmayışıdır.[5] Ancak subkortikal, özellikle striatal, hedefler bu bölgede yer alan geniş liflerin bulunmasından ötürü stimülasyon için etkin olabilecek bir görünüm sergilemektedir. İleriki zamanlarda yapılacak daha geniş kapsamlı ve uzun soluklu, deneysel ve klinik çalışmaların umut verici sonuçlar doğuracağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. de Koning PP, Figee M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. Current psychiatry reports. 2011;13(4):274-282.
2. Figee M, Denys D. New pharmacotherapeutic approaches to obsessive-compulsive disorder. CNS spectrums. 2009;14(S3):13-23.
3. Abudy A, Juven-Wetzler A, Zohar J. Pharmacological management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. CNS drugs. 2011;25(7):585-596.
4. Mian MK, Campos M, Sheth SA, Eskandar EN. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future. Neurosurgical focus. 2010;29(2):E10.
5. Lipsman N, Giacobbe P, Lozano AM. Deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder: neurocircuitry and clinical experience. In: Handbook of clinical neurology. Vol 116. Elsevier; 2013:245-250.
6. Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N, Greenup J, Chen C-n, Hafner RJ. Stereotactic limbic leucotomy: a preliminary report on forty patients. The British Journal of Psychiatry. 1973;123(573):141-148.
7. Ballantine HT, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. Biological Psychiatry. 1987;22(7):807-819.
8. Jung HH, Kim C-H, Chang JH, Park YG, Chung SS, Chang JW. Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results. Stereotactic and functional neurosurgery. 2006;84(4):184-189.
9. Lopes AC, Greenberg BD, Norén G, et al. Treatment of resistant obsessive-compulsive disorder with ventral capsular/ventral striatal gamma capsulotomy: a pilot prospective study. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 2009;21(4):381-392.
10. Kondziolka D, Flickinger JC, Hudak R. Results following gamma knife radiosurgical anterior capsulotomies for obsessive compulsive disorder. Neurosurgery. 2011;68(1):28-33.
11. Riestra AR, Aguilar J, Zambito G, et al. Unilateral right anterior capsulotomy for refractory major depression with comorbid obsessive-compulsive disorder. Neurocase. 2011;17(6):491-500.
12. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. ARCHIVES OF NEUROLOGY-CHICAGO-. 1993;50:873-873.
13. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2008;32(3):525-549.
14. Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. 2001.
15. McGuire P, Bench C, Frith C, Marks I, Frackowiak R, Dolan R. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. The British Journal of Psychiatry. 1994;164(4):459-468.
16. Laplane D, Levasseur M, Pillon B, et al. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions: a neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. Brain. 1989;112(3):699-725.
17. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. The Lancet. 1999;354(9189):1526.
18. Nuttin B, Gabriëls L, Cosyns P. Electrical Stimulation of the Anterior Limbs of the Internal Capsules in Patients with Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. Paper presented at: Neuromodulation2004.
19. Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation: Case report. Journal of neurosurgery. 2003;98(5):1104-1108.
20. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. Biological psychiatry. 2005;57(5):510-516.
21. Mallet L, Mesnage V, Houeto J-L, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. The Lancet. 2002;360(9342):1302-1304.
22. Fontaine D, Mattei V, Borg M, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease: Case report. Journal of neurosurgery. 2004;100(6):1084-1086.
23. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. New England Journal of Medicine. 2008;359(20):2121-2134.
24. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive-and anxiety-disorders. Journal of chemical neuroanatomy. 2003;26(4):293-299.
25. Plewnia C, Schober F, Rilk A, et al. Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2008;11(8):1181-1183.
26. Franzini A, Messina G, Gambini O, et al. Deep-brain stimulation of the nucleus accumbens in obsessive compulsive disorder: clinical, surgical and electrophysiological considerations in two consecutive patients. Neurological Sciences. 2010;31(3):353-359.
27. Denys D, Mantione M, Figee M, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. Archives of general psychiatry. 2010;67(10):1061-1068.
28. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology. 2006;31(11):2384.
29. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. Biological psychiatry. 2010;67(6):535-542.
30. Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. Operative Neurosurgery. 2009;65(suppl_6):ons203-ons209.

153

Majör Depresyonda Cerrahi Tedavi

Merdin Ahmedov, Cihan İşler

1. Giriş

Depresyon üzüntü ve kaybolmuşluk duyguları ile ilişkilidir, ancak bu duygulara yol açan dış etken ortadan kalktığında yok olmaz ve bu duygulara yol açan etkenlere kıyasla orantısızdır. Depresyonun klasik ağır formlarında genellikle sebep olarak bir dış etken bulunmamaktadır.

DSM-IV'de tanımlandığı üzere majör depresyon en az 2 hafta süren ve eski fonksiyonelliği görünür şekilde etkileyen bir süreçtir. Tanı konması için sıradaki 9 semptomdan ilk ikisinden birini içerecek şekilde en az 5 tanesinin olması gerekmektedir:

1. baskılanmış ruh hali veya huzursuzluk
2. yapılan aktivitelerin tamamına veya çoğuna karşı belirgin ilgi ya da zevk azalması
3. belirgin kilo kaybı ya da alımı veya iştahta artma ya da azalma
4. uyku düzeninde bozulma (uykusuzluk ya da aşırı uyku)
5. psikomotor ajitasyon veya retardasyon
6. halsizlik veya enerji düşüklüğü
7. değersizlik hissi veya aşırı ya da yersiz suçluluk hissi
8. konsantrasyon eksikliği veya kararsızlık
9. tekrarlayıcı ölüm düşünceleri, intihar veya intihar girişimi

Yukarıda bahsedilen semptomların hergün mevcut olması ve normal fonksiyonellikle birlikte iş ve aile hayatını etkiliyor olması gerekmektedir.[1]

Bu geniş tanıma göre Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ömür boyu depresyon insidansı erkeklerde %12'den ve kadınlarda %20'den fazladır.[2]

Majör depresyon tanılı hastaların yaklaşık %30'u bilinen ve kabul edilmiş olan farmakolojik tedavi, psikoterapi ve somatik tedavilere yeterli derecede cevap vermemektedirler.[3] Yukarıda bahsedilen teda-

vi basamaklarından iki tanesi doğru şekilde uygulanmasına rağmen tedaviye yanıt vermeyen hastalar tedaviye dirençli depresyon hastası olarak nitelendirilemktedir. Bu durum hastalığın kronikliği, düşük hayat kalitesi ve daha yüksek intihar riskiyle ilişkilidir.[4]

2. Tarihçe

Psikiyatrik hastalıkların nöroşirürjikal tedavisi tüm klinik nörobilimleri de içeren zengin, karmaşık ve bir o kadar da tartışmalı bir tarihe sahiptir. Psikoşirürjinin temelleri Fransa'nın Ensisheim mezarlığında bulunan ve incelemelere göre yaklaşık olarak M.Ö. 5100 yıllarına denk gelen taş devrisin son periyoduna ait olduğu belirlenen trepanasyon uygulanmış bir kafatasında karşımıza çıkmaktadır.[5] Trepanasyon uygulaması "trepan" adı verilen silindrik bir testereyle kraniotomi yapılması işlemidir. Düzgün iyileşmeye dair göstergeler ve bahsedilen kafatasının sahibinin göreceli olarak uzun olduğu hesaplanan bir hayat yaşamış olması bu yaranın bir travmadan çok planlı bir cerrahi girişime bağlı olduğu düşünülmüştür. Literatürde affektif ve psikotik hastalıklar da dahil olmak üzere nöropsikiyatrik semptomları hafifletmek için uygulanan trepanasyon örnekleri M.Ö. 1500'lü yıllara kadar dayandırılmaktadır.[6] Dolayısıla psikoşirürjinin tarihi kayıtlarda geçen psikiyatrik rahatsızlıkların kendileri kadar eskidir.

19. yüzyılda beyin-davranış ilişkilendirmesi üzerine yapılan nörobilimsel araştırmalar psikoşirürjinin modern çağı için altyapı sağlamış oldu. Bu dönemde nörolojik hadiselerin klinikopatolojik olarak korelasyonu dil-konuşma gibi yüksek bilişsel fonksiyonların nöroanatomik yerleşimine dair kritik bir içgörü sağlamıştır. Bunun en belirgin örneği Broca (rev 4-8) ve Wernicke(rev 4-70) tarafından afazilerin tanımlanması olmuştur. Hiç şüphe yok ki bilişsel nörobilimle ilgili meşhur "doğanın deneyi" 13 Eylül 1848'de Vermont'da Phineas Gage isimli bir demiryolu inşaat ustasının başına gelmiştir. O gün gerçekleşen patlama inşaat ustasının elindeki 109 cm uzunluğunda ve 3 cm kalınlığında düzgün uçlu demir çubuğun sol orbitasından girerek orbita tavanını parçaladıktan sonra beyin dokusuna hasar vererek kafatasını delerek havaya uçmasına neden olmuştur. Sonuçlar dikkat çekiciydi; şaşırtıcı bir şekilde hızlıca bilinci yerine gelmiş ve yaşamaya devam etmişti. Ancak en önemli değişiklik kültürlü, yetenekli ve dürüst bir vatandaşın sınır tanımayan bir serseriye dönüşmüş olmasıydı.[6] Doktoru olan Dr. John Harlow "hastanın zihinsel yetisiyle hayvani eğilimleri arasındaki denge"nin bozulduğunu belirtmiştir, ancak arkadaşları "Gage artık bildiğimiz Gage değil" derken belki de durumu daha net tanımlamışlardı.[7] Bundan neredeyse 150 yıl sonra Demasio ve arkadaşları[8] tarafından Gage'in kafatasıyla ilgili yayınlanan bir çalışmada, patlamanın prefrontal korteksin ventromedial bölümünden geçen yörüngede hasara sebep olduğu öne sürülmüş ve semptomatoloji bir grup benzer nöropatolojiye sahip hastalarınkiyle eşleştirilmiştir. Elde edilen bu bilgiler daha sonra psikoşirürjinin doğumuna ışık tutacaktır.

Nöroşirurjinin "depresyonlar" olarak bilinen hastalıklar grubuyla flörtü henüz her iki alanın da adolesan çağlarında olduğu zamana denk gelmektedir. Dönemin nöroşirürjiyenleri beynin yer kaplayan lezyonları üzerinde sağladıkları kontrolün verdiği özgüvenle bu kara kutuyu (beyni) açıp zihnin, ruh halinin veya davranışın normal veya anormal olabilen çeşitli özelliklerinin kaynağı olan anatomik bölgeleri araştırmak için teşvik edilmişlerdir. Böylelikle "psikoşirürji" ve "Fonksiyonel Nöroşirürji" doğmuş oldu.[9]

1930'lu yıllarda nöroşirürji bilimi ve deneyimi tüm dünya çapında yayılmakta ve beraberinde artan sayıda beyin patolojilerinin yönetimini mümkün kılmaktaydı. Buna paralel olarak cerrahi manipülasyonların davranış ve düşünceleri bölgeye bağımlı olarak değiştirebildikleri gözlemlenmiştir. Aynı dönemde nörofizyoloji alanındaki bilgi birikimi de hızla artmakta ve bazı beyin fonksiyonlarının sadece belli merkezlerde değil, yolakları ve projeksiyonları giderek artan hassasiyetle belirlenen geniş ağlarda lokalize oldukları keşfedilmiştir. Dolayısıyla bu tür yolakların kesilmesinin altta yatan fonksiyonlar çalışmaz durumdayken bu fonksiyonların kendilerini değiştirebileceği öngörüsü ortaya çıkmıştır. Bu da insanlarda lökotomi'nin kullanılması fikrini doğurmuştur.[9] Hasarlı beyin bölgesi tamir edilemiyorsa çıkartılabileceği, ya da beynin kalan kısmından ayrılarak devre dışı bırakılabileceği düşüncesiyle ablatif cerrahi teknikler gelişmiştir.

2.1. Başlangıçta kullanılan ablatif yöntemler

Modern psikoşirürjinin doğuşu İsviçreli psikiyatr Gottlieb Burckhardt'a (1836-1907) atfedilmektedir (rev 10). 19. yy'ın son döneminde özellikle Mairet tarafından şizofreni hastalarında temporal girusların hipertrofik olduğunun gösterilmesi (rev 11-54) başta olmak üzere beyin-davranış ve beyin-dil ilişkilendirilmesi (rev10-77) ile ilgili gelişmelerden esinlenerek 1888'de modern çağın ilk psikoşirürjikal girişimlerini gerçekleştirmiştir. Girişim frontal, parietal ve temporal korteklerde farklı odaklarda beyin dokusunun çıkartılmasını içermekte ve "topektomi" olarak adlandırılmaktaydı. Burckhardt bu uygulamayı 6 hastaya uygulamış ve hepsinde birbirinden farklı sonuçlar almıştır. Burckhardt'ın getirdiği bu psikoşirürjikal yeniliğin ülkesinde hoş karşılanmaması üzerine 1891'de sonuçlarını yayınladıktan sonra bu tedaviye devam etmemiştir (rev 11-39).

20. yy.'ın ilk evrelerinde beyin-davranış ve klinikopatolojik korelasyonu büyük ilgi görmüş ve bunun sonucunda psikiyatrik hastalıklar için bazı somatik ve nöroşirürjikal tedavi seçenekleri keşfedilmiştir. Bu dönemde Freudyen psikanalizin de tepe noktasına ulaşmasıyla nöroloji ve psikiyatri alanlarının arasındaki bölünme derinleşmiştir (rev 11-74). Tarihsel olarak birleşik olan psikiyatri ve nöroloji akademik, kavramsal, klinik ve fiziksel olarak birbirlerinden izole olmuşlardır. 2. Dünya savaşı zamanında psikiyatri zihinsel hastalıklar üzerine biyolojik teorilere ve yaklaşımlara verdiği önemi minimize etmiştir. Bundan dolayıdır ki 20. Yy.'da adı üstünde somatik tedavilerin gelişiminin de psikiyatristlerden çok nörologlar ve nöroşirürjiyenler tarafından geliştirilmiş olması çok da yadırganmayacak bir gerçektir. Bu somatik tedaviler psikoşirürji, konvülsif tedavi, hidroterapi ve insülin şoku tedavisi gibi tedavileri içermekteydi.[6]

Psikoşirürji'yi depresyon tedavisinde ilk kullanan isim prefrontal bölgenin insanın "psişik merkezi" olduğunu iddia eden (rev 10) ve 1935 yılında "prefrontal lökotomi"yi tanımlayan Portekizli nörolog Egaz Moniz (1874-1955) olmuştur (rev 20-1). Moniz prosedürün effektif olabilmesi için frontal lobu beynin kalan kısmından ayıracak şekilde afferent ve efferent liflerinin kesilmesi gerektiği hipotezini ortaya atmış[6] ve nöroşirürjiyen arkadaşı Almeida Lima'ya bunun için kullanılabilecek "lökotom" adında bir cihaz yaptırmıştır (rev 10). Bu alet içeri sokulduktan sonra çevrilerek beyin dokusuna hasar verebilen, geri çekilebilir tel halkaya sahip metal bir çubuktan ibaretti (rev11). Bu prosedür kullanılarak 100'ün üzerinde operasyon gerçekleştirilmiştir, ancak bu hastaların postop değerlendirilmeleri sadece subjektif psikiyatrik muayenelerinin değerlendirilmesinden ibaret olmuştur. Moniz'in ilk denemelerinde psikolojik hastalıkların diğer tedavi seçenekleri olan insülin şoku tedavisinde ya da elektrik şok tedavisinde olduğu gibi ölümlerle ya da ciddi morbiditelerle sonuçlanmadı (rev 10). Operasyonlar başarıyla anıldı ve Moniz prosedürü yaygınlaştırmaya başladı. Oysa ki gerçekte Moniz bu hastaların post-operatif takibini oldukça seyrek yapmış, hatta bazı hastalar tımarhanelere geri dönmüş ve bir daha hiç görülmemiştir (rev 11-89). Dolayısıyla bu çalışmalara eleştirel gözle bakan bir okuyucu kitlesinin çalışmaların kalitesinden tatmin olacağı türden değildi. Tüm bunlara rağmen bu konu üzerine yazdığı birçok makale ve kitap kendisine 1949 yılında Tıp veya Fizyoloji alanında Nobel Ödülü'nü kazandırmıştır. Bundan bağımsız olarak serebral anjiyografiyi geliştirdiği için de adaylıklar aldığını belirtmekte fayda var. Moniz ayrıca şimdilerde yerine genelde "psikiyatrik hastalıklar için fonksiyonel nöroşirürji" teriminin kullanılması daha çok tercih edilen "psikoşirürji" terimini de ilk kullanan kişidir.[6] Daha sonra adı "frontal lobotomi" olarak değişen bu operasyon ve türevleri prefrontal bölgelerin birbiriyle ve limbik sistemle olan bağlantılarını kesecek şekilde beyaz ve gri cevher arasındaki birleşim yeri boyunca kesiler yapmayı içermekteydi. Açık cerrahi her iki frontal loba superiordan yaklaşım sağlamakta olup özel ışıklandırılmış bir spekulum aracılığıyla ak madde direkt vizyon altında kesilmeye çalışılmaktaydı.[9]

Avrupa'lı Moniz ve Lima psikoşirürjiye şöhret kazandıran isimler olurken, Amerikalı nörolog Walter Freeman ve nöroşirürjiyen arkadaşı James Watts da kötü nam salan isimler olmuşlardır. Freeman ve Watts prosedürü Moniz ve Lima'nın elde ettiğinden daha tutarlı sonuçlar elde etme ümidiyle modifiye etmişlerdir.[10] Bu modifikasyon sonucu zigomatik arkın üzerinde koronal sütür izdüşümünde açılan 1 cm'lik bir burrhole'den sokulan lökotomla frontal beyaz cevher traktlarının kesilebildiği kapalı bir yöntem ortaya çıkmış oldu. Yüzlerce vakalık ilk serileri beraberinde bazı istenmeyen sonuçlar getirse

de başarılı sayıldı. Psikoşirürjikal prosedürlere bağlı olarak post-operatif nöbetler, enfeksiyon ve ölüm gibi değişik seviyedeki yan etkiler daha belirgin olarak görülmeye başlandı.[6]

Freeman psikoşirürjinin evrimindeki kritik değişimi transorbital frontal lobotomiyi geliştirerek sağlamıştır.[10] Bu prosedürün göreceli olarak uygulanması daha kolaydı ve genellikle Freeman tarafından bir nöroşirürjiyenin yardımına gereksinim olmadan gerçekleştirilirdi. Bu iki iş arkadaşının arasının açılmasına neden olduğu gibi, bu cerrahi girişiminin cerrah olmayanların eline ve hatta doktor olmayanların eline düşmesine sebebiyet vermiştir. Bu yöntem oldukça yaygınlaşmıştır ve çok fazla hastaya uygulanarak kötüye de kullanılmıştır.[6] Ek olarak bu tedavi yöntemiyle ilgili etik olup olmadığı konusunda akıllarda çok fazla soru işareti uyandı ve bu da A.B.D. kongre komisyonunun toplanarak bu tedavilerin uygunluğunu tartışmasına ve psikoşirürjide uygulanabilecek ilk kılavuzun yayınlanmasına vesile oldu.[11,12,13] Bu kötüye kullanımın sebebi olarak gösterilebilecek etkenlerden en önemlileri de zamanın psikiyatrik hasta popülasyonunun çok fazla olması ve 1950'li yıllardan önce psikiyatrik hastalıklara etki edebilen çok az sayıda psikoaktif ilaç olmasıdır.[6,14] Lobotomi uygulanan hastalar genellikle tımarhanelerden çıkarak tekrar halkın arasına karışabilecek duruma gelebiliyordu. Dolayısıyla psikofarmakolojik ajanların eksikliği, tımarhanelerin aşırı kalabalık ve genelde kötü koşullarda olması, ve psikiyatrik hastalıkların büyük sosyal ve finansal götürüleri olması gibi etkenler frontal lobotominin ılımlı karşılandığı bir ortama zemin hazırlamış oldu.[6]

Ancak lobotomi yapılan hastaların takiplerinde nörolojik sekellerin daha belirgin hale gelmesiyle birlikte lobotomi gözden düşmeye başladı. Bilimsel ve tıbbi literatürde yayınlanan raporlara göre lobotominin etkinliği tartışılır düzeydeydi. Daha da fazlası endikasyon koşulları çok net değildi ve yan etkiler çok ağır olabilmekteydi. Hareketsizlik, tepkisizlik, dikkat eksikliği, künt veya uygunsuz duygudurum, disinhibisyon gibi durumlar tedavinin hastalığın kendisinden daha kötü olduğu sonucunu ortaya koydu. Birçok vasıfsız uygulayıcının steril olmayan şartlarda lobotomiler gerçekleştirdikleri ve bu şekilde bazen ölümcül sekellere kadar varabilen ciddi risklere sebebiyet verdikleri gün ışığına çıktı. Bu nedenlerden dolayı lobotomi gitgide popüleritesini kaybetti ve birçok ülke ve eyalette yasaklandı. Çoğu kişi hastaların tedavi edilmekten çok sadece sessizleştirildiklerine dair eleştirilerde bulundu. Lobotomi uygulamasının asıl çöküşü 1950'de psikoz tedavisinde ilk etkin farmakolojik tedavi olan klorpromazinin tanıtılmasından sonra başladı. 1954'de klorpromazin kullanımının onaylanmasıyla beraber sadece o yıl 2 milyon hastaya verildi.[15] Kısa sürede bu ilaçların kullanımının yapılan cerrahi işlemlere kıyasla daha güvenli olduğu ve üstelik de daha etkili olduğu görüldü. Psikiyatrik ilaçların kullanılması, nöroşirürjiyenlerin Freeman'ın prosedürünü reddetmesi, ve psikanalizin artan cazibesi frontal lobotominin nihai düşüşüne sebep oldu.

2.2. Stereotaktik cerrahinin başlangıcı: Sınırlandırılmış lökotomiler

1950'lerde gelişmiş ülkelerde psikoşirürjiye karşı çıkan güçlü karşıt görüşler ve ilk başta klorpromazinin, ardından da farklı nöroleptikler ve bazı antidepresanların bulunması nedeniyle psikiyatrik hastalıkların tedavisinde psikoşirürji gözden düşmeye başladı, ancak diğer tüm tedavilere dirençli belli hastalarda kullanılarak korundu ve dolayısıyla hiçbir zaman tamamen ortadan kalkmadı. Beyinde keskin sınırlı terapötik lezyonlar oluşturma ihtiyacının doğması üzerine Horsley ve Clark'ın yeni ortaya çıkarttığı stereotaktik yaklaşımın deney hayvanları üzerinde beynin derin yapılarını hedeflemedeki yüksek tutarlılığı gösterildikten sonra psikoşirürjiye de adapte edildi. Bu yöntem nöroşirürjiyenlere beynin derin bölgelerine ulaşarak elektriksel ya da dondurma bazlı, daha küçük ve iyi sınırlı, hedefe yönelik lezyonlar oluşturmalarına imkan verdi.[9] Günümüzde ise bu yöntem kullanılırken nörofizyolojik teknolojinin gelişmesi sayesinde cerrah mikroelektrotlar aracılığıyla nöral aktiviteyi kaydederek elektrokoagülasyon aracılığıyla hasar vereceği bölgedeki nöral yapıları tanımlayabilmekte ve hedefin doğruluğunu teyit edebilmektedir.[9]

Daha yeni olan ve girişimsel olmayan stereotaktik Gamma-Knife tekniğinin beyin lezyonu oluşturmakta kullanılmasının enfeksiyon riskini azaltmak ve başarısız olunması durumunda tekrarlanabilir olması gibi avantajları mevcuttur. Dezavantajı ise hedefleme için kullanılan tek referansın morfolojik olmasıdır ve elektrofizyolojik olarak hedefin teyit edilememesidir.[9,16]

Başlangıçta bu sınırlı beyin lezyonları ile temel olarak Papez tarafından tarif edilen "devre"nin farklı düğümleri veya bunları birbirine bağlayan lifler hedeflenmiştir.[17] 1930'lu, 1940'lı ve 1950'li yıllarda bu fizyoanatomik ağın keşfedilmesi psikoşirürji için büyük bir ilham kaynağı olmuştur. Aynı dönemde daha sonra "limbik sistem" olarak adlandırılan "psikensefalon", halihazırda normal ya da anormal duyguların işlendiği yapı olarak değerlendirilmekteydi. Ana fikir şuydu: "Madem ki defektif devreyi tamir edemiyoruz, o zaman bu devreyi keselim." Bu işlemin devrenin hangi kısmına uygulandığı; hangi merkezde, ne zaman ve kim tarafından yapıldığına bağlı olarak değişmekteydi. Yöntem ise aynıydı: devrenin bir bölümünde hasar oluşturmak.[9]

Buraya kadar bahsedilen psikiyatrik hastalıklarda kullanılan konvansiyonel nöroşirürjikal tedavi yöntemlerinin en büyük eksisi geri döndürülemez ve değiştirilemez karakterde olmalarıdır. Bu nedenle bu yöntemler çok fazla etik tartışma yaratmıştır ve daha az girişimsel olan geri dönüşü olabilen yöntemlerin arayışına girilmiştir.[9] Nöroşirürjikal tedavilerin geri dönüşümlülük ya da geri dönüşümsüzlük meselesi bugünlerde Benabid tarafından geliştirilen tedavi yöntemine ithaf edilmektedir.[9,18] Bu tedavi yöntemi aslen Parkinson hastalığının nöroşirürjikal tedavisi için kullanılmaya başlanmıştı. Teknik 4 adet lineer ancak birbirinden ikişer mm uzaklıkta elektrotlarla donatılmış probların bilateral ya da unilateral olarak implante edilmesini içerkemtedir. Her elektrot düşük ya da yüksek frekanslı bipolar elektrik akımını iletmekte kullanılabilir. Bu şekilde nöroşirürjiyen tedavi için en uygun elektrodu seçebilme imkanına sahip olmaktadır. Benabid'in yaklaşımının en büyük faydası, beyin stimülasyonu için kullanılan frekanslar iki katına yakın olacak şekilde ayarlandığında (50 ya da 60 Hz yerine 110 ya da 130 Hz) eksitatör etkiden çok inhibitör bir etki ortaya çıktığını gözlemlemiş olmasıdır.[18]

3. Güncel tedavi yöntemleri

Depresyonun nörolojik devre sistemi ile ilgili bilgi tabanı arttıkça nörostimülasyon ya da diğer adıyla nöromodülasyon gitgide genişleyen bir araştırma veya klinik ilgi alanı olmaktadır. Nörostimülasyon tedavilerinde girişimsel olan veya olmayan yöntemlerle beynin belirli bölgelerine elektriksel veya manyetik stimülasyon yapılmaktadır. Psikiyatrik hastalıkların nöroşirürjikal tedavisinde kullanılmak üzere 6 temel nörostimülasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bunlar transkranial direk akım stimülasyonu (tDCS: transcranial direct current stimulation), tekrarlayıcı transkranial manyetik stimülasyon (rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation), elektrokonvülsif tedavi (EKT), manyetik nöbet tedavisi (MST: magnetic seizure therapy), vagal sinir stimlasyonu (VNS: vagal nerve stimulation) ve derin beyin stimülasyonu (DBS: deep brain stimulation) olarak listelenebilir.[19] Bu tedavilerden tDCS, rTMS, EKT ve MST girişimsel olmayan tedavilerdir. MST ve DBS halen araştırma aşamasında olan tedavilerdir. Bu nörostimülasyon tedavilerinin çoğu standart tedavilere yanıt vermemiş tedaviye dirençli depresyon hastaları üzerinde araştırılmış ve halen kullanılmakta olan yöntemlerdir.[19]

Güncel tedavi yöntemlerini girişimsel olmayan yöntemler ve girişimsel yöntemler şeklinde ayırabiliriz. Girişimsel olmayan yöntemler nöroşirürji uygulamasının dışında kaldığı için kısaca özetlenecektir.

3.1. Girişimsel olmayan yöntemler

3.1.1. Elektrokonvülsif Tedavi (EKT)

EKT genel anestezi altında beyne elektriksel uyaran verilerek bir jeneralize nöbet aktivitesi oluşturulması esasına dayanmaktadır. Bu işlem sırasında kas gevşetici ilaçlar verilerek nöbetin vücuda yansıması ve hastanın eklem ve dişlerine zarar gelmesi önlenebilmektedir. Depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar için oldukça etkili ve köklü bir tedavi yöntemidir. ECT için kesin kontrendikasyon bulunmamakla birlikte yer kaplayıcı beyin lezyonları, KİBAS (Kafa İçi Basınç Artış Sendromu), yakın zamanlı MI (Miyokard İnfarktüsü), yakın zamanlı beyin kanaması öyküsü, instabil vasküler anevrizma veya malformasyon, feokromasitoma, ve 4. veya 5. sınıf anestezi riski gibi durumlar yüksek güvenlik riskiyle ilişkili olabilir. Bu tedavi yönteminin kesin etki mekanizması halen net olarak bilinmemektedir ancak nörotransmitterlerin, nöroplastisitenin ve fonksiyonel konnektivitenin nöbete bağlı olarak değişimleri ana hipotezlerdir. Örneğin ECT'nin antidepresan etkisi olabilecek beyin kaynaklı nörotropik faktörü (BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor) arttırabileceği bildirilmiştir.[20]

ECT majör depresyonun en etkili tedavilerinden biridir. Hasta popülasyonuna ve kullanılan uyarım tipine (bifrontal, bitemporal veya sağ unilateral) bağlı olarak değişmekle birlikte tedaviye yanıt oranları %70-80'lere ulaşabilmekte ve remisyon oranları %40-50 veya daha yüksek olarak bildirilmektedir.[21]

Ancak bununla birlikte idame tedavisi yapılıp yapılmadığından bağımsız olarak akut ECT tedavisi sonrası nüks oranları da çok yüksektir. 32 çalışmadan oluşan bir meta analizde ECT ile yapılan başarılı bir tedavi sonrası nüks oranlarının %37.7'lik bir oranla ilk 6 ayda en yüksek olduğu bildirilmiştir.[22] Hatta idame tedavisi alanlarda bile 1. yıl sonunda %51.1 ve 2. yıl sonunda %50.4'lük nüks oranları gözlenmiştir. Bu hastalarda ECT sonrası medikal idame tedavisi yapılması sonucunda nüks oranları yaklaşık olarak yarı yarıya azalmıştır.

3.1.2. Transkranial Manyetik Stimülasyon Tedavisi (rTMS)

Bu tedavi yönteminde girişim olmaksızın nöral dokuda elektriksel akımlar oluşturmak için skalpe yerleştirilen indüktör bobin aracılığıyla iletilen güçlü (1.0-2.5 Tesla) ve odaklanmış manyetik alan dalgaları kullanılır. ECT'de olduğu gibi anestezi gereksinimi yoktur ve genellikle eğitilmli bir teknisyen veya hemşire tarafından doktor gözetiminde uygulanır. rTMS'in tedavi mekanizması halen araştırılmaktadır.[23]

Farklı stimülasyon frekansları ve kalıpları farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Yüksek frekans (5-20 Hz) ile stimülasyon eksitatör kabul edilirken, düşük frekans (1-5 Hz) ile stimülasyon inhibitör kabul edilmektedir.

3.1.3. Manyetik Nöbet Tedavisi (Magnetic Seizure Therapy, MST)

MST elektromanyetik indüksiyonla beyinde jeneralize tonik-klonik nöbet oluşturacak kadar güçlü bir elektriksel alan oluşturma prensibine dayanan girişimsel olmayan bir konvülsif nörostimülasyon tedavisi yöntemidir. Günümüzde MST ECT'ye bir alternatif olarak incelenmektedir. ECT'de olduğu gibi nöbet genel anestezi altında, ventilasyon desteği verilerek ve EEG monitörizasyonu ile gerçekleştirilmektedir. ECT'den en önemli farkı bilişsel disfonksiyon gibi yan etkilerinin daha az ve daha hafif olmasıdır.[24]

3.2. Girişimsel yöntemler

3.2.1. Ablatif yöntemler (Lezyoner cerrahi)

Günümüzde girişimsel olan ve olmayan nöromodülasyon veya nörostimülasyon tedavilerinin umut vaad eden sonuçları görüldükçe çalışmalar bu yönde arttırılmakta ve artık ablatif yöntemler son çare olarak ve nadiren kullanılmaktadır. Bu eğilimdeki en büyük etki ise nöromodülasyon tedavilerindeki geri dönebilme ve çift kör çalışmalar yapılabilmesi imkanlarıdır. Lezyoner cerrahilere bakıldığı zaman daha fazla sayılı çalışmaların çoğunun 1980'lerden öncesine ait oldukları ve standardize edilmiş derecelendirme skalaları kullanmadıkları görürüz, bunun yanı sıra güncel çalışmaların ise daha küçük sayılı çalışmalar olduklarını görürüz. Ablatif yöntemleri anterior kapsülotomi, singulotomi, subkaudat traktotomi ve limbik lokotomi olacak şekilde 4 ana başlık altında toplayabiliriz.

3.2.1.1. Anterior kapsülotomi

1940 yılında Leksell ve Talairach tarafından geliştirilmiş ve ventral striatumun hemen superiorunda internal kapsülün anterior limbi hedef alınmıştır. Bu işlemin amacı orbital frontal korteksi talamik çekirdeklere ve kaudata bağlayan liflere hasar vererek bağlantıyı kesmektir. Bu yöntemin özgün halinde kafatasına açılan 2 adet burrhole aracılığıyla termokoagülasyon kullanılarak bilateral olarak kabaca 4 mm'lik lezyonlar oluşturulmaktaymış. Daha güncel uygulamalarda ise kapsülotomi hedef bölgesine stereotaktik olarak odaklanan ionizan radyasyon kullanılan Leksell Gamma Knife kullanılarak yapılmaktadır. Her ne kadar göreceli olarak daha yeni bir yöntem olsa da etkinliği termokoagülasyona benzerdir ve bu sayede açık cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır.[11] 2011 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada termal anterior kapsülotomi yapılan 20 hastanın uzun dönem takiplerde %50'sinin tedaviye yanıt verdiği, %40'ının ise remisyonda olduğu bildirilmiştir.[25] Bu hastaların hiçbirinde nörokognitif ve kişilik testlerinde değişiklik olmadığı da bildirilmiştir. Esasen anterior kapsülotomi daha

çok obsesif-kompulsif bozukluk için kullanılmaktadır, hatta bu endikasyonla uygulanan bazı anterior kapsülotomi olgularında yan etki olarak depresyon görüldüğü de bildirilmiştir.[6,26] Günümüzde kapsülotomi MR- rehberliğinde yoğunlaştırılmış ultrason (FUS-Focused Ultrasound) dalgaları uygulanarak termokoagülasyon aracılığıyla da girişimsel bir işlem uygulanmaksızın sağlanabilmektedir.[27]

3.2.1.2. Anterior singulotomi

Günümüzde anterior singulotomi obsesif kompulsif bozukluk için en sık kullanılan nöroşirürjikal girişimdir.[11] Anterior singulat girusun hipokampusa, amigdalaya, periakuaduktal gri cevhere, ventral striatuma, orbitofrontal ve anterior insüler kortekslere projeksiyonları vardır. Fonksiyonel olarak koşullandırılmış duygusal öğrenme ve uyaranlara duygusal değerlik atama ile ilişkilidir.[28] Bu tedavi yönteminde stereotaktik olarak veya termokoagülasyon kullanılarak anterior singulatta (Broddman area 24 ve 32) MR rehberliğinde bilateral 2 ya da 3 adet yaklaşık 1 cm^3 çapında lezyon oluşturulmaktadır. Amaç singulat korteksten orbital frontal kortekse ve limbik sisteme bilgi taşıyan lifleri kesmektir.[11] 400'den fazla hastadan oluşan bir literatür derlemesinde bu bölgede oluşturulan lezyonların depresyon tedavisinde en iyi etkinliği gösterdiği ve bu verinin depresyon tedavisinde bu bölgenin DBS'inin faydalı olabileceğini desteklediği bildirilmiştir.[29]

3.2.1.3. Subkaudat traktotomi

İlk kez 1964'de Knight tarafından uygulanmış olup amaç kaudat başının hemen inferiorunda substantia innominata'nın hedeflenerek orbital frontal korteks ve subkortikal limbik yapıları bağlayan ak madde liflerini kesmek olmuştur.[30] Knight bu yöntemi geliştirirken transorbital lökotomi ile oluşturulan lezyonun subkaudat bölgeye girdiği son 2 cm'lik kısmını oluşturmayı hedeflemiştir. Bu daha sınırlı kortikal kesme işlemi daha iyi sonuçlar vermiştir.[31] Daha sonra stereotaksinin gelişmesi ise daha sınırlı ve standardize lezyonlar oluşturulabilmesine imkan vermiştir. 1995'de Hodgkins ve arkadaşları 1971 ile 1991 yılları arasında opere ettikleri 183 depresyon tanılı hastayı 1. yıl takiplerinde değerlendirmişler ve bunlardan 64 (%34)'ünün depresyon bulgusu göstermediğini, 58 (%32)'inin daha iyi olduğu ve 57 (%31)'sinin değişmediğini veya daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Belirgin halsizlik, kilo alımı ve nöbet (%2) en sık yan etkiler olarak bildirilirken ilk bir yıllık takipte mortalite oranı %3 olarak bildirilmiştir.[32]

3.2.1.4. Limbik lökotomi

Anterior singulotomi ve subkaudat traktotominin bir kombinasyonu olan limbik lökotomi, ilk kez 1973 yılında Kelly ve arkadaşları tarafından stereotaktik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir ancak bu yöntem günümüzde neredeyse hiç uygulanmamaktadır.[33] Hedefler frontolimbik bağlantıları kesmek için frontal lobun inferomedial çeyreğini ve Papez devresini kesmek için korpus kallozum üzerinden geçen singulum demetini içermiştir. Tel halkalarla, künt enstümanlarla, ısıyla veya radyoaktif materyallerle ortalama 8 mm boyutlarındaki lezyonlar oluşturulmaktaydı. Son çalışmalardan biri olan Montoya ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanmış bir çalışması 6 hastalık küçük bir grubu içermektedir. 6 ile 60 ay arasında değişen bir takibin ardından 3 hasta psikiyatristler tarafından tedaviye yanıt vermiş olarak sınıflandırılmış ancak bu hastalardan sadece biri kendini gerçek anlamda iyileşmiş olarak nitelendirmiştir.[34]

3.2.2. Nöromodülasyon yöntemleri

3.2.2.1. Vagal sinir stimülasyonu (Vagal Nerve Stimulation, VNS)

VNS aslında 1997 yılında ilaca dirençli epilepsi tedavisinde kullanılması onaylanmış implante edilebilir bir nörostimülasyon teknolojisidir.[19] VNS, sol göğüs duvarında ciltaltına implante edilen bir akım üreticisinin boyunda sol vagus sinirine sarmal şeklinde dolanan bir elektrot aracılığıyla uyarılar göndermesi şeklinde çalışan bir sistemden oluşmaktadır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, uyarıların vagus sinirinden locus cereleus, raphe nukleusu ve nukleus traktus solitariusa iletildiği ve buralardan da beynin diğer bölgelerine yayılarak limbik sistemi etkilediği öne sürülmüştür.[35] 2005 yılında ABD'de FDA (Food and Drug Administration) tarafından 4 ya da daha fazla uygun ve yeterli antidepresan tedavisine yanıt vermemiş olan kronik ya da tedaviye dirençli depresyon tedavisinin kullanımında yardımcı tedavi olarak onaylanmıştır.[19]

JL Martin ve arkadaşlarının açık etiketli çalışma sonuçlarından derlediği bir meta-analizde VNS tedavisine yanıt oranı %31.8 olarak bulunmuştur.[36] Ancak sadece bir randomize kontrollü çalışma plasebo kontrol grubu oluşturarak VNS'nin akut dönemde etkinliğini değerlendirmiş ve iki grup arasında 12 haftalık süreç içerisinde belirgin bir etkinlik farkı bulamamıştır.[37] Bu nedenle Kanada'da 2016 yılında yayınlanan yetişkin majör depresyon yönetimi kılavuzunun 4'üncü bölümünde bu tedavi yöntemi depresyonun akut tedavisi için etkinlik bakımından seviye 3 kanıtla 3. tercih tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.[19]

Son yapılan açık etiketli çalışmalardan oluşan sistematik derlemeler ve meta-analizler VNS'nin antidepresan etkisinin stimülasyon süresi uzadıkça artabileceğini öne sürmüştür. Berry ve arkadaşlarının hasta düzeyinde yaptıkları toplam 6 çalışma ve toplam 1460 hastadan oluşan bir meta-analizde sadece rutin tedavi yöntemleriyle tedavi edilen hastalar ve rutin tedavilere ek olarak VNS ile tedavi edilen hastalar karşılaştırılmıştır. Bu meta-analizin sonucuna göre rutin tedavi yöntemlerine ek olarak VNS ile tedavi edilen hastaların tedaviye yanıt oranları sadece rutin tedavi yöntemleri ile tedavi edilen hastalarınki ile kıyaslandığında, tedaviye yanıt oranlarında (odds ratio 'OR': 3.19) ve remisyon oranlarında (OR: 4.99) anlamlı yükseklik saptanmıştır.[38] Bu çalışmada tedavi etkinliği Montgomery-Åsberg Depresyon Derecelendirme Skalası (MADRS) ile ölçülmüş olup rutin tedaviye ek olarak VNS tedavisinin etkinlik oranları 12., 24., 36., 48. ve 96. haftalarda sırasıyla %12, %18, %28 ve %32 olarak bulunmuştur. Bu da sadece rutin tedavi alan depresyon hastalarının sırasıyla aynı sürelerdeki MADRS etkinlik skoru olan %4, %7, %12 ve %14'den daha yüksek bir skor olup tedavi süresi arttıkça başarı oranının da arttığını göstermektedir. Remisyon oranları ise rutin tedavilere ek olarak VNS tedavisi alan hastalarda 12., 24., 36., 48. ve 96. haftalarda sırasıyla %3, %5, %10 ve %14 iken bu oranlar sadece rutin tedavi alan hastalarda sırasıyla %1, %1, %2 ve %4 olarak saptanmıştır.[38] Berry'nin meta-analizde vurguladığı nokta VNS tedavisinin erken aşamasında etkinin daha zayıf olup tedavi ilerledikçe bu etkinin arttığıdır. Bilindiği üzere ECT daha akut bir tedavidir ancak dezavantajı erken dönemde sağladığı etkiyi sürdürememesidir. Dolayısıyla yazar ECT ve VNS tedavilerinin zamansal olarak birbirlerini tamamlamak üzere kombine edilerek kullanılabileceklerini öne sürmüştür.[38] 2008 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama yanıt süresi 9 ay olarak hesaplanmıştır.[39] Bajbouj ve arkadaşlarının yaptığı bir VNS çalışmasında hastaların sadece %35'inden ilk 3 ayda yanıt alınabilirken, yanıt alınan bu hastaların %61.5'i 12 ay ve %50'si 24 ay boyunca bu yanıtı sürdürebilmişlerdir. Bu çalışmaya göre 2 yılın sonunda hastaların %53.1'i 28 maddelik depresyon için Hamilton derecelendirme skalasına (HDRS28) göre belirlenmiş olan tedaviye yanıt kriterlerini, %38.9'u ise remisyon kriterlerini yerine getirmiştir.[40] Dolayısıyla VNS tedavisinde daha uzun süreli sonuçlara bakıldığında cesaret verici oldukları söylenebilir ve özellikle tedavi uyumsuzluğu söz konusu olan kronik depresyon hastalarında uygulanması düşünülebilir.[19]

Majör depresyon için uygulanan 1 yıllık VNS tedavisi sonrası en sık bildirilen yan etkiler ses tonunda değişiklik (%69.3), dispne (%30.1), ağrı (%28.4) ve artmış öksürük (%26.4) şikayetleridir.[38] Ses değişikliği ve artmış öksürük iletilen stimülasyonların birebir etkisi olup stimülatörün kapatılmasıyla anında düzelebilecek şikayetlerdir. Ancak bu şikayetlerin zamanla tolere edilebilir hale geldiği ve hastaların takiplerinde daha az şikayette bulundukları bildirilmiştir.[38] Buna rağmen tedaviye dirençli depresyon hastalarında mortalite ve intihar riskini araştıran bir makaleye göre rutin tedavilere ek olarak VNS ile tedavi edilen hastalarda intihar da dahil olmak üzere genel mortalite oranı rutin tedavi alan depresyon hastalarına göre daha düşük saptanmıştır.[41]

Optimal tedavi parametreleri halen bir araştırma konusu olarak kalmaktadır. Açık uçlu bir randomize kontrollü araştırmada düşük (0.25 mA akım, 130 ms frekans genişliği), orta (0.5-1 mA, 250 ms) ve yüksek (1.25-1.5 mA, 250 ms) elektrik akımları verilerek karşılaştırma yapılmış ve daha yüksek elektrik voltajı ile stimülasyonda depresif semptomlarda daha belirgin ilerleme bildirilmiştir. Ayrıca orta ve yüksek stimülasyon grubunda düşük stimülasyon grubuna göre daha kesintisiz ve sürdürülebilir antidepresan yanıt ve daha düşük intihar girişimi sıklığı bildirilmiştir.[42]

3.2.2.2. Derin Beyin Stimülasyonu (Deep Brain Stimulation, DBS)

Türkçe adıyla Derin Beyin Stimülasyonu girişimsel bir nöroşirürjikal prosedür olup stereotaksi ile beynin belirlenmiş farklı bölgelerine elektrotlar yerleştirilmesi ve bu elektrotların aynı seansta genellikle sağ klavikula altında göğüs bölgesindeki ciltaltına yerleştirilen internal akım jeneratörüne (IPG: Internal Pulse Generator) bağlanmasını içeren cerrahi bir işlemdir. DBS'e kalp pillerinde ve VNS'de olduğu gibi bir el cihazıyla harici olarak erişilebilir ve stimülasyon parametreleri görüntülenebilir ve istenirse tekrar programlanabilir. Modifiye edilebilir DBS parametreleri atım genişliği, frekans ve amplitüdü (voltaj ya da akım) içermektedir ve bu parametreler tedavi eden doktor tarafından programlanabilir ve uygun tedavi yanıtı alınacak şekilde titre edilebilir. Günümüzde DBS için en sık endikasyon oluşturan hastalıklar en sık Parkinson hastalığı olmak üzere hareket bozukluklarıdır. Ancak tedaviye dirençli depresyon da dahil olmak üzere tedavi edilmesi zor psikiyatrik hastalıkların tedavisinde büyüyen bir araştırma alanıdır.

DBS'in psikiyatrik hastalıkların tedavisindeki etkinliğine yönelik veriler sayıca her biri 20'den az antidepresan, psikoterapi ve genellikle ECT'ye dirençli depresyon hastası gruplarından oluşan randomize olmayan açık uçlu çalışmalara dayanmaktadır. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında subcallosal singulat gri cevher (SCC: Subcallosal Cingulate Cortex), ventral kapsül/ventral striatum (VC/VS), nukleus accumbens ve medial forebrain bundle (MFB) ana anatomik hedefler olup yayınlanan çalışmaların çoğu SCC'e yoğunlaşmıştır.[43] Farklı beyin hedefleri için optimal stimülasyon parametreleri halen bir bilinmezlik olarak kalmaktadır. Tedaviye direnci yüksek olan hastalarda bu hedeflere yönelik DBS çalışmalarında genellikle 3. veya 6. aylarda %30 ile %60 arasında tedaviye yanıt oranları ve %20 ile %40 arasında remisyon oranları bildirilmiştir.[44,45] Ancak 7 hastadan oluşan MFB'nin stimüle edildiği açık uçlu küçük bir çalışmada %85.7'lik bir tedaviye yanıt oranı ve %57.1'lik remisyon oranı bildirilmiştir.[46]

Bu açık uçlu çalışmalardan elde edilen sonuçlar bu güne kadar yapılmış ve yeterli etkinliğe dair sinyal bulunamadığı için erken dönemde durdurulmuş olan 2 adet çok merkezli ve randomize plasebo kontrollü çalışmanın tersine psikiyatrik hastalıkların cerrahi tedavisinin araştırılmasının devamı için umut ışığı olmaktadır. Durdurulan bu çalışmalara bakılacak olursa bunlardan biri 30 hastalık bir VC/VS çalışması olup 16 haftalık randomize dönemde aktif stimülasyonda %20 ve plasebo stimülasyonda %14.3'lük yanıt oranları elde edilmiş ve aralarında fark bulunamamıştır.[45] Çalışmaya açık uçlu şekilde devam edildiğinde 12., 18. ve 24. aylarda sırasıyla %20, %26.7 ve %23.3'lük yanıt oranları görülmüştür. Başka bir çok merkezli, prospektif, plasebo kontrollü çalışmada 6. aydaki ara analiz sonuçlarına bakıldığında anlamlı etkinlik olasılığının düşük olduğunun analiz edilmesi nedeniyle çalışma sonlandırılmıştır.[43]

DBS'in uzun dönem etkilerine dair bilgi SCC DBS'i içermektedir. 4 açık uçlu çalışmadan ve toplam 66 hastadan oluşan bir meta-analizin sonucuna göre tedaviye dirençli depresyon için uygulanan SCC DBS'in depresyon şiddetini 12. ayda hesaplanan depresyon skorlarına göre belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir.[44] Bunun yanı sıra çalışmadan elde edilen diğer bir sonuç depresyon skorlarında 3. aya kıyasla 6. ayda daha belirgin düştüğü, ancak 6. ayla 12. ay arasında belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır. Aynı meta analiz sonucuna göre 3., 6., ve 12. aylardaki toplam tedaviye yanıt oranları sırasıyla %36.6, %53.9 ve %39.9 iken, aynı zamanlardaki toplam remisyon oranları sırasıyla %16.7, %24.1 ve %26.3 olarak hesaplanmıştır.[44]

1 yıldan uzun açık uçlu ve daha az hasta sayılı SCC DBS çalışmalarında daha yüksek başarı yani tedaviye yanıt oranları bildirilmiştir. Holtzheimer ve arkadaşlarının yaptığı 17 hastadan oluşan bir çalışmada 1. ve 2. yıldaki tedaviye yanıt oranları sırasıyla %36 ve %92 olarak bildirilirken, 2. yıldaki remisyon oranı %58 olarak bildirilmiştir.[47] 6 yıllık bir uzun dönem açık çalışmada takip edilen 20 hastanın 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl tedaviye yanıt oranları sırasıyla %62.5, %46.2 ve %75 saptanmış olup 2. ve 3. yıllardaki remisyon oranları ise %20 ve %40 olarak bildirilmiştir.[48] Ayrıca hem SCC hem de MFB DBS ile uzun dönemde sağlıkla ilgili hayat kalitesinde de gelişmeler olduğu bildirilmiştir.[48,49]

Özetle açık uçlu çalışmalardan elde edilen verilere göre SCC DBS'in antidepresan etkileri aylar ve hatta yıllar süren kronik stimülasyonla gitgide artmakta ve post-operatif 1. yıldan tibaren iyiye giden klinik ve fonksiyonel sonuçlar gözlenmektedir. Ancak VC/VS ve SCC DBS'in depresyonun akut dönem tedavisinde etkinliğiyle ilgili yeni yapılacak randomize plasebo kontrollü çalışmalardan halen elde edilecek ve ileriki tedavi yöntemlerini yönlendirecek potansiyel veriler mevcuttur.

DBS tedavisi alan hastalarda nüksün önlenmesinden bahseden sadece 1 çalışma mevcuttur. Bu çalışmada 5 hasta remisyona girene kadar SCC DBS ile tedavi edilmiştir ve sonrasında 3'er aylık zaman blokları halinde stimülasyon açık/kapalı veya kapalı/açık olacak şekilde randomize edilmişlerdir Aktif DBS sonunda 5 hastanın 4'ü iyileşmiş ve hiçbirinde nüks olmamıştır, bunun yanısıra plasebo stimülasyon sonunda hastalardan sadece 2'si remisyonda kalabilmiştir.[50] Bu da remisyonun sürdürülebilmesi için DBS'in devam etmesi gerektiği fikrini akla getirmektedir.

Tedaviye dirençli depresyonda uzun süreli DBS tedavilerinde yan etkiler birçok faktöre bağlı olarak görülebilir. Yan etkiler postoperatif kanama, yara yeri enfeksiyonu gibi cerrahi işlemin kendisine bağlı kompliksyonlara sekonder olarak görülebileceği gibi, DBS tedavisine doğrudan bağlı olmayan faktörlere, beynin farklı bölgelerinin stimülasyonuna veya DBS parametrelerindeki değişimlere sekonder olarak da görülebilir. Girişimsel bir nöroşirürjikal prosedürün beraberinde getirdiği riskler olmasına rağmen DBS hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmektedir. DBS tedavisi alan hastalarda beyin hedefi farketmeksizin nöropsikolojik performansta kötüleşmeye dair bir kanıt olmamakla birlikte[49,51,52,53] bazı çalışmalarda bilişsel performasta artış olduğu dahi bildirilmiştir.

Psikiyatrik yan etkiler göz önüne alındığında nucleus accumbens DBS'i yapılan hastalarda stimülasyon parametrelerindeki değişiklerle ilişkili olarak ortaya çıkan psikoz ve hipomani de bildirilmiştir.[54] Bu semptomlar DBS parametrelerinin değiştirilmesiyle geçici ve geri dönüşlü olmuştur. Bipolar hastalardaki kullanımı da dahil olmak üzere SCC DBS kullanılan hastalarda hipomani dönemi bildirilmemiştir.[47]

Medial forebrain bundle DBS yapılan vakalarda bulanık görme ve şaşılık da dahil olmak üzere okülomotor yan etkiler bildirilmiştir.[48] Bu etkiler tüm hastalarda daha yüksek amplitüd ayarları mevcut olduğunda görülmüştür. Intihara meyil ve gerçekleşmiş intiharlar her ne kadar doğrudan cihaz ilişkili faktörlere bağlı olduklarına dair kanıtlar olmasa da bildirilmiştir.[47,48,54] DBS uygulanan hastalarda intihar için risk faktörleri belirsiz olmakla birlikte DBS öncesi intihar öyküsü olanlarda veya eşzamanlı majör psikososyal stressör faktörlere sahip olanlarda daha artmış olabileceği belirtilmektedir.[47,48,54]

Günümüze kadar DBS çoğunlukla mevcut antidepresan tedavileri güçlendirme tedavisi olarak kullanılmış ve çok az sayıda hasta implantasyon sırasında herhangi bir psikotropik ilaç almamıştır. DBS'i farmakolojik,psikolojik ve diğer nörostimülasyon tedavileriyle optimal kombinasyonuna dair yeterli veri bulunmamaktadır.[19]

4. Sonsöz

Psikoşirürjinin gelişim tarihine baktığımızda medikal tedavilerin henüz gelişmediği dönemlerde depresyon tedavisinde öncelikli olarak kullanıldığını görmekteyiz. Medikal tedavinin geliştiği çağda psikoşirürjinin duraklama dönemine girdiği, ancak günümüzde nöromodülasyon teknolojisinin de gelişmesiyle birlikte psikoşirürjinin tekrar klinik pratikte medikal tedaviye bütüncül olarak yer almaya başladığı ve gelecekte öneminin daha çok artacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Belmaker RH, Agam G: Major depressive disorder. New Engl J Med 358:55-68. 2008.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al.: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 289:3095-3105, 2003.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163(11): 1905-1917, 2006.
4. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al.: STAR*D: revising conventional wisdom. CNS Drugs 23(8): 627-647, 2009.
5. Alt KW, Jeunesse C, Buitrago-Tellez CH, et al.: Evidence for stone age cranial surgery, Nature 387: 360, 1997.
6. Mashour GA, Walker EE, Martuza RL. Psychosurgery: past, present, and future. Brain Res Brain Res Rev 48(3):409-419, 2005.
7. Harlow JM: Recovery from the passage of an iron bar through the head, N. Engl. J. Med. 389 - 392, 1848.
8. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda A, Damasio A: The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient, Science 264:1102-1105, 1994.
9. Nicolaidis S: Depression and neurosurgery: past, present, and future. Metabolism 54(5 Suppl 1):28-32, 2005.
10. Freeman W, Watts JW: Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders, South Med. J. 30:23-31, 1937.
11. Patel SR, Aronson JP, Sheth SA, Eskandar EN: Lesion Procedures in Psychiatric Neurosurgery. World Neurosurg. 80(3-4):S31.e9-16, 2013.
12. Cosgrove GR, Rauch SL: Stereotactic cingulotomy. Neurosurg Clin N Am 14:225-235, 2003.
13. Rtick C, Karlsson A, Steele JD, et al.: Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. Arch Gen Psychiatry 65:914-921, 2008.
14. Deutsch A: The Mentally Ill in America, Doubleday, New York, 1937.
15. Feldman RP, Goodrich JT: Psychosurgery: a historical overview. Neurosurgery 48:647-659, 2001.
16. Friedman DP, Goldman HW, Flanders AE, et al.: Stereotactic radiosurgical pallidotomy and thalamotomy with the gamma knife: MR imaging findings with clinical correlation— preliminary experience. Radiology 212(1):143-150, 1999.
17. Papez JW: A proposed mechanism of emotion, Arch. Neurol. Psychiatry 38: 725 - 743,1937.
18. Benabid AL, Beazzouz A, Hoffmann D, et al. Long term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. Mov Disord 13:119-125, 1998.
19. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. Can J Psychiatry 61(9):561-575, 2016.
20. Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, et al. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis. World J Biol Psychiatry 15:411-418, 2014.
21. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. Br J Psychiatry 196:226-234, 2010.
22. Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. Neuropsychopharmacology 38: 2467-2474, 2013.
23. Noda Y, Silverstein WK, Barr MS, et al. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. Psychol Med 45:3411-3432, 2015.
24. McClintock SM, Tirmizi O, Chansard M, et al. A systematic review of the neurocognitive effects of magnetic seizure therapy. Int Rev Psychiatry 23:413-423, 2011.
25. Christmas D, Eljamel MS, Butler S, et al.: Long term outcome of thermal anterior capsulotomy for chronic, treatment refractory depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82(6):594-600, 2011.
26. Abosch A, Cosgrove GR. Biological basis for the surgical treatment of depression. Neurosurg Focus 25 (1): E2, 2008.
27. Jung HH, Kim SJ, Roh D, et al.: Bilateral thermal capsulotomy with MR-guided focused ultrasound for patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a proof-of-concept study. Mol psychiatry 20(10):1205-1211, 2015.
28. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain 118: 279-306, 1995.
29. Leiphart JW, Valone FH 3rd. Stereotactic lesions for the treatment of psychiatric disorders. Neurosurg. 113(6):1204-1211, 2010.
30. Knight G: 330 cases of restricted orbital cortex undercutting. P Roy Soc Med 53:728-732, 1960.
31. Knight G: Stereotactic tractotomy in the surgical treatment of mental illness. J Neurol Neurosurg Psychiatry 28:304-310, 1965.
32. Hodgkiss AD, Malizia AL, Bartlett JR, et al: Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy, 1979-1991. J Neu- ropsychiatr Clin Neurosci 7:230-234, 1995.
33. Kelly D, Richardson N, Mitchell-Heggs N, et al.: Stereotactic limbic leucotomy: a preliminary report on forty patients. Br J Psychiatry 123:141-148, 1973.
34. Montoya A, Weiss AP, Price BH, et al.: Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease. Neurosurgery 50(5):1043-9; discussion 1049-52, 2002.
35. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E.Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. J Affect Disord 110(1-2):1-15, 2008.
36. Martin JL, Martin-Sanchez E: Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. Eur Psychiatry 27:147-155, 2012.
37. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. Biol Psychiatry 58: 347-354, 2005.
38. Berry SM, Broglio K, Bunker M, et al. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. Med Devices (Auckl) 6:17-35, 2013.
39. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. Psychol Med 38:651-661, 2008.
40. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. J Clin Psychopharmacol 30:273-281, 2010.
41. Olin B, Jayewardene AK, Bunker M, et al. Mortality and suicide risk in treatment-resistant depression: an observational study of the long-term impact of intervention. PLoS One 7:e48002, 2017.
42. Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: acute and chronic effects. Brain Stimul 6:631-640, 2013.

43. Morishita T, Fayad SM, Higuchi MA, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. Neurotherapeutics 11:475-484, 2014.
44. Berlim MT, McGirr A, Van den Eynde F, et al. Effectiveness and acceptability of deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate cortex for treatment-resistant depression: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Affect Disord 159:31-38, 2014.
45. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, et al. A randomized ◎sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 78:240-248, 2015.
46. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, et al. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. Biol Psychiatry 73:1204-1212, 2013.
47. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. Arch Gen Psychiatry 69:150-158, 2012.
48. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. Am J Psychiatry 168:502-510, 2011.
49. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for major depression. Handb Clin Neurol 116:235-243, 2013.
50. Puigdemont D, Portella M, Perez-Egea R, et al. A randomized ◎double-blind crossover trial of deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: a pilot study of relapse prevention. J Psychiatry Neurosci 40:224-231, 2015.
51. Bogod NM, Sinden M, Woo C, et al. Long-term neuropsychological safety of subgenual cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 26:126-133, 2014.
52. Grubert C, Hurlemann R, Bewernick BH, et al. Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effects of 12-month stimulation. World J Biol Psychiatry 12:516-527, 2011.
53. Moreines JL, McClintock SM, Kelley ME, et al. Neuropsychological function before and after subcallosal cingulate deep brain stimulation in patients with treatment-resistant depression. Depress Anxiety 31:690-698, 2014.
54. Bewernick BH, Hurlemann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 67:110-116, 2010.

154

Psikiyatrik Hastalıklarda Stereotaktik Radyocerrahi

Kadir Tufan, Emre Durdağ, Hakan Emmez

Giriş

Psikiyatrik bozukluklar, toplum sağlığında açısından büyük önem taşıyan, hastaların ve yakınlarının yaşam kalitesini bozmakla kalmayıp, gerek tedavi maliyeti gerekse iş gücü kaybına neden olarak sosyoekonomik yönden de önemli problemlere yol açan hastalıklardır. İnsanlarda sakatlığa, yetersizliğe neden olan ilk on sağlık probleminden beşinin psikiyatrik hastalıklar olduğu ortaya konulmuştur. Depresif bozukluklar (DB) ilk sıralarda yer almakta, alkolizm, bipolar bozukluklar (BB), şizofreni ve obsesif-kompulsif bozukluklar (OKB) azımsanmayacak sıklıkta görülmektedir.[9] Dünyada DB tanılı 120 milyon hasta olduğu ve bunların üçte birinin tedaviye dirençli oldukları saptanmıştır.[13]

Psikoşirürjinin en çok uygulandığı psikiyatrik bozukluk olan OKB'un prevalansı %2-3 arasında değişirken, olguların %30-40'ının medikal tedaviye dirençli oldukları saptanmıştır.[7,14] Psikoterapi ve medikal tedaviye dirençli olgular, klinisyenleri başka tedavi yöntemleri bulmaya ve uygulamaya itmektedir. Tedaviye dirençli psikiyatrik hastalıklarda psikoşirürjinin güçlü bir alternatif olabileceği literatürde ortaya konmuştur. Bu bölümde psikiyatrik hastalıkların tedavisinde giderek daha çok uygulanan radyocerrahinin rolünden bahsetmek amaçlanmıştır.

Psikoşirürjinin tarihçesi

Tarih öncesi çağlarda psikiyatrik hastalıkların tedavisinde trepanasyonların kullanıldığı iyi bilinen bir antitedir. İlk trepanasyonların hastaların kafasındaki giren kötü ruhları çıkarmak için yapıldığı düşünülmektedir. Bulunan en eski trepine kafatasının MÖ 5100 yıllarına ait olduğu ortaya konmuştur.[13]

Modern psikoşirurjinin temeli, 1819'da Gall'ın beyindeki fonksiyonelliği açıklamaya çalıştığı makalesi ile atılmıştır.[10,20] 1848'de Harlow, başına demir çubuk saplanan bir demiryolu işçisini gözlemleyerek frontal lob bulgularını açıklamıştır.[13] İsviçreli cerrah Burckhardt, 1888'de ilk modern psikoşirurji operasyonunu uygulamıştır. Raporda Burckhard'ın psikiyatrik hastalık tanılı altı hastaya serebral korteks rezeksiyonu uyguladığı ve bunların yaklaşık yarısının başarılı olduğu belirtilmiştir.[10] 1935'de Fulton ve Jacobson şempanzelere frontal lobektomi prosedürlerinin uygulanmış ve frontal lobun duygu-durum

ile ilgili fonksiyonlarına dikkat çekmişlerdir.[10,13] 1936'da Moniz ve Lima daha sonra kendilerine Nobel ödülü kazandıracak olan, lökotom ismi verdikleri alet ile frontal lob bağlantılarını keserek, lökotomi prosedürlerini ilk kez uygulamışlardır. Bu önemli adımdan sonra 1946'da Freeman ve Watts transorbital lobotomiyi uygulamışlardır. Kapalı bir cerrahi girişim olması nedeniyle hızla yaygınlaşmıştır. Yüksek komplikasyon oranları ve nöroleptiklerin etkinliği nedeniyle günümüzde terk edilmiştir.[10,13]

Nöroleptiklerin etkinliği psikoşirürjiye olan ilgi ve ihtiyacı azaltmış olsa da, ilaca dirençli olgular nedeniyle psikoşirürji yeniden gündeme gelmiştir. İlk tanımlanan psikoşirürji uygulamalarındaki yüksek komplikasyon oranlarını, modern yöntemler minimalize etmiştir. Özellikle stereotaktik sistemler sayesinde doğru lokalizasyon sağlanabilmesi, başarıyı arttırmıştır. Leksell ve Talairach'ın stereotaksi için yeni bir sistem bulmaları, sonrasında 1949'da ilk anterior kapsülotomiyi uygulamaları, günümüzdeki lezyon cerrahisinin ilk adımları ve temeli olmuştur. 1962'de Foltz ve White stereotaktik singülotomiyi ve 1964'de Knight subkaudat traktotomiyi tanımlaması psikoşirurjinin ilerlemesinde etkili olmuştur.[10,13]

Lezyon cerrahisinin ilerlemesinin önemli nedenlerinden biri de limbik sistemin frontal bağlantılarının kesilmesiyle psikiyatrik bozuklukların düzelebileceği görüşünün ağırlık kazanmasıdır. Psikiyatrik hastalıkların anatomik yolaklarla ilişkisinde en önemli yapının orbito-fronto-striato-talamo-kortikal yollar olduğu bilinmektedir. DB ve OKB tedavisinde bu yolağın etkinliği belirtilmiştir.[12-15]

Günümüzde psikoşirürjide daha çok tercih edilen yöntem derin beyin stimulasyonudur. Bu yöntem komplikasyonlara açık, daha zor ve invaziv olmakla beraber geri dönüşümlüdür. Lezyon oluşturma yollarından birinin de radyocerrahi yöntemler olması ve stereotaktik yolla uygulanıyor olması, psikoşirürjide radyocerrahi uygulamalarını devreye sokmuştur. Radyocerrahi yöntemler daha az riskli ve az invaziv olmakla beraber, her lezyon cerrahisi gibi geri dönüşümsüzdür.

Psikoşirürjide radyocerrahinin yeri

Stereotaksi uygulamaları ve radyoterapi alanındaki paralel ilerlemeler, daha sonra radyocerrahi olarak tanımlanan birlikte uygulanma yöntemi, psikoşirürjide kullanımı için uygun bir zemin oluşturmuştur. Radyoaktif maddelerle lezyon oluşturma denemeleri, ilk kez yttrium-90 rodları hedef içine yerleştirilerek yapılmıştır.[13] İlerleyen eksternal radyoterapi teknikleri ile yüksek enerjili proton kaynaklarının kafa içinde fokal hasar yaratabileceği ortaya koyulmuştur.[13] 1953'de Leksell ilk radyocerrahi kapsülotomiyi 300 Kv X-ray kaynağı olan bir cihaz ile uygulamıştır.[5] 1958'de yine Leksell ve ekibi, siklotron bazlı proton çekirdekleri ile ışıma yapan bir cihaz ile anterior kapsülotomi yapmıştır.[4] 1968'de aynı ekibin geliştirdiği, Gamma knife'ın ilk prototipiyle, co-60 kaynağı kullanılarak, ilk fonksiyonel girişimler gerçekleştirilmiştir. 1974'te ilk modern Gamma knife ünitesinin kullanıma girmesiyle fonksiyonel hastalıklarda ablasyon uygulamaları kolaylaşmıştır.[13] Günümüzde psikoşirürji alanında radyocerrahi uygulamaları, geleneksel cerrahi metodlardan daha çok tercih edilir hale gelmiştir.[3]

Psikiyatrik bozuklukların radyocerrahi ile tedavisinde, en sık tedavi edilen hastalığın OKB olduğu göze çarpmaktadır. Psikoşirürji amaçlı Gamma knife uygulanan toplam 49 hastanın incelendiği bir derlemede, hastaların çoğunu OKB'lilerin oluşturduğu görülmüştür. Bu derlemede 32 hastada OKB, 9 hastada ciddi anksiyete bozukluğu (CAB), 7 hastada heteroagresyon, 1 hastada OKB ve heteroagresyon tanısı olduğu görülmektedir.[5] Bu derlemeden daha sonra yayınlanan 19 OKB olgusu daha bulunmaktadır.[7,11,15,17] Literatürde ağırlıklı olarak Gamma knife uygulamalarına dair sonuçlar yer almaktadır.

OKB'da radyocerrahi

OKB, obsesyonlarla tetiklenen ve bazı tekrarlayan davranış veya düşüncelerle ilerleyen bir anksiyete bozukluğudur. Hastalarda ciddi iş gücü kaybı yaratmasının yanısıra ve önemli sosyal problemlere neden olur. Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale (YBOCS) ile hastalığın şiddetini değerlendirmede en yaygın kullanılır skaladır.[5,13] Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) ve tri-siklikantidepresanlar (TAD) ve antipsikotikler (AP) ve benzodiazepinler (BD) medikal tedavinin temel taşlarıdır. Psikoterapi'nin de tedavide yeri vardır. Hastaların %40-60 kadarının standart ilaç ve davranışsal tedavilere yeterli yanıt vermediği kabul edilmektedir.[2] Tedaviye dirençli olguların doğru

belirlenmesi çok önemlidir. Tedaviye dirençli OKB tanımı için değişik görüşler olmakla birlikte yeterli süre, yeterli doz ve yeterli çeşitte ilaç kullanımı olması gerekmektedir. İki farklı SSRI ve TAD'ların tam doz ve yeterli süre ile kullanılmasına ve yanına AP'lerin eklenmesine karşın Y-BOCS skorunda değişiklik olmayan, 1 yıl veya 20 seans psikoterapi sonrasında anlamlı düzelme saptanmayan, eşlik eden organik beyin rahatsızlığı görülmeyen, eşlik eden başka nörolojik hastalığı olmayan olgular tedaviye dirençli olarak kabul edilirler.[7] İçinde klomipraminin de olduğu, üç ayrı SRI kullanımına, ilave olarak iki atipik antipsikotik tedavinin eklenmesine ve terapötik dozda SRI kullanımına ek olarak, davranışçı psikoterapi uygulanmasına rağmen, Y-BOCS skorlarında <%25'den az düzelme olan olgular, dirençli OKB olarak tanımlanabilir. Tedaviye dirençli hastalar, cerrahi ve radyocerrahi adayı olmaktadırlar.[12]

Radyocerrahi tedavi, orbitofrontal ve prefrontal korteksin, ventral kaudat nükleus ve talamus ile bağlantısının internal kapsül anterior bacağında radyocerrahi olarak lezyon oluşturularak kesilmesi esasına dayanmaktadır.[12] Amaç, kortiko-bazal ganglion-talamik devreyi kesintiye uğratmaktır.[2] Yine de bu mekanizmanın etki mekanizması net olarak ortaya konulmuş değildir.[5] İlk modern radyocerrahinin yapıldığı 1976'den itibaren bu prosedür, OKB tedavisinde kabul edilen bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.[7]

Gamma kapsülotomide (GK) hedef, diğer cerrahi anterior kapsülotomiler (AK) ile aynıdır. İnternal kapsülün anterior bacağının ventral kısmı hedeflenir. Lezyon y ekseninde anterior kommissürün 7-10 mm önünde yer alır.[7] Anterior kapsülün midputaminal bölgesi olarak da tanımlanmaktadır.[15] Son zamanlarda anterior kapsülün medial 1/3'üne ek olarak ikinci bir lezyonun, ventral kısıma da yapılmasının sonuçları iyi etkilediği belirtilmiştir.[5,12] Lezyon 4 mm kolimatör kullanılarak bilateral olarak oluşturulur.[5,7,12,15] 8 mm'lik gibi daha büyük kolimatör kullanımı, radyasyon nekrozu ve kist oluşum riskini arttırmaktadır.[5] İdeal dozun 160-180 Gy, daha düşük dozların başarıyı azalttığı, daha yüksek dozlarınsa radyasyon nekrozu ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir.[5] Buna karşın literatürde değişik doz rejimleriyle tedavi edilmiş, önemli vaka serileri de bulunmaktadır.[7,15]

Günümüze kadar yapılmış en geniş derleme, 2013'de Leveque'nin yazdığı ve 1985'den beri bu alandaki yayınları incelendiği makaledir.[5] Toplam 49 vakanın özellikleri ve tedaviye yanıtları araştırılmıştır. Tedaviye yanıt %55-70 arasında değişmektedir. 140 ile 180 Gy arasında uygulanan doz ve 4mm kolimatör ile yapılan iki atış uygulamasının OKB için güvenilir ve tek başına etkin bir tedavi olduğu belirtilmiştir.[5]

Çalışmada derlenen makalelerde ciddi anksiyete bozukluğu, heteroagresyon tanılı hastalara da Gamma knife radyocerrahi uygulandığı görülmektedir. HA tanılı 4 hastaya limbik lökotomi uygulandığı, OKB ve HA tanılı bir hastaya da subkaudat traktotomi uygulandığı belirtilmiştir. Bu hastalarda da tedavinin etkili olduğu bildirilmiştir.[5]

Derlenen vakalar arasında standardizasyonun olmaması ve retrospektif olmasının bir dezavantaj olduğu ancak genel olarak radyocerrahinin psikiyatrik hastalıklarda etkin olduğunun gözlendiği belirtilmiştir. Gelecekte psikiyatrik hastalıklarda derin beyin stimülasyonu (DBS) ile karşılaştırmalı çalışmaların çok önemli olduğu vurgulanmıştır.

2013 yılında yayınlanan Sheehan ve ark.'nın bir çalışmasında 5 OKB tanılı hastaya GK radyocerrahi uygulandığı belirtilmiştir. Hastalara 140-160 Gy arasında doz uygulaması ile 4mm'lik kolimatör kullanılarak, tek atış ile bilateral müdahale edildiği görülmektedir. Ortalama 22 aylık takip sonrasında beş hastanın dördünde tedaviye iyi yanıt alındığı görülürken (%80), bir hastada tedaviye yanıt hafif düzeyde kalmıştır. Bu seride herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.[15]

Lopez ve ark'nın 2014'de yayınlanan bir çalışmasında, OKB tanılı 16 hastaya radyocerrahi ile ilgili plasebo kontrollü çift kör bir çalışma yapılmıştır. Hastalar iki gruba bölünüp 8 hastaya aktif olarak tedavi uygulanmış, 8 hastaya ise Gamma knife radyocerrahi hazırlığı uygulanmış, ancak tedavi odasına alınmalarına karşın cihazın kalkanları açılmadan sham tedavi uygulanmıştır. Tedavi, 180 Gy ile 4 mm kolimatör kullanılarak bilateral iki atış ile gerçekleştirilmiştir. Çift kör olarak tasarlanan çalışmanın sonucunda 54 aylık takipte ilk gruptaki 8 hastanın beşinde tedaviye yanıt alınırken (YBOCS skorun-

daki azalma %60), ikinci grupta yanıt alınmadığı saptanmıştır. Takiben sham operasyon grubundan radyocerrahiyi kabul eden 4 kişiye tedavi uygulanmış ve 56 aylık takipte bunların %50'sinin yanıt verdiği görülmüştür. Komplikasyonlara incelendiğinde, iki hastada geçici, medikal tedavi ile kontrol altına alınabilen hipomani, bir hastada tedavinin dördüncü yılında madde bağımlılığı geliştiği saptanmıştır. Bu vakanın OKB açısından tedavi olduğu da not edilmiştir. Bir hastada tedavinin beşinci ayında deliryum, konfabulasyon, vizüel halüsinasyon gelişmesi üzerine, yapılan incelemelerde lezyon etrafında ödem olduğu saptanmıştır. Kortikosteroid verilen hastanın, tedavi sonrası eski psikiyatrik durumuna döndüğü ancak OKB açısından tedavi olmadığı ve sonrasında lezyon yerinde kist geliştiği belirtilmiştir.[7]

Batistuzzo ve ark'nın çift kör randomize kontrollü çalışmasında, tedaviye dirençli 16 OKB hastası tedavi ve sham gruplarına ayrılmıştır. Bazal ve tedaviden 1 yıl sonra entellektüel fonksiyon, dikkat, sözel ve görsel-uzaysal öğrenme ve bellek, bilişsel esneklik, motor fonksiyonları içeren nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır. Sonuçta, hiçbir fonksiyonda gerileme olmadığı gibi, görsel-uzaysal bellekte ilerleme saptanmıştır.[1] Taub ve ark. ventral gamma kapsulotomi sonrası dikkat, öğrenme ve bellek gibi bazı fonksiyonlarda düzelme bildirmişlerdir.[17]

Lopes ve ark. 5 hastada gamma kapsulotomi sonrası başağrısı, vertigo, kilo değişiklikleri ve epizodik bulantı/kusma bildirmişlerdir.[7] Literatürde yan etkiler genellikle yüksek doza bağlı ve büyük hacimlerin iradiye edildiği olgularda bildirilmiştir.[5]

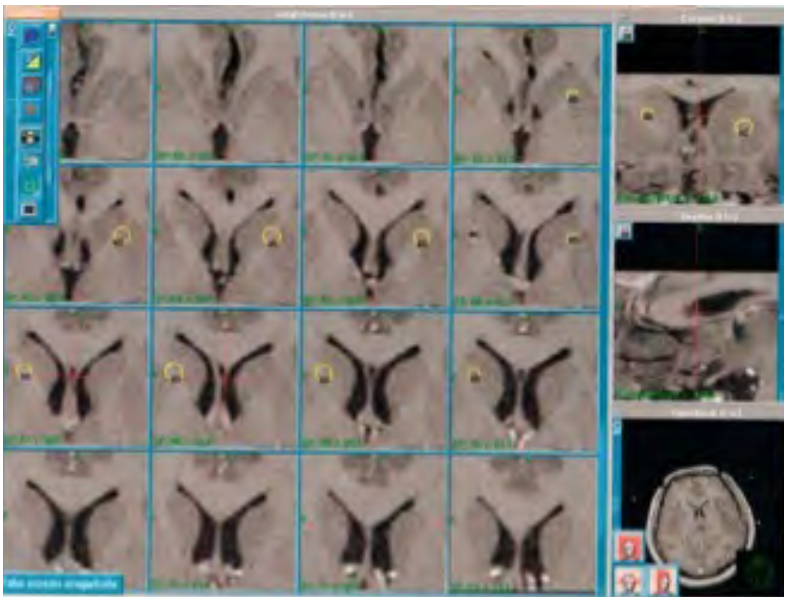
Spofford ve ark.'nın 2014'de yayınladığı bir olgu sunumunda OKB tanılı bir hastaya 180 gray ile iki atış tekniği kullanılarak GK uygulandığı, tedavi sonrasında davranışsal tedavi de uygulandığı ve hastanın tedaviden fayda gördüğü belirtilmiştir.[16]

Tripathi ve ark.'nın 2013'de yayınladığı bir olgu sunumunda ise OKB tanılı bir hastanın 4mm kolimatör yardımıyla 160 Gy ile tedavi edildiği hastada düzelme kaydedildiği ancak 3 yıl sonra cerrahi gerektirecek boyutta kist oluştuğu belirtilmiştir.[18]

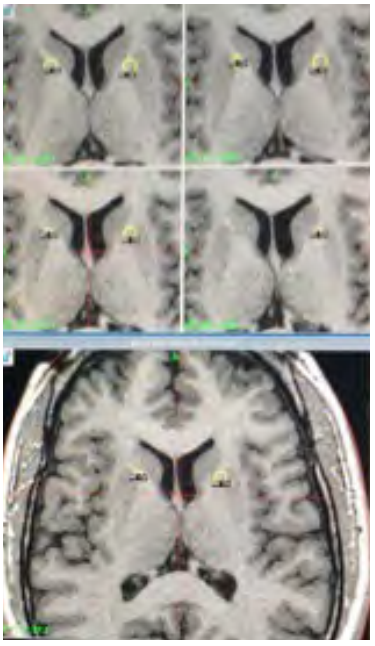
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gamma Knife Merkezi ve Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından bugüne kadar 9 OKB hastasına Gamma knife ile anterior kapsülotomi uygulanmıştır. Bu hastalara ait bilgiler **tablo 1**'de sunulmuştur. **Şekil 1-3**'de Gamma anterior kapsulotomi uygulamalarımızdan örnekler verilmiştir. Ortalama takip süresi 20.4 ay olup, ortalama yaş 31, ortalama doz 177.7 olarak saptanmıştır. Yedi hastaya 4mm'lik kolimatör ile tek atış ile bilateral anterior kapsülotomi uygulanmıştır. İki hasta, bilateral iki atışla tedavi edilmiştir. Takip edilebilen 7 hastadan 5'inde kendi tarifleriyle şikayetlerde azalma görülmüştür, iki hastada değişiklik olmamıştır. Komplikasyonlar incelendiğinde 2 hastada baş ağrısı (%28) dışında önemli bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır. Takipler dosyadan ve ulaşılabilen 3 hastadan telefon görüşmesi ile yapılmıştır. Bazal test skorları bulunmakla beraber takiplerdeki test sonuçlarına ulaşılamadığından skor değişiklikleri hakkında bilgi sahibi olunamamıştır.

Tablo 1:

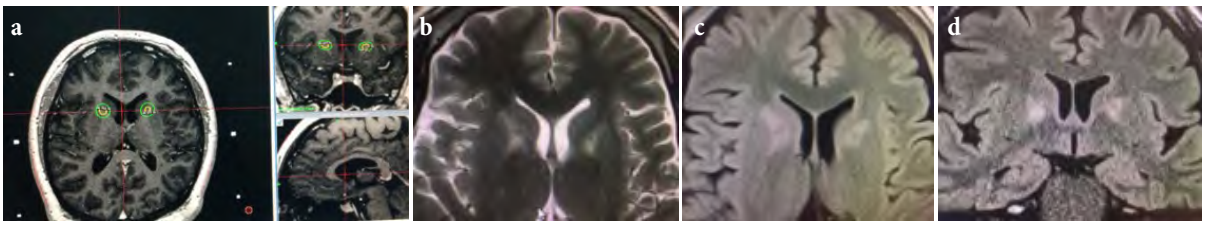
Hasta	Yaş	Cinsiyet	Takip süresi (ay)	Doz	Komplikasyon	Sonuç
KÇ	31	K	12	180Gy	Yok	Şikayetlerde >%50 azalma
ES	39	E	yok	160Gy	-	-
ÜG	38	E	9	180Gy	Yok	Şikayetlerde <%50 azalma
DO	31	K	18	180Gy	Baş ağrısı Baş dönmesi	Değişiklik yok
AA	40	K	24	180Gy	Yok	Şikayetlerde <%50 azalma
TD	28	K	6	180Gy	Yok	Şikayetlerde >%50 azalma
SK	24	E	50	180Gy	Baş ağrısı	Değişiklik yok
DA	27	K	yok	180Gy	-	-
GS	52	K	24	180Gy	-	Şikayetlerde >%50 azalma



Şekil 1: DO isimli hastaya ait planlama görüntüsü. Tek atışlı planlama örneği



Şekil 2: ES isimli hastaya ait planlama örneği



Şekil 3: a) ÜG adlı hastaya ait iki atışlı Gamma knife radyocerrahi planlama görüntüsü, b,c,d) işlemden 3 ay sonra çekilen MR'da bilateral anterior kapsülde oluşan lezyonlar izlenmektedir

Tartışma:

Tedaviye dirençli psikiyatrik hastalıklarda ve özellikle de OKB'da radyocerrahi önemli bir alternatif olmuştur. Literatür taramamızda, toplam 68 hastaya GK radyocerrahi uygulanmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir. Radyocerrahinin diğer tedavilerle kıyaslaması da tedavi etkinliğinin anlaşılabilmesi için önemlidir.

Radyocerrahinin, diğer yöntemlerle kıyaslandığı çalışmalar incelendiğinde, ki bunların en önemlisi şüphesiz Rück ve ark.'nın çalışmasıdır, OKB tanılı 12 hastaya termo-kapsülotomi, 9 hastaya da radyocerrahi uygulanmış ve ortalama 10.9 yıl takip sonuçları karşılaştırılmıştır. Takip sonrasında etkinlikleri eşit bulunmuştur. Her iki metodda da %50 oranında apati belirtilmesine karşın, radyocerrahi vakalarından komplikasyon gözlenenlerin 200 gray doz ile 3 lezyon oluşturularak tedavi edildiği de paylaşılmıştır. Dolayısıyla tedavide etkinliğin ve düşük yan etki profilinin önemli belirtecinin dozu ve lezyon hacmi olduğu vurgulanmıştır. Düşük doz ile sınırlı tedavinin de etkin olduğu belirtilmiştir.[14]

Lippitz ve ark'nın 1998'de yaptığı bir çalışmada, OKB tanılı 25 hastanın 22'sine termokapsülotomi 13'üne ise gamma kapsülotomi uygulanmış ve 8.4 yıllık takipleri karşılaştırılmıştır. Takip sonunda etkileri benzer olarak çıkmıştır. Çalışmada ayrıca sağ tarafa yapılan kapsüllotominin önemi vurgulanmış ve hedef noktanın tam olarak anterior kommissüre paralel plan olduğu ve ventral kapsülün ortasının hedeflenmesi gerektiği belirtilmiştir.[6]

Son 50 yıllık veri birikimi ve kontrollü olmayan çalışmalarda elde edilen verilere göre singulotomi, ventral Rf kapsülotomi ve radyocerrahi etkinlikleri karşılaştırıldığında uzun dönemde sırasıyla etkinlikleri %22-76, %44-79, %55-80 olarak özetlenmiştir.[7] RF-termokapsülotomi ile Gamma kapsülotomi arasında etkinlik açısından belirgin fark görülmemektedir.

Hareket bozuklukları ve diğer bazı nöroşirujikal hastalıkların tedavisinde DBS etkin ve günümüzde en popüler tedavi yöntemidir. 2009'da FDA (Food and Drug Administration) ABD'de OKB için DBS tedavisini onaylamıştır. OKB için DBS'te uygun hedefler nukleus accumbens (Nacc), nukleus kaudalis (NC), subtalamik nukleus (STN), ventral internal kapsül/ventral striatum (VC/VS) ve anterior internal kapsül (AİC)'dür.[8]

25 çalışmayı içeren ve 130 vakanın toplandığı OKB için DBS uygulanan hastaların sonuçlarının derlendiği bir çalışmada, takiplerde OKB skorlarında %50 azalma saptanmıştır. Çalışmada komplikasyon olarak üç hastada intraserebral hemoraji, pek çok hastada hipomani raporlanmıştır.[15]

Pepper ve ark.'nın 2015'de yayınladığı bir derlemede 20 makale ve 170 hasta incelenmiştir. Hastaların 62'sine VC/Vs ve Nacc DBS yapıldığı ve 108 hastaya AK yapıldığı belirtilmiştir. Takiben DBS ve AK sonrası düzelmenin %40 ile %51 olduğu görülmüştür. Komplikasyonlar arası belirgin fark saptanmadığı da belirtilmiştir.[11]

Şüphesiz her tedavi yönteminin kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. DBS'in diğer hareket bozukluğu cerrahilerinde olduğu gibi geri dönüşümlü bir etki yapması en büyük avantajıdır. Takılan sistemin pahalı olması ve işlem sonrasında elektrodların ayar gerektirmesi kimi zaman bu ayarlamaların zaman alması birer dezavantajdır.

AK prosedürlerine bakılacak olursa kalıcı lezyon oluşturması bir dezavantaj iken ucuz bir işlem olması ve cerrahi sonrası takipte özel bir ayar prosedürünün gerekmemesi avantajıdır. Ancak AC ve DBS prosedürleri cerrahi prosedürleri olup cerrahinin kendine özgü risklerini taşımaktadırlar. Enfeksiyon, kanama, anestezi komplikasyonları bunlardan bazılarıdır.

Radyocerrahinin avantajı ise cerrahi bir prosedür olmaması, anestezi veya sedasyon gerektirmemesidir. Geri dönüşümsüz lezyon etkilerine neden olması bir dezavantaj gibi görülse de yan etki ve komplikasyon profili uygun doz, kolimatör seçimi ve uygun planlama ile oldukça düşüktür. Gamma knife radyocerrahinin genel nöroşirurjide düşük morbidite ile eskiden beri uygulanması işlem güvenilirliğini desteklemektedir.

Sonuç

Psikiyatrik hastalıklarda radyocerrahi uygulamaları, nöroonkoloji, nörovasküler ve fonksiyonel nöroşirürji alanlarındaki uygulamalara oranla çok daha sınırlı sayıdadır ve bilgi havuzu da dardır. Ancak kanıt düzeyi yüksek olmasa da, mevcut bilgiler belli bir grup hastada psikoşirürji ve radyocerrahinin düşük yan etki oranlarıyla, etkili olabileceğini göstermektedir. Bu tedavi modalitesinin genişlemesi, endikasyonların ve sınırların net olarak ortaya konabilmesi için vaka sayılarının arttırılması gerekmektedir. Bu konuda en önemli görev psikiyatristlere düşmektedir. Endike olgularda, literatürdeki bilgiler ışığında hem kendilerini hem de hastaları, bu tedavi için teşvik etmeli ve sonuçları dikkatle gözlemlemelidir. Radyocerrahi uygulayan hekimlerle bir takım halinde hareket edilerek, bu zor durumdaki hastalara etkili ve güvenli bir tedavi sağlanabilir. Psikoşirürji uygulamalarında radyocerrahi ile özellikle OKB'da Gamma knife ile anterior kapsülotomi yöntemiyle, uygun vakalarda doğru planlama ve dozlama ile iyi sonuçlar alınabilir.

KAYNAKLAR

1. Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Taub A, Gentil AF, Cesar RC, et al: Visuospatial memory improvement after Gamma Ventral Capsulotomy in treatment refractory obsessive-compulsive disorder patients. Neuropsychopharmacology 40(8):1847-45, 2015
2. Brown LT, Mikell CB, Youngerman BE, Zhang Y, McKhann GM, Sheth SA: Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. J Neurosurg7:1-13, 2015
3. Castle D, Bosanac P, Rossell S: Treating OCD: whatto do when first-line therapies fail. AustralasPsychiatry. 23(4):350-353, 2015
4. Leksell L, Larsson B, Andersson B, Rexed B, Sourander P, Mair W: Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high-energy protons. Acta Radiol54:251-264, 1960
5. Lévêque M, Carron R, Régis J: Radiosurgery for the treatment of psychiatric disorders: a review. World Neurosurg. 80(3-4), 2013
6. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. Neurosurgery44:452-458,1999
7. Lopes AC, Greenberg BD, Canteras MM, Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Gentil AF et al: Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 71(9):1066-1076, 2014
8. Luigjes J, de Kwaasteniet BP, de Koning PP, Oudijn MS, van den Munckhof P, Schuurman PR et al: Surgery for psychiatric disorders. World Neurosurg. 80(3-4):31,2013
9. Murray CJL, Lopez AD: The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press; 1996
10. Patel SR, Aronson JP, Sheth SA, Eskandar EN: Lesion procedures in psychiatric neurosurgery .World Neurosurg. 80(3-4),2013
11. Pepper J, Hariz M, Zrinzo L: J Neurosurg. Deep brain stimulation versus anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of the literature. 122(5):1028-1037, 2015
12. Rezai AR, Machado A, Malone DA, Greenberg B: Surgery for Obsessive-Compulsive Disorder. Youmans JR (ed), Neurological Surgery, cilt 1, 6. Baskı, Philaedelphia: WB Saunders,2011:1010-1017
13. Robison RA, Taghva A, Liu CY, Apuzzo ML: Surgery of the mind, mood, and conscious state: an idea in evolution. World Neurosurg77(5-6):662-886,2012
14. Rück C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Meyerson BA, Ericson K et al: Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. Arch Gen Psychiatry65(8):914-921,2008
15. Sheehan JP, Patterson G, Schlesinger D, Xu Z: γ knife surgery anterior capsulotomy for severe and refractory obsessive-compulsive disorder. J Neurosurg 119(5):1112-1118, 2013
16. Spofford CM, McLaughlin NC, Penzel F, Rasmussen SA, Greenberg BD: OCD behavior therapy before and after gamma ventral capsulotomy: case report. BD Neurocase. 20(1):42-45, 2014
17. Taub A, Lopes AC, Fuentes CC et al: Neuropsychological outcome of ventral capsular/ventral striatal gamma capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a pilot study. J NeuropsychiatryClinNeurosci21:393-397, 2009
18. Tripathi M, Mukherjee K, Chhabra R, Radotra I, Singh AP, Radotra B: Gamma knife for obsessive compulsive disorder: can it be detrimental? Turk Neurosurg. 24(4):583-586, 2014

155

Ağrı Cerrahisine Giriş & Tarihçe

Murat Hamit Aytar, Levent Deniz

Giriş

Ağrı kelimesi ve eşdeğerleri genel olarak vücutta travma ya da hastalıkla ilişkili bilinçli tecrübeler olup ama ayrıca diğer beklenmedik hislerle ilişkili huzursuzluk hali diye de tanımlanabilir.[1] Uluslararası ağrı araştırmaları teşkilatı (IASP) tarafınca ise ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilişkili, duysal, afektif, hoş olmayan bir duygu" olarak tanımlanmıştır.[2] Ağrı insanoğlunun varoluşundan beridir süregelmiş ve üzerinde çok fazla kafa yorulmuş en eski tıbbi sorun olmakla birlikte, sadece tıbbın değil sanatın birçok dalının da ilgisini çekmiş bir kavram olarak karşımıza çıkar. Meksikalı bir ressam olan, dönemin önemli sürrealist ressamlarından kabul edilen Frida Kahlo 1900'lü yıllarda yaşamış ve kendi travma ve acılarını resme dökerek ömrünü geçirmiş çok ünlü bir kişiliktir. Yunan mitolojisindeki tanrıça Poine ise ceza ve intikamın tanrıçası olarak bilinir ve ölümlüleri cezalandırmak için yeryüzüne yollanmış olduğuna inanılır. Pain-ağrı kelimesinin kökeni de tanrıça Poine'le ilişkilidir.[3]

Ağrı tanımındaki karışık durumla da ilişkili olarak kişiden kişiye, yaşa, duygu duruma ve cinsiyete göre çok farklı şekilde kendini gösterebilir bir semptomdur. Bu durum özellikle de cerrahların cerrahi tedavileri sürecinde tanı, tedavi ve tekniği de etkilemektedir. Hatta ağrının kendisi cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesi gereken kronik, inatçı ağrı karakterine de bürünebilmektedir.[4,5,6] Ağrı semptomu başlangıçta hastalığa ait erken uyarı sistemi gibi çalışsa da uzayan, kronikleşen hastalıkta uyarıcı özelliğini kaybedebilmekte, kendisi mücadelesi zor bir hastalık şekline dönebilmektedir. Ağrı vücudun çok faydalı bir uyarı, alarm sistemi iken kronik, inatçı ağrının vücuda faydası yoktur. Bu noktada istenmeyen uzamış ağrıyla mücadelede ağrı cerrahisi, konservatif yöntemler ile durdurulamayan ağrı varlığında uygulanabilen faydalı bir grup cerrahi yöntemdir. Ağrı cerrahisinin diğer cerrahi yöntemlerden farkı direkt ağrının kendisine odaklı ayrıntılı bir muayene ve nörolojik sistem bilgisine yoğun biçimde gereksinim duyulmasıdır. Bu nedenle sinir dokular üzerine cerrahi uygulama yetisi ve onayı bulunan beyin ve sinir cerrahisi uzmanlarının ağrı cerrahisindeki önemi de ağrı cerrahisinin tarihsel gelişim basamaklarında önemli yerler tutmasını sağlamıştır.[7,8] Sinir sisteminin son iki yüz yıl içinde çok daha

iyi anlaşılır olması, nörofizyoloji alanındaki ilerleme ve ileri düzey görüntüleme tetkiklerinin de yardımıyla ağrı cerrahisi ciddi şekilde gelişim göstermiştir. Tıp dünyasındaki bu hızlı ilerleme, gelişme ile çok da eski olmayan bir süreçte; yaklaşık 30 yıllık sürede ağrı üzerine çok daha fazla eğilinmesiyle yeni bir bilim dalı, bir disiplin olarak algoloji de doğmuştur. Algoloji'nin invaziv girişimlerinden de çok daha önceye dayanan bir ağrı cerrahisi süreci aslında söz konusudur. Ağrı cerrahisini anlamak ve uygulanabileceği durum ve lokalizasyonları belirlemek için ağrının ve özellikle önlenemeyen kronik ağrının tarihçesiyle birlikte sinir sistemine ait bilginin gelişiminden de ilk başta bahsetmek faydalı olacaktır.

Ağrının tarihi

İnsanoğlunun ilk zamanlarından beridir tedavisi için uğraşılan ağrı üzerine ilk M.Ö. 500'lü yıllarda yaşamış İyonya'lı filozof ve matematikçi olan Pisagor periferik sinirlere benzer tanımlamalar yapmıştır. Düşüncesine göre insan bedeninde yaş ve kuru, sıcak ve soğuk, acı ve tatlının dengede olması hali sağlıkla ilişkilidir. Yine yakın dönemden Democritus duyu ve ağrı algılarından ilk kez söz eden matematikçi ve filozof olarak bahsedilir. Hipokrat (M.Ö. 460-360) ağrının sağlıklı bir bedendeki doğal denge durumunun bozulması sonucu ortaya çıktığını öne sürmüş ve ağrıyı dindirecek ilaçlar ve fizyoterapi üzerine çalışmalar yapmıştır. Roma dönemi bilginlerinden Galen (M.Ö. 200-130) duyu fizyolojisini merkezi bir sinir sistemi üzerine kuran İskenderiyeli bilim adamlarının görüşlerini geliştirerek geniş çaplı fizyolojik deneyler yapan ilk kişidir. Omurilik ve periferik sinirler üzerine çalışmalar yapmış, motor ve duyusal kayıpların kökeni üzerine verimli bilgi sağlamıştır. Bu dönemde Kapadokya'da dünyaya gelen bir Yunan bilim adamı olan Aretaeus (M.Ö. 80-138) migren baş ağrısını, trigeminal nevraljiyi, astım ve şeker hastalığını ilk kez tanımlayan kişidir. Roma imparatorluğunun kuzeyli istilacı barbarlar yüzünden çöküşüyle tıp ve cerrahide de karanlık uzun bir dönem başlamıştır. Bu karanlık dönemde arap-islam medeniyeti yunan tıbbı eserlerine sahip çıkmış, çevirisini yapmış, geliştirmiş ve önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bu dönemin ilk göze çarpan ismi Razi (845-925) olup en önemli ilim adamı ise Horasan'da doğmuş İbn-i Sina'dır.(980-1063) Değerli eseri El Kanun'da cerrahi müdahalelerin uygulanma şekillerinden, ağrının sınıflandırılmasından ve ağrıyı dindirmek için afyon, banotu gibi uyuşturucu özellikli maddelerin uygulanmasından da bahsetmiştir.[3]

Ortaçağ Avrupası Rönesans dönemine dek oldukça karanlık bir dönemdir. Tıp eğitimi birçok üniversitede verilmeye devam etmekle birlikte cerrahi aşağılanan bir dal olarak kalmıştır. Anatominin ihmali de cerrahide ilerlemenin önüne geçen nedenlerdendir. Rönesans dönemi, 1800'lü yıllara kadarki süre anatominin ve fizyolojinin önemli araştırmalarla ilerlediği dönemlerdir. Descartes'ın (1596-1650) santral sinir sistemi üzerine çalışmalar yaptığı, ağrı duyusunun sinir sisteminde ilerleyişi üzerine çalışmaları olduğu bilinmektedir.

Sonraki yıllarda ağrı ve nöropatik ağrı tanımı ve anlaşılması konusunda hızlı ilerlemeler kaydedilmiştir. 1773 tarihinde trigeminal nevraljinin John Fothergill tarafınca tanımlanması, 1813'de Denmark tarafınca kozaljinin tanımlanması, 1864'de Mitchell'in fantom ağrıyı da tanımlaması ile nöropatik ağrının da belirtilerinden bahsetmesi önemlidir. İskoç bir hekim ve anatomist olan Bell 1811 yılında dorsal ve ventral spinal köklerin farklı fonksiyonları olduğundan, ventral kökün de kas kontraksiyonundan sorumlu olduğundan bahseder. Bell dorsal kökün rolü hakkında kararsız iken Magendie 1822 yılında dorsal köklerin duyusal fonksiyonlarından bahsetmiştir. Bu keşifler sonrasında birçok deneysel çalışmanın da öncüleri olarak önem taşırlar. 1880'lü yıllara gelindiğinde spinal yollar için özellikle de ağrılı uyaran bilgisinin iletimiyle ilgili birkaç yol belirlenmiştir.[1]

Fonksiyonel girişimler tarihçesi

Bu dönemlerde daha iyi tanımlanır ve ayırt edilebilir ağrı nedenleriyle birlikte ağrı kontrolünde fonksiyonel nöroşirurjikal yöntemler de gündeme gelmeye başlamıştır. En eski endikasyonlardan birisi fasiyal ağrı olup özellikle de trigeminal nevraljidir. 1853 yılında Trousseau trigeminal nevraljinin paroksismal aktivitesinin epilepsiyi andırdığını öne sürmüş, gasserian ganglionektomi önermiştir ama bu bölgede bir cerrahi o dönem çok maceracı bir yaklaşımdır. Halstead ve Hall 1884'te trigeminal sinirin dallarının blokajını başarıyla uyguladıklarını bildirmişlerdir. Horsley ve ekibi 1891 yılında trans-

sfenoidal yaklaşımla epidural total gasserian ganglionektomiyi savunmuşlardır ama onun mükemmel ellerinde bile mortalite oranı %20-25 ile engelleyici olmuştur. 1900'de Cushing prosedürü modifiye etmiş, 1920 yılında da 298 hastalık mortalitenin olmadığı bir seri yayınlamıştır. 1931 yılında Kirschner gasserian ganglionun elektrokoagülasyonunu tanıtmıştır. Tek bir elektrodun foramen ovaleye yönlendirildiği bu teknik Kartezyen sistemi kullanmadığından stereotaktik kabul edilmez.[9]

Trigeminal nevralji tedavisinde bir diğer girişimsel yöntem de nörolitik enjeksiyonudur. Nörolitik ajanlar başında saf alkol ve günümüzde bir diğer ajan olarak da fenol kullanılmaktadır. Schoelesser'in 1903 yılında trigeminal nevralji tedavisinde saf alkol kullandığı bilinmekte olup 1926 yılında Swetlow alkol ile nörolitik sempatik blok uygulamıştır.[10]

Teknolojinin gelişimi ve özellikle görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte ağrı tedavisinde girişimsel işlemlerde de özellikle 1930-40'lı yıllarda ilerlemeler görüyoruz. Fransız cerrah Leriche 1930 yılında "Ağrı Cerrahisi" isimli kitabını yayınlamıştır. 1940'lı yıllarla birlikte stereotaktik cerrahi prensibin gelişimiyle ağrı yönetimi filozofisi ağrı yollarının önünü kesmek üzerine yoğunlaşmış olup en çekici hedef de spinaotalamik fibril kümesi olmuştur. Talamik ağrı ventral posteromediyal nükleus ve santral median nükleusta lezyonlar oluşturularak yönetilmiştir. 1949'da Hecaen, Talairach ve ekibi persistan bir ağrı için talamotomiyi yayınlamışlardır. Spiegel ve Wycis 1953'de fasiyal ağrı için benzer bulgulardan bahsederler ve 1964'de mediobazal talamusda birkaç farklı hedef tanımlamış, prosedürlerini daha da geliştirmişlerdir. İkinci dünya savaşı sırasında da kazanılan deneyimler ağrı girişimleri ve algolojinin gelişiminde de önemli katkılar sağlamıştır. Algolojinin babası olarak kabul edilen J.J. Bonica 1954 yılında "Management of Pain" isimli kitabını yayınlamıştır. R Melzack ve P. Wall'un ileri sürdüğü kapı kontrol teorisi ağrı çalışmalarına da önemli bir ivme kazandırmıştır.[11] Retikülospinotalamik yolağın ağrı yönetimi için kesilmesi konsepti Nashold'u 1969 yılında bu yolağa yönelik mezensefalik lezyon yaratmaya yöneltmiştir.[12] Ardından limbik sistemin ağrı yönetiminde primer hedef olmaya başlaması da yine aynı yıllardadır. Foltz ve White önceleri singulotomiyi psikiyatrik vakalar için kullanmakta iken 1962 yılından itibaren ağrı için de kullanmaya başlamışlardır.[13]

Perkütan servikal kordotomi de özellikle kanser ağrıları çeken hastalarda Mullan tarafınca 1963 yılında radyoaktif stronsiyum iğnesinin peruktan yolla ilk ve ikinci servikal vertebra arasından spinal kord anterolateraline yerleştirilmek suretiyle gerçekleştirilmiştir. 1965 yılında Rosomoff bu yöntemi radyofrekans elektrod vasıtasıyla çok daha pratik bir uygulama şeklinde gerçekleştirmiştir. Unilateral kordotomi ile kontrol altına alınamayan kanser ağrılarında bilateral girişim gerekli olabilmektedir ancak bu durumda da uyku apnesi gibi ciddi sorunlar gelişebilmektedir. Lin, Polakoff ve Gildenberg 1966 yılında yeni bir teknik geliştirmiş, elektrodu disk boyunca alt servikal korda doğru ilerleterek bilateral iyi bir ağrı azalması sağlamışlardır.[9]

Bu dönemlere ait bahsedilmesinde fayda olacak bir diğer araştırmacı Sjöqvist'dir. 1937 yılında yayınladığı tekniğinde medulla seviyesinde inen trigeminal traktın cerrahi olarak kesilmesinin trigeminal sinir hattı dağılımında ağrıyı sınırlandırdığını tariflemiştir. 1970 yılında Hitchcock bu prosedürü foramen magnumdan sterotaktik yolla elektrod yerleştirmek suretiyle gerçekleştirdiğini bildirmiştir. Kendi sterotaktik aparatına uygun şekilde yapabildiği ve postherpetik fasiyal ağrıda iyi sonuçlar aldığını bildirmiştir.[14]

Ağrı kontrolünde stereotaktik cerrahinin tarihçesi

Stereotaksik cerrahi prensibinin doğuşu ve gelişmesi ağrı cerrahisinde en önemli adımlardan birisidir. Bu cerrahi prosedür Victor Horsley ve Robert Clarke 1908 yılında deney hayvanlarının subkortikal yapılarına net bir lokalizasyon sağlayarak bir iğne ile girişim yapabildikleri bir aparatı tanıtmalarıyla başlamıştır. Üç boyutu da kullanan Kartezyen sistemini kullanmışlardır hesaplamalarda ki günümüzde hala stereotaktik sistemler bu sistem üzerinden çalışmaktadırlar. Horsley ve Clarke ilk kez maymun serebellumu dentat nükleusunda bu aparatlarıyla elektrolitik bir lezyonlar oluşturdukları çalışmalarını yayınlamışlardır.[15,16,17] Tabii o dönemde kafatası kemik lendmarkları ile serebral anatomik lokalizasyonlar arası korelasyon tam yapılamamaktaydı ki sonraki 40 yılda insan fizyolojisi üzerine çalışmalar bu ilişkiyi çok daha iyi tanımlamış ve lokalizasyonu da çok daha geliştirmiştir. Aslında bu

iki araştırmacının yayınından önce 1873'de Dittmar, Rusya'dan 1889'da Zernov ve 1891'de Altukhov benzer çalışmalar yapmış ve stereotaktik girişim olarak isimlendirilmiş olsa da Kartezyen sistem kullanmayan bu yöntemlerde derin subkortikal yapılar tam olarak adreslenmişlerdir de. Yunanca stereo üç boyutlu, taksis de düzenleme anlamında taksonomiden gelmektedir. Stereotaktik isimlendirmesi ise yunanca stereo kelimesine latince tactus yani dokunuş kelimelerinden gelmektedir. 1973'de otörler tarafınca oylama ve fikir alışverişlerinin ardından cerrahi girişim bir dokunuş ile daha uyumlu görülerek insanlarda bu yöntem stereotaktik yöntem olarak isimlendirilmiş, hayvan ve insanlarda deneysel girişim yöntemi olarak da stereotaksis kabul görmüştür.[9]

1908'deki hayvanlar üzerine ilk stereotaksi yayınına geri dönersek en önemli nokta kesin beyin içi lendmarklar tespiti ve derindeki anatomik bir noktanın tam lokalizasyonuydu. İlerleyen yıllarda nörofiyoloji alanında gelişmeler devam etmiş, ekstrapiramidal sistemin değeri daha iyi anlaşılmıştır. Ernest A. Spiegel ve Henry T. Wycis 1947 yılında insan sterotaksik aparatının ilk kullanımına dair bir yayın yapmışlardır. Planlamada direkt röntgen tetkikleri ve ventrikülogramdan faydalanılarak derin anatomik lokalizasyonların Kartezyen sistemine göre üç boyutta hesaplandığını görüyoruz. Bu şekilde özellikle üçüncü ventrikül etrafı anatomik yapıların lokalizasyonu mümkün olmuştur. Bir yandan teknik gelişmelerle de 1950'li yıllarda stereotaksi aparatı da geliştirilmeye devam etmiştir. X-ray görüntülemede pnömoensefalogram da kullanılır olmuştur. Gildenberg kendisinin de dahil olduğu Spiegel ve Wycis ekibinde 1956 yılında aparat yerleştirilip pnömoensefalogram ile ilk anatomik belirleme yapıldığı, birkaç gün sonra da aparat tekrar yerleştirilip asıl cerrahi işlemin uygulandığından bahseder. Kontrast maddelerin kullanıma girmesiyle tüm bu prosedür aynı senasta uygulanabilir olmuştur.[18]

Spiegel ve Wylics'in bu tekniği stereotaktik işlemler uygulayan uzmanlara aynı zamanda beyine yerleştirdikleri elektrodlardan aldıkları verilerle insan nörofizyolojisini anlamakta da fayda sağlamıştır. Bu sistemi gören başka araştırmacılar da kendi sistemlerini kurarak dünyada birçok merkezde stereotaktik cerrahinin uygulanmasını ve gelişmesini sağlamışlardır. 1947'deki ilk yayını takip eden yüzyılda İsveç'te Leksell, Fransa'da Talaiarch ve ekibi ile Guiot ve ekibi, Almanya'da Riechert ve Mundinger, İngiltere'de Gillingham, Finlandiya'da Laitinen ve Toivakka, İtalya'da Rossi, Kanada'da Bertrand ve meslektaşları, Meksika'da Velasco Suarez ve Escobendo, İspanya'da Obrador, Rusya'da Bechtereva ve meslektaşları ile Kandel kendi merkezlerini ve düzenlerini kurarak sahanın hızlı şekilde gelişimini sağlamışlardır. Dünya çapında yayılan stereotaktik cerrahi protokolü sayesinde 1965'e kadar dünya üzerinde 25000'den fazla stereotaktik tedavi uygulanmış, 1969'a kadar 37000 hasta tedavi edilmiştir.[9,19]

Stereotaktik sistemlerdeki tüm bu gelişmeleri uygun endikasyonları belirleme ve geliştirme ve sonuçlarını değerlendirme evresi izlemiştir. Bu endikasyonlar da başlıca ağrı, hareket bozuklukları, epilepsi ve psikiyatrik sorunlar olmuştur. Spiegel stereotaktik cerrahi tedavi planlanacak hastalardaki ağrıyı "intractable-tedaviye cevap vermeyen ağrı" olarak tanımlamış, ancak Gildenberg bunu uygun bulmayıp tedavi uygulanıyorsa tedavi şansı da vardır fikriyle persistant-dirençli ağrı teriminden bahsetmiştir.[9,20]

Yukarıda bahsedildiği üzere ağrı cerrahisi, temeli milada kadar uzanan, sinir sistemini anlama ve çok daha ayrıntılı incelemekle gelişen uzun bir sürecin sonunda ortaya çıkmıştır. Özellikle de son iki yüz yıllık bir geçmişi olsa da son birkaç dekad bu alanda teknik ve teknolojinin gelişmesiyle ağrının cerrahi işlemlerle tedavisi büyük bir ivme kazanmıştır. Bugün dünyada girişimsel ağrı tedavisinin öncülüğünü yapan Dünya Ağrı Enstitüsü (World Institute of Pain); Serdar Erdine, Prithvi Raj, David Niv, Gabor Racz ve Ricardo Ruiz-Lopez tarafınca 1993 yılında kurulmuştur.[10] Dünya üzerinde birçok merkezde çalışan birçok uzman hekim günümüzde artık özelleşmiş girişimsel ağrı tedavilerini başarıyla uygulamaktadırlar.

KAYNAKLAR

1. Perl ER. Ideas about pain, a hstorical view. Nat Rev Neurosci 2007;8(1):71-80.
2. Erdine S. Ağrının Tanımı. Erdine S, editör. Ağrı sendromları ve tedavisi. Genişletilmiş 2. Baskı. İstanbul: Sanovel İlaç San. Yayını;2003. p1-6.
3. Tan E. Nöropatik Ağrının Tarihi. Tan E, editör. Nöropatik Ağrı. Ankara: Türk Nöroloji Derneği Yayınları; 2009. s.1-4.
4. Walker KA. Pain ans surgery in England, circa 1620-circa 1740. Med Hist 2015;59(2):255-274.
5. Meldrum ML. A capsule history of pain management. JAMA. 2003 Nov 12;290(18):2470-5.
6. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. 2015 Jun;156(6):1003-7
7. Kanpolat Y, Özdemir M. Ağrı ve Cerrahi Tedavisi. Tan E, editör. Nöropatik Ağrı. Ankara: Türk Nöroloji Derneği Yayınları; 2009. s.359-373.
8. Loeser JD. Neurosurgical control of chronic pain. Arch Surg 1977 Jul;112(7):880-3.
9. Gildenberg PL, Krauss JK. History of Stereotactic Surgery. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, eds. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. 2 nd ed. Vol 1. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p.1-31.
10. Erdine S. Girişimsel Yöntemlerin Tarihçesi. Algolojide Girişimsel Yöntemler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2012. s.1-14.
11. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965 Nov 19;150(3699):971-9.
12. Nashold BSJ, Wilson WP, Slaughter DG. Stereotaxic midbrain lesions for central dysesthesia and phantom pain. Preliminary report. J Neurosurg 1969; 30:116-26.
13. Foltz EL, White LE, Jr. Pain ''relief'' by frontal cingulumotomy. J Neurosurg 1962;19:89-100.
14. Hitchcock E. Stereotactic trigeminal tractotomy. Ann Clin Res 1970 Aug;2(2):131-5.
15. Horsley V, Clarke RH. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. Brain 1908;31:45-124.
16. Jensen RL, Stone JL, Hayne RA. Introduction of the human Horsley-Clarke stereotactic frame. Neurosurgery. 1996 Mar;38(3):563-7
17. Gildenberg PL. General concepts of stereotactic surgery. In: Lunsford LD, editor. Modern stereotactic neurosurgery. Boston: Martinus Nijhoff; 1988. p. 3-12.
18. Gildenberg PL. Spiegel and Wycis-the early years. Stereotact Funct Neurosurg 2001;77:11-16.
19. Spiegel EA. History of human stereotaxy (stereoencephalotomy). In: Schaltenbrand G, Walker AE, editors. Stereotaxy of the human brain. Anatomical, physiological and clinical applications. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag; 1982. p. 3-10.
20. Gybels JM, Sweet WH. Neurosurgical treatment of persistent pain. Pain and headache, vol. 11. Basel: Karger; 1989.

156

Ağrı Tedavisinde Akılcı İlaç Kullanımı

Hasan Emre Aydın, İsmail Kaya

Uluslararası ağrı çalışma birliği (IASP) ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan hoş olmayan duyusal ve emosyonel deneyim olarak tanımlamıştır. Bu tanım ile ağrının ne kadar kompleks bir olaylar zinciri olduğu ifade edilmektedir. Ağrı yalnızca bir duyu değil aynı zamanda bir duyguya karşı oluşan emosyonel reaksiyondur. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur.[1] Aynı şiddetteki ağrılı bir uyaran, kişiden kişiye değişen şiddette ağrı oluşturduğu gibi, aynı kişide bile değişik şartlarda değişik şiddette ağrı oluşturabilmektedir. Bu nedenle de ölçülmesi, değerlendirilmesi, araştırılması ve sınıflandırılması da son derece zordur.

Ağrı hastaların hastanelere başvurma nedenleri arasında en yaygın sebeplerden biridir ve büyük bir toplum sağlığı problemidir.[2] Tedavi edilmeyen ağrı; hastanın fizyolojik fonksiyonlarını, düşünme ve iletişim gibi zihinsel fonksiyonlarını ve sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürür ve psikolojik bozukluklara neden olur. Ağrı patofizyolojisi konusundaki bilgilerin artmasına, yeni analjezik ajanların kliniğe girmesine, uygulama yöntemlerindeki teknolojik gelişmelere karşın, hastaların birçoğu yetersiz tedavi sonucu orta-şiddetli akut ve kronik ağrı deneyimini yaşamaya devam etmektedir.

Geçmişte sadece çeşitli hastalıkların bir bulgusu olarak kabul edilen ağrı, günümüzde artık başlı başına bir hastalık, bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Kronik ağrı 3-6 aydan uzun süren ve uzun süreli tedavi gerektiren duyusal, duygusal, davranışsal ve bilişsel bileşenleri içeren ağrı olarak tanımlanır.[3] Her yıl kronik ağrıya bağlı olarak 700 milyon iş günü ve 60 milyar dolar zarar meydana geldiği tahmin edilmektedir.

Tablo 1: Ağrının sınıflandırılması

Ağrı sınıflandırılırken başlama süresi, mekanizması, kaynaklandığı bölge ve kliniği dikkate alınmaktadır.[4]

Ağrı sınıflaması		
Zamana göre	**Kliniğe göre**	**Mekanizmalara göre**
• Akut	• Somatik	• Nosiseptif ağrı
• Kronik	• Sempatik	• Nöropatik ağrı
	• Visseral	• Deaferentasyon ağrısı
		• Reaktif ağrı
		• Psikosomatik ağrı

Ağrının başlama süresine göre sınıflama

Akut ağrı

Daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda hasar veren bir olayın varlığını gösterir. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman bakımından yakın ilişki vardır. Nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir. Akut postoperatif ağrı buna iyi bir örnektir.

Kronik ağrı

Kronik ağrı ise 3-6 aydan uzun süren ve uzun süreli tedavi gerektiren, duyusal, duygusal, davranışsal ve bilişsel bileşenleri içeren çok boyutlu ağrı olarak tanımlanmaktadır.[3] Akut ağrı, üzerinden 3-6 ay süre geçtiğinde kronik ağrı özellikleri gösterir. Çoğu kez nosiseptif nitelikte olup uyarıcı işlevi geçtikten sonra, kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur.

Çeşitli kronik ağrılar akut ağrılardan farklı bir biçimde, endüstri toplumlarının sağlık sistemlerinde tedavi maliyetlerini yükselten bir ekonomik boyut haline gelmiştir. 1975-1993 yılları arasında yapılmış bir literatür taramasında kronik bel ağrısı tedavisi ile ilgili 4000 yayın yapıldığı, ancak bunların sadece 35 tanesinin randomize kontrollü, işe dönüşün karşılaştırmalı olarak araştırıldığı çalışmalar olduğu gösterilmiştir.[4] Ayrıca yapılan araştırmaların pek çoğunda yapılan tedavilerden en çok 6 aylık kontrolleri yapılmış, bunların sonunda işe dönüş için %50-75 olumlu sonuçlar bildirilmiştir.[4] Kronik bel ağrılı 129 hastanın multidisipliner bir rehabilitasyon programına katıldıktan sonra 1,5-2 yıllık takiplerinin yapıldığı bir çalışmada, çalışma statüsü işe dönüş ve aktif çalışma hayatı olarak derecelendirildiğinde: %49'unun iş statüsü iyi derecede aktif çalışıyor, %13'ünün iş statüsü orta derecede, %38'inin iş statüsü kötü derecede aktif çalışıyor olarak saptanmıştır.

Kronik bel ağrısı 3 aydan fazla süren mekanik ya da mekanik olmayan nedenlere bağlı olarak gelişen, aylar bazen de yıllar süren ağrı olarak tanımlanmaktadır. Bel ağrısı tüm toplumlarda yaygın olarak görülen ve iş gücü kayıplarına neden olan bir rahatsızlıktır. Hekime başvurma nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır. Aktif yaşayan toplumun %80'i hayatlarının bir döneminde bel ağrısı geçirmektedir.[5] En sık karşılaşılan bel ağrısı sebepleri lomber disk hastalıkları, faset eklem dejenerasyonu, spinal dar kanal, spondilolizis, spondilolistezis, sakroiliak eklem disfonksiyonu ve miyofasyal ağrı sendromu olarak sıralanabilir.

Mekanizmalarına göre ağrının sınıflandırılması

Ağrının ve tedavisinin etki mekanizmasının bilinmesi ağrının çok daha kısa sürede ve daha etkin bir biçimde tedavisine olanak sağlar.

Nosiseptif ağrı

Ağrılı uyarıya verilen uygun fizyolojik cevap olarak tanımlanabilir. Doku hasarına fizyolojik bir yanıt olarak duyulan ağrıdır. Hasarlı doku ve çevre dokuda ağrı ve duyarlılık ortaya çıkar ve ağrı, iyileşme süreci ile birlikte giderek azalarak kaybolur. Hasarlı doku çevresinde lokalize olan perife-

rik nosiseptörlerin normal aktivasyonundan meydana gelir. Normal fonksiyonlu sensorinöral yollar aracılığı ile santral sinir sistemine taşınır. Genellikle nosiseptif ağrının, tahmin edilen doku hasarı ile orantılı olduğuna inanılır. Fizyopatolojik olayların, ağrı algılayıcıları olan nosiseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip ağrılara somatik ve visseral ağrılar örnek gösterilebilir.[6]

Nöropatik ağrı

Periferik veya santral sinir sisteminin primer bir lezyon veya disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanır. Sinir sisteminin disfonksiyonu veya primer lezyonu sonucu, inflamatuvar ağrının aksine genellikle sinir hasarından uzunca bir süre sonra ortaya çıkar. Nöropatik ağrı dışarıdan uyaran olmaksızın veya normalde zararsız bir uyaran karşısında artmış spontan ağrı ile karakterizedir.[7]

Nöropatik ağrı sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyonu tarafından başlatılan veya neden olunan ağrı şeklinde daha sonraları tanımlanırken 1994 yılına kadar listeye alınmadı.[8] Ağrının diğer tipleri gibi akut ve kronik olarak ayrılır ve üç aydan uzun veya iyileşme süresi normalin ötesinde uzun olanlar, Kronik Nöropatik Ağrı olarak tanımlanır. Kronik Nöropatik Ağrı klinik pratikte sıktır. Ancak prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Fakat çok yaygın olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 3.000.000'dan fazla ağrılı diyabetik nöropati (ADN), 1.000.000 kadar da post herpetik nevralji (PHN), olduğu tahmin edilmektedir.[8,9]

Nöropatik ağrı sınıflandırılmasında geleneksel yaklaşım altta yatan sebebe göredir (örneğin diyabetik polinöropati, trigeminal nöralji, post herpetik nöralji veya spinal kord yaralanması gibi). Ayrıca Nöropaitk ağrı yaygın olarak sinir sisteminin lokalizasyonu temel alınarak santral ve periferal olarak iki temel gruba ayrılır. Hem santral hem periferik kaynaklı Nöropatik ağrıların bir çoğu kronikleşebilir.[9] Nöropatik ağrının tedavisinde bildiğimiz ağrı kesiciler çoğu kez yeterli olmamaktadır. Bu durumda merkezi etkili antidepresanlar, sedatifler gibi adjuvan ajanlara gereksinim duyulur.[10]

Tablo 2: Nöropatik ağrı sınıflaması

Periferik	**Santral**
Ağrılı diyabetik periferik nöropati	Spinal kord yaralanmasına bağlı ağrı
Postherpetik nevralji	İnme sonrası ağrı
Trigeminal nevralji	Spinal stenoza bağlı miyelopati
Posttravmatik nevralji	Siringomiyeli
Radikülopati	Multipl skleroza bağlı ağrı
Kemoterapiye bağlı polinöropati	
Alkole bağlı polinöropati	
Karpal tünel sendromu	
Kompleks bölgesel ağrı sendromu	
Fantom ağrısı	

Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomlar şunlardır:

Stimulusla uyarılan;

Hiperaljezi: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyaranın ağrıya neden olmasıdır.

Hiperestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.

Hipoestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

Hiperpati: Tekrarlanan uyaranlara karşı eşiğin düşerek cevabın artmasıdır.

Stimulustan bağımsız;

Dizestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duyudur. Herhangi bir uyaran olmaksızın oluşan yanma gibi ağrılı histir.

Parestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan hoş olmayan bir duyudur. Herhangi bir uyaran olmaksızın oluşan karıncalanma gibi ağrısız histir.[52]

Deafferantasyon ağrısı

Periferik veya santral sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyaranların santral sinir sistemindeki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Bir anlamda sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler meydana gelmekte ve bu kısa devreler bir odak olarak ağrıya yol açmaktadır. Genellikle yanıcı özelliktedir.[11] Örnek olarak brakiyal pleksus avülsiyonu, postherpetik nevralji, travmatik paraplejiler ve fantom ağrısı verilebilir.

Reaktif ağrı

Vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan ağrıdır. Miyofasiyal ağrılar bu grupta yer alırlar.[11]

Psikosomatik ağrı

Kronik ağrılı hastalarda kronik ağrıya bağlı olarak bir takım psikolojik semptomların ortaya çıkması doğaldır. Çünkü kronik ağrılı hastanın sosyal yaşantısında değişiklikler olmakta, işinden gücünden alıkonmakta ve kendisini toplumdan itilmiş hissetmektedir. Ancak psikosomatik ağrı daha farklı bir kavramdır. Hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir. Buna örnek olarak somatizasyon bozukluğu dediğimiz klinik durum verilebilir. Hasta bir anlamda ağrıyı kullanmakta, çeşitli kişisel, ekonomik ve toplumsal sorunlarını ağrı biçiminde ifade ederek ilgi çekmeye ve toplumun kendisi üzerinde dikkatini toplamaya çalışmaktadır. Bu tip hastalar, antidepresan ilaçların verilmesinin yanı sıra mutlaka psikiyatrik açıdan değerlendirilmelidir.[11]

Kaynaklandığı yere göre ağrının sınıflandırılması

Somatik ağrı

İç organlar dışında kalan kemik, eklem ve kas ağrıları buna örnektir. Ağrı keskin ani başlangıçlıdır ve yeri tarif edilebilir.

Visseral ağrı

İç organlardan kalkan ağrılı uyaranlar, otonom sinir sistemine ait afferent yollarla taşınırlar. Visseral ağrı yaygın, lokalizasyonu güç, yansıyan tipte olabilir. Kan basıncı ve kalp atım hızında değişme, kas rijiditesi ve hiperestezi ile birliktedir.

Sempatik ağrı

Sempatik sinir sistemininin aktivasyonuyla ortaya çıkan damarsal kökenli ağrılar, kozaljiler ve kompleks ağrı sendromu buna örnektir**.**

Ağrının değerlendirilmesi ve ölçüm yöntemleri

Ağrının subjektif bir kavram olması nedeniyle, objektif olarak ölçümü mümkün değildir. Ağrı ölçüm araçları ağrı deneyimin farklı boyutlarını değerlendirmede objektif yöntemler sağlar.[13,14] Ağrı değerlendirmesinde ölçek kullanımı hastanın sayılar ya da kelimelerle bildirdiği ağrı şiddeti ve niteliğini olabildiğince objektif hale dönüştürmeye, hastanın bakımını sürdüren hemşire ve hekimler arasında farklı yorumları ortadan kaldırmaya olanak vermektedir.[14]

Günümüzde ağrı ölçümü tek boyutlu, çok boyutlu ve objektif kriterli ağrı değerlendirmesi şeklinde sınıflandırılmaktadır. Ağrının tipi, hastanın, ölçeği kullanacak hekim ve hemşirenin özelliği gibi bir çok faktörün kullanılacak ölçeği belirlemede etkili olduğu bilinmektedir. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri şunlardır:

- Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale, VAS),
- Sözel Tanımlayıcı Skala (Verbal Descriptive Scale, VDS),
- Sayısal Derecelendirme Skalaları (Numerical Rating Scale, NRS),

- Yüz Skalası (Face Scale, FS),
- Analog Renkli Devamlı Skala (Analog Chromatic Continuous Scale, (ACCS)
- Dermatomal Ağrı Çizimi Yöntemlerini içerir.
- Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri ise;
- Mcgill Ağrı Anketi (Mcgill Pain Questionnaire, MPQ),
- Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire, DPQ),
- Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assessment Card, (MPAC),
- Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile, PPP)
- Karşıt Yöntem Karşılaştırılması (Cross-Modality Matching, CMM) yöntemleridir.
- Davranışsal ölçümler, fizyolojik ölçümler, nörofarmakolojik yöntemler ve biyokimyasal ölçümler objektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleridir.[15]

Ağrı tedavisi

Ağrı tedavisinde en sık kullanılan yöntem sistemik farmakolojik tedavidir ve uygun yöntem ile %80-90 başarı sağlanabilmektedir. İnvazif yöntemler komplikasyon oranlarının ve maliyetlerinin yüksek olması nedeni ile diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda son seçenek olarak tercih edilmelidir.

Tedavi yöntemleri dört ana gruba ayrılır:

1. Ağrıya neden olan hastalığın primer tedavisi
2. Sistemik farmakolojik tedavi: Analjezik ajanlar (opioid ve opioid olmayan analjezikler) ve ko-analjezik ajanlar
3. İnvazif (girişimsel) yöntemler: Nöroaksiyal ilaç uygulaması, sinir blokları, nöroablasyon ve nörostimulasyon yöntemleri
4. Destek tedavisi: Fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri, psikoterapi

Farmakolojik tedavi

Sistemik farmakolojik tedavide analjezik ve ko-analjezik ilaç kombinasyonu hastaya ve ağrının mekanizmasına (nosiseptif, nöropatik) göre değişiklik gösterir.Etkili sistemik farmakolojik tedavi için analjezik kullanım ilkelerine uyulmalıdır. Bu ilkeler; uygun analjezik ajanın, uygun dozda, uygun doz aralığında uygulanması ile uygun ko-analjeziklerin kullanılması olarak özetlenebilir.[16]

Asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), kas gevşeticiler,antidepresanlar, benzodiazepinler, antiepileptikler, tramadol ve opiodler sıklıkla tercih edilmektedir. Asetaminofen diğer analjeziklerle kıyaslandığında çok daha güvenli olması nedeniyle orta şiddetteki ağrılarda ilk seçenektir. Antiinflamatuar etkisinin olmaması kronik inflamatuar bel ağrısında NSAİ ilaçlara göre etkisini azaltmaktadır.[55] Asetaminofenin miyokard enfarktüsü (MI) ya da gastrointestinal kanama gibi yan etkileri yoktur. Bir sistematik derlemede bel ağrılı hastalarda ağrının azalması bakımından NSAİİ ve asetaminofen arasından fark bulunmamıştır.[56]

NSAİİ sadece nosiseptif ağrının arttığı 1-2 hafta gibi kısa dönemlerde kullanılmalıdır.Yaşlı bireylerde düşük dozlar kullanılmalı ve ilaç seçiminde hastanın kardiyovasküler ve gastrointestinal risk faktörleri göz önüne alınmalıdır. NSAİİ'nin iyi bilinen gastrointestinal ve renal yan etkileri, selektif COX-2 inhibitörlerinin de MI arttırıcı etkileri vardır. Hastanın tedavisini düzenlerken, kardiyak ve gastrointestinal risk faktörleri değerlendirildikten sonra düşük dozda ve kısa süreli NSAİİ reçete edilmelidir.[57] Sistematik derlemelerde NSAİİ'nin, subakut ve kronik bel ağrılarının kısa dönemli semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.[56]

Opioidler bel ağrısının ciddi akut alevlenmelerinde seçilmiş olgularda kısa süreli uygulanmalı ve hasta yakından takip edilmelidir. 2013 yılında 15 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede opioidlerin plasebo ile karşılaştırıldığında kısa dönemde ağrıda azalma ve fonksiyonellikte düzelme yaptığına

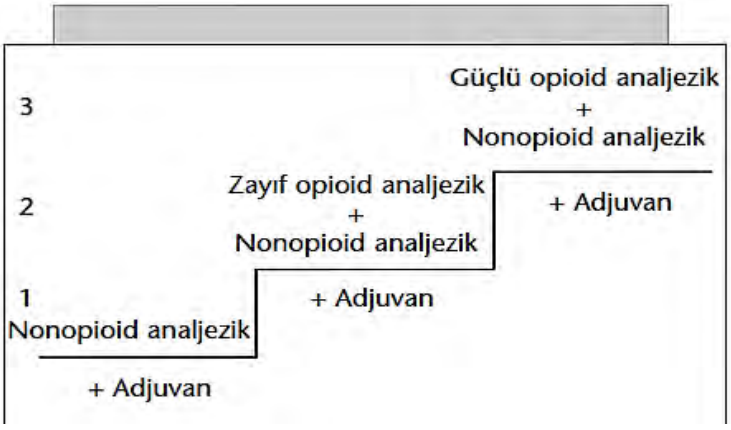
dair düşük-orta düzeyde kanıtlar elde edilmiştir.[58] Üç çalışmada ise opioidlerle NSAİİ ve antidepresanlar arasında etki bakımından anlamlı fark görülmezken, tedaviyi bırakma oranı yüksek bulunmuştur. Opioidlerin plaseboyla karşılaştırmalı etkilerini değerlendiren uzun dönemli bir çalışma yoktur. Opioidlerin kullanımı bağımlılık gibi ciddi bir yan etkiyi de beraberinde getirmektedir. Bir sistematik derlemede bel ağrısı nedeniyle opioid alan hastaların %24'inde uygunsuz ilaç kullanımı tespit edilmiştir.[59]

Amerika'da 24 bin kişinin değerlendirildiği iki ulusal veritabanına göre 2000 ve 2010 yılları arasında omurga problemlerine bağlı NSAİİ ve asetaminofen kullanımı azalırken (%37'den %29'a), narkotik analjezik kullanımı artmıştır (%19'dan %29'a).[60]

Antidepresanlar, özellikle de trisiklik antidepresanlar kronik ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılabilirler. Antidepresanlar yüksek oranda yan etki (halsizlik, ağız kuruluğu, baş dönmesi gibi) ortaya çıkarmaları nedeniyle kronik ağrının tedavisinde ilk seçenek ilaç değillerdir. Ancak kronik ağrı'da depresyon görülme sıklığı fazladır. Hastalar bu açıdan da değerlendirilip uygun tedavi düzenlenmelidir. Non spesifik bel ağrısında antidepresanların plaseboya karşı kısa dönem etkisini (8 hafta ve altı) inceleyen metaanalizlerde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Kronik ağrı'da antidepresanların uzun dönem etkilerini değerlendiren çalışmalar ise mevcut değildir.[61] İki metaanalizde trisiklik antidepresanlar ağrının azalmasında plaseboya göre hafifçe üstün görülürken, günlük aktivitelerde değişiklik saptanmamıştır. İlaç firmaları tarafından desteklenen 3 randomize kontrollü çalışmada, duloksetin bel ağrısında plaseboya göre üstün bulunmuştur. Fakat bu fark çok azdır ve yan etkiye bağlı duloksetinin bırakılma oranı plaseboya göre fazladır.[62]

Kronik ağrıda, tramadol ve opioidlerin, asetaminofen ve NSAİİ ilaçlar ile birlikte kombine verilmesi önerilmektedir.[17] İlaçların kombine kullanılması hem farklı mekanizmalarla ilaç etkinliklerinin arttırılması hem de yan etkilerin azaltılması açısından önemlidir. Kombine ilaç kullanılmasında etkileri hızlı başlar, yan etkileri azalır ve daha uzun süre analjezik etki gösterirler. Bel ağrısında en sık asetaminofen, NSAİİ, iskelet kası gevşeticileri ve özellikle opioid analjezikler terapötik ve suboptimal dozda verilmektedir. Semptomatik ağrı kontrolünde parasetamol, NSAİİ, parasetamol ile zayıf opoidlerin birlikte kullanımı kullanılmaktadır.[18]

Tablo 3: DSÖ basamak ağrı tedavisi



1986 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) özellikle kanser ağrısının tedavisi için üç basamaklı analjezik kullanım rehberi yayınlamıştır. Buna göre 1. basamakta hafif şiddetteki ağrı için NSAİİ ile tedaviye başlanır. Birine yanıt vermeyen ağrı diğerine verebileceği için 2. basamağa geçmeden önce ajan değiştirilebilir. NSAİİ diğer basamaklarda da opioidlerin doz gereksinimi azaltıcı etkileri nedeni ile kullanılırlar.[44] Birinci basamağın etkisiz olduğu orta şiddette ağrı için 2. basamakta kodein, hidrokodon ve tramadol gibi zayıf opioid ajanlar eklenir. Hiç opioid kullanmamış hastalarda önce zayıf opioidlerin kullanılması yan etki/analjezi dengesini olumlu etkilemektedir. İkinci basamağın yetersiz olduğu şiddetli ağrıda morfin, fentanil ve metadon gibi güçlü opioidleri içeren 3. basamağa geçilir. Her basamakta ağrının niteliğine uygun koanaljezik ajanlar ve opioid olmayan analjezikler eklenebilir.

Opioid olmayan analjezikler; asetominofen, asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'ı içerir. Asetilsalisilik asit gastropati riski yüksek olduğu ve dönüşümsüz trombosit aggregasyon inhibisyonu yaptığı için ağrı tedavisinde kullanılmamaktadır. Hafif-orta şiddetteki ağrıda tek başlarına analjezik olarak, şiddetli ağrıda ise opioid doz gereksinimini ve yan etkilerini azaltmak amacı ile kullanılırlar. Yan etkileri ve tavan etkisi (belli bir dozun üzerine çıkıldığında etkinlik artmamasına karşın yan etkinin artması) nedeni ile kısa süreli kullanımları önerilmektedir.Etkilerine tolerans ve bağımlılık gelişmez.[45]

Opioid analjezikler vücutta medulla spinalis, beyin ve periferik sinir uçlarında kendilerine özel reseptörlere bağlanarak etki gösteren doğal ve sentetik ekzojen maddelere denir. Bilinen en güçlü analjezik ajanlardır. Ağrının patofizyolojisine bakılmaksızın orta ve şiddetli ağrı tedavisinde endikedirler. Tramadol zayıf opioid reseptör agonisti özelliğinin yanı sıra noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitör etkisi olan opioid bir analjeziktir. Şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan opioidler morfin, fentanil, meperidin ve metadondur. En sık kullanılan güçlü opioid geniş güvenli doz aralığına sahip olması, doz titrasyonunun, uygulanmasının ve elde edilmesinin kolay olması ve ucuz olması nedeniyle morfindir. Meperidin kısa etki süresi ve uzun süreli kullanımda konvülzif etkili metaboliti normeperidinin birikme riski nedeni ile sadece akut ağrı tedavisinde ve kısa süreli kullanım için uygundur. Fentanil etkisinin yavaş başlaması (12-24 s), doz titrasyon güçlüğü, pahalı olması ve ara ağrılar için kısa etkili ikinci bir opioid ajan gerektirmesi nedeni ile ilk tercih edilen ajan değildir.

Yapılan 65 randomize kontrollü çalışmada akut ve kronik bel ağrılarında NSAİİ'ların özellikle kısa süreli semptomatik ağrı kontrolü sağladığı gözlenmiştir.[19] Kronik bel ağrısında, 2002'de Amerikan Ağrı Derneğinin yayınladığı tedavi kılavuzunda asetilsalisilik asit (aspirin), ibuprofen, naproksen gibi NSAİİ özellikle akut ve kısa süreli, orta düzeydeki ağrıların giderilmesinde tercih edilmektedir.[20] Asetomineofen ve NSAİİ'lar kronik bel ağrısı için ilk basamak tedavilerdir. Tramadol, opioidler ve diğer ilaçlar NSAİİ'lara yanıt vermeyen bazı hastalarda yararlı olabildiği gözlenmiştir.[50]

Asetaminofen; 100 yıl önce bulunmuş olup 50 yıldır tedavide kullanılmaktadır. Asetaminofen 325 mg/tramadol 37,5 mg (ZALDIAR) ve kodein/asetaminofen kombinasyonları kronik bel ağrında tercih edilmektedir. Terapötik dozda oldukça güvenli, tolerabilitesi yüksek, ateş düşürücü etkisi NSAİİ'lardan daha güçlüdür.[21]

Tramadol (Contramal); parasetamolün yetersiz analjezi sağladığı durumlarda zayıf opioid olarak tercih edilir. Sentetik ve santral etkili bir opioid olan tramadolün kronik ağrıda iki mekanizmayla ağrıyı giderdiği ileri sürülmektedir:

a) μ reseptörlerine bağlanarak opioid etki sağlar.

b) Serotoninerjik ve adrenerjik yolakların etkinliklerini güçlendirirerek

Tramadol, zayıf opioid dışında atipik santral etkili analjezik olarak da kabul edilmektedir. Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immünsupresyon yapması, solunum depresyonu ve bağımlılık riskinin çok düşük olması, tramadolün kanser dışı kronik ağrının opioidlerle kontrolünde sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur.[22]

Genellikle kas gevşeticilerin kronik ağrının akut alevlenmelerinde analjeziklerle beraber kısa süreli kullanımı önerilir. Fakat stabil kullanımıyla ilgili yeterli kanıt yoktur. Sistematik derlemelerde kas gevşeticilerin subakut ve kronik bel ağrısındaki etkileri için kanıtlar yeterli değildir.[65] Kas gevşeticiler; spastisite ve kas-iskelet sistemi ile ilgili durumlarda da önerilmektedir. Antispastisite için sıklıkla tizanidin kullanılmasına rağmen baklofen veya dantrolen de tercih edilebilir.

Antidepresanların analjezik etkileri lokal anestezik etkilerine, antihistaminik etkilerine, beyinde opioid reseptörlerine bağlanmalarına bağlı oluşabilir. Antidepresanların kronik ağrıda adjuvan olarak terminal kanser ağrıları, postherpetik nevralji, artrit, vasküler ve gerilim tipi baş ağrıları ile nöropatik ağrılarda kullanılır. Onghena ve Van Houdenhove[23], malign olmayan ağrılı durumlarda antidepresanların etkilerini inceleyen 39 çalışmanın meta analizi sonucunda olguların ortalama %74'ünde ve çalışmaların 28'inde plaseboya göre anlamlı düzeyde ağrı kesici etki saptamıştır. Santral ağrı, geri-

limle ilgili ağrılar, baş ve yüz ağrılarında antidepresan tedaviden en fazla sağlanmakta iken, romatolojik ağrılarda belirgin etki ortaya çıkmamıştır. Antidepresan kullanımının bel ağrısında 4-8 hafta süre ile uygulanmasının yeterli olduğu ve çalışmalarda plaseboya göre daha fazla rahatlama sağladığı gösterilmiştir. Ancak, antidepresanların serotonin (trazodon) ve serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (duloksetin ve venlafaksin) kronik bel ağrısında etkisi henüz değerlendirilememiştir. Bir başka çalışmada ise, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitorü (SNRI) olan venlafaksin ve duloksetinin kronik ağrıda somatik şikayetler ve anksiyete durumunun düzeltilmesi için diğer trisiklik anti-depresanlardan daha yararlı olduğu rapor edilmiştir.[24,25] Radikülopatisi olan hastalarda antiepileptik ilaçların etkisi olmamasına rağmen, kısa süreli ve düşük dozda gabapentinin hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, nöropatik ağrıda azalmaya neden olurlar. Antiepileptik ilaçlardan daha çok gabapentin ve topiramat kullanımı önerilmektedir. Ayrıca, son yıllarda pregabalinin nöropatik ağrı oluştuktan sonra tek başına bile bu şikayetleri giderdiği bir çok çalışmada bildirilmiştir.[17]

Pregabalin ve gabapentin diğer antiepileptiklere göre daha güvenlidirler. Nöropatik ağrının tedavisinde etkilidirler. En sık görülen yan etkileri sersemlik, baş dönmesi, yorgunluk ve kilo değişiklikleridir.[63] Antiepileptiklerin subakut ve kronik bel ağrısındaki etkinliğini inceleyen birkaç çalışma mevcuttur. Kronik radikülopatili hastalarda gabapentinin etkinliğini inceleyen iki, pregabalinin ve topiramatın etkinliğini inceleyen ise birer çalışma vardır. Bu çalışmalarda, ağrıda ilaçların yan etkileriyle de dengeli olarak minimal bir azalma gösterilmiştir.[64]

Gabapentin 1994'den beri parsiyel epilepsinin tedavisinde kullanılmaktadır. Yapısal olarak ağrı transmisyonu ve modülasyonunda rol oynayan GABA'nın bir analoğudur. Farmakolojik olarak GABA uptake veya metabolizmasına direkt bir etkisi olmadığı görülmektedir. Gabapentin spinal kord düzeyinde analjezik etkiye neden olarak, voltaj aktivasyonlu Na ve Ca kanallarını inhibe eder. Backonja ve Rowbotham'ın yaptığı iki büyük plesebo kontrollü çalışmada 1800mg/gün gabapentin dozunda ağrıda belirgin düzelme olduğu gözlemlenmiştir. Gabapentin genelde iyi tolere edilir ve en iyi etkiyi 1800 mg/gün veya daha yüksek dozlarda gösterir.[28]

Pregabalin Gaba amino butirik asit reseptörlerine belirgin etkisi olmayan GABA analoğudur. Son çalışmalar Ca ve Na kanalları ile de direkt bir etkileşimi olmadığını öne sürmüştür ve etki mekanizması bilinmemektedir.[53] Pregabalin 75-150-300 ve 600 mg/dl dozlarında çalışılmıştır. 75-150 mg dozlarının her ikisininde plasebodan belirgin bir fark göstermediği bulunmuştur. Fakat 300 ve 600mg/dl dozlarının ağrı ve fonksiyon ölçümlerinde iyi bir etki göstermiştir.[29,30]

Kronik ağrılar sık sık nosiseptif ve nöropatik kompenentlerin her ikisini birden içermektedir. Parasetamol, NSAİİ'lar ve siklooksijenaz-2 inbitörlerinin hedefi kronik ağrının nosiseptif kompenentidir ve nöropatik ağrı mekanizmalarına etkisi olmadığı gösterilmiştir. Antidepresan ilaçların kronik ağrının nöropatik kompenenti üzerine etkisi gösterilmiştir, fakat etkinliği üzerine çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Opiodiler daha az boyutta nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrının her ikisine birden etkinliği gösterilmiştir. Kronik ağrıda opiodilerin uzun dönem etkinliği tolerabilite ve bağımlılık ile ilgili kaygılardan ve yüksek nitelikli data yokluğundan dolayı sorgulanmaktadır. Pregabalin kronik ağrı için monoterapi olarak etkisiz ama opiodiler ile birlikte kombine edildiği zaman etkili olduğu gösterilmiştir.Kombine ilaç tedavilerinin, nosiseptif ve nöropatik ağrı komponentlerinin her ikisi ile birlikte mücadele etmek için kronik ağrı sendromlu hastalarda sık sık gerekli olduğu gösterilmişti.[51]

Opioidlerin özellikle ağrının azaltılması ve hareket kısıtlılığının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.[26,27]

Perioperatif ve postoperatif ağrı yönetimi büyük spinal cerrahileri takip eden önemli bir sorundur. Nosiseptif, inflamatuar ve nöropatik kaynaklar dahil bir çok yol buna katkı sağlamaktadır. Perioperatif ve postoperatif ağrılar için uzun süredir opioidler kullanılmasına rağmen, son zamanlarda non-opioid ilaçlar opioidler ile ilişkili yan etkileri azaltmak için kombine ilaç tedavisinin bir parçası olarak artan bir şekilde kullanılmaktadır.[49]

Akut postoperatif ağrı tedavisinde multimodal ağrı tedavisi yaklaşımına göre NSAİİ'ler, nonopioid analjezikler, asetominofen, COX inhibitörleri, lokal anestezi infiltrasyonu ilk aşamada beraber veya ayrı ayrı kullanılmalıdırlar. Orta düzey ağrı için ilk aşama stratejisi ile birlikte aralıklı opioid analjeziklerin kullanımı önerilirken ciddi postoperatif ağrıya birinci ve ikinci aşama stratejiler ile periferik nöral blokajlar ve yavaş salınımlı opioid analjeziklerin kullanımı eklenmiştir.[54]

Nonfarmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavi dışında spinal manipülasyonlar, egzersiz terapi, masaj, akupunktur, yoga, kognitif-davranışsal terapi progresif gevşemeve yoğun multidisipliner rehabilitasyon sayılabilmektedir.[84] Ancak nonfarmakolojik tedavi kronik bel ağrısında orta düzeyde etki göstermektedir. Spinal stenoz veya radikülopati varlığında ise etkisi daha da azdır. Yapılan bir çalışmada, %65 masaj, %55 terapötik ultrasonografi ve %22 oranında spinal manipülasyonlar kronik bel ağrısı tedavisinde uygulama alanı bulmuştur.[30]

Bir başka çalışmada ise, %38 oranında fiziksel terapi ve diğer uygulamalar adı altında psikoterapi, yoga, interdisipliner terapi uygulamalarından faydalanılmıştır. Spinal manipülasyonların kauda ekuina ve ciddi lumbar disk hernisinde faydalı olmadığı ve hatta zararlı etkileri olduğu yapılan araştırmalarda bildirilmiştir.[31]

Girişimsel tedaviler

Spinal ağrıda girişimsel tedavi algoritması cerrahi tedavi dışında şunları içerir;

- Radyofrekans
- Lomber sempatik blok
- Epidural aAdezyolizis
- Epiduroskopi
- Spinal kord stimülasyonu
- İntratekal opiodler

Akılcı ilaç kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilaç tanımı "fizyolojik veya patolojik durumlarda, alanın yararı veya değişimi amacıyla kullanılan ve/veya kullanılması öngörülen madde veya ürün" şeklinde tanımlanmaktadır. İlaçlar; kimyasal, bitkisel ve biyolojik kaynaklı olan, hastalıkların teşhis ve/veya tedavisinde kullanılan ürünlerdir.[32]

İlaçların yanlış kullanımı yaşama son verebilirken, doğru kullanıldığında ise insan sağlığını ve yaşamını tehdit eden durumları ortadan kaldırabilmektedir. İlaçlar, yeterli doz ve uygun sürede kullanıldığında insan sağlığına katkısı tartışılmazdır.[33] Akılcı ilaç kullanımı (AİK), ilaçların hem bireysel hem de toplumsal düzeyde hastalıkların önlemesindeki rolünden dolayı ayrı bir öneme sahiptir.

Ağrı yaygın bir semptomdur. İsveç'te yapılan bir epidemiyolojik çalışmada kronik ağrı prevalansı %54 civarında bulunmuştur.[46] Ağrı kesici NSAİİ'ler hemen her ülkede en çok kullanılan ilaç içine girmektedir. Birçok gelişmiş ülkede ağrı kesiciler reçetesiz olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bütün bu nedenlerden dolayı, akılcı analjezik kullanımını, sadece hasta-birey açısından değil, gereksiz pahalı ilaç kullanımının yarattığı sorunlar nedeniyle üzerinde önemle durulması gereken bir konu haline gelmektedir.

DSÖ'nün tanımlamasına göre akılcı ilaç kullanımı; "kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri" şeklinde tanımlanmıştır.[34] Akılcı ilaç kullanımı; yürütme ve izlem süreçleri ile ilaç tedavisinin daha etkili, güvenli ve ekonomik şekilde uygulanmasına olanak sağlar.[35] Akılcı farmakoterapi en geniş anlamda, kanıta dayalı tıp ilkeleri çerçevesinde, doğru tedavi hedefleri koyabilmek, doğru ilaç seçimi ve maliyet analizi yapabilmek süreçlerinin bir arada değerlendirilmesidir.

Türkiye'de 2001 yılında, kutu cinsinden ağrı kesici ilaç tüketimi pazarın yaklaşık %23'lük önemli bir kısmına karşılık gelmektedir. Akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK), ülkemizdeki sağlık harcamalarında ciddi bir paya sahiptir. Bu oran ilaç harcamaları açısından gelişmiş ülkelere göre, gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır. Bu payın fazlalığı; ilaç üretiminde dışa bağımlı olmaya ve gereksiz, aşırı ilaç kullanımına bağlanmaktadır.[36]

Akılcı ilaç kullanımı çerçevesinde yürütülen faaliyetlerde en fazla rol hekimlere düşmektedir. Bundan dolayı hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusundaki yeterli bilgiye sahip olmaları, akılcı ilaç kullanımının yaygınlaştırılması için yürütülen tüm faaliyetlerde aktif rol almaları gerekmektedir.

Akılcı ilaç kullanımının tanımı

DSÖ 1985 yılında Nairobi'de düzenlenen bir toplantı da, akılcı ilaç kullanımını; "hastaların ilaçları klinik gereksinimlerine uygun biçimde, kişisel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli zaman diliminde, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almaları için uyulması gereken kurallar bütünü" olarak tanımlamıştır.[37]

AİK süreci, hastanın şikayetlerinin tanımlanması, tedavinin belirlenmesi ve etkinliği kanıtlanmış ve güvenilir bir tedavi yöntemi seçilmesi, daha sonra uygun bir ilaç yazıp hastaya açık bir şekilde anlatılarak tedaviye başlanması, tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesini kapsayan yaklaşımları gerektirmektedir. Hastaya doğru bir şekilde tanı konmasından sonra, mevcut seçenekler içinde en uygun ilacın ve/veya ilaç dışı tedavi seçiminin belirlenmesi ve buna göre ilacı yazacak kişi olan hekimin sorumluluğu ve davranışı, AİK sürecinde en önemli bileşenlerdir. AİK ilkelerini uygulanmasında hekim dışında, hastalara, eczacılara, diğer sağlık personeline, ilaç sektörüne, resmi otoriteye ve özellikle bireylere önemli roller düşmektedir.[38]

Özetle AİK, bir hastalığın engellenmesi, kontrol altında tutulması ve sonuç olarak tedavi edilmesi için doğru ilacın, gerektiği miktarda, gerektiği zaman ve uygun fiyatlarda kullanılmasıdır. AİK'nin, günümüzde toplumda ve sağlık alanında giderek önemi artmaktadır. İlaçla tedavinin güvenli, etkili ve ekonomik biçimde uygulanmasına olanak sağlayan yürütme ve izleme süreçlerini içerir. Bu süreç içerisinde, başta hekim ve eczacılar olmak üzere devlet, ilaç endüstrisi ve bütün sağlık çalışanlarının akılcı davranması gerekmektedir.

Akılcı ilaç kullanımının ilkeleri

DSÖ ile Groningen Üniversitesi tarafından ortaklaşa geliştirilen altı adımlı akılcı farmakoterapi uygulamasında, ilaç seçimi kadar tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve tedavinin hastaya ne kadar uygun olduğunun sorgulanması da hekim açısından önem taşıyan bir süreçtir.[47]

Tablo 4. DSÖ akılcı farmakoterapi adımları

1. Adım:	Hastanın sorununu tanımla
2. Adım:	Tedavi hedeflerini belirle
3. Adım:	Tedavinin hasta için uygun olup olmadığını sorgula
4. Adım:	Tedaviye başla
5. Adım:	Gerekli bilgi, uyarı ve talimatları ver
6. Adım:	Tedaviyi izle (gerektiğinde sonlandır)

Ağrı, sadece bir semptom olduğuna göre, öncelikle buna neden olan ve altında yatan sebebin saptanıp ortadan kaldırılması düşünülmelidir. Ancak etyoloji saptandıktan sonra, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve iş gücü kaybını önlemek için semptomatik tedavi uygulamaktan kaçınılmamalıdır. Ağrı niteliği de tedavi hedeflerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Bazı ağrılarda (örneğin postoperatif ağrılar) NSAİİ ilaçların opioidlere göre daha etkin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Akılcı farmakoterapi pazarlanan binlerce ilaç içinden hekimin bildiği, etkinlik,güvenlik ve maliyet bakımından tedavi hedeflerine en uygun ilacı reçete edebilmesini amaçlar. DSÖ tarafından hazırlanan

ve bilimsel ilaç seçiminde hekimlere yardımcı olan iyi reçete yazma rehberi mevcuttur. Bu rehber etkinlik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet ölçütlerinden oluşmaktadır**.**

1. Etkinlik (İlaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri):

Etkinlik; ilaç tercihinde ilk ve en önemli ölçüttür. Aslında birçok ilaç olmasına rağmen ortalama 70 farmakolojik grup vardır. Yeni çıkan ilaçların çoğunluğu "yeni bir etki mekanizması" değil, gerçekte eski etki mekanizmalarının diğer bir versiyonudur. Etkinliğin farmakodinamik özellikleri gibi, kısa süre içinde başlaması da önemlidir. Bundan dolayı ilaçların farmakokinetik özellikleri göz önüne alınarak, erken etki gösteren ya da uygun dozda etki gösteren ilaçların seçilmesine özen gösterilmelidir.

2. Güvenlilik (İlaçların yan etkileri):

Tüm hastaların anamnezinde ilaç alerji ve/veya yan etkileri sorgulanmalıdır. Hastaneye başvuran hastaların %10'unda oluşabilecek ilaç yan etkileri eksiksiz alınan anamnez sayesinde önlenebilir. Bir ilacın etkili olabileceği gibi, yan etkisinin de olabileceği asla unutulmamalıdır.

3. Uygunluk (İlaçların kontrendikasyonları):

Her ilaç her hasta için uygun olmayabilir. Uygunluk hastanın özel durumuna bağlıdır.

Hastaya bazı soruların sorulması gerekmektedir.

a) Bu hasta için etken madde ve dozaj biçimi uygun mu?

b) Bu hasta için standart doz şeması uygun mu?

c) Bu hasta için standart tedavi süresi uygun mu?

Tedavi verilirken özellikleri iyi bilinen, güvenli ilaçlar kullanılmalıdır. Tedaviye en uygun dozda başlanıp doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Doz ayarlaması, hastanın ilaca verdiği yanıtına göre yapılmalıdır ki bu tedavinin bireyselleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Tedavi süreci düzenli olarak gözden geçirilmeli ve bu süreçte gereksiz olduğu düşünülen ilaçlar tedaviden çıkartılmalıdır.

Yaşlı hastalar, çocuklar, gebeler, emziren kadınlar, böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olanlar, ilaç alerjisi öyküsü bulunanlar ilaç verilirken dikkat edilmesi gereken yüksek risk gruplarıdır. Özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda uygun dozaj tercih edilmelidir. Ayrıca bazı ilaçlar özel saklama koşulu gerektirmektedir.

Yeni ilaçların yeni sorunlar yaratabileceğinden dolayı, ilaç eklenmesi gerçek anlamda hastanın yaşam kalitesini artıracak ise tercih edilmelidir, Hasta, ilaç eklenmeden önce kullandığı mevcut ilaçlarla ''ilaç- ilaç etkileşimi'' yönünden, günlük alışkanlıkları (tütün-alkol dahil) ''besin-ilaç etkileşimi'' yönlerinden sorgulanmalı ve tedavinin başarılı olması için hasta ve/veya yakınları ile hekim arasında tam bir iletişim olmalıdır. Bu nedenlerle, üniversiteler veya araştırma hastaneleri gibi referans merkezleri dışında kalan hekimler kendi ilaç listelerine yeni ilaçları eklemek için aceleci davranmammalı, etkinlik ve güvenliğe ilişkin verilerin artmasını beklemelidir.

4. Tedavi maliyeti (İlaçların fiyatı):

İlaç, ister devlet ister sigorta şirketleri isterse de hastanın kendisi tarafından karşılansın tedavi maliyeti mutlaka sorgulanmalıdır. Hastaların "en iyi olanı değil de" geri ödeneni talep edebileceğinden dolayı hekim, hastasının sağlık sigortasının içeriği ve geri ödeme koşullarını bilmelidir. Ayrıca, birim ve toplam tedavi maliyetlerine de bakılmalıdır.

AİK, hastaların klinik bulgularına ve kişisel özelliklerine göre en uygun ilacı, uygun süre ve dozajda ve en uygun maliyetle sağlayabilmeleridir. Özetle AİK ilkeleri:

1. Etkinliği, uygunluğu ve güvenliği içermelidir.

2. Tedavide doğru tanı esastır.

3. İlaçlar; doğru ilaç, doğru süre, doğru uygulama yolu ve doğru dozda uygulanmalıdır.

4. Tedavinin başarısı, yan etkiler ve hasta uyumu değerlendirilmelidir.

5. Çok zaman ilaç etkileşimleri öngörülebilmelidir.

6. Tedavinin; maliyeti ve gerçekleşebilirliği mutlaka değerlendirilmelidir.[39]

Akılcı ilaç kullanımının tarafları

Taraflar; tanıyı koyan ve kullanılacak ilacı belirleyen (hekim), ilacı temin eden (eczacı), ilacın uygulanmasını sağlayan (hemşire, hasta, hasta yakını, diğer sağlık personeli), sağlık sektörü içinde yer alan üreticiler, öğrenciler, devlet, medya ve eğitim kurumlarından oluşmaktadır.

Teşhis süreci ve uygun ilaç seçimi, hekimin sorumluluğunda olduğundan dolayı, AİK'da birinci derecede sorumlu da hekimdir. İlaçların yasal olarak temin edileceği tek yer eczanedir. İlaçlar eczanede, endikasyonlarına göre farklı farmakolojik-terapötik sınıflamalar içerisinde hastalara sunulur. Bu sunum, sağlık otoritelerinin onayı ile özellikle iki tür ilaç kategorizasyonuna dayanarak yapılmaktadır. Bunlar, reçete ile verilen ve reçetesiz verilebilen ilaçlar olarak ayrılır. Hem bu ilaçların sunumu hem de hastaların bilgilendirilmesi eczacının sorumluluğundadır. Bu sorumluluğu ile eczacı, AİK'de önemli bir rol üstlenmektedir. Hastane ortamında ilaç kullanımında, birinci derece de hekim olmak üzere, eczacı, hemşire ve diğer sağlık personelinin de rolü vardır.[40]

Hekimler, ilaçlara ilişkin bilimsel literatürü eleştirisel şekilde değerlendirebilecek yetkinlikte olmalıdır. Bu çerçevede, uzman gruplar tarafından hazırlanan standart tedavi kılavuzlarının geliştirilmesi uygulama açısından fayda sağlamıştır. Amerikan Akut Ağrı Tedavisi Klinik Kılavuzu, tıbbi kanıt sayılma kriterlerinin geliştirilmesinde ve hekimlere yol göstermede önemli bir kılavuz olmuştur.[48]

AİK'nin talep ayağındaki en önemli rol hastalarındır. Ülkemizde hastaların uzmanına danışmadan ilaç alması, diğer hastalara ilaç önermesi ve başkalarının tavsiyesine göre davranması, daha önceden karşılaştığı hastalıkla benzer bulgulara sahip olduğunda hekime danışmadan evde bulunan ilaçları kullanması, hekim tarafından yazılan ilaçları alması gereken zamanda almaması AİK'de hasta uyumu açısından sık karşılaşılan problemlerdir.

AİK'de hasta uyumunu etkileyen faktörler şunlardır:

Hasta bilgi düzeyi

Hastanın genel anlamdaki uyum davranışı

Günlük hayata göre düzenlenmiş tedavi

Hastanın tedaviye bakış açısı ve inancı

Hastanın zihinsel durumu

Birden fazla ilaç kullanımı

Akılcı olmayan ilaç kullanımı

AİK'nin gerektirdiği kurallara uyulmaması Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı (AOİK) olarak tanımlanır. AOİK özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm ülkelerde ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır**.**

AOİK; ekonomik, sosyokültürel, eğitim eksikliği gibi birçok sebepten kaynaklanabilmektedir. Bu nedenlerin birçoğu birbirini etkileyebilmekte ve sorunu daha da karmaşık hale getirebilmektedir. AOİK'nin en temelinde hekimlerden kaynaklanan nedenler yer almaktadır.

Ülkemizde de akılcı olmayan ilaç yazma alışkanlıkları ve standart tedavi uygulamalarındaki yetersizlikler ciddi boyutta izlenmektedir. Ayrıntılı olarak belgelenmemiş olsa da, hastasının tanısı konulduktan sonra en uygun ilacı yazacak kişi hekim olduğundan, hekimin tavrı ve yükümlülüğü akılcı ilaç kullanımında temel öğeyi oluşturur.

Akılcı olmayan kullanım şekilleri:

Polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı)

Uygun olmayan tedavisel ilaç kan düzeyleri

Antibiyotik profilaksisinin uygun olmaması

İlaç-besin ve ilaç-ilaç etkileşimleri

Yanlış uygulama yöntemleri (inhaler vb)

Gereksiz vitamin ve mineral takviyesi

Uzun süreli parenteral tedaviler

Yetersiz hasta bilgilendirme

Yanlış hazırlanma

Saklama koşullarının uygun olmaması

İmha yöntemlerinin uygun olmaması.[33]

AOİK'de en önemli problemler; çoklu ilaç kullanımı, aşırı ve gereksiz antibiyotik ve enjeksiyonların kullanımı, rehberlere uygun olmadan yazılan reçeteler, hastaların kendi kendilerine ilaç kullanmaları, reçeteli ilaçlar için doz düzenlemelerini reddetme ya da direnç göstermedir.[41]

Akılcı olmayan ilaç kullanım sonuçları

- Yan etkilerde artış,
- İlaç etkileşimleri,
- Artan mikrobiyal direnç,
- Uzamış hastanede yatış süresi,
- Azalmış hasta uyumu,
- Artmış maliyet[42]

AOİK'de toplumsal olarak bir çok sorunla karşılaşılabilir. Bunlar arasında ilaçla tedavi sonrasında kalitede azalmaya bağlı morbidite ve mortalite de artış oluşması, maddi kaynakların yanlış tüketilmesiyle, sonuçta temel ilaçların bile temin edilemez olması ve tedavi maliyetlerinin daha da artması neticesinde acil ve temel ilaçlara karşı meydana gelen direnç sayılabilir. İlaçların yan etkilerinin artması da diğer bir sorundur.

Hastaların ilaç bağımlısı haline gelmeleri ve ihtiyaç olmadığı halde artmış ilaç talebi toplumsal açıdan önemli bir problemdir. Sorunları gidermede, mezuniyet öncesi, hizmet içi ve topluma yönelik eğitimlerin artırılması ve düzenli olarak takip edilmesi, bunların ek çalışmalarla desteklenmesi akılcı ilaç kullanımı açısından ciddi yararlar sağlayacaktır.

Akılcı tedavi süreci

Hastalar reçeteli ve reçetesiz ilaç kullanımında, DSÖ tarafından belirtilen konularla ilgili bilgilendirilmelidir:[43]

İlacın etkisi: İlacın neden kullanılacağı, hangi belirtilerde düzelme olacağı/olamayacağı, etkinin başlama süreci, düzensiz ya da yanlış ilaç kullanılması halinde ne olacağı konusunda hasta bilgilendirilir.

İlacın yan etkileri: İlaca bağlı ne gibi yan etkiler görülebileceği, yan etkilerin nasıl tanınacağı, tahminen ne kadar süreceği, ciddiyeti, sonuçta ne yapılması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilir.

İlacın uygulanması: İlacın nasıl ve ne zaman uygulanması gerektiği, tedavinin süresi, ilacın saklama koşulları, geriye kullanılmayan ilaçların ne olacağı konusunda hasta bilgilendirilir.

Uyarılar: İlacın alınmaması gereken zaman, ilacın maksimum dozu, önerilen süre ve önerildiği dozda kullanılmasının nedeni hakkında hasta bilgilendirilir.

Sonraki randevu: Hastanın kontrol zamanı ve hangi durumda acil olarak başvurması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilir.

Her şey açık mı/Anlaşılmayan bir nokta var mı?: Hastaya anlatılanları anlayıp anlamadığı sorulur, anlamadığı noktalar tekrarlanır.

Yukarda sayılan işlemler eksiksiz olarak yerine getirilmediği takdirde, yetersiz tedavi, ilaca bağlı yan etkiler ve tedavi maliyetinde artma gibi sorunlarla karşımıza çıkabilir.

Ülkemizde ve Dünyada AİK

1992 yılında ülkemizde AİK ile ilgili çalışmalar başlatılmıştır. 2011 yılı kasım ayında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu düzenleyici kurum olarak kurulmuştur. 2010 yılında ise İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü kurularak çalışmalarına başlamıştır. 1992-1994'de ilk kez Eskişehir'de hekimlerin ve toplumun Akılcı İlaç Kullanımı konularındaki bilgi düzeyleri ve tutumları değerlendirilmiş, 1997'de ileri eğitim amacıyla 6 personel, Hollanda'ya "Akılcı İlaç Kullanımı Eğitici Eğitimi" programına gönderilmiştir. 2002'de "İlaç Politikası Geliştirme Toplantısı" yapılmış olup Sağlık Bakanlığınca "Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri" hazırlanarak, "Reçete Yazma Rehberi" ve "Eğiticilere Yönelik Reçete Yazma Rehberi" kitaplarının çevirileri yapılmıştır. Günümüze toplam 193 hekime toplamda dört kez olmak üzere "Akılcı İlaç Kullanımı Eğitici Eğitimi" verilmiştir. 2006 yılı verilerine göre "Akılcı İlaç Kullanımı" konusunda binden fazla hekime eğitim verildiği bildirilmiştir.[36] Son olarak on sekizden fazla tıp fakültesi ''Akılcı İlaç Kullanımı Eğitimlerini'' eğitim programlarına dahil etmişlerdir.

Halen birçok kurumda, sağlık çalışanlarına yönelik sürekli tıp eğitimleri gerçekleştirilmektedir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü tarafından, "uzaktan eğitim yöntemi ile akılcı ilaç kullanımı eğitimi" ne yönelik bir Avrupa Birliği Hayat boyu Öğrenme Programı projesi gerçekleştirilmiş ve pilot çalışmaları tamamlanmıştır. Refik Saydam Hıfzıssıhha Müdürlüğü tarafından yapılan çalışmalarda; İlaç kutu sayısı ile tanıda uygunluk karşılaştırıldığında yaklaşık %50'sinin akılcı olmadığı, ilaç maliyetleri açısından ise %50'sinin akılcı olmadığı ortaya konulmuştur.[36]

KAYNAKLAR

1. Raj PP. Ağrı toxonomisi: ağrı. Edirne S (editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000
2. Glajchen M. Chronic pain: Treatment barriers and strategies for clinical practice. J Am Board Fam Pract 2001;14(3):211-18
3. Gonzales VA, Martelli MF, Baker JM. Psychological assessment of persons with chronic pain. NeuroRehabilitation 2000; 14(2):69-83
4. ScheerSJ, Watanabe TK, Radack KL: Randomize controlled trials in industrial low back pain. Part 3. Subacute/Chronic pain interventions. Arch Phys Med Rehabil,1997:2, 14-23.
5. Bejia I, Younes M, Jamila HB, Khalfallah T, Ben Salem K, Touzi M, et al. Prevalence and factors associated to low back pain among hospital staff. Joint Bone Spine 2005; 72: 254-9
6. Meskey H, Bogduk N. Classification of Chronic pain (2nd edition). Seattle: IASP Press,1994, 56
7. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. Eur J Pharmacol. 2001 Oct 19;429(1-3):1-11. 3
8. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2003; 25 (Suppl 5):4-11
9. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennet GJ, Bushnell MC, et all. Advences in neuropatnic pain diagnosis, mechanism, and treatment recommendation. Arch neorol 2003; 60:1524-1534 15
10. İrdesel J. Nöropatik Ağrı Tedavisi. J İnt. Med SCİ 2005;1: 41-52
11. Erdine S. Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı. 2. Basım. Ankara: TEB ve Sanovel ilaç; 1999: s.1-8.

12. Shipton E.A;Pain Acut and Chronic, Oxford University Pres Inc.1999§8 USA
13. Gonzales VA, Martelli MF, Baker JM. Psychological assessment of persons with chronic pain. NeuroRehabilitation 2000; 14(2):69-83
14. Eti aslan F. Ağrı değerlendirilmesi ve ölçümü. Ağrı doğası ve kontrolü, Avrupa tıp kitapçılık 2006,ss 68-99
15. Postoperatif ağrı tedavisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Anestezi Uygulamaları Kılavuzu. Mart 2006.
16. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. Semin Oncol 2005;32:179-193.
17. Schnitzer TJ.update on guıdelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. Clin Rheumatol.2006;25 (Supp):222-29.
18. Koyuncu H, Kılınç F, Çelebi İ, Karamehmetoğlu Ş, TüzgenS. The Comparison of etofenamete with piroxicam in patientswith acute or subacute back and/or leg pain in terms of efficacy and tolerance. Türkiye Fiziksel Tıp ve RehabilitasyonDerg 2001; 47
19. Roelofs PD, Deyo RA, Koea BW, Scholten RJ, van TulderMW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low backpain. Cochrane Database Syst Rev.2008;23:CD000396.
20. Stevinson C, Ernst E. Risks associated with spinal manipulation. Am J Med 2002;112:566-71.
21. Wegman A, van der Windt D, van Tulder M, StalmanW, de Vries T. Nonsteroidal antiinflammatory drugsor acetaminophen for osteoarthritis of the hip orknee? A systematic review of evidence andguidelines. J Rheumatol. 2004; 31: 344-54.
22. Van Tulder MW, Scholten RJ, Koes BW, Deyo RA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine.2000; 25: 2501-13.
23. Onghena P, Van Houdenhove B (1992) Antidepressants induced analgesia in chronic non-malignant pain; a metaanalysisof 39 placebo-controlled studies. Pain, 49: 205-219.
24. Ernst E. Prospective investigations into the safety ofspinal manipulation. J Pain Symptom Manage.2001; 21: 238-42.
25. Uyar M. Eyigör C. Nöropatik ağrı tedavisinde nonopioid ve opioid ajan kullanımı. Ağrı.2008;20(4):6-16.
26. Manchikanti L, Derby R, Wolfer L, Singh V, DattaS, Hirsch JA. Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews, and Guidelines in Interventional Pain Management. Pain Physician 2009; 12: 929-963.
27. Chorti A.G. Chortis A.G., Strimpakos N, McCarthyC.J, and Lamb S.E. The Prognostic Value of Symptom Responses in the conditions: a systematic review. J Pain Symptom Manage. 2004; 28: 140-75.
28. Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. Diabet Med 2003; 20:88-98
29. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, et all. Consensus guidelines: treatment planning and options diabetic peripheral neuropathic pain. Mayo Clin Proc 2006; 81 (Suppl 4):12-25
30. Leo R.J, Barkin RL. Antidepressant Use in ChronicPain Management: Is There Evidence of a Role for Duloxetine? Prim Care Companion J Clin Psychiatry.2003; 5(3): 118-23.
31. Barkin RL, Barkin S. The role of venlafaxine andduloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinicalconsiderations of duloxetine pharmacotherapy. Am J Ther 2005;12(5):431-8
32. Kayaalp OS. Farmakolojiye Giriş, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (Ed S. O. Kayaalp). 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.; 2002
33. Mollahaliloğlu S. Ankara İl Merkezinde Bulunan Sağlık Ocaklarında Yazılan Reçetelerin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 2000.
34. WHO (2010) The World Health Report, Health Systems Financing, The Pathto Universal Coverage, Achieving Better Health Outcomes And Efficiency Gains Through Rational Use Of Medicine Technical Brief Series - Brief No 3.
35. N. Abacıoğlu. Akılcı (Rasyonel) İlaç Kullanımı. Üniversite ve Toplum 2005; 5(4): 1-75. Abacıoğlu, N. "Akılcı (Rasyonel) İlaç Kullanımı", Bilim, Eğitim ve Düşünce Dergisi, 2005, Cilt 5, Sayı 4.
36. Akılcı İlaç Kullanımı Konusunda Dünyada ve Ülkemizde Durum, http://www.akilciilac.gov.tr/content.php?Id=23, Erişim: 29 Kasım 2010.
37. WHO (1985) Conference of Experts on The Rational Use of Drugs. World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, 25-9.
38. Le Grand A, Hogerzeil HV. Haaijer-Ruscamp FM: Intervention research in rational use of drugs a review. Health Policyand Planning 1999; 14(2)-. S9-102.
39. Bimo. Field-Testing of Drug Use Indicators of INRUD: Report of a Field Trip to Indonesia, Bangladesh and Nepal, June-July:1999
40. Oktay Ş. Akılcı ilaç kullanımının genel ilkeleri. Türk Geriatri Dergisi Özel Sayı 2006. s. 15-18.
41. WHO (2010) The World Health Report, Health Systems Financing, The Pathto Universal Coverage, Achieving Better Health Outcomes And Efficiency Gains Through Rational Use Of Medicine Technical Brief Series - Brief No 3.
42. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. "Drug-Related Problems in Hospitals: A Review of the Recent Literature", Drug Safety, 2007, 30:379-407.
43. De Vries TPGM, Hennig RH, Hozergeil HV, Fresle DA (1994). Guide to good prescribing, Action programme on essential drugs. Geneva, WHO; 1994.
44. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids in cancer pain. A systematic review. J Clin Oncol 2004;22:1975-1992.
45. Munir MA, Enany N, Zhang JM. Nonopioid analgesics. Anesthesiology Clin 2007;25:761-774
46. Gerdle B, Bjork J, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study. J Rheumatol 2004; 31:1399-406
47. De Vries TPG, Henning RH, Hoerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing a practical manual. World Health Organization. Genova, 1997.
48. Acute pain management guideline panel. Clinical practice guideline No 1: acute pain manangement: operative or medicl procedures and trauma. AHCPR Publication No. 93-0023. 1993. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville (MD).
49. Lauren K, Marcel E, Edward C. Non-opioid analgesics: Novel approaches to perioperative analgesia for major spine surgery. Best practice and research clinical anaesthesiology 30 (2016) 79-89.
50. Allen R. Last, Karen Hulbert. Chronic Low Back Pain: Evaluation and Management. American Academy of Family Physicians. 2009;7(12):1067-1074
51. Bart Morlion. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. Current Medical Research and Opinion. 2011;27:11-33
52. Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi. Ağrı 2005;17(1):5-13.
53. Johnson S, Johnson FN (ed). Pregabalin. Pharmacotherapy Monographs Vol:2. Maurius Press, 2007, Lancashire, UK.
54. C. JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures JAMA, cilt 288, no. 5, pp. 629-32, 2003.
55. Kuehn BM. FDA focuses on drugs and liver damage: labeling and other changes for acetaminophen. Jama. 2009;302:369-71.

56. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2008;1:CD000396.
57. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects [Internet]. UpToDate. 2014.
58. Deyo RA, Von Korff M, Duhrkoop D. Opioids for low back pain. Bmj. 2015;350:6380.
59. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;8:CD004959.
60. Mafi JN, McCarthy EP, Davis RB, Landon BE. Worsening trends in the management and treatment of back pain. JAMA internal medicine. 2013;173:1573-81.
61. Subacute and chronic low back pain: Pharmacologic and noninterventional treatment [Internet]. UpToDate. 2015.
62. Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. Spine. 2010;35:578-85.
63. Coupland CA, Dhiman P, Barton G, et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. Health technology assessment. 2011;15:1-202.
64. Baron R, Freynhagen R, Tolle TR, et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. Pain. 2010;150:420-7.
65. Manniche C, Jordan A, Tulder MW, et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. Spine. 2004;29:2474.

157

Ağrıda Cerrahi Tedavinin Dayanakları

Ali Akay

Giriş

Ağrı, olası bir doku hasarına karşı vücudumuzu uyarmak için oluşturulan sinyallerin algılanması ile ortaya çıkan bir korunma mekanizmasıdır. ***Nosisepsiyon*** ise bedenin bir bölgesinde bir doku hasarı geliştiği zaman özelleşmiş nosiseptif sinir uçları ile mesajın santral sinir sistemine götürülmesi, algılanması ve buna karşı fizyolojik, biyokimyasal, psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon içinde ağrı oluşur fakat ağrının tek kaynağı nosisepsiyon içeren uyarılar değildir.

Nosiseptif ağrı; serbest sinir uçlarındaki ağrı reseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıkar. Sinyal, ağrı ileten lifler aracılığı ile omuriliğe, oradan talamusa ve serebral kortekse iletilir; sonuç olarak uyarı korteks tarafından ağrı olarak algılanır. Nosiseptif ağrı, somatik ve visseral olarak ikiye ayrılır. Somatik ağrı, somatik afferent liflerle visseral ağrı ise sempatik lifler ile taşınır.

Ağrı mekanizması

Primer duyusal afferent liflerin periferik uçları; deri, subkutan doku, periost, eklem kapsülü, kas, adventisya, plevra, periton gibi somatik dokularda lokalize myelinsiz sinir uçlarıdır. Bu duyusal afferentlerin hücre cismi dorsal kök ganglionlarında bulunur. Ağrı yolağının ***birinci durağı*** buradaki nöronlardır. Bu duyusal afferent liflerin santral uçları ise ağrı yolağının ***ikinci durağı*** olan medulla spinalis dorsal boynuzundaki substantia gelatinosadaki nöronlarla sinaps yaparlar. Ağrı yolağının üçüncü durağı ise talamustur. Talamokortikal projeksiyonla ağrı sensorial kortekse iletilir. Bahsedilen bu iletimlerde görevli ağrı lifleri şöyledir.

A-beta lifleri: Myelinli, kalın, hızlı iletimli liflerdir, normal olarak zararlı olmayan uyarıyı iletirler.

A-delta lifleri: İnce myelinli, orta kalınlıkta ve 20 m/s ileti hızında liflerdir, hem zararlı hem de zararlı olmayan uyarıyı iletirler. Mekanik uyarının yanında ısıya karşı da hassastır.

C lifleri: Myelinsiz, ince, yavaş iletimli liflerdir, zararlı uyarıyı iletirler, mekanik, ısı ve kimyasal uyarıya hassastır.

Ağrının fizyopatolojisi ve anatomisi

Ağrı, fiili bir doku hasarı veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili tatsız bir duyusal ve duygusal deneyimdir. Bu tanım, ağrının uygun terapötik bir tedaviye yönlendirilmesi için kapsamlı ve bireysel olarak yakalanması gereken duyusal, duygusal ve davranışşsal boyutlarını değerlendirmeyi mümkün kılar. Nosiseptif bilgilerin kortikal bütünleşmesi ile ortaya çıkan ağrı ile duygusal ağrının ayırımı gerekir. Aynı zamanda akut ağrı ile anormal ve uzamış giderek artış gösterebilen kronik ağrı arasında ayrım yapmak önemlidir.

Nosiseptif mesajın doğuşu ve iletilmesi

Bir doku agresyonu ince A-delta ve C/duyu liflerinin serbest uçlarına etki ederek, nosiseptif mesaj üreten algojenlerin salınımını indükler. Bu maddeler; histamin, serotonin, bradikininler, kemokinler, sitokinler (IL1), NGF, TNF alfa ve prostaglandinlerdir. Bu maddeler analjezik ve antiinflamatuvar tedavilerin hedeflerini oluştururlar. Bu maddeler nosiseptörlerin membran reseptörlerine bağlanarak; direkt olarak iyon kanalları veya dolaylı olarak transdüksiyon kaskadıyla, nosiseptif duyu liflerine (A delta ve C) oluşan aksiyon potansiyelini iletirler. Duyu lifleri sinir gövdesini takip ederek dorsal kök vasıtasıyla merkezi sinir sistemine girer. Onların hücre cisimleri, omurilik ganglionlarındadır. İnce lifler radikülo-medüller birleşimde, dorsal boynuzun gri maddesine girer ve spesifik nosiseptif ve/veya spesifik olmayan nosiseptif nöronlarla sinaps yapar. Bu omurilik nöronları; orta hattı geçip, spinotalamik yolun köküne gelirler ardından beyinsapı ve talamusa doğru artan bir doğrultuda nosiseptif mesajı iletmek için omuriliğin anterolateral kordonunda ilerlerler. Lateral talamusa gelen nosiseptif nöronlar, nosiseptif veya non-nosiseptif duyu modalitelerinin ayrımı ve mekansal lokalizasyonu için posterior insular bölgeye ve primer somatosensorial kortekse projekte olurlar. Medial talamus nöronları aynı zamanda nosiseptif mesajı, limbik sisteme (amigdala ve singulat korteks) ve hipotalamusa iletir. Böylece ağrıya bağlı olarak saldırının kaynağı, korku, savunma gibi duygusal, davranışsal, nörovejetatif ve endokrin etkiler ortaya çıkar. Nosiseptif mesajda yer alan bu subkortikal ve kortikal yapıların tümüne ***ağrı matriksi*** adı verilir. İnsanlarda bu alanlar, nosiseptif uyarımdan sonra fonksiyonel görüntülemede sistematik olarak aktive olurlar.

Vücudun baş bölgesinin altında kalan ağrı duyusu, spinal dorsal ganglionlarda bulunan spinal sinir lifleri ile algılanır. Baş bölgesinin ağrı duyusu ise nervus trigeminusun periferik dalları ile ganglion trigeminalede bulunan somatik afferent lifler ile taşınır. Ganglion trigeminale nöronlarının uzantıları beyinsapında traktus spinalis nervi trigeminiyi oluşturur. Nucleus spinalis nervi trigemini lifleri karşı taraf talamusu üzerinden Brodmann 3,1,2'de sonlanır.

Nosiseptif mesajın modulasyonu

Ağrı bilgileri iletimin farklı evrelerinde modüle edilebilirler. İlk kontrol omuriliğin dorsal boynuzu içinde gerçekleşir. 1965 yılında Wall ve Melczak tarafından geliştirilen ***'kapı kontrol teorisine'*** göre; çevreden veya polimodal omurilik nöronlarına geçen nosiseptif mesaj, inhibitör internöronlar tarafından modüler edilir. Kalın nosiseptif olmayan duyarlı afferentler (A beta lifleri, epikritik ve propriyoseptif duyu mesajı taşırlar) aktive edilirler ise ağrısız periferik bir uyarı, nosiseptif mesajın omuriliğe girmesini önleyebilir, 'kapıyı kapatır'. Diğer nosisepsiyon kontrol sistemleri özellikle beyinsapının retiküler maddesi seviyesinde, periaquaduktal ve periventriküler gri cevher düzeyinde, talamus ve kortekste serotonerjik ve noradrenerjik aktivasyon yoluyla olur. Bu üst sistemler desenden yollarla dorsal boynuz nöronlarında yoğunlaşarak inhibitör etkilerini gösterirler. Ağrının emosyonel tedavisinde rol alabilecek, kortiko-subkortikal bölgelerin modülasyonunda halen tam olarak bilinmeyen kısımlar mevcuttur. Bu farklı kontrol sistemlerinin varlığı, supraspinal merkezlere iletilen nosiseptif mesajın, farklı mekanizmalarla iki tür ağrı olarak ortaya çıkmasına neden olur.

- ***Nosiseptif ağrı,*** aktivitesi büyük kalın lifler tarafından engellenemeyecek ölçüde ince nosiseptif liflerin hiperaktivsine bağlı aşırı ağrıdır (kapı kontrol gibi engelleyici kontrol çalışmaz). Bu ağrılar, nosiseptif mesajı azaltan analjezik tedaviler ile hafifletilir (opioid olmayan, zayıf opioid veya güçlü opioid ilaçlar). Parenteral veya lokal (intratekal morfin) olarak analjezik tedavilerden fayda görmeyen hastalarda nosiseptif yollar cerrahi ile kesilebilir.

- ***Nöropatik ağrı***, bir yaralanma sonrasında somatosensorial sistemin işlevsizliğinin indüklenmesi ile mesajın fizyolojik modülasyonun disfonksiyonuna bağlı olarak nosiseptif anormal hiperaktivite ortaya çıkmasına bağlıdır. Artık nöronlar normal bir duyu mesajı alamayan nöronlardır. Bu nedenle duyarlılığın değiştirildiği bir bölgede oturan bu nöropatik ağrı olağan analjeziklere duyarsızdır. Ancak belirli antiepileptikler ve bazı antidepresanlar nöropatik ağrı tedavisinde kullanılırlar. Yine periferik veya merkezi sinir sisteminin kronik elektrik uyarımı ile nöropatik ağrı iyileştirilmesinde kullanılabilir.

Mikst tip ağrı, birçok durumda hastalar nöropatik ağrı ve aşırı nosisepsiyon nedeniyle oluşan ağrıdan karışık olarak muzdariptirler. İleri kanser hastalarındaki doku yıkımına bağlı hipernosisepsiyon ve sinir yapılarının baskısı, istilasına bağlı görülen ağrılar mikst tip yaygın ağrılara örnektir. Bu fizyolojik karmaşıklık göz önüne alındığında, uygun ve etkili bir terapötik seçime ulaşmak için; kronik ağrının semiyolojik analizinin kapsamlı bir şekilde yapılması gereklidir.

Analjezik amaçlar için kullanılan nörocerrahi yöntemleri ve endikasyonları büyük ölçüde değişmiştir.

Ağrının cerrahi tedavisinde iki tür teknik kullanılır:

1. ***Lezyonel teknikler;*** nosiseptif yollara lezyon yaparak, nosiseptif nöral iletiyi kesintiye uğratmak amaçlanır. Dirençli kanser ağrılarında ve seçilmiş nöropatik ağrılı hastalarda uygulanan drezotomi, kordotomi, traktotomi gibi tedaviler bu yolla ağrı kontrolü sağlar.
2. ***Nöromodülasyon teknikleri;*** inhibitör mekanizmayı güçlendirerek ve/veya aktivasyon limitlerini sınırlandırarak ağrıyı azaltmaya çalışmaktadır. Sinir sisteminin kronik elektriksel uyarımı, periferik sinir uyarımı, spinal kord uyarımı, motor korteks uyarımı vs. gibi yöntemlerle kronik nöropatik ağrı kontrol altına alınmaya çalışılır. Yine analjeziklerin intratekal infüzyon sağlayan pompalardan kullanılarak verilmesi, etkinliğin arttırılıp yan etkilerin azaltılmasına olanak sağlar.

Bu teknikler, diğer tüm tedavilere dirençli şiddetli ve kronik ağrılarda seçilmiş hastalarda dramatik olarak ağrı tedavisinde etkili olabilirler. Analjezik tedavileri sonuçlarının kalitesi, endikasyonların uyumluluğuna bağımlıdır.

Günümüzde hala bazı ağrılar, yüksek dozda etkili analjezikler kullanılmasına rağmen tedavi edilememektedir. Diğer tedavi yöntemleri başarısız olduğunda, dirençli ve şiddetli ağrısı olan hastalar, lezyon ve nöromodülasyon teknikleri kullanılarak rahatlayabilirler.

Bu nedenle kronik ağrının nöroşirürjikal tedavisi; birçok genel ilkeyi içermektedir.

- Kronik ağrı ilaç tedavisine direnç yanında, birçok psikososyal sorunuda beraberinde getirmektedir. Çok boyutlu ağrı değerlendirmesi ve ana mekanizma analizi yapıldıktan sonra bu teknikler konusunda deneyimli multidisipliner ekipler tarafından endikasyonlar konmalıdır. Üç aydan uzun süren ağrı, kronik ağrı olarak tanımlanır. Dirençli ağrı ise potansiyel teröpatik tüm ilaçlara rağmen bir yıldan uzun süren ağrı olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte cerrahi bir merkeze hastayı yönlendirmek için bir yıl veya daha uzun süre beklemek gereksizdir çünkü; cerrahi tedavi ağrının kontrolünde çok etkili olabilir ve hastada gelişebilecek psikososyal sorunların önüne geçilmiş olacaktır.
- Ağrıdan sorumlu olan organik neden ve fizyopatolojik mekanizmanın analizi sistematik olarak yapılmalıdır. Cerrahi tekniğin endikasyonu ve seçimi, elde edilecek olan anotomik ve fizyopatolojik verilere dayandırılmalıdır.
- Ağrı cerrahisinin başarısının yönetimini direkt olarak etkileyeceği için ağrının nöropsikolojik etkileri ve hastanın ağrı ile baş etme becerisi sistematik olarak cerrahi öncesinde değerlendirilmelidir. Endikasyonlar, ağrının çok boyutlu değerlendirilmesinden sonra cerrahi müdahaleler, tecrübeli ve mutidisipliner ekipler tarafından gerçekleştirilmedir.
- Sonuç olarak; cerrah ile hasta arasında, hastanın cerrahi terapötik programa bağlılığını garanti eden, önerilen tedavinin fayda/risk oranından haberdar gerçek bir terapötik sözleşme imzalanmalıdır.

Lezyonel sinir cerrahisi teknikleri

Ablatif prosedürlerin etki mekanizması; nosiseptif bir yolağın herhangi bir seviyesinde veya ağrının düzenlenmesi, korunmasıyla ilgili yapıların kesilmesine dayanır.

Ortak ilke, ağrı mesajının merkezi sinir sisteminin farklı seviyelerine iletilmesini kesmektir. Geçmişte tel döngüler, alkol enjeksiyonları ve kriyoproblar ile lezyon üretilmesine rağmen günümüzde dokuyu radyofrekans akımı ile ısıtıp lezyon yaratan problar kullanılmaktadır. Böylelikle lezyonun hassas kontrolü, zaman ve sıcaklık ayarı sayesinde sağlanır.

Topografik olarak lezyonel işlemler periferik, spinal kord, ensefalik-kranial düzeyde olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.

1. ***Periferik lezyonel işlemler:*** Nörektomi, gangliektomi, rizotomi ve sempatektomi
2. ***Spinal kord düzeyinde lezyonel işlemler:*** Dorsal kök giriş bölgesi [DREZ] lezyonu, kordotomi, komissurotomi, ekstralemniskal myelotomi, komissural miyelotomi ve kordektomi.
3. ***Ensefalik-kranial düzeyde lezyonel işlemler:*** Trigeminal nükleotomi, bulbar ve pontin spinotalamik traktotomi, mesensefalik traktotomi, talamotomi, hipotalamotomi, singulotomi ve hipofizektomi.

Kordotomi ile omuriliğin anterolateral kordundaki spinotalamik yolun tahrip edilmesi hedeflenir. C1-C2 anterolateral laminektomi ile veya perkütan kordotomi yöntemleri ile kontrolateral lezyon altında termoaljik anestezi yaratılarak ağrı kontrolü sağlanır. Termoaljik anestezi yaratılırken, cerrahi lezyonla ilgili seviye ağrılı dermatomları kapsamalıdır. Kordotomi, kanser ağrısı olan hastalarda ve özellikle somatik kanser hastalarında etkili bir yöntemdir. Bununla birlikte bu lezyonların etkileri çoğunlukla geçicidir. Lezyonun etki süresi ortalama 12-18 aydır. Bu sebeple uygulama kansere yakalanmış ağrı hastaları ile sınırlıdır. Buna rağmen bu müdahaleler kanser ağrısında morfin kullanımının yaygınlığı ve etkiliği nedeniyle çok nadiren uygulanmaktadır.

Bazı nöropatik ağrılarda neden omuriliğin dorsal boyunuzundaki hiperaktif duyusal folyölerdeki hiperaktif nöronlar sorumludur. Dorsal boynuzdaki hiperaktif alanları mikrocerrahi ile yok etmek mümkündür. DREZotomi (dorsal kök giriş bölgesi (DREZ)) adı verilen bu cerrahi teknikler şiddetli proksimal ağrıları olan bu hastaların elektrik çarpması şeklindeki ağrılarını hafifletilebilir. Bu tür ağrılar periferik sinirlerin, pleksusların veya omurga köklerinin travmasından sonra ortaya çıkar. DREZotomi, proksimal tipte pleksus avulsiyonlarının nöropatik ağrısı için kullanılabilir. Bu endikasyonda nadir görülen etkili tedavilerden biridir ve tedavi edilen hastaların çoğunluğunda tatmin edici analjezik sonuçlar uzun vadelerde sürmektedir.

Sempatektomi, kompleks bölgesel ağrı sendromlarının tedavisinde sempatik zincirin ablasyona tabi tutulmasıdır.

Serebral düzeyde, stereotaktik medyan talamotomiler ağrı üreten hiperaktive odakların mesajlarını talamus düzeyinde kesmeyi hedeflemektedir. Az merkezde uygulanan yöntemdir.

Nöromodulasyon teknikleri

Nöroablatif prosedürlerle ilişkili sınırlı etkinlik ve belirgin potansiyel komplikasyonlar, beyin, omurilik ve periferik sinirlerin elektriksel uyarımı ve aynı zamanda analjezik maddelerin spinal ve ventriküler içine kronik infüzyonu dahil nöromodülasyon tekniklerinin geliştirilmesine yol açmıştır.

1. ***Kimyasal nöromodülasyon:*** Substantia geletinosadaki opioid reseptörlerinin keşfi ile opiodlerin spinal ve supraspinal analjezik etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. İnen inhibitor ağrı yolakları, spinal kord dorsal boynuzunda nosiseptif uyarının üst merkezlere iletilmesini (transmisyonu) bloke ederek ağrıyı module ederler. Bu efferent (inen) inhibitor yolaklar, frontal korteks ve hipotalamustan başlayıp, ortabeyin periakuaduktal gri maddeden, dorsal pons ve dorsoventral medulladan, spinal kord dorsal boynuzundaki substantia gelatinosada sonlarak etkili olurlar. Bu inen inhibitor nöronlar, yükselen ikinci nosiseptif nöronları inhibe ederler. Bu mekanizmanın anlaşılması ile epi-

dural ve intratekal opioid uygulamaları başlamıştır. Yine omurilik seviyesindeki nosiseptif iletim ve modülasyonuna katılan çoklu reseptörlerin varlığının keşfi ile opioid reseptör agonistleri, a2-adrenoseptör agonistleri, gamma aminobütirik asit B (GABA B) agonistleri, kalsitonin, somastatin ve analog octreotide gibi spesifik ilaçların değerlendirilmesi ve uygulanmasına izin vermiştir. Bu ilaçlar geçici infüzyon kataterleri veya kalıcı programlanabilir kalıcı infüzyon pompaları kullanılarak epidural veya intratekal olarak kullanılabilirler.

2. ***Elektriksel nöromodulasyon***

a. ***Periferik sinir stimulasyonu****:* Kronik ağrıyı azalttığı kesin mekanizma bilinmemekle birlikte deneysel kanıtlar birden çok mekanizma ile ağrı üzerinde merkezi ve periferik bir etkiye sahip olduğu düşündürmektedir. Periferik sinir yaralanmalarına bağlı üst ekstremite nöropatik ağrılarında literatürde olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Oksipital nevralji için oksipital sinirler etrafına, trigeminal nevralji için supraorbital ve infraorbital sinirler etrafına elektrod yerleştirilmesi bildirilmiş örneklerdir.

b. ***Spinal kord stimülasyonu (SKS):*** Nöropatik ağrı için en çok kullanılan nöromodulasyon tekniğidir. SKS'nin nöropatik ağrıdaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yükselen dorsal kolon sinir liflerinin antidromik aktivasyonu parastezi ile birlikte olan ağrıların kesilmesinde etkili olduğu düşünülmekle birlikte, SKS'nin BOS'ta substans P, serotonin, GABA'nın spinal salınımını arttırıp, glutamat ve aspartat gibi ekstatör aminoasitlerin salınımını azalttığı yönünde kanıtlar vardır. SKS için en yaygın endikasyon başarısız bel cerrahisi sendromuna bağlı lomber radiküler ağrıdır. Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1'de de SKS uygulamalarının 2. sıklıkta fayda gördüğü hasta grubudur. Diğer nöropatik ağrı türlerinde (kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 2, periferik sinir yaralanması, diyabetik nöropati, interkostal nevralji, postherpetik nevralji, parsiyel brakial pleksus yaralanması,kaudo equine yaralanması, fantom ağrısı) de yararlılığı gözlemsel çalışmalar ve vaka serileri ile bildirilmiştir.

c. ***Motor korteks stimulasyonu (MKS):*** MKS ilk kez santral ağrıyı control etmek için serebral iskemik bir hastada kullanılmıştır. Umut verici sonuçlarına rağmen MKS etkinliğinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Presantral gyrus üzerine açılan küçük bir kraniotomiden, SEP ve stimülasyonla kas kasılmalarının görülerek motor korteks üzerinde epidural yerleştirilen elektrodlar, cilt altındaki akım jenaratörüne bağlanır. Stimülasyon sırasında PET görüntülerinde singulat korteks, talamus, insula ve beyinsapında güçlü aktivasyon görülmesi, analjezik etkide bu bölgelerin etkin olduğunu düşündürmektedir. Daha çok post-iskemik santral ağrı ve trigeminal nevralji vakalarında kullanımı yaygın olsa da anestezi dolorosa, postherpetik nevralji, glossofaringeal nevraljide de etkinliği bildirilmiştir.

d. ***Derin beyin stimülasyonu (DBS):*** DBS 50 yıldan uzun süredir dirençli ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Karşılaştırmalı bir çalışma olmamasına rağmen genel konsensus nöropatik ağrıda medial talamusun uyarılmasının iyi yanıt verdiği, nosiseptif ağrı için ise periakuduktal gri/periventriküler gri bölgenin uyarılmasının daha iyi yanıt verdiği şeklindedir. Bu yaygın hedeflere ek olarak inme sonrasında talamik atrofisi olan hastalarda internal kapsülün DBS'nu önerilmektedir. Küçük klinik seriler ve olgu sunumlarında iyi sonuçlara yol açan hedefler ise septal bölge, medial talamus (sentromedian parafasiküler çekirdek dahil) ve singulat gyrustur. Farklı hedeflerde nöropatik ağrı, amputasyon ağrısı, inme sonrası ağrılarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Adams JE, Hosobuchi Y, Fields HL. Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. J Neurosurg 1974;41:740-4.
2. Althaus J. A treatise on medical electricity, theoretical and practical: and its use in the treatment of paralysis, neuralgia and other diseases. Philadelphia: Lindsay & Blakiston; 1860. p. 163-70.
3. Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. Neurosurgery 1999;44:289-300.
4. Andre-Obadia N, Mertens P, Lelekov-Boissard T, Afif A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Is life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. Pain Physician 2014;17:53-62.
5. Andy OJ. Thalamic stimulation for chronic pain. Appl Neurophysiol 1983;46:116-23.
6. Auld AW, Maki-Joleta A, Murdock DM. Intraspinal narcotic analgesia in the treatment of chronic pain. Spine 1985;10:778-81.
7. Benedetti C. Intraspinal analgesia: an historical overview. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1987;85:17-24.
8. Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL. Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. Neurosurgery 2013;72:221-30.
9. Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. J Pharmacol Exp Ther 1996;279:1234-49.
10. Cole A. The Neurosurgical Treatment of Pain. Neurosurgical Review. Arch Neuro 2003 vol.60 1538-40
11. Cruccu G, Aziz TZ,Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur P, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J Neurol 2007;14:952-70. Surgical Treatment for Neuropathic Pain 451
12. Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. Pain 1997;73:87-95.
13. Fabián C. Surgical Treatment for Neuropathic Pain. Pain 2014:42:439-52
14. Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. J Neurosurg 2009;110(2):251-6.
15. Fontainea D, Blondb S, Mertensc P,Lanteri-Minetd M. Traitement neurochirurgical de la douleur chronique. Neurochirurgie 61 (2015) 22-29
16. Friedman AH, Nashold BS, Ovelmen-Levitt J. Dorsal root entry zone lesions for the treatment of post-herpetic neuralgia. J Neurosurg 1984;60:1258-61.
17. Gregory MA, Brock-Utne JG, Bux S, Downing JW. Morphine concentration in the brain and spinal cord after subarachnoid morphine injection in baboons. Anesth Analg 1985;64:929-32.
18. Gybels JM, Sweet WH. Neurosurgical treatment of persistent pain. Physiological and pathological mechanisms of human pain. Pain Headache 1989;11:1-402. 1.
19. Gybels J, Erdine S, Maeyaert J, Meyerson B, Winkelmuller W, Augustinsson L, et al. Neuromodulation of pain. A consensus statement prepared in Brussels 16-18 January 1998 by the following task force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). Eur J Pain 1998;2:203-9.
20. Gybels JM, Sweet WH. Thermal rhizotomy. In: Neurosurgical treatment of persistent pain: physiological and pathological mechanisms of human pain. Basel: Karger; 1989. p. 17-43.
21. Hassenbusch SJ, Burchiel K, Coff ey RJ, Cousins MJ, Deer T, Hahn MB, Pen SD, Follett KA, Krames E, Rogers JN, Sagher O, Staats PS, Wallace M, Willis KD. Management of intrathecal catheter-tip infl ammatory masses: a consensus statement. Pain Med 2002;3:313-23.
22. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsch JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. J Neurosurg 1996;84:415-23.
23. Hosobuchi Y. Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans. Report of 122 cases (1970-1984). J Neurosurg 1986;64:543-53.
24. Jeanmonod D, Sindou M. Somatosensory function following dorsal root entry zone lesions in patients with neurogenic pain or spasticity. J Neurosurg 1991;74:916-32..
25. Kanpolat Y, Deda H, Akyar S. CT-Guided trigeminal nucleotomy. Acta Neurochir (Wien) 1989;100:112-4.
26. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. Neurosurgery 2001;48:524-32.
27. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T. Chronic motor cortex stimulation for central deaff erentation pain: experience with bulbar pain secondary to Wallenberg syndrome. Stereotact Funct Neurosurg 1994;62:295-9.
28. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisemberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. Th e eff ects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the eff ectiveness of spinal cord stimulation. Neurosurgery 2008;63:762-70.
29. Kumar K, Wyant GM, Nath R. Deep brain stimulation for control of intractable pain in humans, present and future: a ten-year follow-up. Neurosurgery 1990;26:774-81.
30. Lefaucheur J, Drouot X, Cunin P, Bruckert R, Lepetit H, Creange A, et al. Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. Brain 2009;132:1463-71.
31. Leiphart JW, Dills CW, Zikel OM, Kin DL, Levy RM. A comparison of intrathecally administered narcotic and nonnarcotic analgesics for experimental chronic neuropathic pain. J Neurosurg 1995;82:595-9.
32. Levy RM. Deep brain stimulation for the treatment of intractable pain. Neurosurg Clin N Am 2003;14:389-99
33. Linderoth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. Neurosurgery 1992;31:289-97..
34. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971-9.
35. Meyerson BA, Lindblom B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993;150-3.
36. Nashold BS Jr, Bullitt E. Dorsal root entry zone lesions to control central pain in paraplegics. J Neurosurg 1981;55:414-9.
37. Nashold BS Jr, Goldner JL, Mullen JB, Bright DS. Long-term pain control by direct peripheral-nerve stimulation. J Bone Joint Surg Am 1982;64:1-10.
38. Nashold BS Jr, Ostdahl RH. Dorsal root entry zone lesions for pain relief. J Neurosurg 1979;51:59-69.
39. North R, Kidd D, Farrokhi F, Plantadosi S. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized controlled trial. Neurosurg 2005;56:98-106.

40. Raina GB, Piedimonte F, Micheli F. Posterior spinal cord stimulation in a case of painful legs and moving toes. Stereotact Funct Neurosurg 2007;85:307-9.
41. Rath SA, Braun V, Soliman N, Antoniadis G, Richter HP. Results of DREZ coagulations for pain related to plexus lesions, spinal cord injuries and postherpetic neuralgia. Acta Neurochir 1996;138:364-9.
42. Richardson DE, Akil H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2: Chronic self-administration in the periventricular gray matter. J Neurosurg 1977;47:184-94.
43. Sampson JH, Cashman RE, Nashold BS, Friedman AH. Dorsal root entry zone lesions for intractable pain after lesions to the conus medullaris and cauda equina. J Neurosurg 1972;37:412-7.
44. Schvarcz JR. Long-term results of stimulation of the septal area for relief of neurogenic pain. In: Meyerson BA, Broggi G, Martin-Rodriguez J, Ostertag C, Sindou M, editors. Advances in stereotactic and functional neurosurgery, vol. 10. Wien: Springer Vienna; 1993. p. 154-5.
45. Schvarcz JR. Stereotactic spinal trigeminal nucleotomy for dysesthetic facial pain. In: Bonica JJ, Liebeskind JC, Albe-Fessard DG, Jones LE, editors. Advances in pain research and therapy, vol. 3. Proceedings of the Second World Congress on Pain. New York: Raven Press; 1979. p. 331-6.
46. Shetter AG, Racz GB, Lewis R, Heavner JE. Peripheral nerve stimulation. In: North RB, Levi RM, editors. Neurosurgical management of pain. New York: Springer New York; 1997. p. 261-70.
47. Simpson B, Meyerson B, Linderoth B. Spinal cord and brain stimulation. In: McMahon S, Koltzenburg M, editors. Textbook of pain. Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 563-82.
48. Sindou M, Mertens P, Garcia-Larrea L. Surgical procedures for neuropathic pain. Neurosurgery Q 2001;11:45-65.
49. Sindou M, Blondet E, Emery E, Mertens P. Microsurgical lesionning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. J Neurosurg 2005;102:1018-28.
50. Sindou M, Quoex C, Baleydier C. Fiber organization at the posterior spinal cord-rootlet junction in man. J Comp Neurol 1974;153:15-26.
51. Siqueira JM. A method for bulbospinal trigeminal nucleotomy in the treatment of facial deafferentation pain. Appl Neurophysiol 1985;48:277-80.
52. Slavin KV, Colpan ME, Munawar N, Wess C, Nersesyan H. Trigeminal and occipital peripheral nerve stimulation for craniofacial pain: a single-institution experience and review of the literature. Neurosurg Focus 2006;21:E5.
53. Southall JL, Beddall C, Raphael JH. Cost utility analysis of intrathecal pump implant for chronic non malignant low back pain. Neuromodulation 2006;9:156-7.
54. Taha JM, Tew JM Jr. Radiofrequency rhizotomy for trigeminal and other cranial neuralgias. In: Gildenberg PL, Tasker RR editors. Textbook of functional and stereotactic neurosurgery. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1687-96.
55. Tasker RR, Vilela Filho O. Deep brain stimulation for neuropathic pain. Stereotact Funct Neurosurg 1995;65:122-4.
56. Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 2006;31:S13-9.
57. Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-eff ectiveness literature and assessment of prognostic factors. Eur J Pain 2006;10:91-101.
58. Thoden U, Doerr M, Dieckmann G, Krainick JU. Medial thalamic permanent electrodes for pain control in man: an electrophysiological and clinical study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1979;47:582-91.
59. Thomas DG, Kitchen ND. Long-term follow up of dorsal root entry zone lesions in brachial plexus avulsion. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:737-73.
60. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. J Neurosurg 1993;78:393-401.
61. Turnbull IM, Shulman R, Woodhurst WB. Thalamic stimulation for neuropathic pain. J Neurosurg 1980;52:486-93.
62. Turner J, Loeser J, Deyoe R, Sanders S. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. Pain 2004;108:137-47. 1996;89:295-300.
63. Velasco F, Argüelles C, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Velasco AL, Jimenez F, Velasco M. Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: a randomized double-blind trial. J Neurosurg 2008;108:698-706.
64. Weiner RL. Occipital neurostimulation for treatment of intractable headache syndromes. Acta Neurochir Supp1 2007;97:129-33.

158

Enjeksiyon, İnfüzyon ve Nöroablasyon Girişimleri

Emre Durdağ, Soner Çivi

Ağrı modern çağın en önemli sorunudur.
John Bonica (1974)

Giriş

Ağrının tanımı ve ağrı tedavisinin kısa tarihi

Ağrı sadece bir dokunun hasarlanma belirtisi değildir. Aynı zamanda yaşam standartlarının bozulmasını, iş gücü kaybını ve dolayısıyla mutsuzluğu da beraberinde getiren bir klinik durumlar yelpazesidir. Dolayısıyla modern yaşamın en önemli yakınmalarından biri olduğu düşünülmektedir.

Tarihçeye kısaca göz atacak olursak ağrı kelimesi (pain) antik yunan kökenli bir kelimedir ve kökeni 'poine' kelimesine dayanır. Bu antik yunan dilinde ceza anlamına gelmektedir. Antik çağlarda mısır ve yunan uygarlıklarında ağrının doğa üstü güçlerden gelen bir tür ceza olduğuna inanılırdı. Yunan mitolojisine ait kayıtlarda ağrıyı dindirmek için opiyum, haşhaş gibi ilaçların, sihirbazlığın, sihirin kullanıldığı bilinmektedir. 18. yüzyıl başlarında ağrının doku hasarını gösteren bir sinyal olabileceği düşüncesi yaygınlaşmış ve ağrının modern tekniklerle giderilmeye çalışılması, 17. yüzyılın sonlarında damar içi enjeksiyonun geliştirilmesine dayanır. 1836'da Lafarge kayıtlı ilk ağrı girişimini gerçekleştirmiştir. 1873'de ise Letievant dirençli yüz ve ekstremite ağrılarında nörotomiyi tanımlayarak ağrı cerrahisinin adımlarını atmıştır. Leriche 1930'da 'Ağrı cerrahisi' adında bir kitap yayınlamıştır. Takip eden yüzyıl boyunca ağrı cerrahisi teknikleri ve ağrı ile ilgili minimal invaziv girişimlerin teknikleri geliştirilmiş ve klinisyenlerin kullanımına sunulmuştur. Nöroşirurjiyenler ağrının tedavisinde baştan beri etkin olmuşlardır.

Ağrının tedavisi ve minimal invaziv nöroşirurjinin bu tedavideki rolü

Günümüzde ağrının dindirilmesine hizmet eden temel olarak dört tedavi prensibi bulunmaktadır.

A: Medikasyonlar ile ağrının giderilmesini sağlamak,

B: Perkütan enjeksiyon veya ablasyon teknikleri ile ağrı ileten nöronal yolların iletimini bozmak,

C: Cerrahi kesilerle veya modülasyonlarla ağrı iletimini sağlayan nöronal yolların iletimini bozmak,

D: Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları.

Ağrının medikasyonlarla giderilmesi hemen tüm hekimleri ilgilendiren bir konu iken ağrının perkütan girişimler ile tedavisini daha çok algologlar yapmaktadır. Ağrının cerrahi tedavisini ise, konunun doğası gereği bizler yani beyin ve sinir cerrahisi uzmanları yapmaktadır ve konu başlığı fonksiyonel nöroşirurjinin direkt ilgi alanına girmektedir. Omurgaya uygulanan perkütan minimal invaziv girişimleri gerek fonksiyonel nöroşirurjinin hem de minimal invaziv spinal cerrahinin ilgi alanına girmektedir.

Bu bölümde beyin cerrahisini ilgilendiren ağrı tiplerinin tedavisinde kullanılan enjeksiyon infüzyon ve ablasyon tedavilerinden bahsedilecektir. Ardından konular ile ilgili literatür bilgisi verilecektir.

Ağrının tedavisinde enjeksiyon ve ablasyon teknikleri

Nöroşirurji polikliniğine en sık başvuru nedeninin omurga kökenli ağrılar olduğu düşünülürse omurgaya yönelik enjeksiyonların nöroşirurjide de önemi olduğu aşikardır. Omurgaya yönelik enjeksyonlar x-ray eşliğinde uygulanan akut ve kronik ağrıların ayırıcı tanısı ve tedavisinde uygulanan yöntemleri içerir. Basit ve ileri ağrı girişimleri olarak ikiye ayrılabilir. Basit spinal ağrı girişimleri epidural enjeksiyonlar, disk içi girişimler, faset girişimleri olarak sınıflandırılabilir. İleri ağrı girişimleri ise disk içi laser uygulamalarını faset medial dal radyofrekans uygulamalarını, epiduroskopi uygulamalarını içermektedir. İleri ağrı girişimleri ile ilgili bilgi bu bölümün üçüncü başlığı olan ablasyonlar adı altında anlatılacaktır.

Nöroşirurji pratiğinde daha nadir karşılaştığımız kranial rizopatilerin tedavisindeki enjeksiyonlara başka bir bölümde değinilecektir.

Epidural enjeksiyonlar:

Duramater ve/veya sinir kökleri üzerine yapılan enjeksiyonları içerir. Ameliyat önerilmeyen hafif nörolojik basılara neden olan basit disk hernilerinde basit dar kanal olgularında, kronik ağrı tarifleyen fizik tedavi'den fayda görmeyen veya bir nedenle fizik tedavi alamayacak hastalarda kullanılabilmektedir. Ayrıca mikrodiskektomi veya dekompresif cerrahi sonrasında gelişen fibrozis nedeniyle yakınmaları olan hastalarda uygulanabilmektedir. Temel olarak üç metod ile yapılır.

1. İnterlaminer epidural enjeksiyonlar (İLEE)
2. Transforaminal epidural enjeksiyonlar (TFEE)
3. Lomber kaudal epidural enjeksiyonlar (LKEE)

İnterlaminer epidural enjeksiyon (İLEE): Transflaval olarak iki lamina arasından orta hattan lomber ponksiyon tekniği ile yapılmaktadır. Her ne kadar (loss of resistance) boşluğa düşme tekniği kullanılsa da skopi eşliğinde opak madde verilerek epidural mesafede olunduğu doğrulanmalıdır. Tekal epidural mesafeye dorsalden girildiği için çoğunlukla dorsal basılarda etkindir. Ventral basılarda etkinliği daha azdır. Spinal iğnenin epidural aralıkta olduğunu tayini diğer epidural enjeksiyonlara göre daha zordur. İatrojenik dural ponksiyon riski bir miktar daha fazladır. Laminektomi yapılan vakalarda dorsal dural sineşiler nedeniyle teknik zorluk vardır tercih edilmemelidir. Lomber ponksiyona alışkın ellerde eğitimi daha zordur.

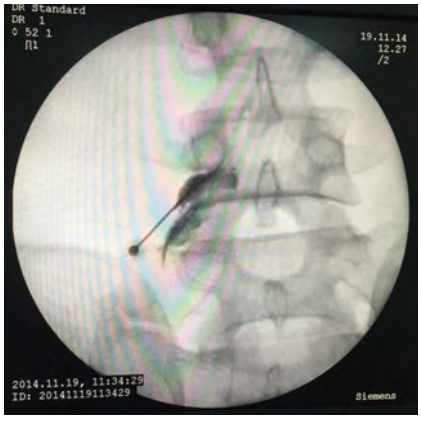
Servikal bölgede İLEE transforaminal enjeksiyonlara göre çok daha sık tercih edilir. Bunun nedeni servikal bölgede TFEE'ların komplikasyonlarının daha yüksek olmasıdır.

Şekil 1: Skopi eşliğinde interlaminer enjeksiyon

Şekil 2: Servikal interlaminer steroid enjeksiyonu

Transforaminal epidural enjeksiyonlar (TFEE): Epidural enjeksiyonlar içinde en etkin olanıdır. Hedefe yönelik nokta atış imkanı sağlar. Direk nöral kökün etrafı infiltre edilir. Klasik olarak orta hattı yaklaşık 6-7 cm lateralinde ilgili pedinkülün hemen altı hedef alınarak yapılır. Ama diskografi tekniği ile kambin üçgenden de yapılabilmektedir.

Transforaminal enjeksiyonlar hafif nörolojik bası oluşturan patolojilerde lezyona yönelik uygulandığında semptomatolojik rahatlama sağlayabilir. Çoklu seviye ameliyat planlamalarında semptomatik kökün diagnozunda kullanılabilir. Dirençli radiküler ağrılarda nöroradyolojik bası gösterilemediğinde tanı ve tedavi için etkin olabilmektedir. Ayrıca post-operatif kök ödemi gelişen hastalarda rahatlama sağlamaktadır.



Şekil 3: Transforaminal epidural enjeksiyon

Şekil 4: Komşu segment hastalığı tanısında transforaminal enjeksiyon

Lomber-kaudal steroid enjeksiyonlar (LKEE): Epidural enjeksiyonlar içinde en güvenilir olarak kullanılan metoddur. Lomber kaudal açıklıktan yine skopi eşliğinde gerçekleştirilir. Çoğunlukla L3-4 seviyesine kadar infiltrasyon sağlar. Daha kaudal lezyonlar için ancak bir epidural katater eşliğinde uygulandığında etkin olabilmektedir. Post-laminektomi fibrozis olgularında lomber-kaudal yolla hyalurinidaz veya hipertoniklerin uygulanması fibrozisin açılması açısından etkindir. Epidural enjeksiyonlar arasında bilateral ve çoklu seviyeye etkin olması açısından avantajlıdır. Ancak katatersiz uygulandığında L3-4 seviyesinin üstündeki lezyonlara etkisi sınırlıdır. Epidural enjeksiyonlara yeni başlayanlar için en uygun girişim metodudur.

Şekil 5: Lomber kaudal steroid enjeksiyonu

Disk içi girişimler: Diskografi tekniği ile yapılan enjeksiyonları içerir. Transforaminal enjeksiyonlara benzer bir teknikle yapılır. Yol olarak kambin üçgeni tercih edilir. Sıklıkla provokatif bir test olarak diskojenik ağrının ayırıcı tanısında kullanılır. Çeşitli ilaçların enjeksiyonları ile disk içi restorasyonun sağlanabileceğine ilişkin yayınlar olsa da bununla ilgili geniş ve uzun takipli vaka serileri yoktur.

Epidural enjeksiyonların etkinliği ile ilgili güncel yayınlar

Epidural enjeksiyonlarla ilgili güncel literatür bilgisine baktığımızda büyük kısmının etkinlik ve epidural enjeksiyonların türlerinin karşılaştırılması üzerine olduklarını görmekteyiz.

Yapılan bir çalışmada İLEE ile TFEE arasında etkinlik ve güvenilirlik açısından bir karşılaştırılma yapılmış ve etkinliklerinin yaklaşık olarak aynı olduğu ancak İLEE'un komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur.[1] Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 932 hastanın derlendiği bir metaanaliz yapılmış ve TFEE'ların İLEE'lara göre kısa dönemde ağrı kontrolününde daha başarılı olduğu ancak iki grup arasında fonksiyonel düzelmenin anlamlı farkının olmadığı vurgulanmıştır.[2]

Lomber disk hernisine bağlı bel veya bel bacak ağrıları olan 152 hastalık bir seride TFEE, İLEE, LKEE tekniklerinin etkinliği karşılaştırılmış ve 6. ayda ve 1. yılda TFEE tekniğinin daha etkin olduğu ortaya konmuştur (%90-%77.4-%74 sırasıyla).[3] Hong ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada fragmante

disk hernisi olan TFEE yapılan ve peşisıra 2 MRI çekilen hasta 28 hastanın disk rezorbsiyon oranları ölçülmüş ve 28 hastanın 24'ünde 3-21 ay arasında rezorpsiyon gerçekleştiği ortaya konulmuştur. Bu dönemde nörolojik bir kötüleşme de olmadığı belirtilmiştir.[4]

Lechman ve ark.'larının bir çalışmasında TFEE yapılan 156 hastanın MRI (manyetik rezonans görüntüleme) bulguları ile enjeksiyondn faydalanma oranları arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmış. Lomber disk protrüzyona artı sekestrasyon saptanan hastaların TFEE'dan daha çok faydalandığı ve ağrı kontrolünün daha iyi olduğu görülmüştür. Ayrıca foraminal ve ekstraforaminal basılarda da yüksek ağrı kontrolünün sağlanabileceği belirtilmiştir.[5]

Liu ve ark.'nın bir çalışmasında 664 hastayı içeren 4'ü prospektif 2'si retrospektif olmak üzere 6 çalışmanın incelenmesiye yapılan metaanaliz incelemesinde TFEE ile LKEE tekniklerinin etkinlikleri araştırılmış. Ağrı ve fonksiyonel düzelme açısından TFEE daha etkin bulunsa da ancak iki teknik arasında anlamlı fark bulunmamıştır.[6]

26 hastalık bir çalışmada bilateral TFEE'un lomber dar kanaldaki etkinliği araştırılmıştır. 6 aylık takipte ağrı sağaltımı, yürüme kolaylığı, güç ve denge açısından tatmin edici olduğu bulunmuştur.[7]

Davis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lomber dar kanalı olan hastalarda TFEE'un etkinliği araştırılmış ve 2 senelik takip sonuçları paylaşılmıştır. Sonuçlarda hastaların %56'sına cerrahi gerektiği %44'üne ise ek tedavi gerekmediği belirtilmiştir.[8]

Bhatia ve ark'nın yaptığı bir çalışmada TFEE'nun lomber disk hernisine bağlı radiküler bulgularda ilk 3 ayda belirgin analjezik tedavi sağladığı ancak sakatlık veya cerrahi olasılığını değiştirmediği ortaya konulmuştur. Ancak grubun ve patolojilerin heterojen olduğu prospektif çalışmaların gerektiği de belirtilmiştir.[9]

Başka bir çalışmada bir veya iki seviye dejeneratif lomber hastalıkta epidural steroid uygulanmasının ilk tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir.[10]

Servikal epidural enjeksiyonun etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalara bakacak olursak yapılan bir çalışmada servikal disk hernisine bağlı gelişen radikülopatilerde hastalara yapılan İLEE'lar ardından ağrı kontrolü araştırılmış ve 1 aylık takipte yaklaşık 2/3'ünde ağrıda düzelme saptanmış. Ayrıca 1. haftada %50'den az ağrı kontrolü sağlanan vakalarda ek bir tedavi yönteminin araştırılması gerekliliğinin üzerinde durulmuştur.[11]

Servikal radiküler ağrıda İLEE ve TFEE'nun etkinliği bir derleme çalışmasında araştırılmış ve İLEE'nun servikal diskopatiye bağlı radkülopatide güzel etkilerinin olduğu ayrıca servikal dar kanalda etkilerinin sınırlı olduğu, bu sonucun da ASIPP (american society of interventonal pain physicians) çatısı altında yapılan 5 çalışma ile desteklendiği belirtilmiştir. Ayrıca TFEE'nun da etkin olduğu ve bunun da yine 5 çalışma ile desteklendiği gösterilmiştir. Çalışmada TFEE'nun komplikasyonları ayrıntılı bir şekilde irdelenmiş ve geniş serilerin sonuçları referans olarak gösterilmiştir.

Yaklaşık %9-10 civarında majör komplikasyon riskinin bulunduğu ve bunların mortal seyredebileceği belirtilmiştir. En sık görülen komplikasyonun ile intravasküler enjeksiyon olduğu belirtilmiştir.[12]

Benditz ve ark.'nın bir çalışmasında servikal radikülopati tanımlayan 54 hastaya servikal İLEE ardından multimodal ağrı yönetimi (multimodal pain management) seansları uygulanmış ve 10. gün kontrollerinde boyun ağrısının %57.4, radiküler ağrının ise %62.5 civarında azaldığı görülmüş. Cerrahi tedavi endikasyonu olmayan vakalarda iyi bir tedavi alternatifi olduğu da belirtilmiştir.[13]

Lee ve ark.'nın bir çalışmasında ise 44 servikal kanal darlığı olan hastada İLEE'nun etkinliği araştırılmış ve 3 aylık takipte hastaların %56'sının tedaviden memnun oldukları görülmüştür.[14]

Manchikanti ve ark. servikal epidural enjeksiyonların boyun ve kol ağrılarının tedavisindeki uzun dönem etkilerini araştırdıkları bir sistematik derleme çalışmasında 1966 ile 2014 arasında yayınlanan 7 derleme incelenmiş ve her TFEE uygulanımının da İLEE uygulanımının da 2. seviyede kanıt değeri olan etkin tedaviler olduğu saptanmıştır.[15]

Epidural enjeksiyonların kronik spinal ağrıdaki etkinliğinin incelendiği bir sistematik derlemede 52 çalışma derlenmiş ve lomber diskopatiye bağlı radikülopatide epidural enjeksiyonlar arasında belirgin etkinlik farkının olmadığı hepsinin de uzun süreli takipte 2. seviyede kanıt değeri gösterilmiş etkinlikte tedaviler olduğu, servikal diskopatinin uzun dönem takibinde İLEE'ların 2. seviyede kanıt değeri gösterilmiş bir tedavi olduğu belirtilmiştir. Lomber dar kanal tedavisinde ise İLEE ve LKEE'nun 2. seviyede, TFEE'unların ise 3. seviyede kanıt değeri gösterilmiş etkinlikte tedaviler olduğu, servikal spinal stenozda servikal İLEE'nun 2. derece kanıt değeri gösterilmiş bir tedavi olduğu gösterilmiştir.[16]

Faset ve ilişkili yapıların enjeksiyonları ve radyofrekans uygulamaları

Faset enjeksiyonları faset ve ilişkili yapıların infiltrasyonunun genel ismidir. Faset enjeksiyonu eski bir teknik olup günümüzde yerini medial dal blokajına bırakmıştır. Eskiden yapılan faset kapsülü içine yapılan enjeksiyonların faset kapsülüne zarar verdiği anlaşılmıştır. Son 10 yılda ise faset eklemin infiltrasyonu için faset eklemi innerve eden sinirlerin, yani medial dal blokajının yeterli olduğu görülmüştür.

Faset medial dal blokları (FMDB) en sık faset sendromu tanı ve tedavisi için yapılır. Faset sendromu faset eklem dejenerasyonu ile görülen kronik bel ve boyun ağrısı nedenlerinden biridir. Yaklaşık sıklığı kronik bel ağrısında %25'ler düzeyindedir. Ağrı sıklıkla ekstansiyonla, rotasyon ve derin palpasyonla artar. Faset sendromunda tipik radiküler ağrı gibi olmasa da kol ve bacağa yansıyan ağrılar olabilir. Dolayısı ile lomber diskopatiye veya spondiloza bağlı radikülopatiden ayrımı çok önemlidir. Ayrıca diskektomi veya füzyon uygulanan vakaların bir kısmında da faset sendromu gelişebilmektedir. Faset kaynaklı ağrılarda faset eklemin innrvasyonunu sağlayan ilgili foramenin posterior ramusundan ayrılan medial ramusun blokajı ve/veya radyofrekans termoablazyonu uygulmaktadır. Radyolojik olarak şüphede kalınan olgularda tanısal olarak veya ayırıcı tanı için medial dal bloğu uygulanması önemlidir. Faset eklemlerin üst ve alt medial dallardan innerve olduğu düşünülürse faset sendromundan şüphelenilen durumlarda üst ve alt dalların da infiltre edilmesi doğru olacaktır. Şüpheli bölgenin uygun şekilde infiltrasyonu ardından bel ağrısında %50 ve üzerinde düzelme olanlarda faset sendromu tanısı netleşir ve ağrıları nüks ederse medial dal radyofrekans termoablazyon (MDRFT) adayı olurlar. MDRFT de teknik olarak yine medial dalın üzerine floroskopik olarak düşülür ve termoablazyon ile medial dal nörotomi uygulanır. Yaklaşık etki süresi 1-2 yıl kadar olup, prosedür tekrarlanabilir. Test enjeksiyonu sonrasında %25 ile %50 arasında ağrı yanıtı olan hastalarda test tekrarlanabilir.

Şekil 6: Medial dal blokajı

Şekil 7: Medial dal Rf uygulaması

Şekil 8: Sakroiliak eklem Rf uygulaması

Şekil 9: Servikal medial dal blokajı

Faset ve ilişkili yapıların enjeksiyonları-radyofrekans uygulamaları ile ilişkili güncel yayınlar

Faset ve ilişkili yapıların enjeksiyon veya RF uygulamalarının etkinliği ile ilgili çalışmaları gözden geçirecek olursak bunun başında Falco ve ark'nın yaptığı bir çalışma gelmektedir. Bu çalışmada 1966'dan 2012'te kadar yapılmış olan 11'i randomize ve 13'ü gözlemsel olarak 122 çalışma derlenmiştir. Sonuç olarak lomber faset ağrısı için RF nörotomi'nin etkinliğinin iyi olduğu, FMDB'nin etkinliğinin orta–iyi olduğu görülmüştür. Faset eklem içi enjeksiyonunun ise etkiniğinin sınırlı olduğu belirtilmiştir.[17]

Datta ve ark'nın bir sistematik review incelemesinde faset sendromu için FMDB'unun kanıt değeri 1 ile 2 arasında etkin olduğu görülmüştür. Tedavi grubunda da FMDB ve MDRFT'nin etkin olduğu kanıt düzeyinin de 2 düzeyinde olduğu belirtilmiştir. İntraartiküler enjeksiyonların ise etkinliği kısıtlı olarak saptanmıştır.[18]

Boswell ve ark.'nın bir derlemesinde faset eklem enjeksiyonunun servikal de kullanımının sınırlı etkinliği olduğu ve lomber bölgede uygulanmasının ise ılımlı düzeyde bir iyileşme sağladığı saptanmıştır. FMDB'nın kısa ve uzun dönemde etkinliği orta düzeyde, MDRFT'nin kısa ve uzun dönemdeki etkinliği ile orta düzeyde olarak saptanmıştır.[19]

Lakemeier'ın 56 hastalık bir çalışmasında ise kronik bel ağrısı olan hastalarda faset eklem enjeksiyonu ile MDRFT'in etkinlikleri araştırılmış ve etkinlikleri eşit bulunmuştur. Ancak bu çalışmada takip süresi 6 ay olarak saptanmıştır.[20]

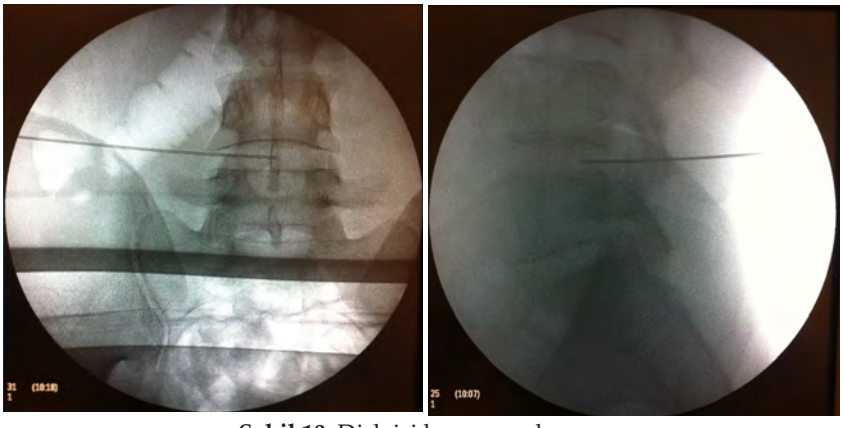
Van Eerd ve ark'nın bir çalışmasında 65 hastada servikal MDBRFT'nin etkinliği araştırılmış ve 2. ayda etkinliğinin %55, 3. yılda etkinliğinin ise %30 civarında olduğu belirtilmiştir. Kronik boyun ağrısı olanlarda MDBRFT'in efektif bir tedavi yöntemi olarak özetlenmiştir.[21] Engel ve ark.'nın bir review incelemesinde servikal MDBRFT'nin etkinliği ve riskleri tartışılmıştır. 8 çalışma derlenmiş ve 6. ay kontrolünde vakaların büyük kısmında etkin olduğu belirtilmiştir. 1. yılda ise bu oran %30'lara düştüğü saptanmıştır. Komplikasyonlarda ilgili olan kısımda ise kılavuzlara sadık kalınarak yapıldığında major komplikasyon riskinin düşük olduğu belirtilmiştir.[22]

Pacetti ve ark'nın bir çalışmasında faset MDBRFT'nin uygun vaka seçildiğinde etkin bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir.[23]

Disk içi ileri ağrı girişimleri

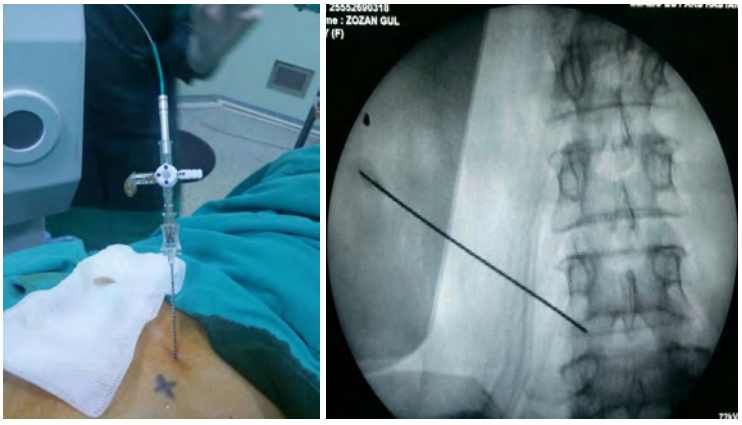
Diskojenik ağrı tarifleyen konservatif yöntemlerle ağrıları kontrol altına alınamamış hastalarda cerrahi gerektiren klinik ve radyolojik durum yoksa uygulanmalıdır. Disk içine yapılan ileri ağrı girişimleri arasında, laser ve plasma uygulamaları, perkütan mekanik ve/veya hidrodiskektomi uygulamaları, interdiskal elektrotermal annuloplasti (IDET) ve benzeri gibi pekçok yöntem tanımlanmıştır. Teknik olarak skopi eşliğinde diskografi tekniği ile kambin üçgeninden yapılmaktadır. Tekniklerin birbirlerine üstünlükleri olmasına karşın hangi perkütan disk içi girişimin diğerine üstünlüğü olduğuna dair net bir literatür bilgisi bulunmamaktadır. Genel olarak etkinliklerini araştıran makalelerle ilgili bilgi verilecektir.

Disk içi girişimlerin disk dejenerasyonunu arttırdığı ve restoratif bir işlem olmadığı bilinmektedir. Dolayısıyla hastalarda önce konservatif yöntemler denenmeli cerrahi gerekmeyen vakaların tedavisinde kullanılmadır.



Şekil 10: Disk içi laser uygulaması

Şekil 11: Diskografi



Şekil 12: Disk içi plasma dekompresyon

Disk içi ileri ağrı girişimleri ile ilgili güncel yayınlar

Eichen ve ark'nın bir çalışmasında nukleoplasti ve perkütan disk dekompresyonu ile ilgili makaleler taranmış ve konservatif yöntemler ile kıyaslanmıştır. Çalışmada 22 prospektif ve 5 retrospektif çalışma incelenmiştir ve sonuç olarak 2 yıllık takipte nükleoplasti konservatif yöntemlere kıyasla daha etkin olarak saptanmıştır. Servikal bölgede uygulanımdaki komplikasyon oranı yaklaşık %0.8'ler lomber uygulanımındaki komplikasyon oranları ise %1.8 civarında olduğu da belirtilmiştir.[24]

Adaklı ve ark'nın bir çalışmasında lomber radikülopatisi olan 73 hastada Rf nükleoplasti ile perkütan disk dekompresyonunun 1 yıllık takipteki sonuçları kıyaslanmış ve her iki yöntem de etkin bulunmuştur. Dekompresyon grubunda VAS skorları daha düşük olarak saptanmıştır. Ama fonksiyonel iyileşme oranları aynı olarak saptanmıştır.[25]

Wullems ve ark.'nın bir çalışmasında servikal perkütanöz nükleoplasti ile ilgili bir sistematik derleme yapılmış ve 3 retrospektif ve 7 non randomize çalışma derlenmiştir. Toplam 823 hastanın sonuçları değerlendirilmiş olup nükleoplastinin kısa orta ve uzun takiplerde etkin ve düşük yan etkili bir tedavi olduğu belirtilmiştir. Bunda karşın kanıt düzeyi orta düzeyde bulunmuş olup bu kontrollü randomize çalışmaların eksikliğine bağlanmıştır.[26]

Nie ve ark.'nın bir çalışmasında 260 lomber diskopatiye hastasında perkütan disk dekompresyonu ile nucleoplasti karşılaşıtırılmış ve her iki uygulamanın da hayat kalitesini arttırdığı belirtilmiştir.[27]

Abrishamkar ve ark'nın bir çalışmasında lomber diskopatili hastalarda nükleoplasti açık cerrahi karşılaştırılmıştır. Bel ve bacak ağrısı açısından VAS skorları incelendiğinde her iki tedavi sonrasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Ayrıca hastanede kalış süresinin ve iyileşme süresinin nükleoplasti grubunda daha kısa olduğu da vurgulanmıştır. Tek seviye diskopatisi olanlarda nükleoplastinin ilk tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir.[28]

Kronik ağrı tedavisinde intratekal ilaç infüzyon pompası uygulamaları

Beyin cerrahisinde intratekal ilaç infüzyon pompaları (İTİİP) en sık spastisitede tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer spastisite cerrahisi yöntemlerine kıyasla da uygulanımı minimal invaziv bir yöntem olması, ablatif bir yöntem olmaması, kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle giderek artmaktadır. Her ne kadar ülkemiz sosyal güvenlik kurumunca ağrı tedavisinde kurumca bedeli henüz karşılanmasa da literatürde en sık ikinci kullanım alanının kronik ağrı tedavisi olduğu görülmektedir.

İTİİP'nın ağrıda en sık kullanım endikasyonu kanser ağrılarıdır. Kanser hastalarında ağrı prevelansı %60-70 civarındadır.[29] Beklenen yaşam süresi 3 ayın üzerinde olan baş ve boyun hariç tercihan üst torakal bölgenin altında konservatif yöntemlerle kontrol edilememiş visseral, somatik nöropatik veya mikst tip ağrı yakınması olan hastalarda etkin olduğu görülmektedir.[30] Opioid analjeziklere bağlı yan etki gelişenlerde etkin olduğu ve bulantı kabızlık gibi sistemik yan etkilerinin daha az geliştiği belirtilmektedir.[31] Uygun hasta seçiminde psikolojik bir değerlendirme de önemlidir. Ağır psikosomatik bir rahatsızlığın olmaması tedavi başarısını arttırmaktadır.[30,31]

Baklofen pompası takılan hastalarda olduğu gibi bir test yapılmasının faydalı olduğu söylenilmektedir. İntratekal morfin testde en sık tercih edilen ilaçtır. Testin 3 gün yapılması ve bu dönemde ağrı ve fonksiyonel düzelmenin %50'den fazla olması beklenilmektedir.

En sık kullanılan ilaçlar morfin, hidromorfin, klonidin, ziconotide ve baklofendir. Kanser hastalarında değişik rejimlerle kombinasyon gerekebilmektedir. Lokal anestezik kullanımı daha çok nöropatik ağrıda, opioid kullanımı ise daha çok nosiseptif ağrıda etkin olmaktadır.[29] Bu kombinasyonlar gelecekte oluşabilecek katater ucunda gelişebilecek granüloma oluşumunu azaltabilmektedir.[31]

En sık komplikasyonları kanama, enfeksiyon, bos kaçasına bağlı serebral hipotansiyondur. Geç dönemde granüloma gelişimi sıkça bahsedilen ve en sık sek morfin kullanımında gerçekleşen bir kompikasyondur. Yaklaşık sıklığı %0.5 civarındadır. Sıklıkla recerrahi gerekmektedir.[29,31] Ayrıca ilaç yan etkileri olan solunum depresyonu, pruritis, hipogonadotrofik hipogonadizm, konstipasyon gibi yan etkiler de sistemik kullanımının aksine daha az olmakla beraber görülebilmektedir.

Kanser hastalarında İTİİP kullanımı analjeziklerin sistemik yan etkilerinden korunmak hastaları kemoterapi gibi toksik durumlardaki toleransını arttırmak, düşük analjezik dozları ile fonksiyonelliği arttırmak için etkili bir yöntemdir.[29,30,31]

Şekil 13: İntratekal baklofen pompası uygulanan bir hastamızın insizyon bölgeleri.

Temel ve ileri enjeksiyon yöntemleri ile ilgili tartışma öneri ve ek notlar

Spinal nöroşirurjide operasyon endikasyonları net bir şekilde ortaya konulmuştur. Nörolojik kusura yol açan nöral bası ortadan kaldırılmalıdır. Ancak günlük pratiğimizde oldukça değişik olgular ve klinik durumlarla karşılaşılmaktadır:

a. Küçük nöral basılı nörodefisiti olmayan şiddetli ağrı tarifleyen olgulara cerrahi tedavi gerekli midir? Bu olgular fizik tedavi modalitelerinden fayda görmüyorsa tanı ve tedavi için epidural enjeksiyondan faydalanabilir.

b. Büyük nöral basısı olan nörodefisitsiz ve hafif ağrı tarifleyen olgular nasıl tedavi edilmelidir? Konservatif tedavi yöntemlerinden faydalanmayan hastalarda epidural enjeksiyonlar veya uygun vakalarda perkütan ileri ağrı girişimleri fayda gösterebilir.

c. Çoklu seviye nörolojik bası saptanan klinik ve elektrofizyolojik olarak kök seviyesi ayırt edilemeyen olgularda cerrahi planlama için epidural enjeksiyon uygulamaları etkin olabilmektedir.

d. Konservatif tedavileriden fayda görmemiş aksiyel ağrı tanımlayan dejeneratif omurga olguları. Stabilizasyon ve füzyon öncesinde faset sendromu ayırıcı tanısı için medial dal blokajı ve fayda görür ise medial dal Rf uygulanabilir. Bu şekilde hasta memnuniyeti artacaktır.

e. Faset sendromunda psödoradiküler bulguların da görülebileceği unutulmamalıdır. Lomber diskopati için ameliyat edilecek olgularda yakınmaların iyi anlaşılması gerekmektedir. Eğer klinisyenin şüphesi varsa kliniği açmak için epidural enjeksiyonları veya medial dal blokajlarını uygulaması gerekmektedir.

f. Uygulanımı sınırlı da olsa akut ağrılı hastalarda hastanın çalışma yoğunluğu konservatif tedavileri almaya uygun değilse perkütan ağrı girişimleri hastanın yönetimi için bir alternatif olabilir.

Örneklerden görüldüğü gibi spinal ağrı girişimleri nöroşirurji pratiğini yakınen ilgilendirmektedir. Sadece tedavi için değil operatif planlama için de önemi büyüktür. Son zamanlarda kongrelerimiz bünyesinde ağrı girişimleri konuşulur hale gelmiştir.

Son söz

Sayın Hocamız Yücel Kanpolat ağrının ayırıcı tanısının önemini Menno Sluijder'in bir sözü ile vurguluyor: "Nöropatik ağrı nosiseptif ağrı tarzında algılanır ve tedavi edilmeye uğraşılırsa, bunun zaman içerisinde bir tsunamiye dönüşebilir". Bu nedenle ağrı tipini ayırmak çok önemlidir. Nosiseptif ağrı keza nöropatik ağrı ayırımı çok önemlidir. Bu ayrım yanlış yapılır ise hastaya tedavisi imkansız durumlar yaratılabilir.

Teşekkür:

Bana fonksiyonel nöroşirurji konusunda temel eğitimimi veren Sn. Prof. Dr. Şükrü Aykol'a, geçmişte beraber çalıştığım ağrı uygulamalarımı geliştirmemde emeği geçen, Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesindeki meslektaşlarıma, Sn. Prof. Dr. İlhan Elmacı ve ekibine, halen çalışmaya devam ettiğim Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji Kliniğine teşekkürü borç bilirim.

KAYNAKLAR

1. Beyaz SG. Comparison of transforaminal and interlaminar epidural steroid injections for the treatment of chronic lumbar pain. Braz J Anesthesiol. 2017 Jan - Feb;67(1):21-27. doi: 10.1016/j.bjane.2015.06.003. Epub 2016 Mar 19.
2. Wei G, Liang J, Chen B, Zhou C, Ru N, Chen J, Zhang F. Comparison of transforaminal verse interlaminar epidural steroid injection in low back pain with lumbosacral radicular pain: a meta-analysis of the literature. Int Orthop. 2016 Dec;40(12):2533-2545. Epub 2016 May 20.
3. Pandey PA, Efficacy of Epidural Steroid Injection in Management of Lumbar Prolapsed Intervertebral Disc: A Comparison of Caudal, Transforaminal and Interlaminar Routes.J Clin Diagn Res. 2016 Jul;10(7):RC05-11. doi: 10.7860/JCDR/2016/18208.8127. Epub 2016 Jul 1
4. Hong SJ, Kim DY, Kim H, Kim S, Shin KM, Kang SS.Resorption of Massive Lumbar Disc Herniation on MRI Treated with Epidural Steroid Injection: A Retrospective Study of 28 Cases. Pain Physician 2016; 19:381-388 • ISSN 1533-3159
5. Lechmann M, Rosskopf A, Ehrmann C, Sutter R, Pfirrmann CW, Peterson CK. Relationship of specific MRI findings to treatment outcomes in patients receiving transforaminal epidural steroid injections. Skeletal Radiol. 2016 Dec;45(12):1677-1685. Epub 2016 Sep 28
6. Liu J, Zhou H, Lu L, Li X, Jia J, Shi Z, Yao X, Wu Q, Feng S. The Effectiveness of Transforaminal Versus Caudal Routes for Epidural Steroid Injections in Managing Lumbosacral Radicular Pain. Medicine (Baltimore). 2016 May;95(18):e3373. doi: 10.1097/MD.0000000000003373.
7. Farooque M, Salzman MM, Ye Z. Effectiveness of Bilateral Transforaminal Epidural Steroid Injections in Degenerative Lumbar Spinal Stenosis Patients With Neurogenic Claudication: A Case Series. PM R. 2017 Jan;9(1):26-31. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.06.002. Epub 2016 Jun 10.
8. Davis N, Hourigan P, Clarke A. Transforaminal epidural steroid injection in lumbar spinal stenosis: an observational study with two-year follow-up. Br J Neurosurg. 2017 Apr;31(2):205-208. doi: 10.1080/02688697.2016.1206188. Epub 2016 Aug 22.
9. Bhatia A, Flamer D, Shah PS, Cohen SP. Transforaminal Epidural Steroid Injections for Treating Lumbosacral Radicular Pain from Herniated Intervertebral Discs: A Systematic Review and Meta-Analysis. Anesth Analg. 2016 Mar;122(3):857-70. doi: 10.1213/ANE.0000000000001155.
10. Choi JH, Hong JY, Suh SW, Yang JH, Park SY, Park JH, Hong SJ. What Is the Role of Epidural Steroid Injections in Lumbar Spinal Disease with Moderate Disability? Pain Physician 2016; 19:293-298 • ISSN 1533-3159

11. Joswig H, Neff A, Ruppert C, Hildebrandt G, Stienen MN. The value of short-term pain relief in predicting the 1-month outcome of 'indirect' cervical epidural steroid injections. Acta Neurochir (Wien). 2017 Feb;159(2):291-300. doi: 10.1007/s00701-016-2997-8. Epub 2016 Oct 28.
12. Manchikanti L, Falco FJ, Diwan S, Hirsch JA, Smith HS. Cervical Radicular Pain: The Role of Interlaminar and Transforaminal Epidural Injections. Curr Pain Headache Rep (2014) 18:389
13. Benditz A, Brunner M, Zeman F, Greimel F, Florian V, Boluki D, Grifka J, Weber M, Renkawitz TEffectiveness of a multimodal pain management concept for patients with cervical radiculopathy with focus on cervical epidural injections. Sci Rep. 2017 Aug 11;7(1):7866. doi: 10.1038/s41598-017-08350-x.
14. Lee DG, Chang MC. Effect of Interlaminar Epidural Steroid Injection in Patients with Central Cervical Spinal Stenosis. World Neurosurg. 2018 Jan;109:e150-e154. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.123. Epub 2017 Sep 28.
15. Manchikanti L, Nampiaparampil DE, Candido KD, Bakshi S, Grider JS, Falco FJ, Sehgal N, Hirsch JA. Do Cervical Epidural Injections Provide Long- Term Relief in Neck and Upper Extremity Pain? A Systematic Review. Pain Physician 2015; 18:39-60 • ISSN 1533-3159
16. Kaye AD, Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Bakshi S, Benyamin R, Boswell MV, Buenaventura R, Candido KD, Cordner HJ, Datta S, Doulatram G, Gharibo CG, Grami V, Gupta S, Jha S, Kaplan ED, Malla Y, Mann DP, Nampiaparampil DE, Racz G, Raj P, Rana MV, Sharma ML, Singh V, Soin A, Staats PS, Vallejo R, Wargo BW, Hirsch JA. Efficacy of Epidural Injections in Managing Chronic Spinal Pain: A Best Evidence Synthesis, Pain Physician 2015; 18:E939-E1004 • ISSN 2150-1149
17. Falco FJ, Manchikanti L, Datta S, Sehgal N, Geffert S, Onyewu O, Zhu J, Coubarous S, Hameed M, Ward SP, Sharma M, Hameed H, Singh V, Boswell MV. An Update of the Effectiveness of Therapeutic Lumbar Facet Joint Interventions. Pain Physician 2012; 15:E909-E953 • ISSN 2150-1149
18. Datta S, Lee M, Falco FJ, Bryce DA, Hayek SM. Systematic Assessment of Diagnostic Accuracy and Therapeutic Utility of Lumbar Facet Joint Interventions. Pain Physician 2009; 12:437-460 • ISSN 1533-3159
19. Boswell MV, Colson JD, Sehgal N, Dunbar EE, Epter R. A Systematic Review of Therapeutic Facet Joint Interventions in Chronic Spinal Pain. Pain Physician 2007; 10:229-253 • ISSN 1533-3159
20. Lakemeier S, Lind M, Schultz W, Fuchs-Winkelmann S, Timmesfeld N, Foelsch C, Peterlein CD. A Comparison of Intraarticular Lumbar Facet Joint Steroid Injections and Lumbar Facet Joint Radiofrequency Denervation in the Treatment of Low Back Pain: A Randomized, Controlled,Double-Blind Trial. Anesth Analg. 2013 Jul;117(1):228-35.
21. van Eerd M, de Meij N, Dortangs E, Kessels A, van Zundert J, Lataster A, Patijn J, van Kleef M. Long-term Follow-up of Cervical Facet Medial Branch Radiofrequency Treatment With the Single Posterior-lateral Approach: An Exploratory Study. Pain Pract. 2014 Jan;14(1):8-15. doi: 10.1111/papr.12043. Epub 2013 Mar 18.
22. Engel A, Rappard G, King W, Kennedy DJ. The Effectiveness and Risks of Fluoroscopically-Guided Cervical Medial Branch Thermal Radiofrequency Neurotomy: A Systematic Review with Comprehensive Analysis of the Published Data. Pain Medicine 2016; 17: 658–669
23. Pacetti M1, Fiaschi P2, Gennaro S3.Percutaneous radiofrequency thermocoagulation of dorsal ramus branches as a treatment of Blumbar facet syndrome - How I do it. Acta Neurochir (Wien). 2016 May;158(5):995-8. doi: 10.1007/s00701-016-2759-7. Epub 2016 Mar 15.
24. Eichen PM, Achilles N, Konig V, Mosges R, Hellmich M, Himpe B, Kirchner R. Nucleoplasty, a Minimally Invasive Procedure for Disc Decompression: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Clinical Studies. Pain Physician 2014; 17:E149-E173 • ISSN 2150-1149
25. Adakli B, Cakar Turhan KS, Asik I. Th e comparison of the effi cacy of radiofrequency nucleoplasty and targeted disc decompression in lumbar radiculopathy. Bosn J Basic Med Sci. 2015 Apr 25;15(2):57-61. doi: 10.17305/bjbms.2015.427.
26. Wullems JA, Halim W, van der Weegen W. Current evidence of percutaneous nucleoplasty for the cervical herniated disk: a systematic review. Pain Pract. 2014 Jul;14(6):559-69. doi: 10.1111/papr.12122. Epub 2013 Oct 17
27. Nie HY, Qi YB, Li N, Wang SL, Cao YX. Comprehensive comparison of therapeutic efficacy of radiofrequency target disc decompression and nucleoplasty for lumbar disc herniation: a five year follow-up. Int Orthop. 2017 Oct 31. doi: 10.1007/s00264-017-3661-5. [Epub ahead of print]
28. Abrishamkar S, Kouchakzadeh M, Mirhosseini A, Tabesh H, Rezvani M, Moayednia A, Ganjeifar B, Mahabadi A, Yousefi E, Kooshki AM. Comparison of open surgical discectomy versus plasma-laser nucleoplasty in patients with single lumbar disc herniation. J Res Med Sci. 2015 Dec; 20(12): 1133–1137.
29. Shah R, Baqai-Stern A, Gulati A. Managing Intrathecal Drug Delivery (ITDD) in Cancer Patients. Curr Pain Headache Rep (2015) 19: 20. DOI 10.1007/s11916-015-0488-x
30. Gulati A, Puttanniah V, Hung J, Malhotra V. Considerations for Evaluating the Use of Intrathecal Drug Delivery in the Oncologic Patient. Curr Pain Headache Rep (2014) 18:391
31. Czernicki M, Sinovich G, Mihaylov I, Nejad B, Kunnumpurath S, Kodumudi G, Vadivelu N. Intrathecal drug delivery for chronic pain management-scope, limitations and future. J Clin Monit Comput (2015) 29:241–249 DOI 10.1007/s10877-014-9607-1

159

Spinal Kord ve Beyinsapı Düzeyinde Ağrı Cerrahisi

Ali Savaş, Ümit Eroğlu

Ağrı duyusu insan organizmasının en önemli koruyucu elemanlarından birisidir. Bu duyu olmaksızın organizmanın bütünlüğünü koruyabilmesi, devamlılığını sürdürebilmesi olanaksızdır. Bu nedenle ağrı, insan organizması için istenmeyen bir unsur olmaktansa, yararlı ve gerekli bir erken uyarı sistemidir. Bu erken uyarı sistemi, organizmada oluşan bazı kronik hastalıklarda bu koruyucu özelliğini kaybetmektedir. Dejeneratif, infiltratif, irritatif ve kronik nedenlere bağlı gelişen ağrı, bu durumlarda tek başına bir hastalık karakteri taşır ve organizmadaki düzeni bozucu, fonksiyonları engelleyici bir klinik sorun haline gelebilir. Bu önemli klinik sorun çoğu zaman primer nedenin ortadan kaldırılması ile, ilaç veya diğer yardımcı tedavi yöntemleriyle kontrol altına alınabilmektedir. Ancak bazı klinik durumlarda ağrıya sebep olan patoloji ortadan kaldırılamayabilir. Ayrıca, ilaçla ve diğer yardımcı yöntemlerle de ağrı yeterince kontrol altına alınamayabilir.

Ağrı cerrahisi, ağrının ilaçla veya diğer yardımcı yöntemlerle ortadan kaldırılamadığı durumlarda gündeme gelen bir grup cerrahi uygulama disiplinidir. Ağrı cerrahisinin diğer cerrahi uygulamalardan en önemli farkı nörolojik sistem bilgisine ve hasta değerlendirilmesine yoğun biçimde gereksinim duymasından kaynaklanmaktadır. Ağrı tipinin belirlenmesi ve ağrı tipine göre cerrahi yöntemin seçilmesi başarının veya komplikasyonlardan korunmanın en önemli kriteridir. Ağrı cerrahisinde, uygulama yöntemlerinin seçiminde esas alınan belli ağrı tipleri aşağıda anlatılmıştır:

Nevralji: Sinirlerin genellikle irritasyonuyla oluşan paroksismal ağrılardır. Genellikle sinirin dağıldığı alanda lokalize olurlar. İleri dönemlerinde sinirin duyu alanındaki belli uyarılarla ağrı provakasyonu meydana gelir. Genellikle paroksismal ağrı dışında sinirin fonksiyonu normaldir. Epileptik aktiviteyi kontrol eden ilaçlarla kontrol altına alınabilir.

Nöropatik ağrı: Sinirin harabiyetiyle ortaya çıkan ağrılardır. Bu ağrılar süreklidir. Sinirin dağıldığı alanda yanıcı, zonklayıcı tarzda bir ağrı olarak tanımlanır. 'post-herpetik nevralji' buna iyi bir örnektir. Bazen bu tip ağrılara paroksismal ağrılar da eşlik edebilirler (Atipik Fasial Nevralji).

Anestezia doloroza: Harap olmuş bir sinirin anestezik alanında görülen yanma, zonklama tarzında sürekli bir nöropatik ağrıdır. Trigeminal sinirin tedavi amaçlı harabiyeti sonrası görülen anesteziyle beraber olan yanma, zonklama tarzındaki komplikasyon ağrıları, bu tipe örnektir.

Kanser ağrısı: Kanser dünya genelinde en önemli ölüm sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Kanserli hastalarda hastalığın erken döneminde %5-10 oranında görülen ağrı şikayeti, terminal dönemde hemen tümünde en önemli şikayetlerden birisi olarak ortaya çıkmaktadır. Terminal dönemi kanser hastalarının %25'inde ağrı kontrol altına alınmadan hastalar yaşamlarını sürdürmekte ve ölmektedir. Sinirlerin irritasyonuyla oluşan nosiseptif veya nevraljik ağrılar zaman ile sinirin infiltrasyonu veya harabiyetiyle form değiştirerek nöropatik ağrıya dönüşebilir. Nevraljik ağrılar paroksismal karakter özelliği gösterirler. Sinirin dağıldığı alanda şimşek çakar tarzda ağrı atakları olarak tanımlanır. Ağrılı dönemler dışında hastalar sıklıkla normaldir. Başlangıçta kanser hastalığında sinir irritasyonu ile ortaya çıkan nosiseptif ağrılar, zaman ile sinir harabiyeti sonucu başka bir ağrı formuna dönüşür. Bu ağrılar sinir harabiyetiyle oluşan ağrılardır ve nöropatik ağrı adıyla tanımlanır. Sinirin dağıldığı alanda hipoaljezi veya anajezi şeklinde duyu bozukluğu vardır. Bu ağrılar süreklidir. Hasta tarafından yanma, zonklama, karıncalanma tarzında tanımlanırlar. Bu ağrıların tedavi prensipleri nosiseptif ağrılardan tümüyle farklıdır. Kanser hastalarında başlangıçta sinir irritasyonuyla oluşan nosiseptif ağrı zamanla sinir harabiyeti sonucu nöropatik ağrıya dönüşebilir. Örneğin, pancoast tümörlerinde başlangıçta brakial pleksus infiltrasyonuna bağlı olarak gelişen nosiptif ağrı zamanla pleksus infiltrasyonuyla nöropatik ağrıya dönüşebilir.

Ağrının anatomi ve fizyolojisi

Ağrı duyusu, nosiseptörlerin (ağrı duyumu için özelleşmiş periferal duyu resptörleri) aktivasyonu veya sentizasyonu ile ortaya çıkar. Bu reseptörlerin bağlı bulundukları sinir hücrelerinin somaları, spinal dorsal kök ganglionunda veya trigeminal(kranial) ganglionlarındadır. Santral uzantıları ise spinal kordda veya beyinsapında bulunan îDorsal Root Entry Zoneidan (DREZ) santral sinir sistemine girerek, ilk sinapslarını spinal kord arka boynuzunda veya trigeminal nukleusta ikinci nöronlarla yaparlar.

Letcher ve Goldring, Frigyesti ve arkadaşları ağrı liflerinin 55¡ C-70¡ C' ısı lezyonlarıyla fonksiyonlarını kaybettiklerini deneysel çalışmalarla göstermişlerdir.[1,2] Kanpolat ve Önol 55 ila 70 derecelik lezyonların selektif olarak sadece ağrı liflerini leze etmeyip diğer kalın myelinli lifleri de etkilediğini deneysel olarak göstermişlerdir.[3] Ancak, A-Delta ve C lifleri ince ve myelinden zayıf oldukları için diğer duyu liflerine göre daha fazla hasar görürler. Bu özellikten yararlanılarak kontrollü ısı lezyonlarıyla (Radyofrekans termik lezyonları) ağrı liflerini selektif olarak harap edebilmek mümkündür.

Ağrı duyusu A-Delta ve C liflerinin aktivasyonuyla ortaya çıkmaktadır. Bu gözlemler sonucu ağrıda îGate Control Therorisi ortaya çıkmıştır. Bu teoride ağrıyı ileten lifler ve diğer duyu lifleri hem direkt olarak, hem deinhibitör inter-nöronlar aracılığıyla indirekt olarak bu ikinci ağrıyı taşıyıcı nöronlara bağlanmışlardır.bu ilişkiler nedeniyle, myelinli dorsal kolumnada veya periferik sinirlerin transkutan olarak uyarılması ağrının geçmesini sağlayabilmektedir.

Spinal kordun gri cevheri, Rexed tarafından yapılmış olan laminer alanlara ayrılmıştır. Bu düzenlemeye göre gri cevherde 10 lamina bulunmaktadır ve bu laminalardan altısı duyu aksonlarının girdiği ve sinaps yaptığı arka boynuzda bulunmaktadır. Substansia gelatinoza, daha çok 2. ve 3. laminaya karşılık gelmektedir ve ağrı liflerinin büyük bir çoğunluğu bu bölge çevresinde sinaps yapmaktadır. Spinal kord posterior boynuzu ve DREZ alanı özellikle deaferantasyon tipindeki ağrı sendromlarında ve post-paraplejik ağrı ve spastisite olgularında cerrahi bir hedef alandır.

Bir dorsal kök gibi düşünebileceğimiz trigeminal sinirin afferent lifleri beyinsapına girdikten sonra derin duyu ve dokunma liflerinden ayrı olarak sadece ağrı ve ısı liflerinin oluşturduğu bir traktus halinde seyretmektedir. Bu traktus 5, 7, 9 ve 10. kranial sinirlere ait ağrı ve ısı liflerinden oluşmaktadır.[4] Medullanın posterolateralinde, desandan trigeminal traktusu oluşturan bu lifler spinal kordun 2. Servikal segmentine kadar inerek, serviko-meduller bileşkede traktusun hemen medialinde bulunan trigeminal nukleus kaudaliste sinaps yaparlar. Bu alanda yapılan operasyonlarla kraniofasial bölgenin

hem nevraljik hem de nöropatik ağrılarını kontrol etmek mümkün olur. Spinal kök arka boynuzunda sinaps yapan ağrı ile ilgili ikinci nöronlar olarak santral sinir sisteminde çeşitli yollar kullanılarak yükselirler, bunlar,

1- Lateral Spinotalamik Traktus: Ağrı transmisyonunu sağlayan en önemli traktustur. Kontrolateral lifleri alarak yükselen lateral spinotalamik traktus, spinal kordun antero-lateral bölümündedir ve kordotomi operasyonları için hedef alandır. Lateral Spinotalamik Traktusta ağrı liflerinin dağılımı somatotopik laminasyon gösterir.[5,6] Üst servikal spinal kord lateral spinotalamik traktusunda, üst extremiteler ve gövdenin üst yarısına ait ağrı lifleri traktus içerisinde anteromedialde yer alırken, gövdenin alt yarısı, bacaklar ve sakral bölgeden gelen ağrı lifleri, posterolateralde yer almaktadır. Bu laminasyon özelliği nöroşirurjiyenler için pratik öneme sahiptir ve cerrahi lezyon sırasında somatotopik olarak traktusun selektif tahribi imkanını sağlar.[7,8]

2- Spinoretiküler Trakt: Retiküler formasyon ve talamusta sonlanır

3- Spinomesensefalik Trakt: Retiküler formasyon periakuaduktal gri maddede sonlanırlar. Periakuaduktal bölgenin ise limbik sistemle resiprokal bağlantıları vardır

4- Spinoservikal Trakt: Çoğunluğu taktil stimulusu ileten bu nöronlar ağrılı uyarıyla da uyarılabilirler ve üst servikal segmentlerde bulunan lateral servikal nükleusta sonlanır.

5- Dorsal kolumnalarda yükselen bazı ağrı lifleri de tanımlanmıştır

Talamusun posterolateral ventral nukleusundan çıkan nöronlar, internal kapsulun arka bacağında yükselerek, serebral kortekste somestetik alan olan posterior santral girusta sonlanırlar. Lateral talamustan geldiği düşünülen bir grup ağrı lifi kontralateral olarak vücuttan ağrı duyumunu kortekse ulaştırırken, bilateral olarak medial talamustan (intralaminar) gelen liflerse daha diffüz bir dağılım gösterirler.

Beyin korteksi, peri-ventriküler alanlar, peri-akuaduktal gri madde, internal kapsül ve talamusun ventrobasal kompleksinin stimülasyonu ile analjezi ortaya çıkmaktadır. Bu durumlardan özellikle periakuaduktal uyarımın opiat sisteminin aktivasyonuyla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bölgenin stimulasyonuyla ortaya çıkan analjezinin naloxanla ortadan kalkması periakuaduktal stimulasyonun opioid aktiviteyi arttırdığının kanıtıdır.[9]

Ağrı cerrahisinde temel yöntemler

Ağrı cerrahisinde kullanılan yöntemler genellikle üç grupta toplanmaktadır

1- Stimülatif yöntemler (Neuroaugmental): Bu yöntemlerin esası, ağrı taşıyan sistemi elektriksel uyarılarla suprese veya stimüle etmekten ibarettir.

Bu uygulama TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) olarak bilinmektedir. Elektrotlar spinal seviyede ise epidural veya subdural mesafeye de konumlanmaktadır. Stimulan elektrotlar periakuaduktal bölgeye, talamusa, korteksin belli bölgelerine de endikasyon kriterlerine göre yerleştirilebilmektedir. Konumlanan elektrot sistemi ağrıyı kontrol altına alabilirse bu kez kalıcı elektrot sistemi implante edilebilmektedir. Etkili oldukları ağrı tipleri genllikle nöropatik ağrılardır.

2- İmplantasyon yöntemleri: Sinir sistemine etkisi istenen ilaçların sinir sisteminin belli kompartmanlarına doğrudan uygulanmasıyla hem ilaçların etkileri artmakta, hem de maksimum etki için gerekli ilaç dozu daha az miktarda kullanılabilmektedir. İmplantasyon yöntemlerinin esasını,belli ilaçların veya belli salgıları olan dokuların sinir sisteminin çeşitli kompartmanlarına implantasyonu oluşturmaktadır. Ağrı cerrahisinde implantasyon genellikle narkotik analjeziklerin (morfin), epidural, subdural veya intraventriküler bölgeye pompa ve kateterler aracılığıyla uygulanması şeklinde gerçekleştirilmektedir. Son yıllarda adrenal medulla kromofin hücrelerinin dural keseye transplantasyonuyla ağrı cerrahisinde yeni bir ufuk belirmektedir. Kromofin hücrelerinin transplantasyonuyla, bu hücrelerden kaynaklanacak opioid peptitlerin etkisiyle geçirilemeyen ağrıların kontrolü Lazorthes tarafından bildirilmiştir.[10] Uygulamanın esası taze kadavradan alınarak i kromaffin hücre kültürlerinin spinal subaraknoid mesafeye implantasyonu esasına dayanır.

3- Destrüktif uygulamalar: bu uygulamalar, periferden merkeze kadar olan ağrının çeşitli iletim yolları üzerinde harabiyet yapılması esasına dayanır. Destrüktif uygulamalar, başlangıçta cerrahi uygulamanın yapılacağı bölgeyi ekspoze ederek uygulanmıştır. Günümüzde halen belli ağrı tipleri için açık cerrahi yöntemler

(Nörotomi, nörektomi, DREZ operasyonu, myelotomi, mesansefalik traktotomi, talamotomi) kullanılmaktadır. Açık cerrahi uygulamaların oluşturduğu komplikasyonlar ve bu tür invaziv yöntemlerin genel durumu bozuk hastalarda uygulama zorlukları araştırıcıları daha az invaziv sistemleri geliştirmeye yönlendirmiştir. Sonuçta, sinir sistemi üzerinde harabiyetin açık uygulamalar yerine özel iğne elektrot sistemleriyle uygulanması fikri gelişmiş ve bu alanda ilk uygulama 1963 yılında Mullan'ın özel stronsiyum iğnelerini kordotomi için C1-2 spinal kord anterolateral kısmına uygulamasıyla gerçekleşmiştir.[11] Daha sonraki yıllarda, lokal harabiyet için daha uygun enerji yöntemleri aranmış, önce doğru akım sonra da yüksek frekanslı alternatif akım yani radyofrekans (RF) sistemi iğne-elektrotlar aracılığıyla peruktan ağrı cerrahisindeki yerini almıştır.[12,13] Radyofrekans yüksek frekanslı bir alternatif akımdır. Bu akım elektrodun sivri ve izole ucundan elektrik alan dolayısıyla çevre dokuda sınırlı bir hacimde ısı enerjisine dönüşmektedir. Ayrıca, bu enerjinin dokuda ortaya çıkardığı ısınmanın elektrod ucundaki özel bir sistemle monitörize edilebilmesi mümkündür. Bir başka deyişle elektrod ucunda oluşan ısının istenilen derecde ve istenilen sürede kullanımı mümkündür. Keza, elektrod aracılığıyla iğne-elektod sisteminin içinde bulunduğu ortamın elektriksel direncini ölçebilmek veya iğne-elektrod sistemiyle uyarı yaparak iğne lokalizasyonunun nörofizyolojik değerlendirmesini yapmak mümkündür. Ayrıca, bu uygulamalar genellikle lokal anestezi veya nörolept anestezi yardımıyla yapılmaktadır. Nörolept anestezide hastayla kooperasyon mümkün olduğu için kontrollü lezyonların oluşumu sırasında hastayı gözleyerek lezyonun gelişimi sırasında hangi yapıların etkilendiğini gözlemek ve istenmeyen nörolojik fonksiyonel cevaplar ortaya çıktığında müdahaleyi durdurmak mümkündür.

Stereotaksik destrüktif yöntemler klsik olarak1987'li yıllara kadar röntgen ışıklarıyla indirekt görüntüleme yöntemleriyle uygulana gelmişlerdir. Bu yöntemlerin bilgisayarlı tomografi eşliğinde kullanılmaları cerrahi uygulamalara büyük bir güvenlik ve etkinlik sağlamıştır.[14,15] Bilgisayarlı tomografi eşliğinde uygulama yapılacak spinal kord segmentinin kontrast ilaçlar yardımıyla anatomik yapısı net olarak görüntülenebilir. Böylece spinal kordun anatomik kesitlerini elde edebilmek, diametrik ölçümlerini hyapmak ve lezyon lokalizasyonlarına göre spinal kord içerisine ithal edilecek lezyon yapıcı aktif elektrotların spinal korda batan kısmını ayarlayabilmek, yanikalibrasyon mümkün olabilmektedir.[16] Uygulama sırasında da iğne-elektrod ile hedef nokta ilişkisi dinamik olarak izlenebilmektedir.bu nedenle de, destrüktif ağrı cerrahisiyle ilgili uygulamalarda birkaç istisnai durum hariç günümüzün etkin uygulamaları, bilgisiyarlı tomografi görüntülemesi yardımıyla, iğne elektrotlar aracılığıyla yapılan uygulamalardır.

Destrüktif uygulamaların bilgisayarlı tomografi eşliğinde kanser hastalarında minimal invaziv olarak uygulamalarıyla kanser ağrılarının değerlendirilmesinde yeni bir konsept değişikliği ihtiyacı belirmiştir. Klasik olarak kanser hastalarında hatta kronik ağrı tedavisinde önce basit analjezikler denenir, sonra narkotik analjeziklere geçilir, daha sonra ağrı hiçbir şekilde dindirilemezse sonunda ağrı cerrahisine başvurulur şeklinde bir görüş ağrı cerrahisiyle uğraşan hekimler tarafından benimsenmiştir. Günümüzde klasik hale gelmiş bu görüşün özellikle kanser hastaları için gözden geçirilmesine ve yeniden düzenlenmesine kanımızca ihtiyaç vardır. Özellikle narkotik analjeziklerin oral veya enjetabl kullanımı hastalarda hastanın genel durumuyla ilgili ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Keza morfinin kateter veya özel pompalar vasıtasıyla sinir siteminin belli kompartmanlarına aktarımı da hastalarda birtakım sıkıntılar yaratmaktadır. Günümüzde bilgisayarlı tomografi eşliğinde destrüktif uygulamalar özel elektrot sistemleriyle güvenli ve etkin biçimde uygulanabilmektedir. İyi seçilmiş hastalarda eğer kanser ağrısının destrüktif uygulamalarla kontrol şansı varsa, bu hastalarda uygulamalar narkotik analjeziklerden önce denenebilir. Eğer kontrol altına alınamayan kanser ağrısı minimal invaziv destrüktif uygulamalarla ortadan kaldırılabilirse, kanser hastası için yeni bir motivasyon ve rahatlama dönemi elde edileecektir. Bu dönemde, hasta artık hastaneye bağımlı değildir, ağrıyı kontrol edecek

cihaza bağlı değildir ve en önemlisi doktora bağımlı değildir. Bu nedenle, eğer kanser ağrısının destrüktif yöntemlerle giderebileceği bir endikasyon varsa, destrüktif uygulama, narkotik anajeziklerin başlandığı dönemde kanser hastası için bir seçenek olarak düşünülmelidir. Kanımızca bu bakış açısı, kanser ağrılarının kontrol edilemeyenönemli bir bölümü ile yeni bir yaklaşımdır. Kanser hastalarında ağrının tedavisi için kullanılan yöntemler ağrının tipine ve lokalizasyonuna göre sunulacaktır.

Cerrahi yöntemler

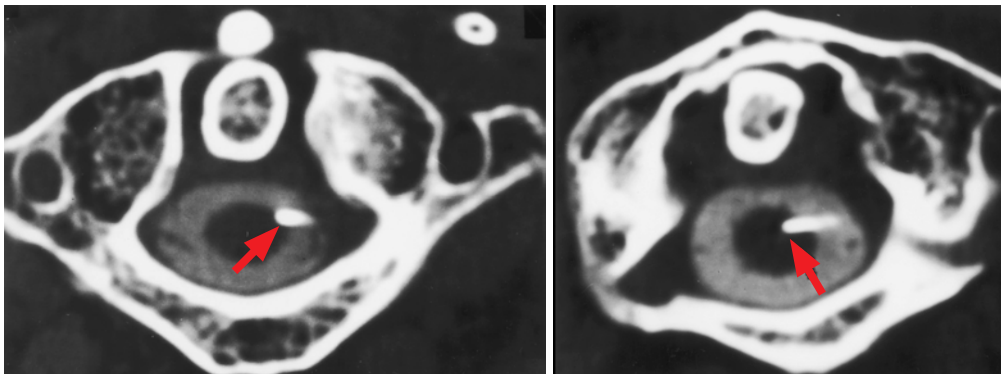
Kordotomi

Kanser ağrılarının tedavisinde çok özel yeri olanbir ameliyattır. Ameliyatın esası ağrı duyusunu taşıyan lateral spinotalamik traktusun harabiyetidir.[17] Kordotomi tanımı ilk kez Schüller tarafından yapılmıştır. İlk kordotomi ameliyatı ise bir nörolog olan Spiller'in telkinleriyle ilk kez Martin tarafından 1911'de gerçekleştrilmiştir. kordotomi ameliyatı başlangıçta laminektomi ile ve posterior yolla gerçekleştirilebilmiştir. Kordotomi genel durumu bozuk kanser hastaları için invaziv bir yöntemdir. Açık cerrahi yöntemin operatif ve postoperatif zorlukları, kordotomi için daha az zorluklsrı olan yöntemlerin aranmasını zorunlu kılmıştır. Mullan, 1963 yılında ilk kez peruktan kordotomiyi tanımlamıştır. 1965 yılında ise Rosomoff radyofrekans enrjisiyle kontrollü termokoagulasyonu peruktan kordotomiye uygulamıştır.[18]

Ozamandan beri perkutan kordotomide tercih edilen enerji ve lezyon türü, radyofrekans enerjisi ile termokoagülasyondur. Perkütan kordotomi konvansiyonel olarak, röntgen görüntüleme yöntemleriyle, radyofrekans enerjisi kullanarak uygulanmaktadır. Bu görüntüleme sistemi kontrast ilaçların kullanımına rağmen spinal kordun doğrudan vizualizasyonunu sağlamamaktadır. Nörofizyolojik ölçümlerin ve stimülasyon gibi belli kontrol sistemlerinin varlığına rağmen anatomik görüntüleme direkt olarak mümkün olmadığı için geçmişte kordotomi belli bazı merkezlerde yaygın olarak kullanılmış ancak, komplikasyonları ve uygulama zorlukları nedeniyle popülaritesini zaman içerisinde kaybetmiştir.[19] Son 15 yıl içerisinde stereotaksik ağrı cerrahisinde bilgisayarlı destrüktif uygulamaların endikasyon ve kullanım alanları değişme yolundadır. BT eşliğinde kordotominin günümüzde çok etkin ve selektif kullanımı mümkündür. Yöntemin mortalite ve mobiditesi dramatik ölçüde azalmıştır.[20,21,22]

Hasta seçimi: Kordotomi için ideal hastalar tek taraflı kontrol altına alınamayan kanser ağrısı olan hastalardır.[23] Eskiden söylendiği gibi bu hastaların narkotik analjeziklere dirençli hastalardan seçilmesi kanımızca gerekli değildir. Dayanılmaz ağrı şikayeti hastalara, narkotik analjezik kullanmaya başlamadan önce bile kordotomi ameliyatı önerilebilmektedir. Yüksek morbidite ile kordotomi uygulayan merkezlerin kanser ağrılarında kordotomiyi narkotik analjezik kullanımının önünde önermeleri etik ve bilimsel açıdan yanlıştır. Kordotominin uygulanacağı ikinci hasta grubu ise, alt ekstremitelerde, bel ve pelvik bölgeyi içine alan bilateral yayılımlı kanser ağrısı olan hastalardır. Bu hastalarda bilateral selektif kordotomi ile ağrı kontrolü mümkündür.

Uygulama: peruktan kordotomi uygulamasının yapıldığı yer C1-C2 aralığı seviyesindeki spinal kordun anterolateral segmentinde bulunan lateral spinotalamik tarktustur **(Şekil 1)**. Kol ve göğüs bölgesi lokal ağrıları için hedef alan anteromedial lateral spinotalamik traktus, bel ve bacak bölgesinin ağrıları için hedef nokta posterolatral spinotalamik nükleustur. Lorenz'in literatürden topladığı 3742 perkütan kordotomide erken dönemde ağrıyı kontrol oranı%95-96 oranında bildirilmiştir.[24] Sindou, literatürden topladığı 2022 vakada ağrının erken kontrol oranını %76 olarak bildirmiştir.[25] Kliniğimizde başarı oranı %96'dır. Hastaların büyük çoğunluğunda %75,2 sadece ağrılı bölge dominant olmak üzere bir vücut yarısında ağrı kontrolü sağlanmıştır. Serimizde sunduğumuz yüksek derecedeki başarı, anatomik görüntü eşliğinde uygulamayı gerçekleştirmemizden ve daha üstün nitelikli bir iğne-elektrot sistemi (KCTE, Radionics, ABD) kullanmamızdan kaynaklanmaktadır.[12]



Şekil 1: BT-eşliğinde kordotomi, spinal kordda kordotomi iğnesinin konumu (a); kordotomi iğnesinin spinal korda girişi (b)

Komplikasyonlar:

Konvansiyonel kordotomilerde komplikasyonların en önemli sebebi anatomik olarak yanlış lokalizasyondan kaynaklanmaktadır. BT görüntülemesiyle tümüyle ortadan kaldırıldığını söyleyebiliriz. Diğer komplikasyon kalın elektrotlarla geniş çaplı lezyon yapmaktan kaynaklanmaktadır. Bu sorun da daha ince çaplı elektrotlarla daha küçük lezyonlar yapmakla giderilmektedir. Küçük çaplı lezyonların sakıncası ağrı kontrolünde erken nüks olarak düşünülsede anatomik lokalizasyonun yeterliliği halinde KCTE ile yapılan lezyonların etkinliği yeterlidir.

Konvansiyonel kordotominin belli başlı komplikasyonları içerisinde ipsilateral motor kayıp (%3,5), ataksi (%8-33), idrar retansiyonu (%1,5-4), post-kordotomi dizestezi (%2-5) ve özellikle bilateral kordotomiler için uyku apnesi sayılabilir. Klasik peruktan kordotomide %0-9 arasında mortalite bildirlmektedir.[26]

Sonuç olarak, kordotomi özellikle ünilateral kanser ağrılarının kontrolünde kullanılacak etkin vegüvenlikli bir yöntemdir. Gövdenin alt kısımlarında lokalize olan bilateral ağrılar için de bilateral uygulama şekilnde güvenlikle kullanılabilir.

Trigeminal traktotomi-nükleotomi (TR-NC)

Kraniofasial bölgenin ağrı duyusu inervasyonu 5, 7, 9 ve 10. kranial sinirler tarafından sağlanmaktadır. Kanser hastalarında bu sinirlerin tek başına tutulumunun yanı sıra, sıklıkla bu sinirlerden bir kaçının müşterek tutulumuyla da kontrol edilemeyen ağrı şikayetleri oluşmaktadır. Trigeminal, fasial, glossofaringeal ve vagal ağrı liflerinin beyinsapının dorsolateral bölgesinde oluşturduğu desendan trigeminal traktusun kesilmesi, trigeminal traktotomi olarak tanımlanmaktadır. Trigeminal ağrı traktusunun sonlandığı nukleus kaudaliste lezyon yapmak esasına dayanan uygulama ise trigeminal nükleotomi olarak adlandırılır.[27]

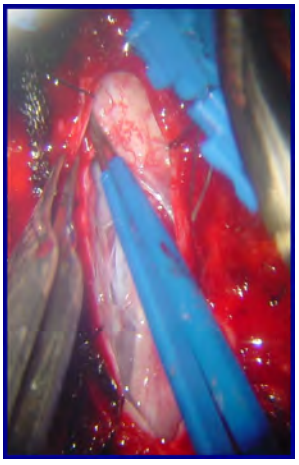
Trigeminal sinirin desendan traktusunun kesilmesi olan traktotomi ilk kez 1937 yılında Sjoqvist tarafından gerçekleştirilmiştir.[28] Yöntem trigeminal nevraljinin tedavisi için önerilmiş, ancak servikomedüller alanda traktusun ayırt edilmesindeki zorluklar ve komplikasyonları nedeniyle fazlaca yaygınlık kazanamamıştır. Kunc 1964 yılında lokal anestezi altında servikal 1 ve 2 laminektomiyi takiben, desendan trigeminal traktusu 2. servikal kök seviyesinin 12 mm kadar yukarısından keserek, glossofaringeal nevralji tedavisinde traktotomiyi kullanmıştır.[29] Trigeminal traktotomi için ilk stereotaksik uygulama Hitchcoc ve Crue tarafından birbirlerinden bağımsız olarak ayrı ayrı 1968 yılında gerçekleştirilmiştir.[30,31] Schvarcz 1977'de subnukleus kaudalisin oral pol seviyesinde gerçekleştirdiği stereotaksik lezyonları trigeminal trigeminal nukleotomi olarak tariflemiştir.[26] Bilgisayarlı tomografi eşliğinde özel olarak geliştirilmiş elektrotlarla trigeminal traktotomi-nukleotomi ilk kez 1989 yılında Kanpolat ve ark. tarafından bildirilmiştir.[32] Yöntemin endike olduğu önemli bir alan 5, 7, 9 ve 10. sinirlerin çoğunlukla birlikte etkilendikleri kraniofasial ve orofasial kanser ağrılarıdır. Bu ağrılarda liflerin tümünün lokalize olduğu trigeminal traktus veya nukleus lezyonuyla bu tür kanser ağrılarını kontrol altına almak mümkündür.

Santral kord lezyonu (ekstralemniskal myelotomi)

Yöntem, oksipital kemik ve birinci servikal vertebra aralığında spinal kordun santral bölgesinde 1 mm çapında termik lezyon oluşturmaktan ibarettir. İlk kez 1968 yılında Hitchcock tarafından uygulanmış ve 1970 yılında stereotaksik servikal myeletomi başlığıyla yayınlamıştır.[33] Uygulamanın etki mekanizması kesinlikle bilinmemekle beraber Schvarcz bu uygulamanın segmental komissüral bir uygulama olmaktan çok non-spesifik, multi-sinaptik ağrı yolunun harabiyetine bağlı olarak yapıldığını düşünüp uygulamayı ekstarlemniskal myelotomi adıyla tanımlamıştır.[34] son yıllarda santral spinal kord, posterior funikulus kaidesinde visseral ağrı liflerinin yoğunlaştığı ile ilgili bilgiler artmıştır. Bu nedenle santral spinal kord ve posterior funikulus ağrı cerrahisinde, özellikle visseral ağrıların kontrolü için önemli bir hedef olamaya adaydır. Uygulamanın BT eşliğinde tanımı ise ilk kez Kanpolat ve ark. tarafından 1988 yılında yayınlanmıştır.[14] Bu uygulama için ideal hasta tipi, pelvik veya abdominal kavitede infiltrasyonu olan visseral kanser ağrılarıdır. Bu hastalar içerisine ürogenital sistem ve kolorektal bölgenin infiltratif tümörlerinin dahil olduğu hatırlanmalıdır. Cerrahi hedef, spinal kordun oksipit C1 aralığında santral kord bölgesidir. Bu bölgede 1 mm çaplı lezyon oluşturulması planlanır.[20] Genellikle hastalarda duyu kaybı olmaksızın ağrı kontrolü sağlandığı başarı oranı, Sindou tarafından %64-78 civarında bildirilmektedir.[25]

Spinal drez ameliyatı

Spinal kordda arka kök giriş yerinde (dorsal root entry zone) lezyon oluşturmak esasına dayanan bir ameliyattır. Uygulamanın yapıldığı bölge spinal kordun Rexed laminasyonuna göre 2-3. bölgelerine tekabül eden substansia gelatinozadır. Spianal kord gri cevheri içerisine Rexel laminasyonuna göre ağrı ile ilgili bölgeler 1-5 laminaları arasında bulunmaktadır. Deafferantasyon sonrası DREZ bölgesinde bölgesinde kopan veya tümüyle harap olan sinirlerin ilişkili subtansia gelatinozasında anormal nöronal boşalmaların olduğu Loeser ve Ward tarafından bildirilmiştir.[35] İşte bu hiperaktif nöronal boşalmalar deafferantasyon ağrılarının veya nöropatik ağrıların sebebidir. Bu irritasyonun bulunduğu bölgenin harabiyetine dayanan cerrahi yöntem ise nöropatik ağrıların veya deafferantasyon ağrılarının cerrahi tedavi seçeneğidir.bu ameliyat ilk kez 1972 yılında, Marc Sindou tarafından 'selektif posterior rizotomi' adıyla tanımlanmış ve arka kök giriş yeri lateralinde mikro-insizyon sonrası bipolar koagulasyonla uygulanmıştır.[36] Nashold aynı yöntemi 1975 yılında, özel radyofrekans elektrotlarıyla DREZ bölgesi medialine uygulamıştır.[37] Kanser hastalarında sinirlerin başlangıçta irritasyonu, daha sonraki evrelerde ise destruksiyonu ile yeni bir ağrı şekline dönüşmektedir. Bu ağrı, nöropatik özelliği olan bir ağrıdır ve bu tür ağrıların tedavisi bir merkezi ameliyat olan DREZ ameliyatıdır. Örneğin, Pancoast tümörüne bağlı olarak meydana gelen brakialji tarzında tarzındaki ağrılar zaman içinde tümörün pleksus infiltrasyonuyla yanma, zonklama tarzında bir ağrı tipine dönüşürler. Bu ağrı tipi nöropatik bir ağrıdır ve tedavisi bir santral uygulama olan DREZ ameliyatıdır **(Şekil 2).** Keza, kraniofasial bölgenin tümörlerinde başlangıçta nevralji tarzında görülen ağrılar daha sonra nöropatik ağrı formuna dönebilir.



Şekil 2: Servikal bölgede DREZ ameliyatı:

Nukleus caudalis (trigeminal) drez ameliyatı

Trigeminal DREZ ameliyatı, kraniofasial bölgenin nöropatikağrılarında veya anestezia dolorosa da uygulanabilir. Bu girişimde trigeminal nukleus caudaliste üst spinal kord düzeyinde C2 üzerine doğru seri RF lezyonları yapılır. Genellikle perkutan TR-NC denendikten sonra, ağrı sürüyorsa önerilebilir. Yine de, komplikasyon riskinin daha yüksek bir girişim olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç

Ağrı, hastalıkların her evresinde farklı özellikler gösterebilir. Bu farklı özellikteki ağrıların tedavisi hastayı bütün olarak ele alabilecek hekimlerin işidir. Başarılı tedavi doğru hasta değerlendirme, hastalığın seyrine ve tipine göre doğru ilaç veya cerrahi tedavi yöntemi seçmekle mümkündür. Nörostimulatif yöntemler özellikle somatik nöropatik ağrı gruplarında öncelikle yer almaya başlamıştır. Bunların dışındaki ağrı tiplerinde yukarıda sayılan spinal kord destrüktif yöntemleri halen değerini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Frigyesti TL, Siegfried J, Broggi G. The selective vulnerability of evoked potentials in the trigeminal sensory root to graded thermocoagulation. Exp Neurol 1975;49:11-21.
2. Letcher FS, Goldring S. The effect of radiofrequencycurrent and heat on peripheral nerve action potential in the cat. J Neurosurg 1968;29:42-47.
3. Kanpolat Y, Önol B. Experimental percutenous approach to the trigeminal ganglion in dogs with histopathological evaluation of radiofrequency lesion. Acta Neurochir 1980;30:363-6.
4. Dodd J, Kelly JP. Trigeminal System. Principles of Neurol Science. New York: Elsevier 1991;701-10.
5. Hyndman OR, Van Epps C. Possibility of differential section of the spinothalamic tract. A clinical and a histological study, Arch surg 1939;38:1036-53.
6. Walker AE. Thespinothalamic tract in man. Arch Neurol Psychiatry 1940;43:284-98.
7. Brihaye J, Thiry S, Le Clerco R, Reti F, Gregoire A. Le traitment chirurgical de la douleur. Acta Chir Belg. 1962;2:255-4753.
8. Kanpolat Y, Akyar S, Çağlar Ş, Bilgiç S. CT guided trigeminal tractotomy. Acta Neurochir 1989;100:112-114.
9. Hosobuchi Y, Adans JE, Rutkin B. Chronic thalamic stimulation fort he control facial anesthesia dolorosa. Arch Neurol 1973;29:158-1619.
10. Lazorthes Y, Bes JC, Sagen J. Transplantation of Human Chromaffin Cells for Control of Intractable Cancer Pain. Acta Neurochirr 1995;64:97-100.
11. Mullan S, Hekmatpnach J, Dobbin G, Beckman F. Percutaneous microcompression of the trigeminal neuralgia, J Neurosurg 1965;59:1007-12.
12. Kanpolat Y, Eric R. Cosman. Special Radiofrequency Electrode System for Computed Tomography- guided Pain- relieving Procudures Neurosurgery 1996;38:600-3.
13. Kanpolat Y, Savas A, Akyar S, Cosman E. Percutaneous computed tomography-guided spinal destructive procedures for pain control. Neurosurgery Quarterly 2004;14(4): 229-238.
14. Kanpolat Y, Atalağ M, Deda H, Siva A. CT- Guided extralemniscal myelotomy. Acta Neurochir 1988,46:67-68.
15. Kanpolat Y, Çağlar Ş, Akyar S, Temiz C. CT-guided pain procuders for intractable pain in malignancy. Acta Neurochir 1995, 64:88-91.
16. Kanpolat Y, Akyar S, Çağlar Ş. Diametral measurements of the upper spinal cord for stereotactic pain procedures: experimental and clinical study. Surg Neurol 1995, 43:478-83.
17. Jessel TM, Kelly DD. Pain and Analgesia. Principles Of Neural Science. New York: Elsevier 1991;385-389.
18. Rosomoff HL. Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy technique, J neurosurg 1965;23:639-44
19. Taren JA, Ross D, Crosby JC. Target physiologic corroboration in stereotactic cervical cordotomy. J Neursurg 1969;30:569-84.
20. Kanpolat Y, Savas A, Caglar S, Akyar S. CT-guided Bilateral Selective Cordotomy. (Invited Article). Neurosurgical Focus (J Neurosurg) 1997;2 (1): Article 4; 1-5.
21. Kanpolat Y, Deda H, Akyar S, Bilgiç S. CT-guided percutaneous cordotomy. Acta Neurochir 1989;46:67-68.
22. Kanpolat Y, Akyar S, Çağlar Ş, Temiz C. CT- guided percutaneous selective cordotomy. Acta Neurochir 1993;123:92-97.
23. Kanpolat Y, Savas A, Torun F, Karatas A, Erbas C. CT-guided percutaneous cordotomy for treatment of intractable pain due to malignant mesothelioma. Acta Neurochirurgica 2000;142: 1183.
24. Lorenz R. Methods of percutaneous spinothalamic tract section. Advance and Technical Standards in Neurosurgery 1976;123-15.
25. Sindou M, Daher A. spinal cord ablation procudures for pain. Proceedings of the 5th World congress of pain 1988;53:477-495.
26. Schwartz JR. Post herpetik dysaesthesia, their managment by stereotactic trigeminal nucleotomy. Acta Neurochir 1977;38: 65-72.
27. Kanpolat Y, Savas A, Caglar S, Aydın V, Taşçıoğlu AB, Akyar S. CT-guided Percutaneous Tractotomy-Nucleotomy. Techniques in Neurosurgery 1999;5: 244-251.
28. Sjoqvist OP. Studies on pain conduction in the trigeminal nerve:a conduction inthe trigeminal nerve: a contribution to the surgical treatment of facial pain. Acta Psychiat Neurol 1938;17:1-139.
29. Kunc Z. Treatment osessential neualgia of the 9th neve by selective tractotomy. J Neurosurg 1965; 23:494-500.
30. Crue BL, Tood EM, Carregal EJ, Kilham O. Percutaneous trigeminal tractotomy. Bull Los Ang Neurol Soc 1967;32:86-92.
31. Hitchcoc ER. Stereotactic trigeminal tractotomy. Ann Clin Res 1970;2:131-135.
32. Kanpolat Y, Deda H, Akyar S, Caglar S, Bilgic S. CT- guided trigeminal tractotomy. Acta Neurochir 1989;100:112-114.
33. Hitchcock ER. Stereotactic cervical myelotomy. J neurol Neurosurg Psychiatry 1970;33:224-30.
34. Schvarcz JR. Stereotactic extralemniscal myelotomy. J J neurol Neurosurg Psychiatry 1976;39:53-57.
35. Loeser JD, Ward AA Jr,White LE Jr. Some effects of deafferantion on neurons of the cat spinal cord. Arch Neurol 1968;17:629-36.
36. Sindou M, Goutelle A. Surgical posterior rhizotomies fort he treatment of pain. Springer Verlag 1983;10:147-85.
37. Nashold BS, Rossitch E. Anesthesia dolorosa and trigeminal caudalis nucleus DREZ operation. Trigeminal Neuralgia, Baltimore, Williams and Wilkins 1990;223-237.

160

Kranial Düzeyde Lezyonel Ağrı Cerrahisi

Ahmet Bekar, M. Özgür Taşkapılıoğlu

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; "Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, afektif, hoş olmayan bir duyudur". Ağrı duyusu kişiseldir ve kognitif, duygusal ve algısal 3 komponenti vardır. Frontal ve limbik alanların ağrının kognitif-değerlendirici komponentleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.[1] Limbik korteks, singulum, hipotalamus, talamus ve çeşitli orta beyin yapıları ağrının motivasyonel-duygusal komponenti ile, primer somatosensorial korteks, talamus ve lokal sinir sonları da ağrının duyusal komponenti ile ilgilidir.[1] Son yıllarda daha az sıklıkla uygulanmakla beraber ağrının tedavisinde periferal tedaviler yeterli olmadığında santral ablatif tedaviler hala başarı ile uygulanmaktadır.

Tanı

Ağrının tanısı ve karakterizasyonu en önemli zorluklardan biridir. Somatosensorial, duygusal ve kognitif komponentleri vardır.[2] Güncel sınıflamalara rağmen kronik ağrının tanısı ve sınıflaması hala büyük bir sorundur.[3] 3 komponentli ağrı modeli (algısal, duygusal ve kognitif) güncel pek çok ağrı tedavisinde temel alınmaktadır. Santral ablatif cerrahi yöntemlerin hastalarda karar verilip uygulanmasında da sık kullanılan geçerli bir modeldir.[1]

Talamotomi

Kronik ağrı tedavisinde santral ablatif cerrahi yöntemler içinde talamotomi en sık başvurulan yöntemdir. Bir yıldan daha uzun süredir medikal tedavi almasına rağmen tedaviye yanıtsız nöropatik ağrılı hastalar kontrlateral talamotomi için en iyi adaylardır.

Spinotalamik traktus (STT) ve spinoretikülotalamik traktus lateral prefrontal kortekse gitmeden önce medial ve lateral talamusta sonlanır (ventral posterolateral nucleus [VPL]/ventral posteromedial nucleus [VPM]).[4] VPL/VPM hasarlanması ağrının diskriminatif kısmının gelişmesi için primer duyu korteksine uzanan ağrı yollarını durdurur. Medial talamik nükleusun santralis lateralis (CL), santromedian (CM)/parafasiküler (PF) kısımları mevcuttur. Paralimbik alanlar ağrının duygusal komponenti

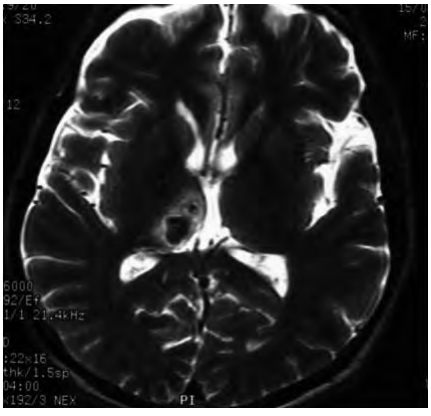
için başka bir hedef noktadır ve bu talamik nükleuslardan gelen efferent uyaranlar bu bölgeler ile ilişkilidir. Lateral nükleus; ventrokaudal nükleus, medial posterior nükleus ve posterior santrolateral nükleusu (CLp) içerir. Spinal Rexed'in V-VII laminalarından gelen bilateral algılayıcı alanlar STT üzerinden CLp'ye uzanırlar.[5] CLp'nin primer somatosensorial kortekse, insulaya ve anterior singulat kortekse diffüz efferent uzanımları ve talamik retiküler nükleusa kısa uzanımları mevcuttur.[5]

Ağrı için bazı talamik prosedürlerin temelini medial (nonspesifik) ve lateral (spesifik) gruplar arasındaki dengesizlik teorisi oluşturur. Bir teoriye göre medial talamus lateral talamusu fazla inhibe eder.[6] İkinci bir teoriye göre medial talamustan gelen ısı ve yanma tarzında inhibe edilmemiş çıkış sinyalleri lateral talamustan soğuk inputların kaybı ile sonuçlanır.[7] Aynı zamanda CLp çevresindeki diffüz düşük kalsiyum eşik burstleri de retiküler talamik çekirdeği etkiler.[8] Genel olarak STT'nin medial ve lateral talamik çekirdeklere eksitatör uyarıları, retiküler nükleusun ise inhibitör uyarıları düzenlediği söylenebilir.

Aneztezi doloroza ile karakterize olan santral ağrı durumunda lateral talamus STT'den eksitatör uyarıları artık alamaz ve retiküler nükleusun inhibitör etkisi de izlenmez. Bu durum talamusta bilgi kaybına ve aşağı inen yollarda talamokortikal ağda düzenlenmenin kaybına neden olur.[8] Santral ağrılı hastada intraoperatif kayıtlar ile laterale karşı medial talamusta spontan aktivitede azalma gösterilmiştir.[9] Bu da yukarıda belirtilen teorileri desteklemektedir. Nöropatik ağrılı hastalardaki görüntüleme çalışmaları ile talamusun posterior dorsal kısmında, dorsal CL posterior nükleusta azalmış bölgesel kan akımı gösterilmiştir.[1]

Santromedial lezyonlar

Medial talamik lezyonlar CM/PF'nin hasarlanmasına lokalize olmuştur.[10] Hedef orta hattın 8-10 mm laterali ve anterior komissür (AC)- posterior komissür (PC) planının 4 mm superiorudur (posterior komissürün yaklaşık 5 mm anterioru) (**Şekil 1**). Ancak kesin stereotaktik lokalizasyon hastanın anatomisine ve önceki lezyonlara göre değişebilir. CM/PF'nin intraoperatif yerleşimi mikroelektrot kayıt yönteminde karakteristik intraoperatif sensorial uyarılmış potansiyallerde burst paterni tespit edilmesi ile saptanabilir. Bu nükleusların intraoperatif makrostimulasyonu karşı tarafta ağrılı bir yanma hissi veya hafif karıncalanmaya neden olabilir.[11] Aynı zamanda CM/PF'de bilateral olarak nosiseptif nöronlar yer almaktadır. Bunların bir kısmı nükleusta diffüz olarak yerleşir ve uzun bir latans sonrası zararlı uyaranlara cevaptan sorumludur. Bunlar uyarı sona erdikten sonra da yanıt vermeye devam ederler. Diğer bir grup ise medial bazal CM/PF'ye lokalizedir ve kısa dönem yanıttan sorumludur. Kronik ağrı hastalarında bu bölgelerin dışında zararlı uyaran olmadan da spontan burst aktivitesi gösteren hücreler tespit edilmiştir.[6]



Şekil 1: T2 ağırlıklı koronal plan kranial MR'da sağ medial talamusta lezyon izlenmekte.

CM/PF kompleksinin yerinin tespiti için Lenz, bir tat yanıtı veren ventral parvosellüler pars internusun hedeflenmesinin faydalı olabileceğini bildirmiştir. Bu nirengi noktası inferior sınırı ve CM'nin lateral 1/3 kısmını tanımlama da yararlıdır.[12] Medial dorsal ve periventriküler nükleusların uyarılması genel hoşa gitmeyen bir his yaratır.

Mezial talamusu hedefleyen bir klinik çalışmada hastaların %67'sinde %50'den fazla ağrı kontrolü sağlanmış ve hastaların %20'sinin ağrısı tamamen geçmiştir. En iyi sonuç deafferantasyon ağrısı olan hastalarda elde edilmiştir. Hastaların %71'inde %50'den fazla ağrı azalması saptanmıştır. %9 hastada somatosensorial defisit, %5 geçici okulomotor felci izlenmiştir. Lateral talamusun yanlışlıkla hasarlanması sonucu dizestezi görülebileceği bildirilmiştir.[10]

Santral lateral lezyonlar

Lateral lezyonlar posterior CLp'ye lokalizedir. Bu nükleusun yaklaşık stereotaktik koordinatları AC-PC planında, PC'nin 2 mm posterioru, talamoventriküler sınırın 6 mm lateralidir. Diğer hedefler için hastanın anatomisi ve lezyonlara göre farklılıklar izlenebilir. CLp'yi hedef almanın bir avantajı da bu nükleusun somatosensori nükleusa olan uzaklığıdır. Bu durum lezyon oluşturulması ile ortaya çıkabilecek duyu kaybı riskini en aza indirir. Aynı zamanda CLp'nin direkt STT uyaranı olduğu bilinmektedir.[1] Lezyonlar, çok posteriora gidilerek pretektal yaralanmaya neden olmamak için interkomissural planın 1-2 mm altına yapılır. Putamen ve mediodorsal nükleus CLp'nin posteriorunda yerleşmiştir. Putamen yanlışlıkla yaralanırsa kısa süreli ciddi olmayan ağrı gelişebilir.[13] Mediodorsal nükleus yanlışlıkla yaralanırsa önemli bir klinik oluşturmaz.[14]

Tipik transventriküler yaklaşımla bu alanların termoablasyonu planlandığında ependimdeki mekanik direnç nedeniyle teknik güçlükler görülebilir. Mekanik sapma anterioposterior ve medial-lateral yönde 1 mm, dorsoventral yönde 1.9 mm hataya neden olabilir.[15] CLp'nin intraopeatif hedeflenmesinde patolojik düşük eşik spikelar ve düşül frekanslı osilasyonlar (4 Hz) gösterebilen mikroelektrod fizyoloji yöntemi kullanılabilir.[6] Düşük eşik değer spike aktivitesi tinnitus, hareket bozuklukları, multifokal epilepsi, santral ve periferal nöropatik ağrı gibi hastalıklarda bulunabilir. Normal kortikal düşük frekanslı osilasyonlar uyku ve kognitif aktivasyonun bazı etaplarında ortaya çıkar.[16] Düşük frekanslı osilasyonların devamlı olarak fazla olması patolojik bir durumdur ve talamokortikal distritmi olarak isimlendirilir.[17]

CL talamotomi yapılan 96 hastalık bir çalışmada hastaların %50'sinden fazlasında %50'den fazla ağrı kontrolü sağlanırken %20 hastada tam ağrı kontrolü elde edilmiştir.[18] Aralıklı tip ağrılar hastaların %54'ünde iyileşirken, sabit tip ağrı hastaların %30'unda azalmıştır. Allodini hastaların %60'ında azalmıştır. Sonuçta bu gruptaki hastaların %30'unda ilaç alımı azalmıştır. Bu seride komplikasyon olarak kısmi pretektal görme alanı defektleri bildirilmiş; ve intraventriküler kanama, talamik ödem, talamik kanama gibi ciddi komplikasyonlar %5 oranında izlenmiştir.[18]

Jeanmonod ve ark. kronik nöropatik ağrı tedavisinde CLp talamotomi de radyasyon, enfeksiyon ve mekanik beyin şiftinden korunmak için MR görüntüleme eşliğinde odaklanmış ultrason tekniğini geliştirmişlerdir.[19] Bu teknikte çeşitli ultrason kaynakları CLp üzerinde tek bir noktaya odaklanarak radyofrekans benzeri bir termal lezyon oluşturulmaktadır. MR termografi ile lezyonun tam olarak görüntülenmesi sağlanırken aynı zamanda yeterli lezyon oluşturmak için gereken ısı da kontrol edilmiş olur. Kronik dirençli nöropatik ağrı nedeniyle tedavi edilen 12 hastalık bir seride yazarlar ortalama ağrı kontrolünü 3 aylık takipte %49 ve 1 yıllık takiplerde %57 olarak bildirmişlerdir.[19] İlk hastaya 42^0C ile yetersiz lezyon yapıldığından çalışmadan çıkarılmıştır. Daha sonraki 2 hastanın lezyonu ise T2 ağırlıklı ve difüzyon tensör imajlarda klinik etki oluşturmak için çok ufak olarak saptandığından çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 9 hastanın lezyonları 51^0C-64^0C arasında gerçekleştirilmiştir.

Tremor tedavisinde uygulanan talamik nükleusların difüzyon bazlı beyaz cevher hedeflenmesi talamotomide ağrı tedavisi için de araştırılmaktadır.[20] Difüzyon tabanlı görüntüleme yöntemleri çok daha hassas hedef saptama olanağı yaratmaktadır.[21] Henning ve ark, hangi hastaların talamik nükleus lezyonlarından fayda görüp görmeyeceğini anlamak ve talamokortikal disritmiyi stimüle etmek için talamik ağrı yolaklarının 'spiking neuron computation' modellerini geliştirmişlerdir. Stimule edilen lezyonlar stimule edilen kortekste azalmış düşük frekanslı burst aktivite oluştururlar.[22] Yanıt vermeyenlerde yapılan talamokortikal disritmi EEG çalışmaları bu hastalarda talamotomiden sonra kalıcı patolojik disritmi gösterirken, bu durum yanıt verenlerde düşük frekans aktivitesinde azalma olarak

izlenmiştir. Bu durum tedaviye yanıtı saptamak için bir biyomarker olarak faydalı olabileceği bildirilmiştir.[23]

Frighetto ve ark inme sonrası santral ağrısı bulunan 2 ve metastatik brakial pleksus infiltrasyonuna bağlı tek taraflı üst ekstremite ağrısı bulunan 1 hastada talamotomiyi lineer akselatör (LİNAC) ile gerçekleştirmiş ve iyi sonuçlar bildirmişlerdir.[24] Bu serideki son dönem kanser hastası tedaviden 2 hafta sonra kaybedilmiş. 1 hastada da 4 ay sonra ağrıda rekürrens izlenmiştir. Yazarlar radyocerrahinin son dönem kanser hastalarında, kronik antikoagulan kullananlarda, açık cerrahiyi tolere edemeyecek durumda olanlarda iyi bir alternatif olacağını belirtmişlerdir.

Fantom ağrı, 1-2/100000 görülen nadir görülen bir durumdur. Ancak hastalarda çok ciddi sıkıntılara yol açar ve ampute hastaların %85'ini ilgilendirir.[25] Güdük ağrısı ampütasyondan sonra ilk ayda ortaya çıkar ve pek çok hastada tedaviye ihtiyaç duymadan 2-3 yıl içinde düzelir ancak ağrı geçmeyen hastalarda fantom ağrı gelişir.[26] Bu ağrının patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla beraber proksimal ampütasyonlarda daha sık olarak görülmektedir. Fantom ağrının tedavisinde çeşitli tedaviler denenmekle beraber etkili bir tedavi henüz bulunamamıştır. Vasin ve Grokhovskiĭ sterotaktik talamotomi serilerinde ciddi fantom ağrısı bulunan 18 hastada posterior ventral nükleusun destrüksiyonu ile iyi sonuçlar elde etmişlerdir. Yazarlar talamusun spesifik ve non spesifik afferent yapılarının kombine hasarlanması ile fantom ağrıda tamamen veya büyük oranda azalma sağlamışlardır.[27]

Mezensefalik traktotomi

Mezensefalik traktotomi üst ektremitelerdeki, baş ve boyundaki santral dizestezi gibi denervasyon ağrılarının tedavisinde başarı ile uygulanır.

Mezensefalik traktotomi için potansiyel adaylar medikal tedaviden nöromodulasyondan, intratekal infüzyonlardan, torakal veya servikal kordotomiden fayda görmeyen hastalardır. Ağrıları servikal kordotomi ile tedavi edilemeyecek kadar yukarıdan kaynaklanan hastalar mezensefalik traktotomi için değerlendirilebilir. Baş ve boyun kanserlerine bağlı olan nöropatik ağrılar da potansiyel endikasyondur. Kronik nonmalign ağrısı olan hastalar bu tedaviye iyi yanıt vermez.

Bu metot ilk olarak Spiegel ve Wycis, tarafından yayınlanmış[28], daha sonra Mazar tarafından daha kesin lezyon hedefleri tespit edilerek yeniden popülarize edilmiştir.[29] Frank ve ark, 202 hastalık serilerinde Mazar tarafından belirtilen hedefleri kullanmış ve 70^0-75^0'de 3-4 lezyon ile iyi düzeyde ağrı kontrolü elde ederken bir hastaları cerrahi komplikasyonu olan hematom nedeniyle kayıp edilmiştir.[30]

Güncel hedef noktalar Nashold ve Wilson tarafından yapılan elektrofizyolojik çalışmalara dayanmaktadır.[31] Yaklaşık koordinatlar orta hattın 5-10 mm laterali, AC-PC planının 5 mm altı ve PC'nin 5 mm posterioru olarak bildirilmiştir. Amano retiküler formasyon içinde orta hatta daha yakın bir noktayı, orta hattın 5 mm lateralinde orta AC-PC noktasının 14 mm posterioru ve AC-PC hattının 5 mm altını hedef almıştır.[32] Tipik olarak izlenen yol AC-PC kesişimi 65^0 -70^0'de sagittal planın 2^0-4^0 lateralinde olur. Başlangıç noktası hedefin hemen kaudalinde bulunan okulomotor liflerden kaçınmak için koronal veya hemen prekoronal giriş noktasından olur. Bu liflerde hasarlanma ekstraokuler göz hareketlerinde bozukluğa neden olur. Schieff ve Nashold 3 mm uzunluğunda ve 1.2 mm çapında ekstralemniskal mezensefalotomi lezyonunu spinotalamik ve medial lemniskal yollardan daha uzakta, orta hatta daha yakın bir şekilde tanımlamışlar ve bu yöntemle dizestezi veya duyu kaybı olmadan ağrı kontrolünde başarılı olduklarını bildirmişlerdir.[33]

Stereotaktik yöntemlerin dışında intraoperatif fizyoloji de ablatif lezyonun yeri konusunda bize yardımcı olur. Mezensefalik elektrotlarla yapılan haritalama çalışmalarında PC seviyesinde STT'nin uyarılması ile karşı taraf yüz, kol ve göğüste yanma, soğukluk ve uyuşma saptanmıştır.[31] STT'nin superior kollikulus düzeyinde uyarılması ise gövde, göğüs, kol ve yüzde benzer duyuları oluşturur. Medial lemniskusun uyarılması karşı taraf vücut yarısında ekstremite tremoruna neden olur. Stimulasyon daha laterale; retiküler formasyon veya periakuaduktal gri cevhere yapılacak olursa korku, vibrasyon hissi, kızarma veya panik hissi gibi diffüz ve nonspesifik duyular ortaya çıkar.

Orta beyin düzeyinde açık cerrahi yaklaşım ile STT lezyonu ilk olarak Walker tarafından 1942 yılında gerçekleştirilmiştir.[34] İnferior kollikulus düzeyinde STT'ye lateral yaklaşım medial lemniskustan geçilmesini gerektirir ve belirgin hemianestezi ve ciddi dizestezi ile sonuçlanır. Speigel, fasial dizesteziler için stereotaktik bir yaklaşım olan spinokuintotalamik traktotominin öncülüğünü yapmıştır. Kuintotalamik traktus trigeminotalamik traktusun sinonimidir ve yüzden ağrı ve ısı duyusunu VPM'ye taşır.[1]

Mezensefalik traktotomiler kanser ağrılarını nonkanser ağrılardan daha iyi kontrol eder. Shieff ve Nashold santral ağrılı 13 hastalık serilerinde inferior kollikulus düzeyindeki mezensefalotomi ile %58 uzun dönem ağrı kontrolü ve %23 nonsemptomatik oküler problemler ve %0 mortalite bildirmişlerdir.[35]

Fountas ve ark, preoperatif 3T MR görüntülerinin başarı ile kullanılabileceğini göstermiş ve 2 mm çapında, uçunda 0.5 mm açılı elektrot bulunan monopolar elektrot ile bir olguda haritalama yapmışlardır.[36] Bu vakada malign nöropatik sol yüz ve boyun ağrısı tedavi edilmiştir. Hastada superior kollikulusu seviyesinde 1 mm düz bipolar elektrot ile orta hattın 5 mm sağında uygulanan haritalama sol yüz yarısında yanmaya neden olmuştur. Lateral hedefleri haritalamak için 0.5 mm ucu olan 2 mm monopolar elektrod kullanılmıştır. Orta hattın 9 mm sağının stimulasyonu ile sol yüzden daha fazla sol kolda karıncalanma ve ısı hissi oluşmuştur. Orta hattın 8 mm lateralinin uyarılması ile sol kol ve yüzde soğuk vibrasyon duyusu, 7 mm sağ tarafının stimulasyonu ile sol yüzde ısı hissi oluşmuştur. Hastada orta hattın önce 8 mm daha sonra 5 mm sağ tarafına 1 mm düz elektrotlar yerleştirilerek 90 saniyelik uygulamalar ile 70°C, 75°C, 80°C, 85°C ve 90°C'lerde termal lezyonlar yapılmıştır. Postoperatif sol yüz, gövde ve üst ekstremitede analjezi sağlanmış ve 17 ay yeterli ağrı kontrolü elde edilmiştir. Hasta 18 ay sonra metastatik yayılım nedeni ile kayıp edilmiştir.

Singulotomi

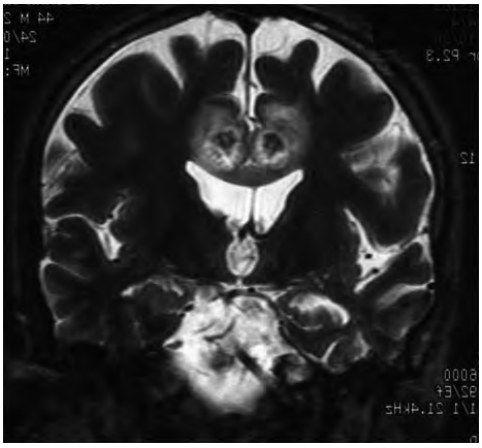
Freeman ve Watts psikiyatrik hastalarda uyguladıkları frontal lökotomi uygulamaları sırasında dirençli ağrılarda düzelme olduğunu bildirmişlerdir.[37] Ağrının motivasyonel-duygusal komponentleri korku, ıstırap ve ağrı ansiyetesine katıldığından singulektomi ve singulotomi kronik ağrının bu komponentlerini tedavi eder.[1]

Singulat korteksin kronik ağrının düzenlenmesi ile ilgili olduğu nörogörüntüleme çalışmaları ile de gösterilmiştir.[38] Lomber disk hernisasyonuna bağlı kronik bel ağrısı olan hastaların beyaz ve gri cevherlerinde değişiklikler saptanmıştır. Bu hastaların aynı zamanda kontrol grubuna göre dorsal anterior singulatlarında gri madde artışı saptanmıştır.[39] Fonksiyonel MR ve DTI çalışmalarında anterior midsingulat korteksin negatif affect, ağrı ve kognitif kontrol üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.[40] Zhuo anterior singulattaki glutaminerjik sinaptik transmisyonun uzun dönem potansiyalizasyonunun kronik ağrının santralize olmasında etkili olduğunu göstermiştir.[41] Kronik nonkanser ağrısı, anterior singulat ve dorsolateral prefrontal korteksdeki kan akımı artışı ile ilişkilidir.[42]

Dirençli ağrının tedavisi için ilk olarak Le Beau 1954 yılında açık 4 cm'lik anterior singulat girus rezeksiyonunu gerçekleştirmiştir ve singulektomi diye adlandırmıştır.[43] Tek taraflı veya bilateral singulotomiler geliştirilmiş; bu uygulamalarla ağrı kontrolü yanısıra alkol ve uyuşturucu bırakılması sırasında görülen semptomların da düzeldiği izlenmiştir.[44] Foltz, solunum güçlüğü hissi ile birlikte olan malign baş ve boyun ağrısında singulotominin etkili olduğunu bildirmiştir.[45] 67 yaşında kronik dispnesi olan malign mezotelyomalı bir hastada torasik duvar ağrısı nedeniyle bilateral anterior singulotomi uygulaması bildirilmiştir.[46] Hastanın hem ağrısı hem de dispnesi anlamlı derecede düzelmiştir. Önceden belirgin serebral patolojisi bulunanlar, sosyopatik kişiliklerin, ileri yaştaki hastaların singulotomi için uygun olmadıkları bildirilmiştir.[47]

Singulumun stereotaktik olarak hedeflenmesi ilk olarak Foltz ve White tarafından 1962 yılında tanımlanmıştır.[48] Bu teknik lateral ventrikül ön boynuzunun en anterior noktasının ventrikülografik olarak gösterilmesine dayanmaktadır. Orta hattan 7 mm laterale ve 20-25 mm posterior ölçülerek lezyonlar lateral ventrikül tavanının 1-2 mm altına anterior singulat girusa yapılır (**Şekil 2**). Koronal sütür kenarından planlanacak bir yol elektrodun doğru lokalizasyona yerleşmesini sağlar. İlk lezyon 85°C'de

90 saniye yapılır. Daha sonra elektrod 10 mm geri çekilerek eliptik bir lezyon oluşturmak için ikinci bir lezyon yapılır. Kronik ağrıların tedavisinde bilateral lezyon uygulamaları yapılabilir. Hastalar azalan narkotik ihtiyacı ve kognitif komplikasyonlar açısından 1-2 gün takip edildikten sonra taburcu edilirler.



Şekil 2: T2 ağırlıklı koronal plan kranial MR'da singulotomi sonrası bilateral lezyon izlenmekte.

Yen ve ark'larının dirençli ağrı için MR eşliğinde sterotaktik bilateral anterior singulotomi uyguladıkları 22 hastalık serilerinde 15 kanser hastasında 1 aylık takipte %67, 3. ayda %58 ve 6 aylık izlemde %50 ağrı kontrolü bildirmişlerdir.[49] Non neoplastik orijinli ağrısı olan 7 hastadan 2'si 1 yıllık takip sonunda ağrıda değişiklik ifade etmez iken 4 hasta belirgin derecede fayda gördüğünü bildirmiştir. 2 hastada geçici konfüzyon izlenirken bu serideki hastalardan 2'sinde hafif gastrointestinal kanama görülmüş. Klinik olarak anlamlı herhangi bir kişilik veya duygusal değişiklik saptanmamıştır; ancak detaylı nöropsikolojik testlerden sonra hafif konitif bozukluk tespit edilmiştir. Hastaların konuşma, hafıza, motor, entelektüel fonksiyonlarında etkilenme saptanmamış; erken postoperatif dönemde odaklanmış dikkatte bir azalma tespit edilmiştir.[50]

Viswanathan ve ark'larının stereotaktik singulotomi hakkındaki yakın tarihli derlemelerinde kanser ağrısı olan hastalarda %32-83 ağrı kontrolü bildirilmiştir.[51] Orta dereceli kognitif yıkım, dikkat eksikliği, apati, azalmış aktivite bu girişimin yan etkileridir.[51] Bilateral singulotomiden sonra da kognitif fonksiyonların detaylı bir şekilde test edilmesi gerektiği bildirilmiştir.[50] Bu çalışmada metastatik hastalıklara bağlı dirençli kanser ağrısı olan hastaların kognisyonlarında belirgin bozulma olmadan %71'inde uzun dönem ağrı kontrolü sağlanmıştır.

Patel ve ark yakın tarihli çalışmalarında framesiz manyetik rezonans önderliğinde termal terapi uyguladıkları hastalarda yeterli ağrı kontrolü sağlamışlardır.[52] 2 hastaya tek prosedür uygularken, 1 hastada prosedürün tekrarı gerekmiştir. Sundararajan ve ark, 980-nm lazer yardımlı singulotomi uyguladıkları 4 hastada iyi ağrı kontrolü sağlamışlardır.[53]

Medikal tedavinin yetersiz kaldığı şiddetli ağrı hastalarında kranial düzeyde lezyon oluşturulması halen geçerli ve etkili bir yöntemdir. Son yıllarda geri dönüşümsüz olan bu uygulama yerini derin beyin stimulasyonu ile hedefin uyarılmasına bırakmaktadır.

Teşekkür:

Santral ağrı nedeniyle talamotomi ve singulotomi yaptığı 2 olguyu bizimle paylaştığı için Prof. Dr. Ali Savaş'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Menon JP. Intracranial ablative procedures for the treatment of chronic pain. Neurosurg Clin N Am. 2014;25(4):663-70
2. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science 2000; 288(5472):1769-72.
3. Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, et al. The ACTTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions. J Pain 2014;15(3):241-9.
4. Bowsher D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. Brain 1957;80(4):606-22.
5. Craig AD, Burton H. Spinal and medullary lamina I projection to nucleus submedius in medial thalamus: a possible pain center. J Neurophysiol 1981;45(3):443-66.
6. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. Neuroreport 1993;4(5):475-8
7. Craig AD. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. Pain Forum 2011; 7(1):1-14. American Pain Society.
8. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Low- threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. Brain 1996; 119(Pt 2):363-75.
9. Hirato M, Kawashima Y, Shibazaki T, et al. Pathophysiology of central (thalamic) pain: a possible role of the intralaminar nuclei in superficial pain. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1991;52:133-6.
10. Dougherty PM, Lee JI, Dimitriou T, Lenz FA Medial thalamotomy. In: Burchiel KJ (ed). Surgical management of pain. 2nd edition. New York: Thieme; 2014. 798-805
11. Fairman D. Evaluation of results in stereotactic thalamotomy for the treatment of intractable pain. Confin Neurol 1966;27(1):67-70.
12. Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, et al. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. Brain Res 1989; 496(1-2):357-60.
13. Richardson DE. Thalamotomy for control of chronic pain. Advances in stereotactic and functional neurosurgery Chapter 11. Vienna (Austria): Springer; 1974. p. 77-88.
14. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. New York (Philadelphia): Springer Science & Business Media; 2012.
15. Bourgeois G, Magnin M, Morel A, et al. Accuracy of MRI-guided stereotactic thalamic functional neurosurgery. Neuroradiology 1999;41(9):636-45.
16. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. Brain Res Brain Res Rev 1999; 29(2-3):169-95.
17. Llinaś RR, Ribary U, Jeanmonod D, et al. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96(26):15222-7.
18. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A, et al. Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia: I. Central lateral thalamotomy in neurogenic pain. Thalamus & related systems. Cambridge University Press; 2001;1(01):71-9.
19. Jeanmonod D, Werner B, Morel A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. Neurosurg Focus 2012;32(1):E1.
20. Kincses ZT, Szabó N, Valálik I, Kopniczky Z, Dézsi L, Klivényi P, Jenkinson M, Király A, Babos M, Vörös E, Barzó P, Vécsei L. Target identification for stereotactic thalamotomy using diffusion tractography. PLoS One 2012;7(1):e29969.
21. Henderson JM. "Connectomic surgery": diffusion tensor imaging (DTI) tractography as a targeting modality for surgical modulation of neural networks. Front Integr Neurosci 2012;6:15.
22. Henning Proske J, Jeanmonod D, Verschure PF. A computational model of thalamocortical dysrhythmia. Eur J Neurosci 2011;33(7):1281-90.
23. Michels L, Moazami-Goudarzi M, Jeanmonod D. Correlations between EEG and clinical outcome in chronic neuropathic pain: surgical effects and treatment resistance. Brain Imaging Behav 2011; 5(4):329-48.
24. Frighetto L, De Salles A, Wallace R, Ford J, Selch M, Cabatan-Awang C, Solberg T. Linear accelerator thalamotomy. Surg Neurol. 2004;62(2):106-13
25. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ: Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. Pain 122:156-162, 2006
26. Pereira EA, Boccard SG, Linhares P, Chamadoira C, Rosas MJ, Abreu P, Rebelo V, Vaz R, Aziz TZ. Thalamic deep brain stimulation for neuropathic pain after amputation or brachial plexus avulsion Neurosurg Focus. 2013;35(3):E7.
27. Vasin NIa, Grokhovskiĭ NP. Stereotaxic thalamotomy in the phantom pain syndrome Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko. 1980;(5):16-23
28. Spiegel EA, Wycis HT (1962) Pain. In: Stereoencephalotomy: Part II. Clinical and physiological application. Grune & Stratton, New York, pp 205-244
29. Mazars G, Merieene L, Cioloca C Etat actuel de la chirurgie de la douleur. Neurochirurgie 22 [Suppl] I: 1976; 53-61
30. Frank F, Fabrizi AP, Gaist G Stereotactic Mesencephalic Tractotomy in the Treatment of Chronic Cancer Pain Acta Neurochir (Wien) 1989; 99:38-40
31. Nashold BS, Wilson WP. Central pain. Observations in man with chronic implanted electrodes in the midbrain tegmentum. Confin Neurol 1966; 27(1): 30-44.
32. Amano K, Iseki H, Notani M. Rostral mesencephalic reticulotomy for pain relief. Report of 15 cases. Acta Neurochir (Wien) (1980) [Suppl] 30: 391-3
33. Shieff C, Nashold BS. Stereotactic mesencephalic tractotomy for thalamic pain. Neurol Res 1987; 9(2):101-4.
34. Walker AE. Relief of Pain by Mesencephalic Tractotomy. Arch. Neurol. & Psychiat 1942;48:865.
35. Shieff C, Nashold BS. Thalamic pain and stereotactic mesencephalotomy. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1988;42:239-42.
36. Fountas KN, Lane FJ, Jenkins PD, et al. MR-based stereotactic mesencephalic tractotomy. Stereotact Funct Neurosurg 2004;82(5-6):230-4.
37. Freeman W, Watts JW. Pain of organic disease relieved by prefrontal lobotomy. Lancet 1946; 1(6409):953-5.
38. Buckalew N, Haut MW, Aizenstein H, et al. White matter hyperintensity burden and disability in older adults: is chronic pain a contributor? PMR 2013; 5(6):471-80.
39. Luchtmann M, Steinecke Y, Baecke S, et al. Structural brain alterations in patients with lumbar disc herniation: a preliminary study. PLoS One 2014; 9(3):e90816.
40. Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, et al. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. Nature Reviews Neuroscience 2011; 12:154-67.
41. Zhuo M. Long-term potentiation in the anterior cingulate cortex and chronic pain. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2013;369(1633):20130146.

42. Youssef AM, Gustin SM, Nash PG, et al. Differential brain activity in subjects with painful trigeminal neuropathy and painful temporomandibular disorder. Pain 2014;155(3):467-75.
43. Le Beau J. Anterior cingulectomy in man. J Neurosurg 1954;11(3):268-76.
44. Meyer M. A study of efferent connexions of the frontal lobe in the human brain after leucotomy. Brain 1949;72(3):265-96, 3pl.
45. Foltz EL. Current status and use of rostral cingulumotomy. South Med J 1968;61(9):899-908.
46. Pereira EA, Paranathala M, Hyam JA, et al. Anterior cingulotomy improves malignant mesotheliomapain and dyspnoea. Br J Neurosurg 2014; 28(4): 471-4.
47. Hurt RW, Ballantine HT. Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. Clin Neurosurg 1974;21:334-51.
48. Foltz EL, White LE. Pain "relief" by frontal cingulumotomy. J Neurosurg 1962;19(2):89-100.
49. Yen CP, Kung SS, Su YF, Lin WC, Howng SL, Kwan AL. Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain. J Clin Neurosci. 2005; 12(8):886-90.
50. Yen CP, Kuan CY, Sheehan J, et al. Impact of bilateral anterior cingulotomy on neurocognitive function in patients with intractable pain. J Clin Neurosci 2009;16(2):214-9.
51. Viswanathan A, Harsh V, Pereira EA, et al. Cingulotomy for medically refractory cancer pain. Neurosurg Focus 2013;35(3):E1.
52. Patel NV, Agarwal N, Mammis A, Danish SF. Frameless stereotactic magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy to perform bilateral anterior cingulotomy for intractable pain: feasibility, technical aspects, and initial experience in 3 patients. Neurosurgery. 2015 Mar;11 Suppl 2:17-25; discussion 25.
53. Sundararajan SH, Belani P, Danish S, Keller I. Early MRI Characteristics after MRI-Guided Laser-Assisted Cingulotomy for Intractable Pain Control. AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36(7):1283-7.

161

Ağrıda Derin Beyin Stimülasyonu

Gülşah Öztürk

Giriş

Stereotaktik ve fonksiyonel nöroşirürji alanında kortikal ve subkortikal beyin odaklarının kronik olarak elektriksel uyarılması, kullanım alanı gittikçe artan bir tedavi seçeneğidir. İntrakranial nöral stimulasyon tanım olarak; motor korteks stimulasyonu gibi kortikal stimulasyonlar veya implante edilmiş parankimal elektrodlar ile derin beyin stimulasyonunu içerir. Beyin stimulasyonu kullanım yaygınlığındaki artışın en önemli nedeni klasik tedavi yöntemlerinden olan beyinde lezyon oluşturmaya göre etkilerinin ayarlanabilir ve geri dönüşümlü olmasıdır.[1] Hangi intrakranial nörostimulasyonun hangi fonksiyonel yolak üzerinde değişim yaptığı henüz açık olarak bilinmemektedir.[2] En geçerli teoride; bir nöronal aktivite blokajı ve aksonal trakt aktivasyonu olduğu savunulur. Nöral hücre gövdeleri tarafından oluşturulmuş alanlarda yüksek frekanslı (>100 hz) stimulasyon etkileri, sıklıkla o bölgenin lezyonu ile ortaya çıkan bulguları taklit eder. Kortikospinal ve optik trakt gibi aksonal uzantılardaki aynı parametreli stimulasyonlarda da bu uzantılar aktive edilmiş olunur. Her iki anterograd ve retrograd etkiler lokal ortaya çıkar ve uzak transsinaptik etkiler de bu sonuçları sağlamada olasılık dahilindedir. Hareket bozukluklarında sıklıkla yüksek frekanslı stimulasyon önemli olup rutin olarak kullanılsa da, ağrı tedavisinde hedefe göre düşük frekanslı stimulasyon etkilidir.[1]

Derin beyin stimulasyonunun (DBS) ilk kullanım alanı kronik ağrı olmasına rağmen günümüzde en çok hareket bozuklukları için kullanılmaktadır.[3] Parkinson hastalığı ve esansiyel tremor gibi DBS uygulanan hastalıklarda dikkat çekici iyileşme görüldükçe bu girişim için yeni odaklar ve endikasyonlar yeniden düşünülmeye başlanmıştır.[4]

Medikal tedaviye yanıtsız olan kronik ve nöropatik ağrılı hastalarda geçmişte prospektif vakalar yayınlanmıştır. Fakat yayınlanmış olan bu çalışmaların çok azı günümüzün görüntüleme ve stimulasyon teknoloji standartları ile yapılmıştır. Birçok deneyimli merkezde seçili kronik ağrısı olan hasta gruplarına DBS halen uygulanmaktadır. Bunlar özellikle amputasyon sonrası ağrı, brakial pleksus hasarı, inme, anestezya doleroza içeren sefaljilerdir.[5]

Bu bölümde DBS'in ağrı alanına girişi, tarihi gelişimi, uygulanmış olan hedeflerin etkinliği, hangi ağrı grubunda kullanıldığı ve bu konuda devam eden yeni çalışmalar olmak üzere özetlenmiştir.

Endikasyonlar

Ağrı tipleri

Uluslararası Ağrı Araştırma Birliği ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinde hasarın veya hasar olasılığının bulunduğu veya mevcut bir hasarla ilişkili duyusal ve emosyonel hoş olmayan bir deneyim olarak 1994'te yeniden tanımlamıştır.[6] Ağrı duysal (ağrı yoğunluğu), etkisel (ağrı hoşnutsuzluğu) ve bilişsel olarak en az 3 boyutlu bir deneyimdir.[7] Kronik ağrı genel olarak nosiseptif ve nonnosiseptif olmak üzere ikiye ayrılabilir. Nosiseptif veya somatik ağrı çeşitli dokularda bulunan nosiseptorlerin (mekanik, kimyasal ve termal) doğrudan uyarılması ile aktive olur. Nosiseptif ağrıda afferent somatosensorial yolaklar sağlamdır. Kemik ya da doku invazyonu olan kanser ağrısı veya kansere bağlı olmayan kemiklerdeki dejenerasyona ve eklem hastalıklarına ikincil ortaya çıkan ağrılar nosiseptif ağrılardır. Sıklıkla keskin ve zonklayıcı ağrılar olup narkotik analjeziklere ve ablatif/lezyon prosedürlerine yanıt verirler. Nonnosiseptif ağrılar, periferik nosiseptorlerin aktivasyonu olmadan gelişir ve nöropatik ya da deafferantasyon ağrı diye anılırlar. Bu tip ağrılar santral ve veya periferik sinir sitemindeki bir hasardan ya da disfonksiyondan kaynaklanır. Bunlara örnek; anestezya dolorosa gibi nöropatik yüz ağrıları, talamik stroke sonrası talamik ağrı sendromları, travmatik ya da iyatrojenik beyin ve spinal kord hasarı, fantom uzuv veya güdük ekstremite ağrısı, postherpetik nevraljiler ve çeşitli periferik nöropatilerdir.[1]

Tedavi planı

Hasta seçimi

Hasta seçiminde multidisipliner yaklaşım ile psikoz, bağımlılık, ilaca dirençli psikiyatrik bir hastalığın olup olmadığı ve bilişsel fonksiyonların yeterliliği araştırılmalıdır

Tablo 1: Kronik ağrıda derin beyin stimulasyonu uygulanımı için genel kriterler

Daha önce tüm klasik ağrı tedavi seçeneklerini denemiş olmalı
Multidisipliner ağrı ekibi tarafından değerlendirilip tedavi edilmeli
Devamlı olan ve ciddi düzeyde kapasiteyi düşüren ağrı düzeyi varlığı
Geçmişte yapılan tedavilerin hiçbirinden fayda görmemiş olmalı
Ana şikayetin ağrı olması
Ağrı etyolojisinin net olarak görülmesi
Belirgin bir psikiyatrik ve psikososyal rahatsızlığının olmaması
Yapılacak işlemin küratif olmadığı ile ilgili bilgilendirilmeli
Ağrıda azalma %50 ve ya daha fazla ise iyileşme kabul edilir.
Ağrının rekürrensi sık görülür

Çerçeve takılması-görüntüleme

İşlemin yapıldığı merkeze göre farklı ayrıntılar mevcuttur. İlk olarak hastaya çerçeve takılır. Sonrasında yine ekibin tercihine göre BT ya da MR ile görüntüleme alınır. Anatomik hedef belirleme, yapılmış olan görüntüleme üzerinde anterior komissur ve posterior komissur hat ile ilişkisine göre anatomik beyin atlaslarındaki standart yeri belirlenir. Sonrasında fizyolojik hedef belirleme olası bos kaçağı, hava ve şift kaynaklı hedef sapmasını engellemek için stimulasyon ile mikroelektrod kayıt ve makrostimulasyon kullanılır. Talamik çekirdekler görüntüleme yöntemleri ile ayırtedilemediği için mikroelektrod kayıtlar talamik cerrahi için kullanışlıdır. Parestezi oluşturulan hedefler (Vc,ML ve IC) talamik sensorial düzenleyici çekirdeklerdir.

DBS'in analjezi mekanizması

Ağrı yolakları çok iyi bilinmesine rağmen DBS'in ağrıdaki etkinliği henüz çözülememiştir. Bunun yanında birçok hayvan ve insan çalışmalarında PAG ve talamus kronik ağrı patolojilerinde ağrı algısında önemli yapılar olduğu gösterilmiştir. VPM stimulasyonu nonopioid mekanizma üzerinden

etkiyerek santral ağrıda iyileşme sağlayabilir. PAG ve VPM'nin kombine elektriksel stimulasyonu sinerjistik olarak kullanılmış.[8] Buna karşılık PAG uyarılması ile ağrı oluşumunda opioiderjik veya otonomik mekanizmaların tetiklendiği savunulmaktadır.[9-11] Somatosensör uyarılmış potansiyeller (SEP) ve istatistiksel modelleme kullanılarak yapılan insanda yapılan en güncel elektrofizyolojik çalışmalarda, PAG'ın VP'nin üzerinde yukarı doğru modulasyon sağladığı görülmüş.

DBS hedefleri

Geçmişte birçok beyin alanı hedef olarak kullanılmıştır, septal alan ilk hedef olup[12,13], talamusun sensorial bölümü (VPL-VPM)[14-25], periventriküler ve periaquaduktal gri madde[15-17,23,25-28], internal kapsül[23,25], posterior hipotalamus[29-33], nukleus akkumbens[26] ve anterior singulat korteks[34] seçenekler arasında olmuştur. Ağrının tipine ve dağılımına göre hedef tercih edimiştir.

Genel olarak, dirençli nöropatik ağrısı olanlara parestezi üreten stimulasyon uygulanırken; nosiseptif ağrısı olanlara PVG/PAG stimulasyonu önerilir. Parestezi oluşturulan hedefler (Vc,ML ve IC) talamik sensorial düzenleyici çekirdeklerdir. Aslında birçok ağrı sendromunda nosiseptif ve nöropatik ağrının farklı bileşenleri bulunur, bu yüzden bazı merkezlerde hem PVG/PAG hem de parestezi oluşturan stimulasyon denemeleri aynı anda yapılır.[1]

Septal alan

Deney hayvanlarında Septal alanda olumlu sonuçlar görülmesi üzerine ilk olarak Heath ve Mickle tarafından insanlarda odak olarak kullanılmıştır.[35] Septal alan uyarısı ile hastalarda daha hızlı konuşma ve daha atik olma hali gözlenmiştir. Romatoid artrit ve terminal karsinoma tanılı birkaç hastada kronik ağrıda azalma gözlenmiştir. Ayrıca Ervin ve arkadaşları medial forebrain bundle uyarımı sonrası kanserli hastalarda ağrının geçtiğini gözlemlemişlerdir.[36] Medial forebrain bundle mesolimbik yolağın bir parçasıdır; tegmentumu ve nukleus akkumbensi içerir ve septal nukleusla iletişim halindedir, ama hangi kısmın bu sonuçlara yol açarak ağrıda rahatlatıcı olduğu açık değildir.[3] Gol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sadece birkaç hastada iyileşme gözlenmiştir.[12] Bu başarısız görülen sonuçların yanında Schvarcz'ın 1985 ve 1993'de yaptığı çalışmalarda dirençli ağrılı hastalarda septal stimulasyonla %60 oranında iyileşme gözlenmiştir.[37,38] Günümüzde septal alanın kullanımı yaygın olmayıp, etkisini ölçebileceğimiz çift-kör-randomize ve plasebo kontrollü bir deneysel çalışma mevcut değildir.[3]

İnternal kapsül

İlk olarak 1974'de Fields ve Adams'ın dirençli ağrılı bir vakada bu odağın işe yaraması ile tedavi seçeneği olarak kayıtlara geçmiştir.[39] 1970'lerin sonu ve 80'lerin ortasında bu fikri destekleyici çeşitli çalışmalar yapılmıştır.[40-42] Franzini ve arkadaşları 2008'de bir vaka yayınlayana dek yaklaşık 20 yıllık süreçte bu alan sessiz kalmıştır.[43] Yakın zamanda Plow ve arkadaşları ventral striatum ve internal kapsülün ön bacağının stimule edildiği bir klinik çalışma yayınlamışlardır.[44]

Sensorial talamus (STH), ventral posteromedial nukleus (VPM)-lateral nukleus (VPLP)

Somatosensorial talamusu oluşturan VPLP ve VPM hedefi ile ilgili deneyim ablatif cerrahi yöntemlerden gelmektedir.[45] Kronik ağrı tedavisinde kullanılan VPM lezyon deneyimi sonucu lezyon sonrası gelişen parestezi ile ağrıda iyileşmenin farkedilmesine yol açarak ağrıda 'Kapı kontrol teorisi' oluşturulmuştur.[36,46] Sensorial talamik stimulasyon ilk olarak 1970'lerin başında dirençli ağrı tedavisine girmiştir.[47]

Hosobuchi ve arkadaşları talamusta VPM stimulasyonu ile fasyal anestezya doloroza tanısında tedaviyi denemişler ve 5 hastanın 4'ünde tedavi başarılı olarak görülmüştür.[47] Aynı dönemde Mazar ve arkadaşları kendi çalışmalarını yayınlamış olup 1960'dan itibaren başlayan bu seride talamik stimulasyon ile 17 hastanın 13'ü fayda gördüğü raporlanmıştır.[20,48] Turnbull ve arkadaşları talamusun ventral posterior bölümünü uyarmış olup, 18 hastanın 14'ünde (kompleks rejyonel ağrı send, lomber araknoidit, fantom bacak ve plexus avulsiyonu) tam veya parsiyel başarı gözlemlemişlerdir.[21]

Bu çalışmalarda VPM/VPLP uyarımı ile bazı hastalarda erken dönemde akut düzelme gözlenmiş, fakat ağrı yavaş yavaş geri dönmüştür.[3] Ayrıca bu dönemde stimulasyona bu şekilde tolerans gelişme-

sin diye birçok girişim denenmiştir. Periaquaduktal ventriküler gri (PV(A)G) literatüründe Hosobuchi L-triptofan[49], Meyerson ve arkadaşları ise L-dopa verilmesini önermiştir.[50] Ne yazıkki stimulasyona tolerans gelişmesi hala güncel bir sorundur.

1980'lerin sonu 90'ların başında beyin cerrahları tarafından VPLP-VPM ve PVG-PAG vakaları özetlenmiştir.[23,51] Daha eski yayınlardaki %60-80 oranındaki başarı, bu çalışmalarda uzun dönemde %30-40 olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar DBS in ağrı alanında kullanımına gölge düşürmüştür.[3]

FDA önerisiyle kronik ağrıda DBS'in etkinliği ve güvenirliliğini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır.[52] Bu dönemde ayrıca eski jenerasyondan olan Medtronic 4 kontaktlı platin elektrod (3380) yerine daha ince çaplı ve daha yakın kontaktlı (3387) elektrod kullanıma girmiştir. Bu sebeple (3380 model) 1993 ve (3387 model) 1999'da 2 çalışma sonucu yayınlanmıştır. Coffey ve arkadaşları yeni ve eski elektrodları (3380-3387) karşılaştıran 246 hastadan oluşan 2 merkezli bir çalışma yapmışlardır.[52] Bu sonuçlara göre VPLP/VPM ve PVG/PAG stimulasyon sonuçları hayal kırıklığı olmuştur. 3380 model numaralı eski elektrodla yapılan çalışmada 12 ayda sadece %46.1 hastada %50'den fazla ağrıda iyileşme görülmüş ve bu 24 ayda %17.8'e düşmüştür. Yeni olan 3387 modelde ise 12 ayda sadece %16.2 hastada ve 24 ayda %13.5 hastada %50'den fazla iyileşme görülmüştür. Medtronik Amerikada FDA onaylı DBS elektrod kullanımına devam edemese de farklı durumlarda sensorial talamusun stimulasyonu ile fayda sağlandığını ifade eden yayınlar mevcuttur.[14,18,53]

Günümüzde sıklıkla Hosobuchi'nin daha önce yayınladığı gibi[54] STH; PVG/PAG alanları ile birlikte hedeflenir.[3] Yapılan en yeni çalışmalarda STH stimulasyonu düşünülen hastalarda PAG/PVG stimulasyonu işe yaramazsa VPLP/VPM ikincil hedef olarak kullanılabileceğini öneren yayınlar vardır. Bu konuda halen çift-kör,randomize ve plasebo kontrollü güçlü bir çalışmaya ihtiyaç vardır.[3]

Teknik

Talamik hedefler midkomissural noktanın 10-13 mm posteriorundadır. Ağrı bölgesine göre en iyi lokasyon bunun 5 mm inferiorundan 2 mm superioruna kadar olabilir. VPM 3. ventrikül ile internal kapsülün duvarları arasındadır ve özellikle fasyal ağrı için kullanılır.

VPLP, kol ağrısı için internal kapsülün 2-3 mm medialinde, bacak ağrısı için 1-2 mm medialinde hedeflenir. Stimulasyon ağrılı alanda hoşnut olunan parestezi duyusunu tetkikleyerek şikayetlerde azalma sağlar.

Talamusun sentromedian parafasiküler kompleksi (CM-Pf)

19. yy'da subtalamik nukleusu ilk tanımlamış olan aynı zamanda CMP-f'yi de tanımlayan kişi Nörolog Jules Bernard Luys'dur.[55] Bu odak ağrı kontrolü için çok kısa bir dönem kullanılmıştır.[56-59] Intraoperatif CM-Pf ve intralaminar zon uyarılması değişken sonuçlar oluşturduğu için bu iki odak daha az dikkat çekmektedir.[59,60]

Periventriküler (PVG)/periakuaduktal (PAG) gri alan

PVG ve PAG ilk olarak hayvan çalışmalarında DBS için hedef olarak tanımlanmıştır.[61-64] Sonrasında bu hedefler insanlarda uygulanmaya başlanmış olup birçok beyin cerrahı tarafından kullanılmıştır.[19,27]

İnsanlarda yapılan ilk PVG/PAG stimulasyonu sonrası akut ve kronik dönemde somatoform ve nosiseptif ağrılarda iyileşme olduğu gösterilmiştir.[65,66] Bu sonuçlar nosiseptif inputların spinal bir düzeyde PAG türevli inen bir inhibitör sistem tarafından düzenlendiğini gösterir.[67]

Buna ek olarak, PAG stimulasyonunun; elektrostimulasyon yapılan alanlarda opioid bağlanmasında fokal azalmaya neden olarak endojen opioid peptidlerin salınımını sağladığı güncel çalışmalarda gösterilmiştir.[68]

Richordson ve Akil'in yaptığı bir çalışmada, 6 hastanın 5'inde parafasikuler çekirdeğin medialinde PVG boyunca elektrod yerleştirilmiş ve bu 5 hastanın 3'ü tedaviye iyi cevap vermiştir.[65] Bu çalışma esnasında PAG stimulasyonu sırasında ağrı azalması görülürken ek olarak nistagmus, vertigo ve bulantı gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Hosobuchi 6 hastada PAG stimulasyonunun etkili olduğunu

yazmıştır. Ardından birçok çalışmada PAG hedef olarak kullanılmıştır ve en büyük sıkıntılardan biri de tedaviye gelişen tolerans olmuştur.

Teknik

PVG lateralde medial lemniskus, posteriorda superior kollikulus ve anteriorda red nukleus ile çevrilidir. Elektrod posterior komissur hizasında 3. ventrikülün 2-3 mm lateraline yerleştirilir. Bu alanlar stimule edildiğinde ağrı duyusu; sıcaklık veya analjezi hissiyatı ile yer değiştirir. PVG stimulasyonu ile bazı otonomik fonksiyonlarda değişim tetiklenmiş olur.[69-71]

Anterior singulat kortex (ASK)

Vücut yarısında veya tüm vücutta gelişen poststroke ağrılarda, kronik ağrı dağılım alanlarından olan ASK DBS için hedef seçilebilir. ASK'deki aktivite değişiminin birçok psikolojik ve motor fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu bilinmektedir.[72-74] Geçmişte singulotomi özellikle terminal kanserlerde dirençli ağrılar için kullanılmıştır. Konvansiyonel rezektif singulotomi ilk olarak Cairns tarafından Oxford'da[75], sonrasında strereotaktik singulotomi Ballantyne tarafından Massachusetts'de uygulanmıştır.[76] Yayınlanmış olan singulotomi serilerinin literatür taramasında %32-83 oranlarında faydalı olduğu gözlenmiştir.[177] İnsan beyninde yapılan birçok PET ve fonksiyonel MR çalışmasında anterior singulat kortekste ağrıyla ilişkili aktivasyon gösterilmiştir.[78,79] Hutchison ve arkadaşları ağrılı bir uyarı esnasında selektif olarak bazı nöronların aktive olduğunu bulmuşlardır.[80] Ayrıca talamusta VPM veya PVG'ye uygulanan stimulasyonun anterior singulat korteksteki aktiviteyi düzenlediği gösterilmiştir.[79,81-83] İlk anterior singulat korteks hedefli DBS Spooner tarafından 2007 yılında vaka sunumu olarak yayınlanmıştır. Sonrasında Aziz ve arkadaşları kronik nöropatik ağrı için kullandıkları ASK'nin hedeflendiği ilk pilot DBS çalışmasını bildirmişlerdir.[7]

Özet

Avrupa Nöroloji Akademisinin (EAN) 2013'de yayınlanmış olduğu kronik ağrıda santral nörostimulasyon girişimleri ile ilgili klavuzda DBS'nin kullanımı özetlenmiştir.[84] Son zamanlarda ventral PVG ve PAG stimulasyonunun non-opioid analjeziyi tetiklediği ve etkisini otonom mekanizmalar üzerinden yaptığı düşünülürken dorsal PVG stimulasyonunun endojen opioidler üzerinden etkili olduğu düşünülür.[5] DBS genel olarak %8-9 oranında yan etkisi görülebilen güvenli bir yöntemdir. Bu yan etkiler kablolarda kırılma, yara yeri enfeksiyonu, intraoperatif nöbet geçirme ve postoperatif burr-hole çevresi erozyon olabilir.[85]

Kontraendikasyonlar psikiyatrik rahatsızlıkların varlığı, koagülopati ve hedefe ulaşmada sıkıntı yaratacabilecek venrikulomegali olarak belirtilmiştir. Dirençli nöropatik ağrıda DBS tercih edilmiş olan çalışmalardaki problemler; vaka üzerinden deneyim anlatılması ve retrospektif data birikimi azlığı, belirsiz seçim kriterleri, nöropatik ağrı tanısının net olmaması ve yan etkilerin çok az raporlanmasıdır. Çoğunda heterojen yaklaşımlarla farklı hedefler kullanılmıştır. Ağrı yoğunluğundaki azalma ortalama %50 düzeyinde olmasına rağmen, sonuçlar yayınlanmış çalışmalar arasında geniş güvenlik aralıklı ve tutarsız olup büyük değişkenlik göstermektedir.[16]

Tartışma

Günümüzde ağrıyı değerlendirmede elimizde henüz nesnel ve kanıtlanabilir bir metod yoktur. Ağrı sınıflandırmasındaki boşluklar ve objektif ölçüm eksikliği nedeniyle hangi hastada tedavinin başarılı olacağı belirsizdir. Literatürdeki birçok çalışma retrospektif vaka sunumları şeklindedir ve bunların kontrol grubu ile ağrı ölçümü açısından eksiklikleri vardır. Buna rağmen spesifik hasta gruplarında DBS önerilir.

Sonuç olarak günümüzde devam eden iyi kontrol edilmiş randomize, titiz çalışmalar bu kon önümüzdeki yıllarda kronik ağrıda DBS'in etkisini daha iyi aydınlatacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kalia K.S., H.C., Rezai A., Lozano A. M., Deep Brain Stimulation for Chronic Pain, in Surgical Management of Pain, B.K. J., Editor. 2014, Thieme. p. 632.
2. Honey, C.M., V.M. Tronnier, and C.R. Honey, Deep brain stimulation versus motor cortex stimulation for neuropathic pain: A minireview of the literature and proposal for future research. Comput Struct Biotechnol J, 2016. 14: p. 234-7.
3. Keifer, O.P., Jr., J.P. Riley, and N.M. Boulis, Deep brain stimulation for chronic pain: intracranial targets, clinical outcomes, and trial design considerations. Neurosurg Clin N Am, 2014. 25(4): p. 671-92.
4. Benabid, A.L., et al., Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1993. 58: p. 39-44.
5. Pereira, E.A. and T.Z. Aziz, Neuropathic pain and deep brain stimulation. Neurotherapeutics, 2014. 11(3): p. 496-507.
6. IaftSoP, Classisfication of Chronic Pain, Seattle, Editor. 1994: IASP Press.
7. Boccard, S.G., E.A. Pereira, and T.Z. Aziz, Deep brain stimulation for chronic pain. J Clin Neurosci, 2015. 22(10): p. 1537-43.
8. Nandi, D., et al., Thalamic field potentials in chronic central pain treated by periventricular gray stimulation -- a series of eight cases. Pain, 2003. 101(1-2): p. 97-107.
9. Akil, H., et al., Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgetic focal stimulation. Science, 1978. 201(4354): p. 463-5.
10. Akil, H., D.J. Mayer, and J.C. Liebeskind, Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. Science, 1976. 191(4230): p. 961-2.
11. Pereira, E.A., et al., Elevated gamma band power in humans receiving naloxone suggests dorsal periaqueductal and periventricular gray deep brain stimulation produced analgesia is opioid mediated. Exp Neurol, 2013. 239: p. 248-55.
12. Gol, A., Relief of pain by electrical stimulation of the septal area. J Neurol Sci, 1967. 5(1): p. 115-20.
13. Heath, R.G., Psychiatry. Annu Rev Med, 1954. 5: p. 223-36.
14. Yamamoto, T., et al., Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. Stereotact Funct Neurosurg, 2006. 84(4): p. 180-3.
15. Hamani, C., et al., Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. Pain, 2006. 125(1-2): p. 188-96.
16. Rasche, D., et al., Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. Neurosurg Focus, 2006. 21(6): p. E8.
17. Boccard, S.G., et al., Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. Neurosurgery, 2013. 72(2): p. 221-30; discussion 231.
18. Marchand, S., et al., Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. Pain, 2003. 105(3): p. 481-8.
19. Hosobuchi, Y., J.E. Adams, and R. Linchitz, Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. Science, 1977. 197(4299): p. 183-6.
20. Mazars, G., L. Merienne, and C. Cioloca, [Treatment of certain types of pain with implantable thalamic stimulators]. Neurochirurgie, 1974. 20(2): p. 117-24.
21. Turnbull, I.M., R. Shulman, and W.B. Woodhurst, Thalamic stimulation for neuropathic pain. J Neurosurg, 1980. 52(4): p. 486-93.
22. Kumar, K. and G.M. Wyant, Deep brain stimulation for alleviating chronic intractable pain. Can J Surg, 1985. 28(1): p. 20-2.
23. Levy, R.M., S. Lamb, and J.E. Adams, Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature. Neurosurgery, 1987. 21(6): p. 885-93.
24. Son, B.C., et al., Simultaneous trial of deep brain and motor cortex stimulation in chronic intractable neuropathic pain. Stereotact Funct Neurosurg, 2014. 92(4): p. 218-26.
25. Young, R.F., et al., Electrical stimulation of the brain in treatment of chronic pain. Experience over 5 years. J Neurosurg, 1985. 62(3): p. 389-96.
26. Mallory, G.W., et al., The nucleus accumbens as a potential target for central poststroke pain. Mayo Clin Proc, 2012. 87(10): p. 1025-31.
27. Richardson, D.E. and H. Akil, Long term results of periventricular gray self-stimulation. Neurosurgery, 1977. 1(2): p. 199-202.
28. Kumar, K., C. Toth, and R.K. Nath, Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. Neurosurgery, 1997. 40(4): p. 736-46; discussion 746-7.
29. Broggi, G., et al., Update on neurosurgical treatment of chronic trigeminal autonomic cephalalgias and atypical facial pain with deep brain stimulation of posterior hypothalamus: results and comments. Neurol Sci, 2007. 28 Suppl 2: p. S138-45.
30. Bartsch, T., et al., Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. Cephalalgia, 2008. 28(3): p. 285-95.
31. Fontaine, D., et al., Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. J Headache Pain, 2010. 11(1): p. 23-31.
32. Seijo, F., et al., Neuromodulation of the posterolateral hypothalamus for the treatment of chronic refractory cluster headache: Experience in five patients with a modified anatomical target. Cephalalgia, 2011. 31(16): p. 1634-41.
33. Messina, G., et al., Secondary chronic cluster headache treated by posterior hypothalamic deep brain stimulation: first reported case. Cephalalgia, 2013. 33(2): p. 136-8.
34. Boccard, S.G., et al., Targeting the affective component of chronic pain: a case series of deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex. Neurosurgery, 2014. 74(6): p. 628-35; discussion 635-7.
35. Heath, R.G., W.A. Mickle, and R.R. Monroe, Characteristics of recordings from various specific subcortical nuclear masses in the brain of psychotic and non-psychotic patients. Trans Am Neurol Assoc, 1955(80th Meeting): p. 17-21.
36. Ervin, F.R., V.H. Mark, and J. Stevens, Behavioral and affective responses to brain stimulation in man. Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc, 1969. 58: p. 54-65.
37. Schvarcz, J.R., Chronic stimulation of the septal area for the relief of intractable pain. Appl Neurophysiol, 1985. 48(1-6): p. 191-4.
38. Schvarcz, J.R., Long-term results of stimulation of the septal area for relief of neurogenic pain. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1993. 58: p. 154-5.
39. Fields, H.L. and J.E. Adams, Pain after cortical injury relieved by electrical stimulation of the internal capsule. Brain, 1974. 97(1): p. 169-78.
40. Hosobuchi, Y., J.E. Adams, and B. Rutkin, Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control of central pain. Surg Neurol, 1975. 4(1): p. 91-2.
41. Namba, S., et al., Electrical stimulation of the posterior limb of the internal capsule for treatment of thalamic pain. Appl Neurophysiol, 1984. 47(3): p. 137-48.

42. Namba, S., et al., Sensory and motor responses to deep brain stimulation. Correlation with anatomical structures. J Neurosurg, 1985. 63(2): p. 224-34.
43. Franzini, A., et al., Long-term chronic stimulation of internal capsule in poststroke pain and spasticity. Case report, long-term results and review of the literature. Stereotact Funct Neurosurg, 2008. 86(3): p. 179-83.
44. Plow, E.B., D.A. Malone, Jr., and A. Machado, Deep brain stimulation of the ventral striatum/anterior limb of the internal capsule in thalamic pain syndrome: study protocol for a pilot randomized controlled trial. Trials, 2013. 14: p. 241.
45. Mark, V.H. and F.R. Ervin, Role of Thalamotomy in Treatment of Chronic Severe Pain. Postgrad Med, 1965. 37: p. 563-71.
46. Melzack, R. and P.D. Wall, Pain mechanisms: a new theory. Science, 1965. 150(3699): p. 971-9.
47. Hosobuchi, Y., J.E. Adams, and B. Rutkin, Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. Arch Neurol, 1973. 29(3): p. 158-61.
48. Mazars, G., L. Merienne, and C. Ciolocca, [Intermittent analgesic thalamic stimulation. Preliminary note]. Rev Neurol (Paris), 1973. 128(4): p. 273-9.
49. Hosobuchi, Y., Tryptophan reversal of tolerance to analgesia induced by central grey stimulation. Lancet, 1978. 2(8079): p. 47.
50. Meyerson, B.A., J. Boethius, and A.M. Carlsson, Percutaneous central gray stimulation for cancer pain. Appl Neurophysiol, 1978. 41(1-4): p. 57-65.
51. Hosobuchi, Y., Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans. Report of 122 cases (1970-1984). J Neurosurg, 1986. 64(4): p. 543-53.
52. Coffey, R.J., Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review. Pain Med, 2001. 2(3): p. 183-92.
53. Katayama, Y., et al., Deep brain and motor cortex stimulation for post-stroke movement disorders and post-stroke pain. Acta Neurochir Suppl, 2003. 87: p. 121-3.
54. Hosobuchi, Y., Combined electrical stimulation of the periaqueductal gray matter and sensory thalamus. Appl Neurophysiol, 1983. 46(1-4): p. 112-5.
55. Luys, J., Recherches sur la Systeme Nerveux Cerebrospinal Sa Structure. ses Functions, et ses Maladies; J.-B.Bailliere et Fils: Paris, France 1865.
56. Andy, O.J., Parafascicular-center median nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful-dyskinesia). Appl Neurophysiol, 1980. 43(3-5): p. 133-44.
57. Andy, O.J., Thalamic stimulation for chronic pain. Appl Neurophysiol, 1983. 46(1-4): p. 116-23.
58. Krauss, J.K., et al., Deep brain stimulation of the centre median-parafascicular complex in patients with movement disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. 72(4): p. 546-8.
59. Weigel, R. and J.K. Krauss, Center median-parafascicular complex and pain control. Review from a neurosurgical perspective. Stereotact Funct Neurosurg, 2004. 82(2-3): p. 115-26.
60. Davis, K.D., et al., Brain targets for pain control. Stereotact Funct Neurosurg, 1998. 71(4): p. 173-9.
61. Reynolds, D.V., Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science, 1969. 164(3878): p. 444-5.
62. Mayer, D.J., et al., Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. Science, 1971. 174(4016): p. 1351-4.
63. Cox, V.C. and E.S. Valenstein, Attenuation of Aversive Properties of Peripheral Shock by Hypothalamic Stimulation. Science, 1965. 149(3681): p. 323-5.
64. Boethius J, L.V., Meyerson BA, et al., Effects of multifocal stimulation on pain and somatosensory functions. Sensory functions of the skin in primates, with special reference to man. Pergamon Press, 1976: p. 531-48.
65. Richardson, D.E. and H. Akil, Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2: Chronic self-administration in the periventricular gray matter. J Neurosurg, 1977. 47(2): p. 184-94.
66. Richardson, D.E. and H. Akil, Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. J Neurosurg, 1977. 47(2): p. 178-83.
67. Mayer, D.J. and J.C. Liebeskind, Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. Brain Res, 1974. 68(1): p. 73-93.
68. Sims-Williams, H., et al., Deep brain stimulation of the periaqueductal gray releases endogenous opioids in humans. Neuroimage, 2017. 146: p. 833-842.
69. Green, A.L., et al., Stimulating the human midbrain to reveal the link between pain and blood pressure. Pain, 2006. 124(3): p. 349-59.
70. Pereira, E.A., et al., Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation. J Clin Neurosci, 2010. 17(1): p. 124-7.
71. Pereira, E.A., et al., Ventral periaqueductal grey stimulation alters heart rate variability in humans with chronic pain. Exp Neurol, 2010. 223(2): p. 574-81.
72. Albe-Fessard, D., et al., Diencephalic mechanisms of pain sensation. Brain Res, 1985. 356(3): p. 217-96.
73. Vogt, B.A., D.L. Rosene, and D.N. Pandya, Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey. Science, 1979. 204(4389): p. 205-7.
74. Devinsky, O., M.J. Morrell, and B.A. Vogt, Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain, 1995. 118 (Pt 1): p. 279-306.
75. Whitty, C.W., et al., Anterior cingulectomy in the treatment of mental disease. Lancet, 1952. 1(6706): p. 475-81.
76. Ballantine, H.T., Jr., et al., Stereotaxic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. J Neurosurg, 1967. 26(5): p. 488-95.
77. Viswanathan, A., et al., Cingulotomy for medically refractory cancer pain. Neurosurg Focus, 2013. 35(3): p. E1.
78. Vogt, B.A., S. Derbyshire, and A.K. Jones, Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. Eur J Neurosci, 1996. 8(7): p. 1461-73.
79. Mohseni, H.R., et al., Application of a null-beamformer to source localisation in MEG data of deep brain stimulation. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2010. 2010: p. 4120-3.
80. Hutchison, W.D., et al., Pain-related neurons in the human cingulate cortex. Nat Neurosci, 1999. 2(5): p. 403-5.
81. Pereira, E.A., et al., Regional cerebral perfusion differences between periventricular grey, thalamic and dual target deep brain stimulation for chronic neuropathic pain. Stereotact Funct Neurosurg, 2007. 85(4): p. 175-83.
82. Ray, N.J., et al., Abnormal thalamocortical dynamics may be altered by deep brain stimulation: using magnetoencephalography to study phantom limb pain. J Clin Neurosci, 2009. 16(1): p. 32-6.
83. Kringelbach, M.L., et al., Deep brain stimulation for chronic pain investigated with magnetoencephalography. Neuroreport, 2007. 18(3): p. 223-8.
84. Cruccu, G., et al., EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. Eur J Neurol, 2016. 23(10): p. 1489-99.
85. Cruccu, G., et al., EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J Neurol, 2007. 14(9): p. 952-70.

162

Trigeminal Nevraljide Destrüktif Yöntemler

Bülent Boyar

Günümüzde hastalar ameliyat seçimlerinde robotik, stereotaktik veya destrüktif yöntemleri daha kolay kabullenmektedir. Bu işlemlerin çoğunun lokal anestezi ile yapılabilmesi ve aynı gün hastanın evine gönderilmesi tercih nedeni olmaktadır.

Kalp hastalığı, hipertansiyon, kan hastalıkları, yaşlılık ve ileri diabet gibi durumlarda bu yöntemler daha emniyetlidir. Çoğu hasta ağrı çekmektense uygulama sonucu oluşan his kusurlarını veya rekürrensleri kabul etmektedir.

Destrüktif yöntemlerin en büyük avantajı; her zaman tekrar uygulama şansının olmasıdır. Bu teknikleri uygulamadan önce primer trigeminal nevralji tanısı çok dikkatle konulmuş olmalıdır.

Kraniotomi dışında trigeminal nevralji tedavisinde kullanılan destrüktif yöntemler:

1) Gasser ganglionunun distalinde periferik dallara uygulanan yöntemler
2) Gasser ganglionuna uygulanan yöntemler
   a) Radyo Frekans (RF) rizotomi
   b) Gliserol rizotomi
   c) Balon kompresyon
3) Gamma-knife
4) Beyin sapına uygulanan teknikler
   a) Trigeminal nükleotomi
   b) Trigeminal traktotomi
   c) Nukleus kaudalis DREZ (Dorsal Root Entry Zone) operasyonu

I- Gasser ganglionunun distalinde periferik dallara uygulanan yöntemler

Trigeminal sinirin periferik dallarının blokajı veya lezyonu temel uygulamalardır. En çok kullanılan yöntemler nörektomi, alkol enjeksiyonu ve lokal anesteziklerin blokajlarıdır. Bazı acil durumlarda, kısa süreli zaman kazanmak için tetik noktaya veya ağrıyan yüz bölgesine lokal anestezi uygulanabilir.

Saf alkol sinir yapısında parsiyel destrüksiyon oluşturur. Nörektomi veya rizotomi operasyonları öncesi test için alkol enjeksiyonu uygulanabilir. Röntgen veya skopide supraorbital ve infraorbital delikler tespit edilip lokal anestezi ile girişim yapılır. Enjektöre 1,5 ml saf alkol çekilir ve 1 ml foramen içine enjekte edilir. Uygulama esnasında ağrı %80 oranında durur. Ağrı kontrolü 8-16 aydır.[1] Supraorbital nörektomi lokal anestezi ile uygulanır. Kaş tıraş edilir ve aynı çizgiden 2 cm'lik kesi ile girilerek foramen kolayca görülür.[2] Foramenden çıkan sinir bulunarak yakılıp kesilir. Foramene doğru avulse edilir. Foramenin hemen medialinde seyreden supratroklear sinir bulunur ve avulse edilir.

Maksiller bölgedeki ağrılar için alt göz kapağına küçük bir insizyon yapılarak infraorbital foramen görülür. İçinden çıkan sinir kesilerek foramene doğru avulse edilir. Foramene istenirse fenol enjeksiyonu yapılabilir.

Mandibuler dala yapılacak nörektomi için; mandibuler kemiğin açı yapan köşesine 2 cm kesi yapılır. Kesinin estetik olmasına dikkat edilmelidir. Drill ile periost ve kemiğin dış tabulası delinerek spongioz dokuya ulaşılır. Burada amaç, inferior alveolar sinire kesi yapmaktır.

Bu uygulamalarda rekürrens çok sıktır (%35). Ağrı kontrolü 5 yılda %27'dir.[3] Kalıcı his kusurları yaygındır. Sinir bloklarında rekürrensler çok daha fazladır.

Tekrarlanmış ve başarısız olmuş Gasser ganglionu girişimlerinden sonra, kraniotomi yapılamayan hastalarda tercih edilebilir. Günümüzde popüler yöntemler değildirler.[4]

II- Gasser ganglionuna yapılan uygulamalar

a) RF rizotomi:

Bu yöntemlerinin en büyük avantajı kraniotomiye gerek olmaması ve uygulamanın her zaman tekrarlama şansının olmasıdır. Burada A-gamma ve C fiberlerine lezyon yaparken dokunma ile ilgili A-alfa fiberlerini koruma imkanı vardır. En büyük ikinci avantajı lokal anestezi ile uygulanabilmesi ve kontrollü lezyon olmasıdır. Bu işlemlerin beyin cerrahları tarafından uygulanması her zaman tercih edilmelidir. Spinal uygulamalarda kullanılan iğne ve elektrotlar yerine; beyin cerrahları tarafından yıllarca tecrübe ile geliştirilmiş özel iğne ve elektrotlar tercih edilmelidir.

Sweet 1965 yılında ilk olarak düz ve eğri elektrotları geliştirmiş ve Gasser ganglionuna ilk lezyonu yayınlamıştır.[5]

Tew 1982 yılında ucunda oluşan ısıyı gösteren ilk elektrotu bulmuş ve Gasser ganglionuna, gangliolizis yapmıştır.[6] Uygulamada lokal anestezi veya nörolept anestezi tercih edilebilir. Sterilizasyon çok önemlidir. İşlem sırasında sol elin işaret parmağı yönlendirme ve ağız içi mukozasına zarar vermemek için kullanılacak ise; ağız içi, yanak mukozası ve cilt sterilizasyonu yapılmalıdır. Dr. Kanpolat işlem sırasında sık eldiven değiştirilmesini ve sterilizasyona çok dikkat edilmesini önermektedir.[7] Hasta düz pozisyonda yatırılır, boynunun altı hafif yükseltilir. İğne; ağız köşesinin 2,5-3 cm lateralinden cilt, ciltaltı geçilir. Sol elin işaret parmağı ile ağız içinden mukoza korunarak iğne yavaşça itilir. Skopi yardımı ile foramen ovale hedeflenir. Bu hedefe ulaşmak için dış kulak deliğinin 3 cm anterioru; sagital yön ise, pupilla hizasıdır. Foramen ovaleye ulaşıldığında hafif sert bir bariyer vardır; iğne itilince boşluğa geçiş duygusu hissedilir. Mandren çekildiğinde BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) berrak olarak damlar. Eğer aktif kan gelirse mandren yerine konulup birkaç dakika beklenir. BOS rengi yavaş yavaş açılıyorsa işleme devam edilir. Eğer kanlı BOS gelmeye devam ediyorsa işleme son verilip hasta gözlem için bir gece yatırılır. Genellikle mandibuler dal foramen girişinden 1 cm mesafede, maksiller dal 2 cm mesafede ve oftalmik dal 3 cm mesafede yer almaktadır. Stimulasyon ile (0,1-0,4 V; 50-75 saniye; 1 msec) ağrılı bölgede his kontrolü yapılır. Masseter kaslarının kasılması motor bölgeye yakın olduğumuzu gösterir. İlk lezyon genellikle 1 dakika, 60C°'de yapılır. Lezyonlarda en çok tercih edilen ısı; 50-75C°'dir. Her bir

yeni lezyon 5C° arttırılarak yapılmalıdır. Birinci sinir dalına daha düşük ısı; üçüncü sinir dalına daha yüksek ısı uygulanmalıdır. Lezyonlarda ortalama süre; 50-75 saniyedir. Operasyondan hemen sonra oluşan hipoestezi, istenilen bir muayene bulgusudur. İşlem doğru yapılırsa %80-99 başarı oranı vardır.

Taha ve arkadaşlarının 154 olguluk çalışmalarında 15 yıllık hasta takibi vardır. Gözlemleri sonucunda; bir yıl sonra başarı %86'dır. 5 yıllık takiplerde başarı oranı, %60-71'dir. 15 yıllık takipte tek uygulama veya nüks eden olgulara ikinci uygulama ile, başarı %95 olarak devam etmektedir.[8] Bu yöntemin en büyük avantajı, her zaman tekrarlanabilmesidir.

Komplikasyonlar: Menenjit
Anestezia dolorosa
Masseter felci
Kornea anestezisi
Arter yaralanması
Kranial sinir yaralanması

b) Balon kompresyon:

İlk olarak 1983 yılında Mullan ve Lichtor tarafından tarif edilmiş bir uygulamadır.[9] Bu uygulamada genel anestezi tercih edilmektedir. RF rizotomide foramen ovaleye giriş için uygulanan teknik, burada da aynen uygulanabilir. Bu işlemde kullanılan iğne daha kalın olmalıdır. Foramene ulaşıldığında bazen iğne ile geçilemez ve işlemin sonlandırılması gerekebilir. İğnenin içinden geçen balon No:4 Fogarty kateteridir. İğnenin ucundan 1,5 cm çıkacak şekilde, kateter önceden işaretlenir. Skopide iğne hedefe ulaştığında, balon yavaş yavaş şişirilir. Bu işlem için 1,3-1,5 atmosfer basınç yeterlidir. Balon 1,5-3 dakika süreyle tutulabilir. Uygulama sırasında hastaların %40'ında ani hipotansiyon ve bradikardi gelişebilir. Balon basıncı azaltılınca klinik tablo düzelir. Balon basıncı; sempatik inhibisyona, parasempatik stimulasyona neden olur. Balonun sistern içinde yönlendirilmesinde sorunlarla karşılaşılabilir. Bu uygulamanın en büyük avantajı; tüm serilerde his kusurlarının nadir görülmesidir. Kornea refleks kaybı ve anestezia dolorosa; diğer uygulamalara oranla daha seyrek görülür. Günümüzde eski popülaritesini kaybetmiş bir yöntemdir.

c) Gliserol enjeksiyonu:

İlk olarak, Hakanson tarafından 1982 yılında Gasser ganglionuna uygulanmıştır.[10] Kullanılan malzemenin kolay bulunması ve ucuz olması; tercih sebebi olmuştur. Kullanılan gliserol; Tantalium tozu ile karışım halindedir. Nörotoksik etki ile sinir içindeki küçük fiberleri etkileyerek sinir miyelinizasyonunu bozar. Foramen ovaleye ulaşıldığında metrizamid verilerek sistern sınırları görüntülenir. Hasta oturur pozisyona getirilip kontrast madde geri alınır. Test için; 0,2-0,3 ml gliserol enjekte edilir. His kontrolü ve masseter kas kontrolü yapılır. Hasta fayda görmüş ise; başı öne eğilerek ilacın posterior fossaya kaçması önlenir. Kullanılan ilaç dozu, iğne içinde kalan miktar hariç, maksimum 0,3 ml'dir. İlaç verildiğinde ani ve çok şiddetli bir ağrı, 3-4 saniye süreyle olur. Yüzde hipoestezi, hemen oluşur.

Bu uygulamada en büyük tartışma konusu; hangi dal tutulduğunda, ilacın ne dozda verileceğidir. Ağrının şiddetine göre doz ayarlanması önerilmiştir. İlacın 0,3 ml üzerindeki kullanımlarında, yüksek oranda ve kalıcı his kusurları görülmüştür. Başarı oranı, erken dönemde %50-70 olarak tespit edilmiştir. Anestezia dolorosa olguları oldukça sık görülmüştür.[11] Günümüzde RF ve Balon kompresyon tekniklerine oranla daha az tercih edilmektedir.

III- Gamma-knife

Bu tedavi metodu Lineac veya Gamma-knife cihazlarıyla yapılan stereotaktik uygulamalardır. İlk olarak 1971 yılında Leksell tarafından trigeminal nevralji tedavisinde kullanılmıştır.[12] Hedef nokta, ponstan çıkış noktasının 2-3 mm laterali, Meckel kanalına girmeden hemen öncesidir. Uygulama öncesi hasta mutlaka primer trigeminal nevralji tanısını almış olmalıdır. Ağrısı çok fazla olan, akut dönemdeki hastalara önerilmemelidir. Uygulamadan sonra istenilen etki ortalama 1-4 ay sonrasında başla-

maktadır. Bu yöntemin en fazla iki defa uygulama şansı vardır. Tek seansta hedef noktaya verilen doz 60-90 Gy'dir. Hasta aynı gün evine gönderilebilir. Bu uygulamada Anestezia dolorosa çok nadir olarak görülmektedir. Kalıcı parestezi, %10-15 oranındadır. Ağrı kontrolunda uzun dönem başarısı %60-77 arasında değişmektedir.[13]

IV- Beyin sapına uygulanan yöntemler

a) Trigeminal nükleotomi: Hitchocok kendi geliştirdiği stereotaksi cihazı ve haritalama sistemi ile ilk olarak nükleotomi operasyonunu tarif etmiş ve uygulamıştır.[14] Ventrikulografi yardımı ile hedefi hesaplamıştır. Uygulamada, hedefe C1-C2 hizasından küçük suboksipital kraniektomi ile girmiştir. Hedef alan, spinal kordun posterior kenarının 3 mm önü, orta hattan 6 mm uzakta ve C1 seviyesidir. Kullandığı elektrot 0,5 mm kalınlıkta, tip 2 mm, lezyon 2 mm derinlikte yapılmıştır.

Kanpolat; CT yönlendirimli trigeminal traktotomi-nukleotomi tekniğini uygulamıştır. Giriş noktası, oksipit-C1 aralığıdır. Uygulamada nörolept anestezi tercih edilir. Uygulamadan 20 dakika önce hastaya lomber ponksiyon ile kontrast madde verilir. Prone pozisyonunda CT'de C1 ve oksipit bölgesinin lateral ve aksiyel kesitleri görüntülenir. İğne ile C1-Oksipit arasından orta hattın 5-6 mm lateralinden CT yönlendirimli girilir. Hedef nokta; Hitchocok tarafından tarif edilen alandır. Bu bölge, C1 hizasında, orta hattan 5-6 mm lateral, spinal kordun posterior yönünün 3 mm anteriorudur. Genellikle 1-3 lezyon yapılır (65-75C^{o}, 60 saniye uygulanır).

Nukleotomi operasyonları, trigeminal nevralji tedavisinde tatminkar değildir. Bu yöntemler kraniofasial ağrılarda daha etkilidir.[15]

b) Trigeminal traktotomi: Bu operasyon ilk olarak Sjoqvist tarafından 1938 yılında uygulanmıştır.[16] Lokal anestezi altında küçük suboksipital kraniektomi ve C1 arkının küçük bir kısmını alarak hedefi planlamıştır. Lezyon bölgesine, transvers 3 mm uzunlukta ve 2 mm derinlikte kesi yapmıştır. Bu bölge, dorsolateral sulkus ile 11. sinirin rootletlerinin çıkış noktasıdır. Bu uygulamada kornea refleks kaybı sık görülmüştür. Popularitesini kaybetmiş olan bu yöntemden yıllar sonra 1989 yılında Kanpolat tarafından CT yönlendirimli perkutan traktotomi operasyonu uygulanmıştır.[17]

c) Nukleus kaudalis DREZ operasyonu: İlk olarak Nashold tarafından tarif edilmiş ve uygulanmıştır.[18] Hasta prone pozisyonda ve genel anestezi altındadır. Suboksipital küçük kraniektomi ve C1-C2 hemilaminektomi yapılır. Dura Y şeklinde açılır. Tonsil yukarı doğru kaldırılınca Obeks net olarak görülür. Lezyon yapılacak alanın sınırları; dorsolateral sulkus boyunca, alttan başlayıp yukarı doğru, 5-8 uygulama yapılır. Lezyonlar 80C^{o}, 15-20 saniye ve elektrot çapı 0,25 mm'dir.[19]

Bu uygulama traktotomiye cevap vermeyen trigeminal nevralji olgularında, anestezia dolorosa olgularında ve postherpetik nevralji olgularında tercih edilmelidir. Trigeminal nevralji olgularında sonuçlar tatminkar değildir ve bu yöntem en son çare olarak uygulanmalıdır.

Bu girişimde en sık görülen komplikasyon, ataksidir (%40-50).[20]

Sonuç

Primer trigeminal nevralji tedavisinde kullanılan destrüktif yöntemlerin en büyük avantajı; lokal anestezi altında yapılmaları ve tekrarlanabilir yöntemler olmalarıdır.

Bu teknikler içinde periferik sinirlere uygulanan nörektomi ve sinir blokları; sık görülen rekürrensler nedeniyle günümüzde çok nadiren uygulanmalıdır. Çok debil ve yaşlı hastalarda ağrı çekmektense tekrarlanan uygulamalar hasta tarafından tercih edilebilmektedir.

Kraniofasial ağrılarda traktotomi, DREZ ve kronik elektrik stimulasyon gibi yöntemlerin primer trigeminal nevralji tedavisinde uygun teknikler olmadıkları; zamanla daha iyi anlaşılmıştır. Bu nedenle yaygın kullanım alanı bulamamışlardır. Nöropatik fasial ağrı, postherpetik nevralji ve anestezia dolorosa tedavisinde tercih edilmesi gereken yöntemlerdir.

Gasser gangliolizis yöntemlerinden RF; tartışmasız ilk seçenek olmalıdır. En büyük avantajı lezyonun kontrollü olmasıdır. Balon kompresyon yöntemi günümüzde popüleritesini kaybetmiştir. Bu

uygulamada en büyük sorun, foramen ovalenin dar olması sonucunda işleme devam edilememesidir. Diğer bir sorun, balonun sistern içinde yönlendirilmesinde yaşanan zorluklardır. Gliserol; bu üç yöntem içinde en az tercih edilendir. Bu uygulamada en büyük sorun, verilecek ilaç dozu hakkında ortak bir fikrin olmamasıdır.

Hastaya yapılan tetkikler sonucunda sinire basan damarsal yapı gösterilebilmiş ise, ilk tercih genç veya yaşlı hastalarda kraniotomi olmalıdır. Bu hastalara mutlaka RF ve Gamma-knife tekniklerinin avantaj ve dezavantajları anlatılmalı; son karar hastaya bırakılmalıdır. Kraniotomi istemeyen hastaya sunulacak ilk seçenek, RF olmalıdır. Eğer hasta RF uygulamasını kabul etmez ise veya ileri derecede panik atak, hipertansiyon, ileri diabet, ciddi kalp hastalığı ve daha önce uygulanmış RF lezyonundan fayda görmemiş hastalarda Gamma-knife tavsiye edilmelidir. Akut ağrılı dönemdeki hastalara kesinlikle Gamma-knife önerilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Stookey B, Ransohoff J. Trigeminal neuralgia: Its history and treatment. Text book Ofender. III, st ed. Philadelphia: Springfield 1955.p.1079-139
2. Persing JA, Jane JA. Surgical treatment of V1 Trigeminal neuralgia: Technical refinement. Neurosurgery 1985; 17: 660-62
3. Quinn JH. Repetitive peripheral neuroctomies for neuralgia of second and third division of trigeminal neuralgia. Clin Neurosurg 1977; 17: 660-2
4. Otura B, Jensen K, Erikson J, Madsen F. Neurosurgery for trigeminal neuralgia: Comprasion of alcohol block, neurektomy and Radiofrequency coagulation. Clin. J Pain 1966; 24:550-2
5. Sweet WH, Wepsic JG. Controled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differantial destruction of pain fibers. J. Neurosurg 1974; 39:143-56
6. Tew JM. Treatment of trigeminal neuralgia by percutaneous rhizotomy. In: Youmans JR, eds. Neurological Surgery. 2nd ed Philadelphia: WB Sounders 1982.p.3568-9
7. Kanpolat Y, Savaş A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25 Year experience with 1600 patient. Neurosurgery 2001; 48:524-34
8. Taha JM, Tew JM, Buncher CR. A prospective 15 year follow up of 154 cunsecutive patients with trigeminal neuralgia treated by percutaneous stereotactic radiofrequency thermal rhizotomy. Neurosurgery 1996; 35:865-71
9. Mullan S, Lichtor T. Percutaneous microcompression of the trigeminal neuralgia. J. Neurosurg 1983; 59:1007-12
10. Hakanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol in to the trigeminal cistern. Neurosurgery 1981; 9:638-46
11. Cappabianca P, Spazianta R, Graziussi I. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis for treatment of trigeminal neuralgia: Technique and results in 191 patients. J. Neurosurgery Sci. 1995; 39:37-45
12. Leksell L. Stereotactic radiosurgery in trigeminal neuralgia. Acta Chir Scand. 1971; 137:311-14
13. Pollock BE, Gorman DA, Schomberg PJ, Kline RW. The Mayo Clinic gamma knife experiences:Indications and initial results. Mayo Clinic.Proc. 1999; 74:5-13
14. Hitchcock ER. Stereotactic trigeminal tractotomy. Ann Clin Res. 1970; 2:131-5
15. Kanpolat Y, Savaş A, Batay F, Sınav A. Computed tomography-guided trigeminal tractotomy-nucleotomy in the management of vagoglossopharyngeal and geniculate neuralgias. Neurosurgery: 1998; 43:484-90
16. Sjoqvist O. Studies on pain conduction in the trigeminal nerve: A contribution to the surgical treatment of facial pain. Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl. 1938; 17:1-139
17. Kanpolat Y, Deda H, Akyar S. CT guided trigeminal tractotomy. Acta Neurochis (Wien). 1989; 100:112-14
18. Nashold BS Jr, Lopez H, Chodakiewitz B, Bronek P. Trigeminal DREZ for craniofacial pain. In:Samii M(ed). Surgery in and around the brainstem.1.st.ed Heidelberg: Springer-Verlag 1986 p.54-9
19. Nashold BS Jr, Caputi F, Bernard E. Trigeminal DREZ: Caudalis nuclear lesions for relief of facial pain. Neurosurgery 1987; 20:348-87
20. Nashold BS Jr; El-Naggar AO, Ovelman J, Muwaffak A. A new design of radiofrequency lesion elektrodes for use in caudalis DREZ operations. Neurol. 1994; 80:1116-20

163

Trigeminal Nevraljide Mikrovasküler Dekompresyon

Şükrü Aykol, Burak Karaaslan

Tarihçe

Trigeminal nevralji (TN) ile ilgili ilk bilgiler antik dönemlere dayanır. 2000 yıl öncesinde Aretaeus ve Cappadocia spazm ve yüz ağrıları ile birlikte olan baş ağrısını tanımlamışlardır. Ayrıca 10. Yüzyılda İbn-i Sina tarafından yüz ağrısı ile giden benzer sendrom tanımlanmıştır.[1] "Tic douloureux" tanımı ise 1756 yılında Nicolas Andre tarafından gündeme getirilmiştir. TN hakkında ilk bilimsel makale John Fothergill tarafından 1773 yılında yayınlanmıştır.[2]

TG'ye yönelik ilk cerrahi tedavi denemeleri trigeminal sinirde lezyon oluşturmayı amaçlamaktaydı. 1934 yılında Walker Dandy trigeminal sinire yaklaşım için retrosigmoid yaklaşımı tanımlamıştır. Dandy TN hastalarında sinirin arter basısından dolayı bombe olduğunu gözlemlemiş ve tic douloureux sebebinin bu bası olabileceğini belirtmiştir. Ancak patolojik sürecin kalıcı olduğunu düşündüğünden dolayı sinir dekompresyonu yapmamıştır. Mikrovasküler dekompresyon ilk defa W. James Gardner tarafından 1959 yılında yapılmıştır. Sinir dekompresyonu sonrası sinire hasar vermeden sinir ile damar arasına gelfoam yerleştirmiştir. Bu cerrahi teknik Peter Jannetta tarafından popüler hale getirilmiş ve mikroskop altında uygulanmıştır. Uzun dönem takiplerdeki başarıları Jannetta tarafından yayınlamıştır.[1]

Klinik prezentasyon

Uluslararası baş ağrısı derneği tarafından TN tanısında klinik kriterler belirlemiştir.[3] TN tanısı için en az 3 kere aşağıdaki kriterleri içeren tek taraflı yüz ağrısı atakları olmalıdır.

1. Trigeminal sinir trasesinden bir ya da daha fazlasına yayılan ve trigeminal sinir dermatomu ötesine geçmeyen ağrı
2. Şunlardan en az 3 kriteri karşılayan:
   a. 2 dakikaya kadar uzayabilen aralıklı ağrı atakları olması.
   b. Ağrının çok şiddetli olması.

c. Ağrının elektrik çarpması, bıçak saplanması ya da keskin tarzda olması.

d. Ağrının bölgesel uyaranlar ile şiddetlenmesi.

Ayrıca yüz ağrılarını sınıflandırmak için yeni alt gruplar belirlenmiştir.[4] Bu yeni sınıflandırma şöyledir:

- Tip 1 (klasik ya da tipik TN): İdyopatik ağrı atakları içeren ve birkaç saniye süren durumdur. Ağrı epizotları arasında ağrısız dönemler içerir.
- Tip 2: İdiopatik ağrı ve yanma atakları günün yarısından fazlasını kapsar. Ağrı epizotları dışındaki dönemde de daha az şiddetli ağrılar mevcuttur. Sabit düzeyde ağrının her dönemde olması en önemli özelliktir. Tip 1 ağrıların zaman içinde Tip 2'ye dönmesi yapısal bir bozukluk (tümör, vasküler malformasyon gibi) olabileceğini akla getirir.

Avrupa Nöroloji Derneği[5] ve Amerikan Nöroloji Akademisi[6] yayınladığı bildirilerde trigeminal refleksin nörofizyolojik incelemesinin TN teşhisinde çok değerli bilgiler verdiğini vurgulamışlardır. Semptomatik TG hastalarında trigeminal refleksin nörofizyolojik incelemesi MR incelemesi gibi %95 sensitif ve %93 spesifik bilgi verir.[7]

Patofizyoloji

Klasik olarak TN prepontin sistern içerisinde REZ (Root entry zone) bölgesine bası sonucu oluşur. Nörovasküler basıya neden olabilecek yapılar: anormal arter, anormal ven, AVM, vestibüler schwannoma, meningioma, epidermoid kist, tüberkülom, anevrizmalar, araknoidit ve diğer kist ya da tümörler olabilir.[8-10] MS, diyabet, dental enfeksiyon, otolaringeal patolojiler (sinüzit gibi) TN sebebi olabilir.[11-20]

Patofizyolojisine bakıldığı zaman TN altında yatan birçok nörofizyolojik mekanizma olduğunu görüyoruz. Periferik reseptörlerin aktivasyonu, transmisyonu ve nosiseptif uyaranların projeksiyonu birçok nörotransmitter ve nöromodülatör ile karşılıklı aktivasyonunun ağrı hissinde kilit rol oynadığı düşünülmektedir.

- Trigeminal konverjans-projeksiyon teorisi:

Bu teoride yüz ve boyundan gelen devamlı ve rekürren noseptif uyaranların spinal trigeminal nükleusta (nucleus kaudatis) konverjans olduğu ve bu nükleustan nörotransmitter ve vazoaktif maddelerin salındığı düşünülmektedir.[21,22] Bu nörotransmitter salınımı nosiseptif kaynak dışından uyarı alan ikinci sıra (second order) nöronların eşik değerini düşürür. Uyarılmış ikincil sıra nöronları iletileri talamus, limbik sistem ve somatosensöryel kortekse ağrı olarak iletilir.[23]

- Biyorezonans hipotezi:

Son dönemde TN patogenezinde üzerinde durulan hipotezdir. Bu hipoteze göre trigeminal sinir etrafındaki yapıların titreşim frekansları sinirin doğal frekansına yaklaştığı zaman trigeminal sinir üzerinde rezonans yaratır. Bu rezonans sinir liflerine hasar verir ve uyarıların anormal iletilmesine ve yüz ağrısına sebep olur.[24]

- Ateşleme hipotezi:

Bu teori MVD (Mikrovasküler dekompresyon) yapılan hastalardan alınan histopatolojik örneklerin incelenmesi ve son dönemde artan hasarlı sensorial sinirlerin elektriksel davranışlarını anlamamızdaki gelişmelere dayanmaktadır. Hipoteze göre hasarlanmış trigeminal afferent nöronların akson ve soma hücrelerinde hipereksitabilite oluştuğu ve bu durumun paroksismal ağrıya yol açacak şekilde senkronize uyaranlar oluşturduğu gösterilmiştir.[25]

Ayırıcı tanılar

Multiple skleroz (MS) hastalarının ile başvuru şikayeti TN olabilir. Yapılan çalışmalar MS hastalarının %1-3'lük bölümünde TN şikayetinin olduğunu göstermiştir. Ayrıca TN hastalarının %2-4'lük bölümünü de MS hastaları oluşturur.[26] Klinik tablo ve patolojik bölge (REZ) TN ve MS hastalığında da benzerdir. Ancak MS'de nevralji nedeni dışardan bir damar basısı değil sinirdeki intrinsik demiye-

lizasyondur. Bu nedenle MVD MS hastalarında faydalı olmayacaktır. Yapılması gereken sinir hasarını önleyecek tedavinin sağlanmasıdır.

Paroksismal özellik göstermeyen sürekli yüz ağrıları dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Hastalar uzamış bıçak saplanır tarzda ağrılardan şikayet edebilirler. Bu durum TG tanısını dışlatmaz. Ancak yavaş gelişen ve süresi değişken olan (saatler, günler süren ve yatışan) ağrılar TN için olağan değildir. Klinikte TN ile en sık karışan ağrı sendromu kronik küme tipi baş ağrısıdır. Bu ve diğer atipik baş ağrısı sendromları cerrahi tedaviye yanıt vermeyeceği için dikkatli ayırt edilmelidir.[26]

Bunlar dışında ayırıcı tanıda post herpetik nevralji, diş hastalıkları, orbital hastalıklar, temporomandibular eklem rahatsızlıkları ve temporal arterit gibi durumlar dışlanmalıdır.

Medikal tedavi

TN tedavisinde ilk kullanılan ve olumlu sonuçlar bildirilen ilaç fenitoindir. Güncel literatüre bakıldığı zaman Avrupa Nöroloji Derneği ilk basamak tedavide karbamazepin ve okskarbazepini önermektedir. Karbamazepinin hem atak frekansını azalttığı hem de paroksismal ağrı ataklarının şiddetini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte özellikle yaşlı hastalarda yan etkilerinin fazla olması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak okskarbazepin daha uygundur.[27] Tedavi etkinliği gösterilmiş diğer ilaçlar ise: baklofen, pimozid, tokainid ve lamotrijintir.

Hasta seçimi

MVD tedavi seçeneği genç hastalar için uygun tedavi yaklaşımıdır. Çünkü diğer tedavi seçenekleri MVD kadar uzun dönem ağrı kontrolü sağlamaz.[1] Bunun dışında yaşlı hastalarda genç hastalarla karşılaştırıldığında morbidite riskinin yüksek olmadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Zhao ve arkadaşları yaptığı çalışmada 75 yaş üzeri cerrahi tedavi uygulanan TN hastalarını genç hastalarla karşılaştırmışlar ve komplikasyon oranları, cerrahi bulguları, hastanede yatış süreleri ve tedavi sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Operasyon süresinin yaşlı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa olduğunu ortaya koymuşlar ve bunu serebellar atrofi nedeniyle serebellopontin açıya daha kolay ulaşabilmeye bağlamışlardır.[28]

Cerrahi öncesi ayrıntılı muayene çok değerlidir. TN tanısı klinik muayene ile konulur. Tanı için önemli kriterler şunlardır:

1. Ağrı sadece tek yüz yarımında olmalıdır.
2. Ağrının yayılımı trigeminal sinir trasesinin dışında yer almamalıdır. (Saçlı derinin arkasına ya da enseye yayılan ağrı TN ile uyumlu değildir.)
3. Elektrik çarpması tarzında ağrı paroksismal olmalıdır ve TN atakları dışında ağrı olmamalıdır.
4. Ağrı kendiliğinden olabileceği gibi genellikle bir uyaran ile tetiklenir.
5. Sensorial defisit kornea refleksinde azalma ya da başka kranial sinir ile ilgili semptom olmamalıdır.

Hastalar genellikle TN tanısı almadan önce yanlış tanı nedeniyle birçok diş tedavisi görmüştür. MS hastalarında görülen TN'ye semptomatik trigeminal nöralji denir. MS hastalarının bir kısmı MVD sonrası iyileşme görülse de rekürrens yüksek ve uzun dönem ağrı kontrolü zayıftır. Bu hastalarda esas problem demiyelinizasyon olduğu için ablatif tedaviler daha uygun olacaktır.

Atipik yüz ağrısı psikolojik başlangıçlı olup tanı için nöropsikolojik testler gerektirir ve MVD bu hastalarda fayda sağlamayacaktır.

Radyolojik görüntüleme

Radyolojik görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler sayesinde TG patogenezi hakkında daha kapsamlı bilgi sahibi olduk. Voksel tabanlı morfometri, diffüzyon tensör görüntüleme (DTG), TOF manyetik rezonans görüntüleme (MRG), FLAIR DTG gibi yeni teknolojiler bu konuda yol gösterici olmuştur. Ayrıca foksiyonel MRG (fMRG) TN hastalarında ciltteki tetik noktaların uyarımında oluşan beyin

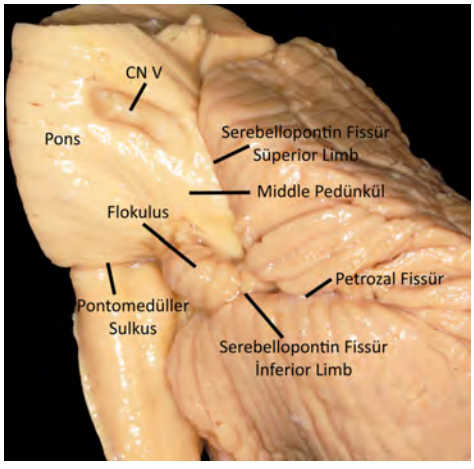
aktivitelerini gözlemleme imkanı sunmuştur. Moisset ve ark. yaptıkları çalışmalarda TN hastalarında ağrılı uyaranların spinal trigeminal nükleus, talamus, anterior singulat korteks, insula, premotor/motor korteks, prefrontal bölge, putamen, hipokampus ve beyinsapını uyardığını göstermiştir. Ağrısız uyaranların ise üçü hariç (spinal trigeminal nükleus, beyinsapı, anterior singulat korteks) hepsini uyardığını göstermişlerdir. Tetik noktaların ağrısız uyaranlarda dahi bu kadar geniş alanı uyarması trigeminal nosiseptif sistemin sensitizasyon merkezi olduğunu düşündürür. İlginç şekilde başarılı cerrahi tedavi sonrası aktivasyonun primer ve sekonder somatosensöryel alanda sınırlandırıldığı görülmüştür.[29] Voksel tabanlı morfometri çalışmaları TN hastalarında gri cevherde bazı bölgelerde volüm kaybı olduğunu göstermiştir. Bu bölgeler: primer somatosensör alan, orbitofrontal korteks ve ayrıca sekonder somatosensöryel alan, talamus, insula, serebellum ve dorsolateral prefrontal kortekstir. Ayrıca TN atak süresindeki artışla orantılı olarak anterior singulat korteks, parahipokampüs ve temporal lopta gri madde volümünde azalma gösterilmiştir. Bu durum nöronal plastisite sonucunda kronik ağrıya adaptasyon mekanizmasını yansıtır.[30] Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada TN hastalarında etkilenen tarafta ciddi aksonal hasar olmaksızın demiyalizasyonu gösteren radyolojik bulgular gözlenlemişlerdir ve bunun TN pathogenezinde önemli bir unsur olduğunu bildirmişlerdir.[31]

Gelişen MRG teknolojisindeki yenilikler trigeminal sinirin yapısal değişikliklerin radyocerrahi sonrası tedaviye yanıtı değerlendirilmesine de imkan sağlamıştır.

Cerahi öncesi MRG önemli bilgiler verir. MVD öncesi yapılacak görüntüle ile ağrı sebebi olabilecek diğer intrakranial lezyonlar (tümör, kist, anevrizma ya da AVM) dışlanmalıdır. Ayrıca MRG ile demiyelinizan hastalık ve inflamatuar değişiklikler hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Bir diğer önemli konu ise ektopik baziller arter veya kemik anomalileri gibi cerrahi öneme sahip konularda öncesinden bilgi verebilmesidir. Yüksek çözünürlüklü MRG ve MRG anjiyografi ile 3 boyutlu rekonstrüksiyon yapılarak nörovasküler kompresyonun cerrahi sırasında nasıl görüneceğine dair simülasyonlar yapılabilir.[1]

Anatomi

Serebellopontin köşe (SPK) serebellopontin fissür superior ve inferior bacakları arasında kalan bölgedir. Serebellumun petrozal yüzeyinin pons ve middle serebellar pedünkül ile oluşturduğu alan SPK'yi oluşturur. CN4'den CN11'e kadar olan kranial sinirler SPK'de yerleşmiştir **(Şekil 1)**.



Şekil 1: Serebellopontin fissür (Serebellopontin açı) "V şeklinde" serebellumun pons ve middle serebellar pedünkül etrafını sarması ile oluşan yapıdır. Serebellopontin fissürün superior ve inferior limbleri petrozal fissürün anterior ucunun bittiği bölgede birleşir. Bu birleşim noktası petrozal yüzeyi inferior ve superior olarak iki bölüme ayırır. Kranial sinirler (V-XI arası) SPK'de yerleşmişlerdir. Serebellum petrozal yüzeyi ekarte edilerek SPK'ye ulaşılabilir. Trigeminal sinir pons lateralinden çıkıp superiora doğru oblik olarak ilerler. Troklear sinir ve trigeminal sinir fissürün superior limbinin komşuluğunda glossofaringeal, vagus ve aksesuar sinir ise inferior limb komşuluğunda bulunur.

MVD cerrahisinde olduğu gibi üst nörovasküler komplekse ulaşım için asteriondan vertikal cilt insizyonu kullanılır. Asterion noktası genellikle transvers sinüs alt yarısı ile sigmoid sinusun birleşim

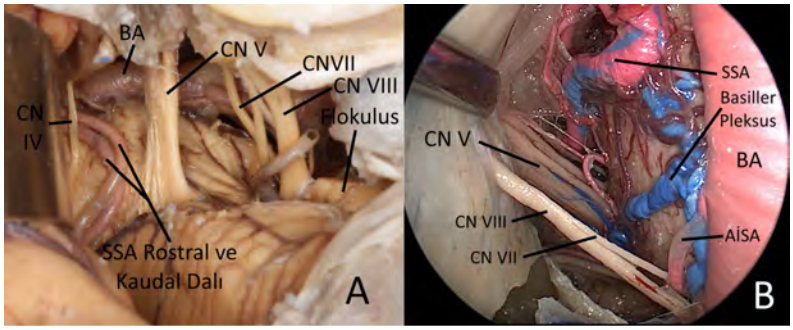
noktası üzerindedir.[32] Petrozal köprü venleri genellikle trigeminal sinire ulaşımı engeller bu nedenle koagüle edilip kesilmesi cerrahi görüşü artırır. Bu köprü venleri superior petrozal vene değil beyine yakın bölümden kesilmelidir. Serebellum superolateralinin ekartasyonu sırasında kanama şayet venöz görünümlü ise genellikle serebellum superiorundan tentorial venöz sinüse drene olan petrozal ven yaralanmasına bağlıdır. Arterial kanama ise genellikle anteriorinferior serebellar arterin dalı olan subarkuat arterden kaynaklıdır. Troklear sinir trigeminal sinirin arkasındaki araknoid membran açılmadan tespit edilmelidir. Çünkü araknoid açıldıktan sonra araknoid katlantılar kolaylıkla sinirin görülmesini engelleyebilir. Genellikle troklear sinir trigeminal sinirin birkaç milimetre yukarısındadır.

MVD cerrahisinde en sık trigeminal sinir basısı superior serebellar arter (SSA) tarafından olur.[33,34] SSA trigeminal sinir yukarısında beyinsapını sarar ve pons lateralinde kaudal loop yapar. Genellikle damarın kavis yaptığı bölgede nörovasküler temas oluşur. Vasküler bası genellikle sinirin superior ve superomedial bölgesindedir. Şayet SSA beyinsapının komşuluğunda ve sinirin önünde ise arterial loopa retrosigmoid yaklaşımla ulaşılamayabilir. Ayrıca SSA loopu sinirin rostral bölgesinde ve beyinsapına çok yakın yerleşmiş ise serebellomezensefalik fissür nedeniyle ulaşımı zor olabilir. SSA loopu sadece sinirin inferiorunda görülebilir. Ancak unutulmamalıdır ki sinir her durumda SSA serebellomezensefalik fissure ulaşmak için rostral bölgeden trigeminal sinirin superior ve medial yüzeyinden geçer. Cerrahi sırasında sinirin medial aksillasında dikkatli diseksiyonlarla vasküler loopun olup olmadığı incelenmelidir. Ayrıca vasküler dalların beyinsapından superior serebellar yüzeye direk geçmediği, trigeminal sinir posteriorunda serebellum ve beyinsapındaki derin fissürler içerisinde ilerledikleri akılda tutulmalıdır. SSA'in perforan dalları mevcuttur ve bunlar MVD sırasında damar manipülasyonunu sınırlayabilir.[34]

Trigeminal sinir kompresyonu en sık SSA'in rostral ve kaudal bifurkasyon bölgesinde görülür. Ancak SSA kompresyonu bifurkasyonunun trigeminal sinire yakınlığına göre yerleşimi değişebilir. Şayet bifurkasyon basiller artere yakın bölgede ise ya da rostral ve kaudal dallar doğrudan basiller arterden çıkıyor ise her iki dal caudal loop yaparak sinir basısı yapabilir. Bir diğer ihtimal SSA bifurkasyonunun sinire ulaşmadan önce olmasıdır bu durumda kaudal dal loop yaparak sinir basısı yaparken rostral dal trigeminal sinirin yukarısında kalır. SSA bifurkasyonu sinir distalinde ise yalnızca ana dal sinir basısı yapar. Bifurkasyon yerleşimi sinir basısı yapan vasküler boyutu etkiler. Bifurkasyon trigeminal sinire ulaşmadan önce ise bası yapan damar daha incedir.

Daha az sıklıkla trigeminal sinir basısı nedeni AİSA (anterior inferior serebeller arter) olabilir. Normalde AİSA trigeminal sinir altında pons etrafından fasial ve vestibulokoklear sinir sinirle birlikte geçer. Ancak AİSA çıkışı yüksek yerleşimli ise yukarı doğru kavis yaparak trigeminal sinirin medial ya da inferior yüzeyinde bası yapabilir.

Serpentin basiller arterde trigeminal sinirin medial yüzüne bası yapabilir. SSA'in trigeminal sinirin rostral yüzüne aynı zamanda AİSA'in ise sinirin kaudal yüzüne bası yaptığı vakalar bildirilmiştir.



Şekil 2: a) Presigmoid ve subtemporal kombine mikrocerrahi yaklaşım ile trigeminal sinir ve komşu yapıların görünümü. SSA troklear sinirin altından ve trigeminal sinirin üstünden geçerek rostral ve kaudal dallara ayrılır. b) Endoskopik transpetrozal yaklaşım ile klivus drillenmiş anterior petrozektomi yapılmış, sağ internal karotid arter laterale mobilize edilmiş. AİSA fasial ve vestibulokoklear sinirlerin arasından geçer. (BA; Baziller arter, SSA; Superior serebellar arter, AİSA; Anterior inferior serebellar arter)

Daha nadiren sinir indentasyonu yaratabilecek yapılar: PİSA (posterior inferior serebellar arter) ve baziller arterin pontin dalları olabilir.

Birçok kadavra çalışması trigeminal sinirin arterler ile yakın komşuluğu olduğunu göstermiştir. Hardy ve Rhoton 25 kadavra üzerinde yaptıkları çalışmada 50 trigeminal sinirden 29'unun arterlerle (özellikle SSA ile) teması olduğunu göstermişlerdir. Bu temaslardan sadece bir kısmının indentasyon yarattığını ve büyük bir kısmının REZ bölgesinde olmadığını belirmişlerdir.[33] Haines ve arkadaşları ise hayattayken yüz ağrısı şikayeti olmayan 40 örnekte yaptıkları çalışmada 14 tanesinde SSA'in trigeminal sinirle temas halinde olduğunu ancak 10 kadavrada sinir üzerine indentasyon yaratmadıklarını bildirmişlerdir.[35]

Tablo 1: Rhoton ve arkadaşları 26 SSA basısı olan kadavrada indentasyon yaratan vasküler segmenti incelemişlerdir.[32]

Bası yapan SSA segmenti	Sayı	Oranı
Bifurkasyon öncesi ana SSA dalı	8	%30.8
Bifurkasyon sonrası kaudal dal	11	%42.4
Bifurkasyon sonrası rostral dal	2	%7.6
Rostral ve kaudal dal birlikte	4	%15.4
Kaudal turunkusun hemisferik dalı	1	%3.8

Venöz komşuluklar

Arter basısından daha nadir olarak trigeminal sinir üzerine venöz damar basısı da görülebilir. Superior petrozal sinüse drene olan superior petrozal ven en sık venöz bası yapan damardır. Superior petrozal ven tek damarın terminal segmenti olabileceği gibi birkaç venin birleşerek oluşturduğu ana dal da olabilir. Transverse pontin ven, pontotrigeminal ven, middle serebellar pedinkül ve serebellopontin fissür venleri ve serebellum lateral kısmını drene eden venler sıklıkla superior petrozal vene drene olur. Trigeminal sinir komşuluğundan geçen transverse pontine ven en sık trigeminal sinir basısı yapan vendir. Sinir aksillasının medialinden, superiorundan, inferiorundan ya da lateralinden geçip bu bölgelere sinir indentasyonu yapabilir.[32]

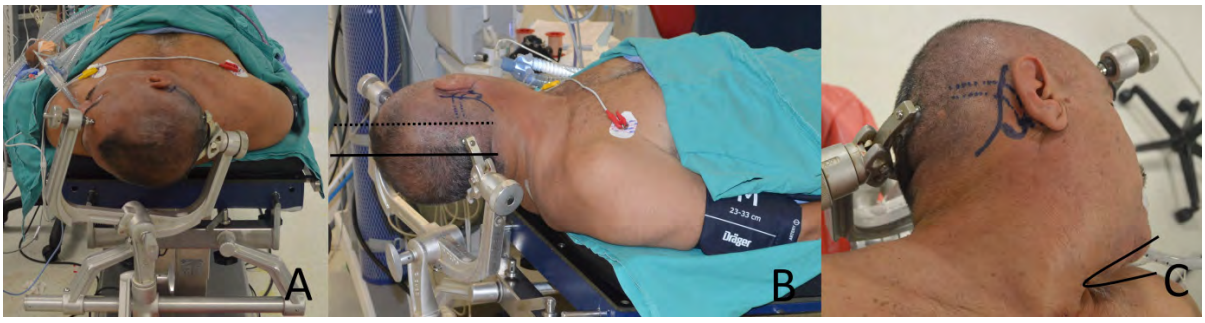
Cerrahi teknik

1. Cerrahi pozisyon

"Verteksin pozisyonu kranial sinirler için cerrahi görüş açısının sınırlarını belirler" (P. J. JANNETTA)

MVD cerrahisini ilk defa mikrocerrahi ile gerçekleştiren ve bu tekniğin popüler hale gelmesini sağlayan Jannetta'nın yukardaki sözünde de bahsettiği gibi MVD cerrahisinde işlemin zor ya da kolay olmasına yol açan en önemli faktör cerrahi pozisyondur. MVD cerrahisinde tercih edilen birçok cerrahi pozisyon vardır. En basit seçenek hasta düz supine pozisyonda yatarken başın karşı tarafa çevrilmesi ve fleksiyon verilmesidir **(Şekil 3)**. İdeal olan ipsilateral omuz altına yastık koymamaktır. Çünkü omuzun yükselmesi cerrahi görüşü zorlaştırabilir. Ancak bu pozisyon obez ve kısa boyunlu hastalarda uygun olmayabilir. Başın karşı tarafa rotasyonu için omuz altı yastık gerekebilir. Lateral dekübit pozisyon, ¾ prone pozisyon, oturur pozisyon diğer seçeneklerdir.[1]

Çene ile sternum arasında 2 parmak kalınlığında mesafe kalacak şekilde fleksiyon verilebilir. Pozisyon supinde olsa lateral dekübitte olsa verteks yere paralel olmalıdır böylece 7. ve 8. kranial sinir tregeminal sinirin inferiorunda kalacaktır bu cerrahiyi kolaylaştırır. Şayet fasial sinir ve alt kranial sinirlerle ilgili bir cerrahi planlanıyorsa verteks yere doğru 15° açı verilerek cerrahi görüş artırılır.[36]

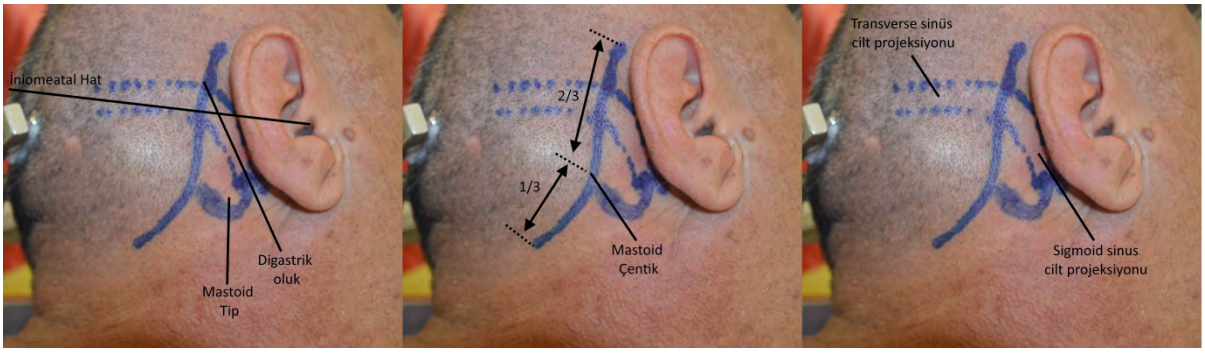


Şekil 3: a) Kliniğimizde MVD cerrahisinde hastanın başı karşı tarafa tam dönük supin pozisyon tercih edilir. Şayet hastanın boyun yapısı uygunsa cerrahi sahayı kapatmaması açısından omuz altına yastık konulmaması önemlidir. b) MVD cerrahisinde verteksin yere parelel olması cerrahi görüşü artıracaktır. Şayet Fasial sinir ya da alt kranial sinirlerle ilgili cerrahi planlanıyorsa vertekse yere doğru 15° açı vermek daha uygun olacaktır. c) Başa fleksiyon verilirken hava yolu ve venöz obstrüksiyonu önlemek için çene ile sternum arasında 2 parmak kalınlığında mesafe bırakılmalıdır.

2. Cilt insizyonu

"Cilt insizyonunun yerleşimi hastanın boynunun kalınlığına göre değişir" (P. J. JANNETTA)

Kulak arkası 3x3 cm'lik alan traş edilmeli ve cerrahi öneme sahip noktalar işaretlenmelidir. Bu noktalar mastoid eminence, digastric oluk ve iniondur. İniomeatal hat çizgisi transverse sinüsün cilt projeksiyonudur. Lateralde ise digastrik oluk ile kesişimi transvers ve sigmoid sinüslerin kesişim noktasıdır. Cilt üzerine bu noktaların çizilmesi cilt insizyonunun küçük yapılmasına imkan sağlar.



Şekil 4: Cilt insizyonu ve sinüslerin cilt projeksiyonu.

Cilt insizyonu 3-5 cm arasında ve saç çizgisinin yaklaşık 0.5 cm medialinde yer alır. Zayıf ve uzun boyunlu hastalarda daha kısa insizyon yeterli olurken kalın ve kısa boyunlu hastalarda biraz daha büyük ve alt kısmı mediale doğru biraz daha açılı insizyon gereklidir **(Şekil 4)**. İnsizyon alt kısmının laterale doğru açılı olması mastoid ve digastrik oluk üzerindeki kasların daha fazla diseksiyonunu gerektirir. Ancak bu hafif posterior açı cerrahın daha rahat çalışmasına olanak sağlar. Periost diseksiyonuna lateralden başlanmalıdır sonrasında posteriora doğru periost diseksiyonu yapılır. Bu ekartörün daha iyi yerleştirilebilmesi için önemlidir. Açılı weitlaner ekertör ile kas ekartasyonu sağlanır. İnce boyunlu hastalarda düz weitlaner serebellar ekartör daha iyi görüş sağlayabilir. Büyük mastoid emisser ven periost diseksiyonları sırasında görülür. Kemik mumu ile bu venin hemostazı yapılmalıdır. Bu ven cerrahi mihenk noktasıdır ve transvers sigmoid sinüs bileşkesini gösterir.

3. Kemiğin açılması

"Dura açılmadan önce transverse ve sigmoid sinüs bileşkesi mutlaka görülmelidir." (P. J. JANNETTA)

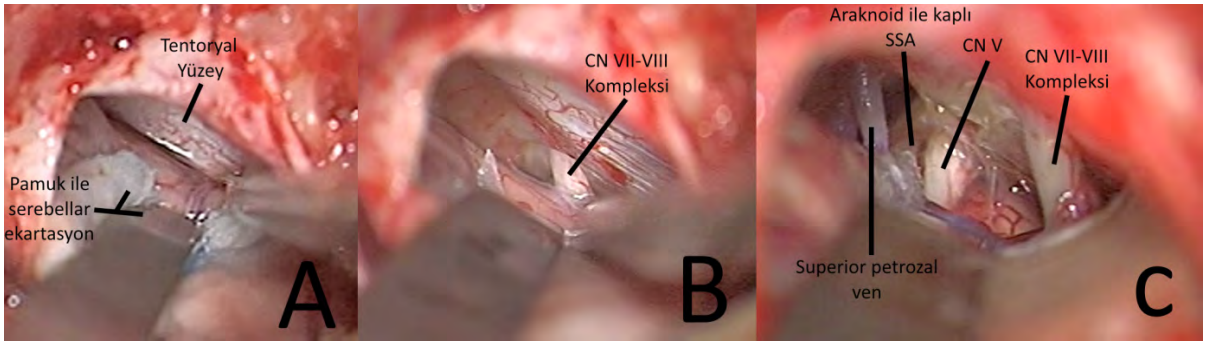
Burr hole öncesi kemikteki mihenk noktaları dikkatlice incelenmelidir. Emisser ven önemli bir cerrahi noktadır. Genellikle direkt sinüsün üzerinde değil transvers-sigmoid sinüs bileşkesinin posterior ve inferiorundadır. Bu nedenle sigmoid sinüs ve transvers sinüs bileşkesi için önemli bir cerrahi mihenk noktasıdır. Asterion yerleşimi varyasyon gösterebilir bu nedenle bu bileşke için güvenilir bir

mihenk noktası değildir.[37] İlk burr hole mastoid emisser ven üzerine yerleştirilmelidir. Kraniotomi ya da kraniektomi cerrahın tercihine bağlıdır. Kraniektomi daha güvenli ve cerrahi sonunda sentetik kemik materyali kullanıldığında sonuçları iyidir. Kemik açıldığında transvers-sigmoid sinüs bileşkesine kadar kraniektomi uzatılmalıdır. Sigmoid sinüs dış duvarı ince olduğundan hasarlanma riski daha fazladır. Yaşlı hastalarda mastoid kemiğe yapışık olabilir. Bu nedenle kraniektomi öncesi kemikten dikkatli bir şekilde ayrılmalıdır. Sinuste oluşacak küçük hasarlar oksidize selüloz ve ya gelfoam ile kontrol edilebilir ancak daha büyük yaralanmalarda kraniektominin genişletilerek dural greft ya da büyük hemostatik malzemelerle sinüsün obstrüksiyonu gerekebilir. Duranın açılmasından önce hemostaz subaraknoid mesafeye kan gitmemesi için önemlidir. Kurvilineer ya da "T" şeklinde insizyon ile dura açılır.

4. SPK'ye ulaşım

"SPK'ye dönüş cerrahinin en tehlikesi aşamasıdır. Sabır ve büyük dikkatle yapılmalıdır." (P. J. JANNETTA)

Dura açılıp asıldıktan sonra ekartör yerleştirmeden önce bir miktar BOS boşaltılması gereklidir. Pedi ya beyin pamukları ilerletilerek BOS boşaltılmaya çalışılmalıdır. Yeterli BOS boşaltılabilirse lomber drenaj ihtiyacı olmayacaktır. BOS drenajı yapıldıkça serebellum petrotentoryal bileşkeden uzaklaşacaktır.



Şekil 5: Trigeminal nevralji nedeniyle sol retrosigmoid MVD uygulanan hastanın operasyon görüntüleri. a) Serebellum ekarte edilerek BOS boşaltılması SPK ameliyatlarının ilk basamağını oluşturur. Bu işlemin sabırla yapılması ekartasyona bağlı serebellar kontüzyon ve hemoroji riskini azaltacaktır. Şayet yeterli BOS drenajı sağlanamazsa lomber drenaj ile BOS boşaltılması bir diğer seçenektir. b) İlk karşılaşılan yapı CN7-8 kompleksidir. Trigeminal sinir bu yapının superior ve daha derin bölgesinde yer alır. c) Petrozal ven kompleksi kanama durumunda ya da cerrahi yaklaşımı engelliyorsa koagüle edilerek kesilebilir. Ancak mümkünse korunması komplikasyon riskini azaltacağı için önemlidir.

Trigeminal ve koklear sinir yaklaşımları için beyin kaşığı ve pamuk serebellumun superolateral yüzüne yerleştirilmelidir ve nazikçe serebellumu kaldırmalıdır. Bu bölge cerrahisinde ekartasyondaki amaç serebellumun cerraha doğru bir miktar elevasyonudur sadece mediale çekilmesi değildir. Petrozal ven kompleksi genellikle tentoryal bölgeyi drene eden 2-3 venin birleşmesinden oluşur. Bu komplekstеki kanama şiddetli olabilir. Genellikle kanama ekartasyon sırasında olur. Böyle bir durumda surgicel ve pamukların tentoryal bölgeye hafif bastırılarak kanama kontrol altına alınabilir. Yırtılan ven saptanarak koagüle edilmelidir. Şayet kanama kontrolünde zorlanılıyor ise daha büyük aspiratör kullanılarak görüş artırılmalıdır. Hasta ters trendelenburg pozisyonuna getirilerek venöz basınç azaltılıp kanama azaltılabilir. SPA'da ilk görülen yapı 7-8 sinir kompleksidir. Bu yapı trigeminal sinirin superfisyal ve kaudalinde yer alır. Trigeminal sinir superior ve derin bölgede yerleşir.

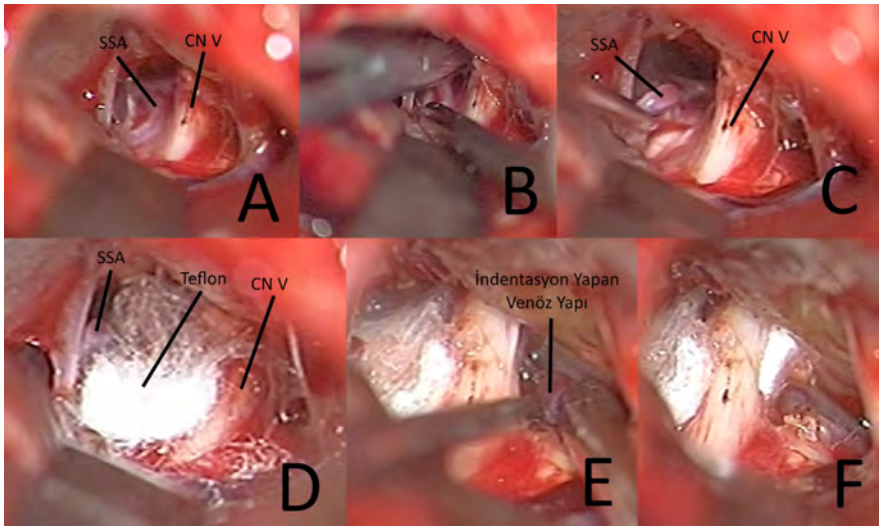
5. Sinir dekompresyonu

"Patoloji sinirin beyinsapı tarafındadır. Ancak daha lateralde olabilir." (P. J. JANNETTA)

Sinir dekompresyonu için cerrahın aklında tutması gereken iki prensip vardır.

1. Sinir basısı yapan vasküler yapının bulunması yapılacak ilk iştir.
2. REZ'un uzunluğu varyasyon gösterir. Bu nedenle sinir beyinsapı çıkışından SPK çıkışına kadar incelenmeli ve bu bölgedeki tüm vasküler yapılar dekomprese edilmelidir.

MVD cerrahisinde trigeminal sinir ve SSA etrafındaki araknoid yapıların keskin diseksiyonlarla ayrılması gereklidir. En sık vasküler yapı rostroventral SSA loopudur **(Tablo 3)**. Bu yapı trigeminal sinire beyinsapında ya da distalinde indentasyon yapar. Araknoid diseksiyonları sonrası damar serbestleştirilir ve sinirin medialine mobilize edilerek trigeminal sinir ile arasına teflon ya da ivalon bariyer yerleştirilir. İvalon polivinil asetal içeren sünger materyaldir. Malzeme formalin ile korunarak paketli gelir. Bu nedenle koruyucularından arındırmak için iyice yıkanmalıdır ve küçük parçalara ayrılarak otoklav ile sterilizasyonu sağlanır. Cerrrahi kullanımı öncesi salin solüsyonunda bekletilerek yumuşak kıvama gelmesi beklenmelidir. Teflon ise polytetrafluoroethylene içerir. Perinöral subaraknoid mesafe dar olduğu durumlarda daha uygun bir seçenektir. İvalaona göre yerleştirilmesi daha kolaydır. Teflon kullanımında aseptik meningeal reaksiyona bağlı baş ağrısı ve steril BOS pleositoz daha sıktır. Ancak bu tolere edilebilir düzeydedir ve iyileşme süresini etkilemez.[26]



Şekil 6: a) Trigeminal sinir indentasyonuna en sık SSA neden olur. b) Vasküler yapı sinirden dikkatli keskin diseksiyonlarla ayrılmalıdır. Bu işlem sırasında mikrotravmalara bağlı damarda vazospazm oluşabileceği akılda tutulmalıdır. c) Dekompresyon sonrası trigeminal sinir ve SSA dikkatli bir şekilde incelenerek proksimalden distale kadar sinirin vasküler yapıdan tamamen ayrıldığı teyit edilmelidir. d) Kliniğimizde MVD cerrahisinde sinir ile damarı ayırmak için teflon kullanılır. e) Dekompresyon sonrası sinirin ayrıntılı incelenmesi önemlidir. Bu hastada SSA dekompresyonu sonrası trigeminal sinir inferioru incelendiğinde hastada aynı zamanda inferiordan sinir indentasyonu yapan venöz yapı saptandı. f) Benzer mikrocerrahi teknikler kullanılarak venöz yapının dekompresyonu sağlandı ve sinirle arasına teflon yerleştirildi.

Sinir kompresyonunun yerleşimine göre semptomlar değişiklik gösterebilir. V1 dermatomuna yakın semptomları olan hastalarda kompresyon trigeminal sinirin daha kaudolateralindedir. Dekompresyon sonrası vasküler yapı incelenmelidir şayet vazospazm görüntüsü varsa topikal papaverin uygulanabilir.

Nadiren trigeminal sinir kompresyonu görülmeyebilir. Bu durumda sinir REZ ile çıkış bölgesine kadar dikkatlice incelenmelidir. Sinir basısı saptanamazsa sinir kibarca manipüle edilerek sinirde lezyon oluşturulabilir ya da sinirin parsiyel anteroinferior bölgesi kesilebilir.[1]

Tablo 2: Trigeminal nevralji için MVD cerrahisi uygulanmış 559 hastada bası yapan yapı bulguları.[26]

İndentasyon yapan yapı	Hasta sayısı	Oranı
Arter (yalnız arter, ven ile birlikte ya da AVM)	435	%78
Ven (yalnız ven)	80	%14
Tümör	12	%2
Sinir kompresyonu olmayan	17	%3
Kayıt dışı hastalar	15	%3

Tablo 3: MVD cerrahisinde indentasyon yapan arterlerin sınıflandırılması.[26]

İndentasyon yapan arter	Hasta sayısı	Oranı
SSA	351	%79.8
SSA ve AİSA	39	%8.8
AİSA	39	%8.8
Baziller arter	7	%1.6
Vertebral arter	1	%0.3
Diğer	3	%0.7

6. Kapatma

Cerrahi dekompresyon sonrası valsalva manevrası yapılarak cerrahi lojda hemostaz kontrolü yapılır. Aynı şekilde ekartörler çıkartıldıktan sonra serebellum yüzeyindeki hemostaz kontrol edilmelidir. Loj irige edilirken enjektör ile jet akıma bağlı koklear sinir hasarı oluşabileceği akıldan çıkartılmamalı ve nöral yapılar üzerine sert irigasyondan kaçınılmalıdır. Dura aralıklı ya da aralıksız watertight kapatılır. Cerrahın tercihine göre otolog ya da sentetik greft kullanılabilir. BOS kaçağını önlemek için fibrin yapıştırıcı kullanılabilir. Kraniotomi yapılmışsa kemik ile, kraniektomi yapılmışsa sentetik kemik greftleri kullanılarak defekt kapatılır. Açık mastoid hava hücreleri kemik mumu ile kapatılmalıdır. Derin ve yüzeyel kaslar eriyebilen sütürle kapatılır. Fasya BOS kaçağını önlemek için watertight kapatılır. Bu aşamadan sonra tekrar valsalva manevrası ile bu kez BOS kaçağı kontrol edilir. Cilt altı dikişleri BOS kaçağı için bir diğer bariyerdir.

Mikroskopik ve endoskopik yakaşımın karşılaştırılması

Mikroskobik yaklaşımda cerrahi sahada ilk farkedilen yapı superior petrozal sinüse drene olan superior petrozal ven (SPV)'dir. SPV genellikle trigeminal sinire ulaşımı ve cerrahi görüşü kısıtlar. Bu nedenle ciddi ekartasyon ve ya bu venin dallarından bir kısmının obliterasyonu gerekli olabilir. Trigeminal sinirin Meckel mağrasına girdiği bölgeyi özellikle suprameatal tuberkül gibi kemik çıkıntılar nedeniyle görmek zor olabilir. Mikrocerrahi yaklaşımda serebellomezensefalik fissürün lateral sınırını oluşturan anterosuperior serebellum ciddi ekartasyonu trigeminal sinirin beyinsapına yakın bölgelerine ulaşım için genellikle gereklidir.

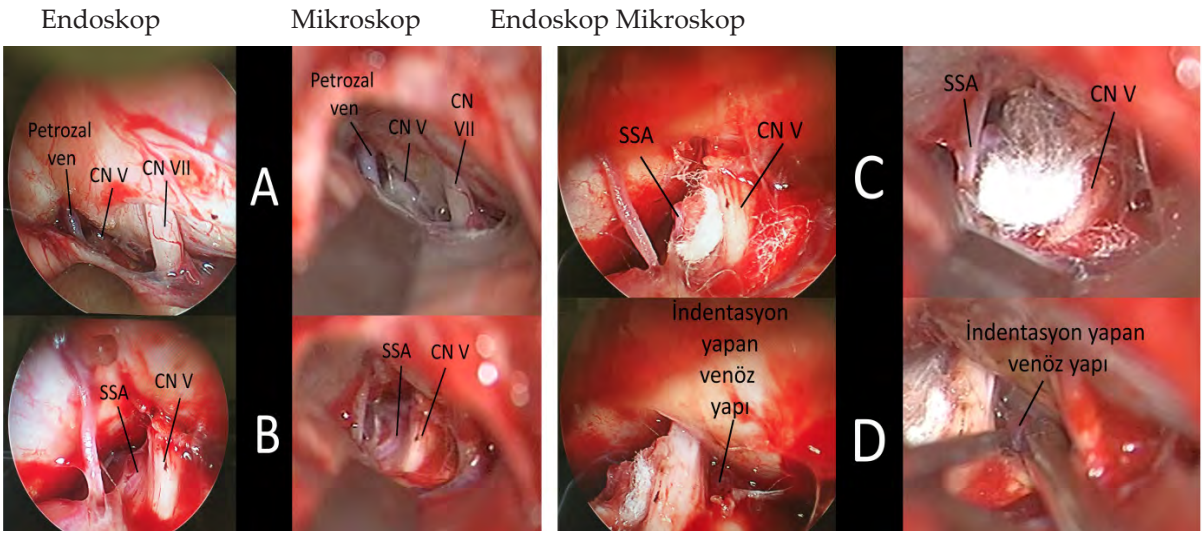
Mikroskopik yaklaşım SSA segment 2 posterior bölümü ve SSA segment 4 için yeterli cerrrahi görüşe olanak sağlar. Ancak mikroskop ile segment 1, segment 2'nin trigeminal sinir medialinden döndüğü bölüm ve segment 3 için genellikle yeterli cerrahi görüş açısını el etmek zordur.[38]

Tablo 4: SSA segmentleri.[39]

	Başlangıç	Bitiş
Segment 1 (Anterior pontomezensefalik segment)	SSA'in baziller arter çıkışı	Beyinsapı anterolateral sınırı
Segment 2 (Lateral pontomezensefalik segment)	Beyinsapı anterolateral sınırı	Serebellomezensefalik fissür anterior sınırı
Segment 3 (Serebellomezensefalik segment)	Serebellomezensefalik fissür üzerinde seyreden bölüm.	
Segment 4 (Kortikal segment)	Serebellomezensefalik segment distalinde serebellumun tentorial yüzeyine yayılan bölüm.	

Endoskopik cerrahide ise 0° endoskop superior petrozal ven, trigeminal sinirin posterior tarafı, SSA segment 2'nin trigeminal sinirle ilişkisi ve segment 4'ün kortikal dalları için iyi bir görüş sağlar. 45° endoskop ile mediale yönlenerek trigeminal sinirin beyinsapı bileşkesine ulaşılabilir. Mikroskop ile bu bölüme ulaşabilmek için serebellomezensefalik fissür anterosuperiorunun ekartasyonu gereklidir. Ayrıca endoskop pons bileşkesinde trigeminal sinirin motor, sensorial ve aberan sensorial dallarını gösterebilmede mikroskopa göre üstündür. Açılı endoskop ile laterale yönlenerek meckel mağarası

girişine ulaşılabilir. Mikrocerrahide özellikle suprameatal tüberkül meckel mağarası proksimalinde trigeminal sinir görüşünü engeller.



Şekil 7: Cerrahinin farklı aşamalarında endoskop ile mikroskobun karşılaştırılması. a) BOS drenajından sonra CPK'ye ulaşım. b) Trigeminal sinir indentasyonu yapan vasküler yapının tespiti. c) Sinirin dekompresyonu ve teflon yerleştirilmesi d) Trigeminal sinir infeirorunda indentasyon yapan venöz yapının görünümü.

SPV obliterasyonu

Genel olarak MVD cerrahisinde SPV ile karşılaşıldığında görüş açısını daralttığı için güvenli bir şekilde sakrifiye edilebileceği düşünülür. SPV obliterasyonunun herhangi bir komplikasyona yol açmadığına dair yayınlar mevcuttur.[36] Ancak literatüre bakıldığı zaman geçici serebellar ödem ya da geçici ventrikülomegali gibi minör komplikasyonların yanında venöz enfark ya da kanama gibi majör komplikasyonalara sebep olabileceği bildirilmiştir. SPV obliterasyonu sonrası bildirilen bazı sık komplikasyonlar şunlardır:

1. Pedinküler halüsinoz

Pedinküler halüsinoz kısa süreli, kompleks renkli görsel halüsinasyonlarla karakterize bir sendromdur. Beyinsapı venöz konjesyonu ya da enfarktı sonrası oluşabilir. MVD sonrası gelişen 3 vaka bildirilmiş olup bu vakaların tamamında SPV sakrifiye edilmiştir.[40-42]

2. İşitme kaybı

Christian ve arkadaşları MVD cerrahisi sonrası işitme kaybı gelişen bir hasta bildirmişlerdir.[43] Gelişen bu komplikasyonun cerrahi sırasında pontotrigeminal ven oklüzyonuna bağlamışlardır. Ancak diğer bir çalışmada 55 petröz apeks menenjiomu olgusunda SPV'in sakrifiye edildiği hastalarda korunduğu hastalar arasında işitme kaybı açısından fark bulunamamıştır. Bu çalışma SPV'in sakrifiye edilmesinin işitme fonksiyonları açısından etkisi olmadığını göstermektedir.[44]

3. Ciddi komplikasyonlar

Kanama en sık ciddi komplikasyondur. SPV'in sakrifiye edildiği 30 vakalık seride 7 hastada minör venöz konjesyon ve 2 hastada ise majör komplikasyon (ventrikülomegaliye yol açan ciddi serebellar ödem ve serebellar venöz enfarkt) geliştiği bildirilmiştir.[45] Yuan ve arkadaşları SPV'in sakrifide edildiği hastlarla korunduğu hastalar arasında serebellar ödem ve hematomu karşılaştırmışlar ve iki grup arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir.[46]

SPV oklüzyonu sonrası komplikasyon riskini etkileyen faktörlere bakıldığı zaman bu konuda iki başlık dikkatimizi çeker:

1. Boyut: MVD cerrahisinde deneysel geçici venöz oklüzyon yapılan çalışmada 2 mm'den küçük venlerin oklüzyonunun risk oluşturmadığı ancak daha büyük SPV oklüzyonunun yüksek komplikasyon yarattığı belirtilmiştir.[47]

2. Anastomoz: SPV bir venin terminal segmenti olabileceği gibi birçok venden oluşan ana dal da olabilir. Yapılan çalışmalar SPV ile venöz sistem arasında anastomozlar olabileceğini göstermiştir. Bu durum SPV'in sakrifiye edildiği vakalarda kompansasyona izin verir.[48]

SPV obliterasyonu sonrası yaşanan komplikasyonların birçoğu hafif ve geçici özellikte olduğu için göz ardı edilse de güvenli cerrahi için petrozal venöz kompleksin korunması önemlidir.

Cerrahi sonrası bakım

Cerrahi sonrası gece hastanın yoğun bakımda vital bulguları ve nörolojik muayenesi yakın takip edilmelidir. Posterior fossa basınç artışını neden olabilecek serebellar ödem ve hematom nörolojik muayenede bozulma halinde akla gelmelidir. Aynı zamanda kan basıncı monitörizasyonu ile hipertansiyona (Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg) agresif olarak müdahale edilmelidir. Antiemetik tedavi ile cerrahi sonrası kusma ve bulantı şikayetler kontrol altına alınabilir. Şiddetli bifrontal baş ağrısı durumunda beyin tomografisi ile kanama şüphesi ortadan kaldırılmalıdır. Cerrahiden 1 gün sonra hasta servise alınabilir ve genellikle cerrahiden 48-72 saat sonra taburcu edilebilir. Pansuman cerrahi sonrası 2. gün çıkartılabilir.[26] Şiddetli bifrontal baş ağrısı durumunda şayet tomografide patoloji saptanmazsa bazı otörler bu durumu geçici olarak oluşan basınç artışına bağlamışlardır. Önerilen kapalış basıncı açılış basıncının yarısına düşecek şekilde boşaltıcı lomber ponksiyon yapılmasıdır.[36] Hastaların genellikle yarısı 1 ay sonra, %90'lık bölümü 3 ay sonra normal yaşantısına dönerler.[1]

Komplikasyonlar

Tecrübeli ellerde MVD cerrahisinin komplikasyon oranı düşüktür. Ablatif tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında fasial disestezi ve anestezi dolorosa daha nadir görülür. Birçok hastada mastoidten orta kulağa sıvı geçişine bağlı geçici iletim tipi işitme kaybı görülebilir. Bu birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelecektir. Sensorinöral işitme kaybı daha kalıcı olur ancak dikkatli diseksiyon, titiz teknik ve AİSA vazospazmına yönelik tedavilerle önlenebilir.

Kullanılan teflon ve dura grefti nedeniyle aseptik menenjit ve BOS pleositozu görülebilir. Genellikle kendiliğinden düzelir steroid ve LP ile BOS boşaltılması aseptik menenjitin yarattığı baş ağrısı tedavisinde kullanılabilir.

Serebellar kontüzyon aşırı serebellar traksiyondan kaçınılarak önlenebilir. Serebellar hemorojik enfakt arter yaralanmasından çok venöz yetmezliğe bağlı olur. Bu nedenle venöz yapıların mümkün olduğunca korunması önemlidir.

Sonuç

MVD cerrahisi TN tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Ablatif tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında erken dönem sonuçları benzer olsa da uzun dönem sonuçlar MVD için daha iyidir.[1]

Tedavi sonuçlarına bakıldığında tedavi etkinliğinde en önemli faktör ağrının tipidir. TN tip 1 (epizodik) hastalarında MVD cerrahisinin sonuçları TN tip 2 (genellikle sabit ağrı) hastalarından daha iyidir.[1]

Nörofizyolojik monitörizasyondaki gelişmeler ve posterior fossa mikrocerrahi anatomisindeki çalışmalar MVD cerrahisinde serebeller yaralanma ve işitme kaybı gibi komplikasyonları azaltmıştır.

Teşekkür:

Pittsburgh Üniversitesi Nöroanatomi laboratuvarından Dr. Huy Turong ve Dr. Emrah Çeltikçi'ye anatomik diseksiyon fotoğrafları için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Youmans JR. Youmans Neurological Surgery: Elsevier/Saunders; 2011.
2. Tatli M, Satici O, Kanpolat Y, Sindou M. Various surgical modalities for trigeminal neuralgia: literature study of respective long-term outcomes. Acta Neurochir. 2008;150(3):243-55.
3. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
4. Eller JL, Raslan AM, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia: definition and classification. Neurosurgical focus. 2005;18(5):E3.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17(9):1113-e88.
6. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol. 2008;15(10):1013-28.
7. Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, Iannetti GD, Truini A, Gronseth G. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. Neurology. 2006;66(1):139-41.
8. Guo Z, Ouyang H, Cheng Z. Surgical treatment of parapontine epidermoid cysts presenting with trigeminal neuralgia. Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2011;18(3):344-6.
9. Kano H, Awan NR, Flannery TJ, Iyer A, Flickinger JC, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with trigeminal neuralgia associated with petroclival meningiomas. Stereotactic and functional neurosurgery. 2011;89(1):17-24.
10. Jamjoom AB, Jamjoom ZA, al-Fehaily M, el-Watidy S, al-Moallem M, Nain Ur R. Trigeminal neuralgia related to cerebellopontine angle tumors. Neurosurg Rev. 1996;19(4):237-41.
11. Lin YW, Lin SK, Weng IH. Fatal paranasal sinusitis presenting as trigeminal neuralgia. Headache. 2006;46(1):174-8.
12. Urban PP, Forst T, Lenfers M, Koehler J, Connemann BJ, Beyer J. Incidence of subclinical trigeminal and facial nerve involvement in diabetes mellitus. Electromyography and clinical neurophysiology. 1999;39(5):267-72.
13. Siqueira SR, Teixeira MJ, Siqueira JT. Clinical characteristics of patients with trigeminal neuralgia referred to neurosurgery. European journal of dentistry. 2009;3(3):207-12.
14. Sawaya RA. Trigeminal neuralgia associated with sinusitis. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties. 2000;62(3):160-3.
15. Sarlani E, Grace EG, Balciunas BA, Schwartz AH. Trigeminal neuralgia in a patient with multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Journal of the American Dental Association (1939). 2005;136(4):469-76.
16. Roberts AM, Person P, Chandran NB, Hori JM. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. 1984;58(2):121-9.
17. Montano N, Papacci F, Cioni B, Di Bonaventura R, Meglio M. Percutaneous balloon compression for the treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. Analysis of the potentially prognostic factors. Acta Neurochir (Wien). 2012;154(5):779-83.
18. Marinkovic S, Todorovic V, Gibo H, Budec M, Drndarevic N, Pesic D, et al. The trigeminal vasculature pathology in patients with neuralgia. Headache. 2007;47(9):1334-9.
19. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia - Pathology and pathogenesis. Brain. 2001;124:2347-60.
20. al-Gailani M, Haidar Z. Trigeminal neuralgia: an unusual case of dental origin. Odonto-stomatologie tropicale = Tropical dental journal. 1987;10(3-4):225-7.
21. Sessle BJ, Hu JW. Mechanisms of pain arising from articular tissues. Canadian journal of physiology and pharmacology. 1991;69(5):617-26.
22. Vecchiet L, Albe-Fessard DG, Lindblom U. New trends in referred pain and hyperalgesia: Elsevier; 1993.
23. Loeser JD, Bonica JJ. Bonica's Management of Pain: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
24. Jia DZ, Li G. Bioresonance hypothesis: a new mechanism on the pathogenesis of trigeminal neuralgia. Medical hypotheses. 2010;74(3):505-7.
25. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. The Clinical journal of pain. 2002;18(1):4-13.
26. Quinones-Hinojosa A. Schmidek and Sweet: Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods and Results (Expert Consult - Online and Print): Elsevier Health Sciences; 2012.
27. Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. Therap Clin Risk Manag. 2015;11:289-99.
28. Zhao H, Tang YD, Zhang X, Li ST. Microvascular Decompression for Idiopathic Primary Trigeminal Neuralgia in Patients Over 75 Years of Age. J Craniofac Surg. 2016;27(5):1295-7.
29. Moisset X, Villain N, Ducreux D, Serrie A, Cunin G, Valade D, et al. Functional brain imaging of trigeminal neuralgia. European journal of pain (London, England). 2011;15(2):124-31.
30. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon MS, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. NeuroImage. 2013;74:352-8.
31. Liu Y, Li J, Butzkueven H, Duan Y, Zhang M, Shu N, et al. Microstructural abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia revealed by multiple diffusion metrics. European journal of radiology. 2013;82(5):783-6.
32. Rhoton AL, Jr. The cerebellopontine angle and posterior fossa cranial nerves by the retrosigmoid approach. Neurosurgery. 2000;47(3 Suppl):S93-129.
33. Hardy DG, Rhoton AL, Jr. Microsurgical relationships of the superior cerebellar artery and the trigeminal nerve. J Neurosurg. 1978;49(5):669-78.
34. Jannetta PJ. Vascular Decompression in Trigeminal Neuralgia. In: Samii M, Jannetta PJ, editors. The Cranial Nerves: Anatomy • Pathology • Pathophysiology • Diagnosis • Treatment. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1981. p. 331-40.
35. Haines SJ, Jannetta PJ, Zorub DS. Microvascular relations of the trigeminal nerve. An anatomical study with clinical correlation. J Neurosurg. 1980;52(3):381-6.
36. McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. J Neurosurg. 1999;90(1):1-8.
37. Day JD, Tschabitscher M. Anatomic position of the asterion. Neurosurgery. 1998;42(1):198-9.
38. Takemura Y, Inoue T, Morishita T, Rhoton AL, Jr. Comparison of microscopic and endoscopic approaches to the cerebellopontine angle. World neurosurgery. 2014;82(3-4):427-41.
39. Rodriguez-Hernandez A, Rhoton AL, Jr., Lawton MT. Segmental anatomy of cerebellar arteries: a proposed nomenclature. Laboratory investigation. J Neurosurg. 2011;115(2):387-97.
40. Tsukamoto H, Matsushima T, Fujiwara S, Fukui M. Peduncular hallucinosis following microvascular decompression for trigeminal neuralgia: case report. Surg Neurol. 1993;40(1):31-4.

41. Chen HJ, Lui CC. Peduncular hallucinosis following microvascular decompression for trigeminal neuralgia: report of a case. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 1995;94(8):503-5.
42. Koerbel A, Wolf SA, Kiss A. Peduncular hallucinosis after sacrifice of veins of the petrosal venous complex for trigeminal neuralgia. Acta Neurochir (Wien). 2007;149(8):831-2; discussion 2-3.
43. Strauss C, Naraghi R, Bischoff B, Huk WJ, Romstock J. Contralateral hearing loss as an effect of venous congestion at the ipsilateral inferior colliculus after microvascular decompression: report of a case. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2000;69(5):679-82.
44. Gharabaghi A, Koerbel A, Lowenheim H, Kaminsky J, Samii M, Tatagiba M. The impact of petrosal vein preservation on postoperative auditory function in surgery of petrous apex meningiomas. Neurosurgery. 2006;59(1 Suppl 1):ONS68-74; discussion ONS68-74.
45. Koerbel A, Gharabaghi A, Safavi-Abbasi S, Samii A, Ebner FH, Samii M, et al. Venous complications following petrosal vein sectioning in surgery of petrous apex meningiomas. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2009;35(7):773-9.
46. Xi J, Ding X, Peng Z, Liu Q, Yuan X. [Protection of the superior petrosal vein in microneurosurgery for acoustic neuroma]. Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences. 2013;38(7):695-8.
47. Zhong J, Li ST, Xu SQ, Wan L, Wang X. Management of petrosal veins during microvascular decompression for trigeminal neuralgia. Neurological research. 2008;30(7):697-700.
48. Cheng L. Complications after obliteration of the superior petrosal vein: Are they rare or just underreported? J Clin Neurosci. 2016;31:1-3.

164

Trigeminal Nevraljide Sterotaktik Radyocerrahi

Şükrü Aykol, Büşra Erdem

Trigeminal nevralji; trigeminal sinirin somotosensorial dağılımda gelişen paroksismal, şok benzeri ağrı atakları ile karakterize bir hastalıktır ve en sık görülen fasial ağrı sendromudur. Yüzde şiddetli ağrı ile seyreden, tedavi edilmediğinde sürekli ağrı nedeniyle duygu durum bozuklarına neden olan, hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini bozan, ileri evrede beslenme bozukluğu ve genel durum bozukluğuna neden olan ağır bir hastalıktır. Sıklıkla 4. ve 6. dekadda ortaya çıkan hastalık, hastanın öyküsü ile tanımlanabilen bir ağrı sendromudur.[1,2]

Tarihçe

Trigeminal nevralji tarihte ilk kez M.S. II. yüzyılda Anadolu'da Kapodokya'lı Aretaeus tarafından tariflenmiştir. Akut ve kronik hastalıkların neden ve tedavisini anlattığı kitaplarında baş ağrısından bahsettiği bölümlerde trigeminal nevralji tanımlamasına uyan bilgiler bulunmaktadır.[3] Galen, trigeminal sinirin dallarını ayrı birer kranial sinir olarak tanımlamışsa da, Gabriele Fallopio (1523-1562) ilk kez trigeminal siniri gerçek anatomisi ile tanımlamıştır. 'Trigeminal' ismi ise Hollandalı anatomist Winslow tarafından verilmiş; mandibuler, maxiller ve oftalmik dalları 1732'de tanımlanmıştır. August Wriesberg, trigeminal sinirin duyu ve motor dallarını tanımlamış; 1757'de ise Meckel, trigeminal ganglionun dural kılıfı olduğunu göstermiş ve sfenopalatin ganglionu tanımlamıştır.[4] 1765'te Anton Hirsch, hocası Lorenz Gasser'in anısına trigeminal sinirin ganglionuna Gasser ganglion ismini vermiştir. 1727 yılında Wepfer'in baş hastalıklarına yönelik kitabında trigeminal nevraljiden bahsedilmiş, böylelikle trigeminal nevralji tıbbi literatüre girmiştir.[5] Trigeminal nevraljiyi bildiğimiz anlamda ("Ağrı yüzü etkiler, aniden başlar ve çok şiddetlidir.") ilk kez tarif eden ise İngiliz John Fothergill'dir. (1712-1780).[6] 1756'da Fransız Nicolaus Andre baş ağrılı beş olgu yayınlamıştır. Andre, bu hastalığı konvülsif bir olay olarak kabul ettiği için hastalık '*Tic douloureux*' olarak tekrar isimlendirilmiştir.[2,7] Charles BelI (1774-1842), trigeminal ve fasial sinirin fonksiyonlarının farklı olduğunu göstermiş, *tic douloureux*'nun trigeminal sinir ile ilgili bir olay olduğu anlaşıldıktan sonra hastalık "trigeminal nevralji" olarak anılmaya başlanmıştır.[6]

Klinik

Trigeminal nevraljide ağrı genellikle yüzün bir yarısındadır ve aniden ortaya çıkar, aralıklı olarak gelir. Kendiliğinden veya tetikleyici etkenlerle başlar, kesici tarzdadır, hasta tarafından şiddetli elektrik çarpması, şimşek çakması gibi tariflenir; süresi birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar uzayabilir. Ağrı, spontan olarak oluşabileceği gibi sıklıkla çiğneme, içme, yüz yıkama, traş olma, dış fırçalama veya soğuğa maruziyet, rüzgar gibi tetikleyici etkenler sonrasında da oluşabilir. Şiddetli ağrıda fasial kas spazmı görülebilir, bu nedenle daha önce trigeminal nevralji '*tic douloureux*' olarak da isimlendirilmiştir. Diğer fasial ağrı sendromlarından farklı olarak, trigeminal nevralji hastayı gece uykudan uyandırmaz.[8]

Ağrı genellikle yüzün sağ yarısında, trigeminal sinirin yüzdeki duysal dağılım alanındadır. En sık maksiller sinir alanında, daha az olarak oftalmik alanda hissedilir. V1 dağılımında olan lakrimasyon, konjonktival hipermi, rinore gibi otonomik bulgular hafif veya orta şiddetli olarak görülebilir.[9]

Ağrı, hastaların %5'inde bilateraldir. Bilateral trigeminal nevraljisi olan hastalarda ise sıklıkla aile öyküsü mevcuttur.

Trigeminal nevraljide ağrı medikal tedaviyle kısmen kontrol altına alınabilir, ağrılı dönemlerin arasında remisyon dönemleri olabilir. Ancak bazı hastalarda medikal tedaviye rağmen günlük aktiviteleri etkileyecek, beslenme bozukluğuna ve buna bağlı kilo kaybına kadar ilerleyen şiddetli ağrılar olabilmektedir.

Kasım 2004-Ekim 2016 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda trigeminal nevralji nedeniyle gamma knife uygulanan hastaların özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hastaların hemen hepsi medikal tedavi kullanıyordu, buna rağmen ağrıları dinmiyordu. Trigeminal nevralji öykülerinin ortalama süresi 81 ay (dağılım 1 ay-360 ay) idi. 134 olguda (%56) ağrı sağ tarafta, 104 olguda (%43) sol tarafta idi. İki taraflı ağrısı olan hasta 1 tane idi. Ağrı, 11 olguda (%4) sadece V1 dalı, 36 olguda (%15) sadece V2 dalı, 36 olguda (%15) sadece V3 dalı, 14 olguda (%5) V1-V2 dalları, 84 olguda (%35) V2-V3 dalları, 1 olguda (%0,4) V1-V3 dalları, 57 olguda (%23) V1-V2-V3 dalları dermatomlarında idi.

Tablo 1: Trigeminal nevralji nedeniyle gamma knife uygulanan hastaların özellikleri (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, 2004-2016)

Hasta sayısı	**239**
Kadın	131 (%54,8)
Erkek	108 (%45,2)
Yaş	
Ortalama yaş	58
Min-Max yaş	18-89
Ağrı süresi	
Ortalama ay	81
Min-Max ay	1-360
Ağrı dağılımı	
Sağ	134 (%56)
Sol	104 (%43)
Trigeminal dağılım	
Saf V1	11 (%4)
Saf V2	36 (%15)
Saf V3	36 (%15)
V1 ve V2	14 (%5)
V2 ve V3	84 (%35)
V1 ve V3	1 (%0,4)
V1, V2 ve V3	57 (%23)

Epidemiyoloji

Trigeminal nevraljinin yıllık insidansı 12.6/100.000[10] ile 27/100.000[11] arasında değişir. İnsidansı düşük olsa da, yaşlı-erişkin hasta popülasyonunda görülen nevraljilerde trigeminal nevralji en sık görülenlerdendir. İnsidans yaş ile birlikte artar. Birçok idiopatik olgu 50 yaşından sonra başlar; 2 ve 3. dekadlarda çok az sıklıkla, çocuklarda ise nadir görülür. 80 yaş üzerindeki hastalarda yılda 25.9/100.000 oranındadır. Kadın:Erkek insidans oranı 3:2'dir.[12] Kadın-erkek oranındaki bu farklılık kadınlardaki uzun yaşam ömrü nedeniyle olabilir. Prevalansı 0,1-0,2/1000'dir. Kadın ve erkek prevelans oranı 1:1,5'ten 1:1,7'ye değişir.[9]

MS'li hastalarda prevalans daha yüksektir, %1-6.3 arasında değişir. Nadiren ailesel olgular bildirilmişse de vakaların çoğunluğu sporadiktir.

Etyoloji

Klasik olarak, trigeminal nevralji prepontin sisternde kök giriş bölgesindeki bir nörovasküler kompresyona bağlıdır. Bu kompresyon; abnormal bir arter veya ven, arteriyovenöz malformasyon, vestibüler schwannom, menengiom, epidermoid kist, tüberkülom, çeşitli kist veya tümörler, anevrizma, damar genişlemeleri veya araknoidit nedenli olabilir.

Trigeminal nevralji, sıklıkla trigeminal sinir veya beyinsapındaki trigeminal kökün giriş bölgesindeki (dorsal root entry zone-DREZ-Obersteiner-Redlich hattı) bası nedeniyle oluşur, bası sıklıkla ponstaki birkaç milimetrelik alandaki kök giriş bölgesindedir ve sıklıkla vasküler kaynaklıdır.[13,14] Bu mekanizmadan tarihte ilk bahseden Dandy'dir.[15]

Bası, vakaların %80-90'ında aberant bir arter veya ven tarafındandır. Bası yapan vasküler yapılar sıklıkla superior serebellar arter (SCA), petrozal ven, anterior inferior serebellar arter (AICA) ve daha az sıklıkta komşu venöz yapılardır. Nadiren posterior serebral arter ve vertebral arter patolojilerine de rastlanmaktadır.[16,17]

MS, diyabetes mellitus, odontojenik inflamatuar hastalıklar, otolaringolojik patolojiler (örn. sinüzit) de trigeminal nevralji nedenleri arasında gösterilebilir.

Demiyelinizan bir hastalık olan multipl sklerozda trigeminal nevralji görülme oranı %2-4'tür. Genç hasta grubunda görülen veya bilateral semptomları olan; refraktör periyodu olmayan, şimşek çakar tarzda ağrısı az olan, nörolojik defisiti olan hastalarda multipl skleroz gibi sekonder nedenler düşünülmelidir. Bu hastalar epizodik ağrılardan başka olarak kalıcı bir ağrıdan da şikayetçidirler ve %31'inde ağrı bilateraldir.[18]

Trigeminal nevralji gelişiminde hipertansiyon varlığı ile ilişkili bazı çalışmalar yayınlanmıştır.[19]

Kasım 2004-Ekim 2016 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda trigeminal nevralji nedeniyle gamma knife uygulanan hastaların belirlenen etyolojik özellikleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Trigeminal nevralji nedeniyle gamma knife uygulanan hastaların etyolojileri (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, 2004-2016)

Etyoloji	
Görüntüleme yöntemleri gösterilmiş ve/veya cerrahi olarak kanıtlanmış nörovasküler kompresyon	80
İdiyopatik	132
Yer kaplayan lezyon (schwannom, menengiom, kavernöz kitle gibi)	15
Basiler tepe anevrizması	1
Arteriyovenöz malformasyon (sol serebellopontin köşede)	1
Multipl skleroz (MS)	9
Bilateral triggeminal schwannom, MS, görüntüleme yöntemi ile gösterilmiş nörovasküler kompresyon	1
Toplam hasta sayısı	239

Fizyopatoloji

Trigeminal nevralji fizyopatolojisinde bahsedilen teoriler santral ve periferik olarak ikiye ayrılabilir. Santral teoriler arasında fokal epilepsi ve nöronal hiperaktivite sayılabilir. Kedi ve maymunlarda trigeminal nukleusa enjekte edilen epileptojenik ajanların nöronal hiperaktivite ve ağrıya neden olduğu gösterilmiştir.

Trigeminal sinirin beyinsapından çıktıktan sonraki seyrinde oluşan anatomik ve fizyolojik bozukluklara bağlı olarak periferik teoriler geliştirilmiştir.

Trigeminal nevralji semptomlarında demiyelinizasyonun etkisi henüz net olmasa da, Gardner ve Jannetta'ya göre santral ve periferik miyelinin geçiş bölgesi olan kök giriş bölgesindeki demiyelinize lezyonlar ektopik impuls gelişimine ve efaptik iletime neden olabilir. Hafif dokunma duyusunda görevli lifler arasındaki bu efaptik çapraz iletim (cross-talk), facial trigger zone'un hafif dokunma uyarısı ile bile ağrı atakları oluşturmasına neden olabilir.[14,20-22]

Multipl skleroz veya beyinsapındaki diğer yapısal lezyonlar nedeniyle trigeminal nukleusta bir veya daha fazla demiyelinizasyon bölgesi oluşabilir. Multipl sklerozda demiyelinizasyon plağı tipik olarak trigeminal sinirin kök giriş bölgesinde oluşur. Ancak bu hastalarda vasküler kompresyon da görüntülemelerde gösterilmiştir.[23]

Tanı

Uluslararası baş ağrısı bozuklukları sınıflamasında (ICHD-3), 'klasik trigeminal nevralji' tanımı nörovasküler kompresyon veya diğer birçok durum nedeniyle oluşan ağrılı trigeminal nöropatiyi kapsamaktadır.[8]

Cerrahi öyküsü olmayan hastalarda primer veya sekonder trigeminal nevralji ayrımını yapmak sıklıkla zor olsa da, vasküler kompresyonu cerrahi olarak göstermek ve kanıtlamak kati suretle ikincil olarak önemsenmelidir. Bu nedenle ICDH-3'te 'primer trigeminal nevralji' tanımı yerine, tipik trigeminal nevralji öyküsü olan ve vasküler kaynaklı kompresyon tahmin edilen veya cerrahi olarak kanıtlanan hastaların hepsi için 'klasik trigeminal nevralji' terimi kullanılmaktadır.

Trigeminal nevralji sınıflaması

- Klasik trigeminal nevralji
  - ✣ Nöbetler halinde olan klasik trigeminal nevralji
  - ✣ Kalıcı fasial ağrı ile birlikte olan klasik trigeminal nevralji
- Ağrılı trigeminal nöropati (idiopatik durumlar veya vasküler kompresyon dışındaki lezyonlar nedeniyle gelişen)
  - ✣ Akut herpes zoster ile gelişen ağrılı trigeminal nöropati
  - ✣ Postherpetik trigeminal nöropati
  - ✣ Ağrılı post-travmatik trigeminal nöropati
  - ✣ Multipl skleroz plağı ile gelişen ağrılı trigeminal nöropati
  - ✣ Yer kaplayan lezyon ile gelişen ağrılı trigeminal nöropati
  - ✣ Diğer bozukluklar ile gelişen ağrılı trigeminal nöropati

Trigeminal nevralji, hastanın öyküsü ile tanımlanabilir. Etyolojiyi ortaya koymada görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Kontrastlı veya kontrastsız MR görüntülemeleri tümör, AVM, multipl skleroz gibi az sayıda hastada trigeminal nevraljiye yol açabilen durumları dışlamak için esansiyeldir; bu gibi sekonder nedenler veya nörovasküler kompresyonu belirlemek için MR'ın avantajlarından yararlanılır. Özellikle 3 boyutlu FIESTA (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition) ve MR Anjiografi mikrovasküler dekompresyon öncesi intraoperatif olası bulguları tahmin etmede çok yararlıdır. Bu yöntem ve cerrahi bulgular %95 oranda korelasyon gösterir.[24]

Tedavi

Klasik trigeminal nevraljili birçok hastada başlangıç tedavi farmakolojik tedavidir. İlaç tedavisine dirençli hastalarda ise cerrahi tercih edilebilir.

İlaç tedavisi

İlaç tedavisinde amaç ağrıyı azaltmaktır. Fenitoin, trigeminal nevralji tedavisinde pozitif etkisi ilk bildirilen ilaçtır.[25] Ancak güncel European Federation of the Neurological Societies (EFNS) guideline'ına göre[26] trigeminal nevraljinin birinci basamak tedavisinde 2 ilaç kullanılır: Karbamazepin (200-1200 mg/gün) ve Okskarbamazepin (600-1800 mg/gün).

1962 yılında karbamazepin ilk olarak epilepsi tedavisinde kullanılmış, kısa sürede trigeminal nevraljide de çok etkili olduğu anlaşılmıştır. Birçok araştırmada karbamazepinin etkinliği gösterilmiştir.[27] Hem spontan gelişen hem de tetiklenen ağrılı nöbetlerin frekansını ve şiddetini azaltır. Yaşlı hastalarda birkaç yan etkisi raporlanmıştır. Bu nedenle, daha iyi tolere edilmesi ve potensiyel ilaç etkileşimleri azaltması nedeniyle trieminal nevralji tedavinde okskarbazepin de kullanılmaktadır.[28]

Randomize kontrollü üç çalışmada okskarbazepin ve karbamazepin karşılaştırmasında, atak sayısını ve ağrıyı azaltmada her iki ilaç da hastaların %80'inden fazlasında etkili olmuştur.[29]

Klasik trigeminal nevralji ağrılarında karbamazepin en etkili tedavidir, okskarbamazepin de etkili olabilir; baklofen, lamotirijin ve pimozidin de bazı hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Araştırmalarda placebo ile karşılaştırıldığında karbamazepinin total ve totale yakın ağrı kontrolünde başarısı mutlaktır. Karbamazepin ile ağrı kontrolü %58-100 iken, placebo ile %0-40'tır.

Botulinum toksin enjeksiyonu, klonazepam, gabapentin, fenitoin, tokainid, tizanidin, valproat gibi trigeminal nevralji tedavisinde kullanılan diğer ilaçların etkinliğine yönelik kısıtlı veri vardır veya etkinlikleri belirsizdir.

Sekonder trigeminal nevralji (örn. yapısal lezyona bağlı olan) tedavisine yönelik placebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Mümkünse altta yatan nedenin tedavisi önerilmektedir (multipl skleroz gibi). Klasik trigeminal nevralji tedavisinde kullanılan ilaçlar sekonder trigeminal nevralji ağrısında da kullanılabilir.[30]

Hastaların %25-50'sinde ilaç tedavisi yetersiz kalır veya ilaçların yan etkileri nedeniyle kesilir.[31]

Cerrahi tedavi yöntemleri

Trigeminal nevraljiye yönelik ilk cerrahi girişim Dandy tarafından 1900'lerin başlarında yapılan nevrektomidir. Daha sonra çeşitli nevrektomi prosedürleri uygulanmıştır ancak günümüzde temel cerrahi tedavi yöntemleri; periferik sinir blokları, perkütan gasserian ve retrogasseryan ablatif işlemler (örn. perkütan transovale ponksiyonu ile kontrollu radyofrekans termokoagulasyon), mikrovasküler dekompresyon ve radyocerrahidir. Tüm yöntemlerin amacı en az komplikasyonla en fazla ağrı kontrolünün sağlanması ve en az nüks olmasıdır. Komplikasyonları farklı olsa da ağrı kontrolündeki başarı ve nüks oranları birbirine benzer olduğundan tedavi seçimi zorlaşmıştır.[32]

Rizotomi

Trigeminal sinirin motor dalların korunup duysal dalların kesilmesi prensibine dayanır. Horsley 1891'de subtemporal trigeminal kök avulsiyonu yöntemini yayınlamış; sonrasında preganglion, ganglion ve postganglion düzeylerinde rizotomiler yapılmıştır. Ancak yüksek komplikasyon ve duyusal sorunlar nedeniyle günümüzde daha az invaziv yöntemler tercih edilmektedir.

Perkütan retrogasseryan radyofrekans termokoagulasyon

Trigeminal sinirin periferik dallarına yönelik girişimlerin etki süresi kısa olduğundan gangliona yönelik bir girişim düşünülerek ilk defa 1907 yılında açık cerrahi girişimle foramen ovaleden bir iğne ile girilerek ganglion çevresine osmik asit verilmiştir, aynı yıl osmik asit yerine alkol enjeksiyonu da denenmiştir. İlk kez perkütan foramen ovale ponksiyonu 1910 yılında yapılmış, 1912 yılında ise Hartel,

ağız bosluğuna girmeden yanak cildinden uygulama yöntemini tarif etmiştir. Bu işlemlerde enjekte edilen alkol, kolaylıkla trigeminal ganglion dışına çıkıp çevre anatomik yapılara zarar verdiğinden gliserol içinde fenol veya mum içinde fenol denense de bu işlemlerde beklenen etkinlik görülmediği için, gasser ganglionunun kontrollü olarak koterize edilmesi gündeme gelmiştir. 1931 yılında Kirshner, kendi icadı bir cihaz ile ilk denemeyi yapmış ancak bu cihaz ile lezyon yeri ve hacmi kontrol edilememiştir. 1965 yılında Sweet, radyofrekans termokoagulasyon ile perkutan yolla gasser ganglionunu destrükte etmiştir. 1974 yılında perkütan transovale ponksiyonu ile retrogasseryan kontrollü termokoagulasyon yöntemi tanımlanmıştır.

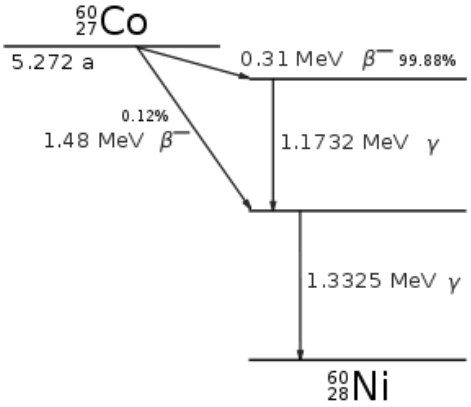
Amaç trigeminal sinirin duyu fonksiyonunu korumak ve ağrı oluşumunu yok etmektir. Ağrı olan dala göre retrogasseryan alanda değişik seviyeleri hedef almak mümkündür. Böylelikle komplikasyonlar azalır ve tedavinin etkinliğini artar. Yüzde disestezi, kornea duyarlılığında kayıp, keratit, masseter kası güçsüzlüğü ve buna bağlı çiğneme zorluğu, anestezia doloroza gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu işlem ile ağrı, erken dönemde %80-90 oranda kontrol altına alınabilir. Nüks oranı %25-35 arasındadır.[33]

Mikrovasküler dekompresyon

1934 yılında yayınladığı bir makalesinde Dandy, opere ettiği 215 hastanın %45'inde trigeminal sinir köküne basan bir vasküler yapı olduğunu yayınlamıştır. 1959'da vasküler kompresyonu ortadan kaldırmak için sinir ve vasküler yapı arasına jelatin parçası konulmuştur. 1966 yılında Jannetta, bu operasyonun mikroskop ile yapılışını tariflemiş, vasküler basının beyinsapındaki kök giriş bölgesinde olduğu bildirmiştir. Janetta'nın 1996'da yayınlanan 1185 olgusunun sonucuna göre basıdan sorumlu olan vasküler yapı %75 superior serebellar arter, %10 anterior inferior serebellar arterdir. Bu yöntem ile ağrı kontrolü %75-90 arasındadır. Retromastoid suboksipital yaklaşım ile trigeminal sinir kökünün ponsa girdiği bölgedeki vasküler yapılar, araya teflon veya spongostan gibi sentetik materyaller konularak sinirden uzaklaştırılmaktadır. İlaca dirençli trigeminal nevralji tedavisinde mikrovasküler dekompresyon, cerrahi açıdan daha az riske sahip olan genç hasta grubunda ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Posterior fossa cerrahisinin genel komplikasyonlarının yanı sıra işitme kaybı, troklear sinir felci, yüzde disestezi gibi komplikasyonlar ve çok az sayıda olmakla beraber mortalite görülmektedir.[34,35]

Sterotaktik radyocerrahi

İyonizan radyasyon, tıpta tedavi amacıyla kullanılan elektromanyetik radyasyondur. Radyoaktif olmayan kobalt 59 (Co-59) izotopunun, nükleer reaktörlerde nötron bombardımanıyla oluşan Co-60 izotopu bir radyoizotoptur. Ortalama yarı ömrü 5,3 yıl olan Co-60 radyoizotopu, ortalama enerjisi 1,25 MeV olan gamma ışınları salınımına neden olur. Bozunma sonucu oluşan bu gamma ışınları tedavide kullanılır. Yarı ömrü süresince ışın salınımı sürekli olduğundan, Co-60 kaynağı wolfram ve kurşun gibi maddelerden özel yöntemlerle zırhlanmıştır.



Radyocerrahi, küçük hacme sahip hedeflerin yüksek radyasyon ile irradiye edilmesi ve bu sırada çevre dokuların minimal ışın almasıdır. Radyocerrahide hedef lezyondan uzaklaştıkça çevre dokudaki ışın miktarı çok hızlı bir şekilde azalır.

Gama ışınları, diğer elektromanyetik ışınlar arasında, en yüksek frekansa ve en düşük dalga boyuna sahiptirler. Alfa ve beta parçacıklarına göre madde içine nüfuz etme kabiliyetleri çok daha fazladır. Gamma ışıması çok kalın kurşun tabaka haricinde hemen hemen tüm maddelerden geçebilir. Gamma knife radyocerrahi, koordinatları belirlenmiş hastalıklı beyin dokusunun, gamma ışınları ile yok edilmesini sağlayan tedavi sistemidir.

Herbiri kendi başına normal beyin dokusunu zedelemeyecek enerjiye sahip 201 adet, küresel yerleşimli ayrı kaynaklardan gelen gamma ışınların hedeflenen beyin dokusunda birleşerek çok yüksek enerjiyi aktarması ve biyolojik değişiklikler oluşturması prensibine dayanır.[36]

'Stereo' (Yunanca, anlam: üç boyutlu) ve 'tact' (Latince, anlam: dokunmak) kelimelerinin birleşimi 'sterotaksi', üç boyutlu dokunmak anlamına gelmektedir. 1949 yılında İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell, Kartezyen koordinat sistemine dayalı sterotaktik bir cihaz geliştirerek tarihte ilk kez 1951 yılında sterotaktik radyocerrahiyi uygulamıştır. Bu işlemde amaç sterotaktik olarak belirlenen hedef bölgede rasyasyon ile cerrahi etkisi oluşturmaktır.

Trigeminal nevralji tedavisinde sterotaktik radyocerrahi ilk kez 1951'de Lars Leksell tarafından orta voltajlı X-ışınları kullanılarak uygulanmış ve Gasserian ganglionu hedef alınmıştır. Sonraki yıllarda çeşitli radyoaktif maddeler denenmiştir. 1968 yılında Leksell, Karolinska Enstitüsü'nde (Stockholm, İsveç) biyofizik profesörü Borje Larsson ile ilk gamma knife cihazını kurmuş, bu cihaza ışın bıçağı anlamına gelen '*stralkniven*' ismini vermiştir. Bu sayede cobalt-60 radyoizotop kaynağından yayılan gamma ışınları kullanılarak gamma knife radyocerrahi uygulanmaya başlanmıştır.[37]

Gamma knife cihazında homojen dağılmış 201 adet Kobalt-60 kaynağı bulunmaktadır. Kobalt-60 radyoizotopundan elde edilen yüksek enerjili 0,003-0,0003 nm dalga boyuna sahip 201 radyasyon ışını, seçilebilen farklı çaplardaki kolimatörler ile hedefe gönderilir. Gamma knife cihazılarının en son modeli olan Gamma Knife Perfexion'da (2006) 3 ayrı çapta (4 mm, 8 mm, 16 mm) kollimatör kullanılarak hedefe verilecek ışının hacmi ayarlanmaktadır. Örneğin 4 mm'lik kollimatör ile 0.07 ml'lik ışın hacmi, 18 mm'lik kollimatör ile 6 ml'lik ışın hacmi oluşturulmaktadır. Gamma Knife Perfexion modelinde 192 adet Co-60 kaynağı bulunmaktadır. Kaynaklar yaklaşık 30 cm kalınlığında bir koruyucu duvarın içindedir.

Gamma knife uygulaması

Gamma knife radyocerrahisinde Kartezyen koordinatları belirlemek için sterotaktik bir çerçeve hastanın başına sabitlenir **(Şekil 1)**. Gamma knife cihazında sirküler tarzda dizilen kaynaklardan çıkan ışınlar bir kürenin tam ortasında (hedeflenen alanda) bir araya geldiğinden, sterotaktik baş çerçevesi sabitlenirken, hedef lezyon merkeze (x:100, y:100, z:100) en yakın olacak şekilde sabitleme uygulanır. Bu çerçeve, hasta supin pozisyondayken gamma ışınları üreten cihazın tedavi ünitesinin masasına sabitlenir. Işınlar, hedefe sterotaktik çerçeve ve MR yardımı ile planlama yapılarak yönlendirilir.

Trigeminal siniri tanımlamak için sterotaktik baş çerçevesi takıldıktan sonra, sıklıkla 3 boyutlu kontrastlı ve kontrastsız T1 ağırlıklı ve trigeminal nevralji tedavisi için CISS (Constructive Interference of Steady State) sekansında çekilen MR görüntüleri tedavinin planlanacağı bilgisayara aktarılır. Görüntülemede kontrastlı, axial fazda, 1 mm kesitte görüntüler alınır. Ek olarak 3 boyutlu T2 ağırlıklı görüntüler alınır. MR için uygun olmayan hastalara CT çekilir. Bazı nadir olgularda trigeminal sinir bölgesinde metalik artefakt varsa (eski ferromagnetik klipler vs) CT sisternogram uygulanabilir. Bu işlemde lomber ponksiyon ile CT öncesinde intratekal kontrast verilir.

Radyocerrahi ekibi bir beyin cerrahi, radyasyon onkoloğu ve medikal fizikçiden oluşur. Birlikte doz seçimi ve tedavi planı yapılır. Öncelikle etkilenen taraftaki sinir tanımlanır. Tipik olan tek 4 mm kollimator radyocerrahi planlaması ve ışınlamada kullanılır. Tek izosenter ile hedef trigeminal sinir ile pons

birleşimin 3-8 mm önü belirlenir. Tek izosenteri belirledikten sonra, %50 ve %20'lik izodoz çizgileri planlanır. İzosenter genellikle trigeminal sinir üzerine yerleştirilir böylelikle %20 izodoz çizgisi beyinsapının yüzeyine izdüşer. Ortalama maximum hedef doz 80 Gy olarak kabul edilmiştir. Hedeflenen bölge ve riskli anatomik yapılar çizilir, hedefin alması gereken minimum doz ile riskli yapıların alabileceği maximum doz belirlenir. Tedavideki hedefin beyinsapını içermeyen lokalizasyonu, trigeminal disfonksiyon riskini düşük tutmak ile ilişkilendirilmiştir. Sinirin tedavi edilecek olan segmenti, beyinsapına giriş yaptığı segmenti ve 3 majör dalı sisternlerde iyi görülebilir. Sinirin arka segmenti santral miyeline sahiptir ve daha distaldeki schwann hüresinin oluşturduğu miyelin ile kıyaslandığında daha radyosensitiftir.

Hastanın sterotaktik baş çerçevesi tedavi masasına sabitlenip immobilizasyon sağlandıktan sonra radyocerrahi uygulanır. Genellikle 70-90 gray arası ışın dozu kullanılarak hedefe 0,15 mm'ye ulaşan duyarlılıkta radyasyon verilir. Gamma ışınları hedef bölgede aksonal dejenerasyon ve nekroza neden olur. Tedavi süresi tamamlandığında baş çerçevesi çıkarılarak genellikle aynı gün içinde veya 24 saat gözlem sonrası taburcu edilir. Görüntülemeler ile tedavi sonrası takibe alınır.

Kasım 2004-Ekim 2016 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Gamma Knife Ünitesi'nde trigeminal nevralji nedeniyle takip edilen 239 hastaya uygulanacak tedavi konusunda bilgilendirme yapıldı, onayları alındı. Leksell stereotaktik çerçeve, lokal anestezi altında takıldı. Kontrastlı T1 ve kontrastsız T2 ağırlıklı, 1.5 mm kalınlıkta aksial manyetik rezonans görüntüleme incelemesi yapıldı. Bu nöroradyolojik görüntüler gamma knife ana bilgisayarına aktarıldı. Daha sonra Lexell GammaPlan bilgisayar programı yardımıyla bu incelemeler üzerinde tedavi planı yapıldı. Trigeminal sinirin beyinsapı kök giriş bölgesine, kollimatörle ışınlar yönlendirildi. Hastalara gamma knife radyocerrahisi (Leksell Gamma Knife-Model Perfexion, Elekta Instruments, Atlanta, GA, ABD) uygulandı. Aksial, koronal ve sagittal rekonstrüksiyonlarda izodoz eğrilerinin yeri kontrol edildi. Daha sonra gerekli doz ayarlaması yapılarak tedavi uygulandı. En yüksek doz, 13 olguda (%0,05) 90 Gy şeklinde uygulandı. Tedavi sonrasında stereotaktik çerçeve çıkarıldı ve tüm olgular hastanede aynı gün gözlem altında tutulduktan sonra taburcu edildi. Hastalar işlem sonrası on ikinci haftada; daha sonra da 6 ve 12 ay sonra poliklinik kontrolüne çağırıldı.

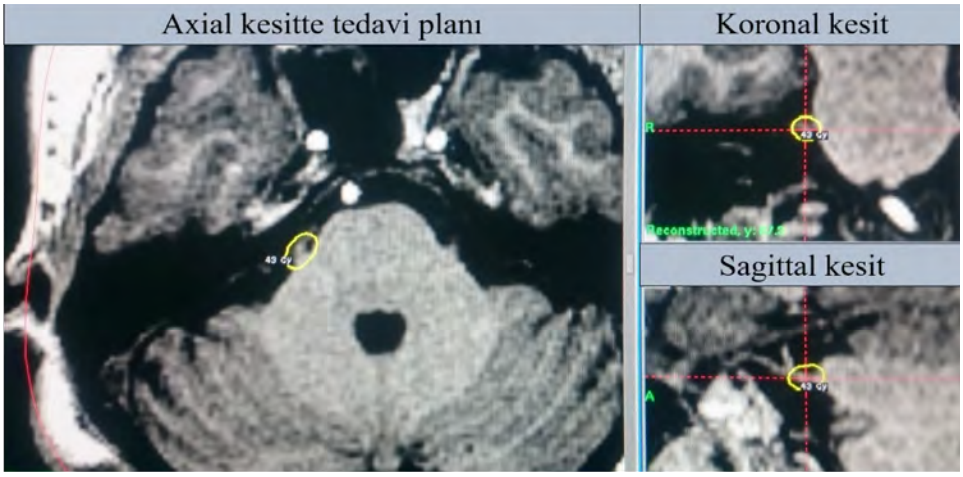
Gamma knife uygulamasının aşamaları

1. Stereotaktik baş çerçevesinin takılması: Hedef bölgenin kartezyen sisteme göre koordinatlarının belirlenmesi için sıklıkla lokal anestezi altında çerçeve, saçlı deri ve kraniuma sabitlenir. Bu işlem 10 yaşından küçük hastalarda sıklıkla sedasyon ile yapılmaktadır.

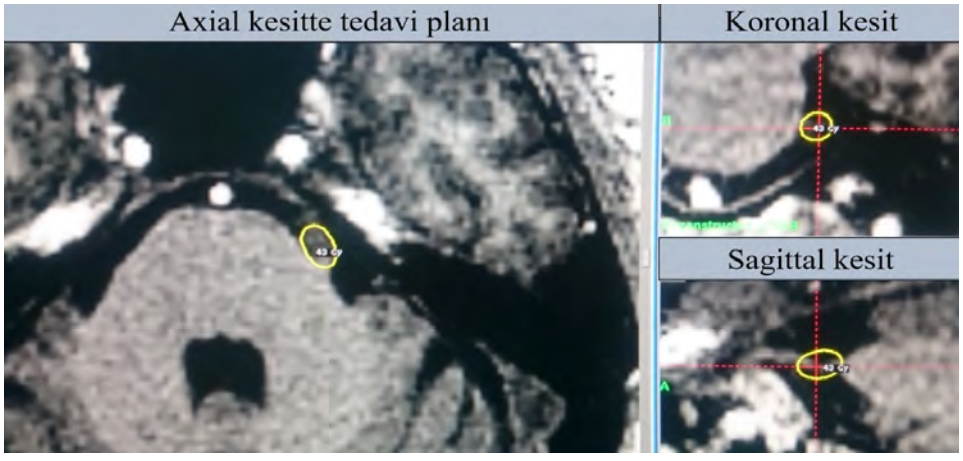
Şekil 1: Sterotaktik baş çerçevesinin takılması

2. Nöroradyolojik görüntüleme: Çerçeve takıldıktan sonra hastaya uygun olan görüntüleme yöntemi seçilir. Örneğin trigeminal nevralji tedavisi için CISS (Constructive Interference of Steady State) sekansında MR çekilir. MR kontrendikasyonu olmayan hastaların hemen hepsi MR ile görüntülenmektedir.

3. Tedavinin planlaması: Özel bilgisayar programları ile tedavi edilecek hedef doku hassasça sınırlanır ve uygulanacak radyasyon dozu belirlenir.

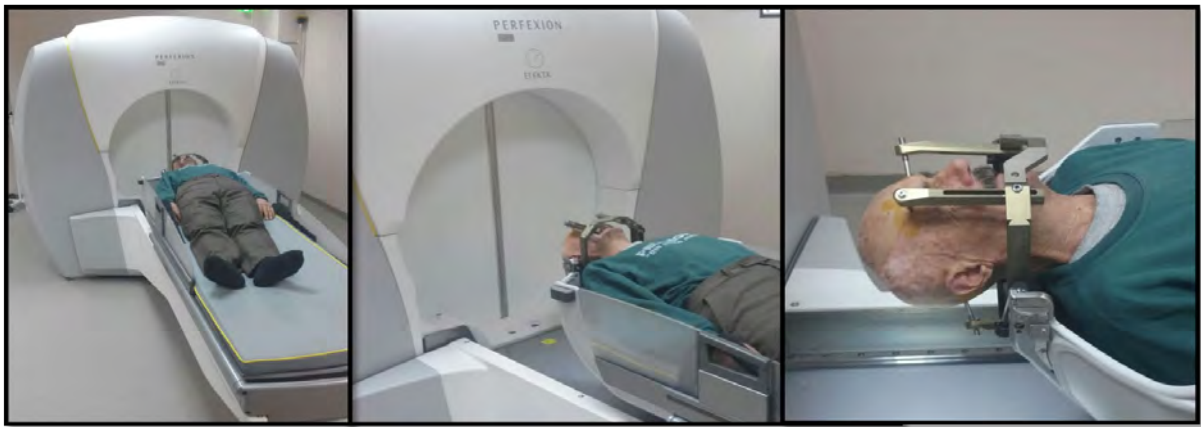


Şekil 2: Sağ trigeminal nevraljili bir hastada üç eksende radyocerrahi planlama görüntüsü



Şekil 3: Sol trigeminal nevraljili bir hastada üç eksende radyocerrahi planlama görüntüsü

4. Işının hedef bölgeye yönlendirilmesi: Planlama bilgisayarında tedavi planı belirlendikten sonra tedavi ünitesinde tedavi uygulanır. Tedavi süresi ortalama 45 dakika-1 saat aralığındadır, hedef lezyonun hacmi ve uygulanacak olan radyasyon dozuna bağlı olarak bu süre değişmektedir.



Şekil 4: Gamma knife cihazı ve tedavi ünitesi

Gamma knife'ın etki mekanizması

Trigeminal nevraljinin sterotaktik radyocerrahisinde hedef demiyelinize lezyonlar; trigeminal sinir kökünün beyinsapına giriş bölgesindeki santral ve periferik miyelin geçiş bölgesindedir. Lindquist ve arkadaşları[38] ile Rand ve arkadaşlarının[39] yaptığı trigeminal nevraljiye yönelik gamma knife'ın ilk uygulamalarında gasserian ganglion bölgesi hedef alınmaktaydı. Ancak, elde edilen başarının düşük olması nedeniyle, hedef nokta daha proksimale kaydırılmış, ışınlar beyinsapındaki trigeminal kökün geçiş bölgesine yönlendirilmiştir. Yöntemin bu bölgede daha etkili olma nedeni, oligodendrogliaların, Schwann hücrelerine göre radyasyona daha duyarlı olmaları olabilir.

Kondziolka ve arkadaşları trigeminal siniri proksimali ve kök giriş bölgesini anatomik hedef olarak belirlemişler ve radyocerrahide bu arka hedefi ışınlamışlardır. Hedef olarak seçilen trigeminal sinirin kök giriş bölgesi beyinsapı yüzeyinden 2-3 mm uzaklıktadır.[40]

Hedef olarak DREZ seçildiğinde hastaların %58'inde çok iyi ağrı kontrolü sağlandığı ve %94'ünde ağrının dindiğini saptamışlardır.[41]

Hedefin beyinsapına olan yakınlığı tedavi sonrası ağrısız dönemlerin süresini etkiler ve uzun bir periyod sunar. Ancak proksimal hedef aynı zamanda fasial uyuşma riskini de içerir.[42]

Gamma knife'in trigeminal sinir üzerindeki histolojik etkilerinin inceyen bir çalışmada[43], iki maymunun trigeminal sinirlerinin proksimal bölgesine 80 veya 100 Gy dozlarda radyasyon uygulanmıştır. İşlemden 6 ay sonra alınan histopatolojik incelemede aksonal dejenerasyon ve hafif ödem gözlenmiş, miyelinli ince ve kalın lifler ile miyelinsiz liflerin tümünün radyasyondan etkilendiği görülmüştür. 100 Gy doz uygulanan örneklerde nekroz da saptanmıştır. Ancak 60-70 Gy dozundaki radyasyon trigeminal sinir yapısı üzerinde çok az bir etki oluşturur. 80 Gy ile parsiyel dejenerasyon, aksonal kayıp ve demiyelinizasyon gelişir, 100 Gy ve üzeri ise nekroz oluşturur. Tek hedef seçilen planlamalar ile çift hedefli planlamalar karşılaştırıldığında sinir hasarında belirgin farklılık saptanmamıştır.[44]

Yüksek doz radyasyon ile daha etkili tedavi sonuçlari elde edilse de 90 Gy üzerinde komplikasyonlar belirgin artmaktadır. Radyasyon dozunun miktarı ve radyasyon sonrasında geçen süre santral sinir sisteminin radyasyona cevabında en önemli belirleyicilerdir.

Gamma knife'ın etkinliği

Trigeminal nevraljide gamma knife tedavisine yönelik ilk çok merkezli çalışma Kondziolka ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. 5 merkezde ve 50 hasta ile yapılan bu araştırmada hastaların %58'i tamamen ağrıdan kurtulmuş, %36'sında iyi ağrı kontrolü sağlanmış, %6'sında ise tedavi yetersiz olmuştur. Hastaların ortalama 1 ay içinde ağrıları dinmiştir. (min 1 gün-max 6,7 ay) Tedavi sonrası ikinci yıl sonuçlarına göre hastaların %54'ü tamamen ağrısız, %88 hastanın ise ağrısı %50-100 oranında dinmiştir.[45]

Tablo 3: Barrow nöroloji enstitüsü ağrı yoğunluk skalası

Evre I	Ağrı yok, ilaç kullanmıyor
Evre II	Nadiren ağrı, medikasyon gerekmiyor
Evre III a	İlaç tedavisi altında ağrı yok
Evre III b	İlaç tedavisi ile kontrol altında olan bir miktar ağrı mevcut
Evre IV	İlaç tedavisi ile yeterli kontrol altına alınamayan ağrı mevcut
Evre V	Şiddetli veya dinmeyen ağrı mevcut

365 hasta ile yapılan bir araştırmada[46] Barrow Nöroloji Enstitüsü'nün ağrı yoğunluk skalasına göre idiyopatik trigeminal nevraljili hastalarda ilaç tedavisi ile ağrı kontrolü olan (Evre IIIb) hastaların oranı 1 yıl sonunda %75, 3 yıl sonunda %60 ve 5 yıl sonunda %58'dir. Multipl sklerozlu hastalarda ise bu oran 1 yıl sonunda %56, 3 yıl sonunda %30, 5 yıl sonun %20'dir.

Gamma knife uygulaması sonrası ağrının dinmesine kadar ortalama 1 aylık latent periyod olduğu için akut ağrının tedavisinde radyocerrahi yerine sıklıkla perkütan yöntemler önerilir.

İlaca dirençli klasik trigeminal nevraljisi olan 497 hasta ile yapılan bir başka araştırmada hastaların %91.75'inde ortalama 10 gün içinde ağrı dinmiştir (min 1-max 180 gün). İlaç tedavisi olmadan ağrısı olmayan hastalar 3 yıl sonunda %71.8, 5 yıl sonunda %64.9, 7 yıl sonunda %59.7 ve 10 yıl sonunda %45.3'tür. Başlangıçta ağrısı tamamen dinmiş olan %34.4 hasta en az 1 kere nüks olmuştur. Tekrar ağrı başlangıcına kadar oran süre ortalama 24 aydır (min 0.6-max 150.1 ay).[47]

Ancak araştırmadaki bazı hastalar ağrılarının tekrarlayacağı endişesiyle ilaç kullanmaya devam ettikleri için evre I seviyesini yakalamak zordur.

503 hasta ile yapılan bir başka araştırmada[48] tedavi sonrası ağrısı olmayan ve ağrısı kontrol altında olan hasta (BNI I-IIIb) oranı 1 yıl için %80, 3 yıl için %71, 5 yıl için %46, 10 yıl için %30 oranındadır. Hastaların %43'ünde ortalama 50 ay (min 3-max 144 ay) sonra ağrı nüks etmiştir. 3 yıl veya daha az süredir ağrısı olan hastalarda, önceden cerrahi öyküsü olmayan hastalarda ve ek semptomu olmayan hastalarda hızlı ağrı yanıtı görülmüştür.

İlk cerrahi yöntem olarak seçilen ve erken uygulanan gamma knife ile hızlı, etkili ve uzun dönemli ağrı kontrolü sağlamak mümkündür.[49]

İlk tedaviden sonra %6 oranında, tekrarlayan gamma knife sonrası ise %24 oranında uyuşma bildirilmiştir.[50] 5 yıl sonunda hastaların %20.4'ünde hipoestezi mevcuttur, ortalama başlangıç süresi 12 aydır (min 1-max 65 ay), ancak 14 yıldan bu yana etki stabil izlenmiştir. Belirgin rahatsızlık veren hipoestezi oranı ise yalnız 3 hastada (%0.6) raporlanmıştır.[51] Hastaların %10.5'inde yeni veya artmış subjektif fasial parestezi veya uyuşma meydana gelmiştir. Uyuşma gelişen hastalarda uzun dönem ağrı kontrolü sağlanmıştır (5 sene için %78).[48]

Gamma knife sonrası en sık rastlanan yan etki trigeminal sinirin duyu bozukluğudur ve doz bağımlıdır. Radyocerrahi sonrası fasial uyuşma tedavi etkinliğindeki prediktif faktördür.[52]

Matsuda ve arkadaşlarının[53] yaptığı bir araştırmada gamma knife sonrası trigeminal sinir disfonksiyonu ortalama ilk 10,5 ayda (min 4-max. 68) %49 olarak saptanmıştır.

Ancak başka bir araştırmada sinirin ön sisternal kısmı hedeflendiğinde duyu defisit oranı %34 olarak saptanmıştır.[54] Trigeminal sinir ve beyinsapına max 90 Gy radyasyon uygulanan durumlarda, uzun dönemli, azalmış ilaç kullanımı ile artmış hayat kalitesi sağlamak mümkündür ancak şiddetli duyu komplikasyonları gelişebilmektedir.[55] Ancak gamma knife komplikasyonu olarak anestezia dolorosa nadir görülür. Trigeminal duyu defisiti nadir de olsa azalmış korneal refleks ve buna bağlı korneal yaralanma şeklinde meydana gelebilir. Tedavide belirlenen izosenter duyu disfonksiyonu gelişimi ile ilişkili olabilir. Bu durumla hedef izosenterin yeri ilişkilendirilmiştir. Trigeminal sinirin ön sisternal kısmı hedef olarak belirlenen hastalarda radyocerrahi sonrası 12 ay içinde uyuşma %10 oranında daha azdır.[56]

Tedavi bölgesindeki alanı artırarak uzun sinir segmentinin iradiye edilmesi ağrının dinmesini pozitif etkilemez, bununla birlikte komplikasyon oranını artırır.[57]

Benign kafa tabanı lezyonları (menegiom, schwannom, epidermoid kistler gibi) olan hastalarda, lezyonlar trigeminal sinire ilerleyerek idiopatik trigeminal nevralji hastalarına benzer fasial ağrı semptomlarına sahip olabilirler. Trigeminal nevraljisi olan hastaların %1-15'inde tümör ilişkili fasial ağrı mevcuttur. Bu hastalarda ağrı medikal tedaviye direnç gösterir, cerrahi rezeksiyon sıklıkla tercih edilir. Ancak ileri yaş hastalarda multipl komorbidite nedeniyle cerrahi tercih edilmeyebilir. Tümürün hedeflendiği gamma knife sonrası ağrı dindirme başarısı, klasik olarak ortalama 12 Gy doz ile gerçekleştirilir. Bu işlemin başarı oranı %25-96 arasında olup, idiyopatik trigeminal nevraljiye oranla düşük bir etkidir.[58,59]

Tümör ilişkili trigeminal ağrıda yeni bir tedavi yaklaşımı olarak yüksek doz izosenter (max 75-80 Gy) hedeflenmesi ile sinirin, sonrasında tümörün kalan kısmı için ortalama 12 Gy'lik yeni bir izosenter oluşturarak ışınlamadır. Uzun dönem ağrıyı dindirmede bu kombinasyonun henüz sonucu belirlenmemiştir.

Yaşam kalitesini araştıran çalışmalarda ele alınan faktörler; ağrının dinmesi, trigeminal sinir disfonksiyonu ve ilaçların yan etkileridir. Hastaların %87,7'si gamma knife'ı diğer hastalara önermektedir.[55] Little ve arkadaşlarının[60] yaptığı bir araştırmaya göre hastaların %73'ü gamma knife sonrası trigeminal nevraljinin günlük aktivitelerini hiç etkilemediklerini belirtmiştlerdir.

Daha etkili radyocerrahi sonuçları bazı faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bunlar; ağrının tipik trigeminal nevralji şeklinde olması, gamma knife'ın ağrı başladıktan ilk 3 yıl içinde uygulanmış olması, daha önceden cerrahi öyküsü olmaması ve gamma knife'ın seçilen ilk cerrahi yöntem olması, MS hastası olmaması, yüksek radyasyon dozu, izosenter'ın beyinsapının proksimalinde olması gibi.[41]

Tekrarlayan gamma knife tedavisi

Tekrar gamma knife, ilk tedavi yanıtından sonra tekrarlayan ağrısı olan hastalarda uygulanabilir. Güncel bir sistematik analizde, ilk ve ikinci radyocerrahi arasında ortalama 17 ay bulunmaktadır. (61) Tekrar gamma knife uygulamasının ilk uygulama gibi başarılı olduğu gözlenmiştir. 2. gamma knife sonrası idiyopatik nevraljili hastalarda 5 yıl sonunda %75, multipl sklerozlu hastalarda ise 5 yıl sonunda %46 oranında ağrı kontrol altındadır (Evre IIIb).[62]

Retrospektif bir araştırmada[63] tekrarlayan trigeminal nevraljisi olan 503 hasta üzerinde gamma knife uygulanmış, hastaların %89'u (449 hasta) 1 aylık latent periyod içinde ağrı dinmiştir. 1 yıl sonunda %73 hasta ilaç tedavisi ile veya ilaç tedavisi olmadan tamamen ağrısız durumuna gelmişlerdir ve %80 hastada ağrı kontrolü sağlanmıştır. 193 hastaya (%43) tekrar radyocerrahi uygulanmıştır. 1 yıl sonunda bu hastaların %26'sı tamamen ağrısız durumuna geçmiştir. %78 hasta ilaç ile veya ilaçsız ağrısız hale gelmiştir. Gamma knife, ilaca dirençli trigeminal nevralji tedavisinde %60-90 oranında ağrıyı dindirir. Rekürren ağrısı olan hastalarda ilkine yanıt pozitifse ikinci bir gamma knife uygulanabilir. Tekrar uygulanan gamma knife'ta hedef, ilk hedefin anterioruna yerleştirilmelidir. Genellikle, ortalama %50 üst üste gelecek şekilde yerleştirilir. İkinci radyocerrahi için ortalama maximum doz 70 Gy'dir (40-80 gy).

İkinci radyocerrahi sonrası tedavi sonuçları değişkenlik gösterir; ağrının sona erme oranı ortalama %88 (%60-100) ve tedavi sonrası hipoestezi oranı yaklaşık %33 (%11-80) tür.

Longhi ve arkadaşlarının çalışmasına göre; önceden cerrahi öyküsü olmayan hastalarda gamma knife'a %70 daha iyi yanıt alınmış, önceden cerrahi tedavi gören hastalarda ise bu oran %40'a düşmüştür.[64] 121 hasta ile yapılan bir araştırmada[49] ilaca dirençli trigeminal nevralji tedavisinde ilk cerrahi yöntem olarak ve ağrının başlangıcından itibaren 3 yıl içinde gamma knife uygulanan hastaların ağrıları daha kısa sürede dinmiş ve uzun bir dönem yeterli ağrı kontrolü sağlanmıştır.

İkinci gamma knife sonrası rekürren ağrısı olan hastalara üçüncü gamma knife uygulanabilir. 17 hasta ile yapılan bir araştırmada refraktör trigeminal nevralji için üçüncü kez radyocerrahi uygulanmıştır. Hastalar ortalama 3 ay içinde tedaviye yanıt vermiş, hastaların hiçbirinde üçüncü tedavi sonrası ek duyu hasarı gelişmemiştir. Ortalama takip süresi olan 23 ay sonrasında hastaların %76'sında ağrı kontrol altındadır (BNI I-IIIb), %23,5'inde ise tekrarlayan ağrı oluşumuna kadar geçen süre ortalama 19 aydır. Bu sonuçlara göre; üçüncü kez uygulanan gamma knife, düşük komplikasyon oranı ile ağrı dindirebilir, mikrocerrahi veya perkütan işlem adayı olmayan hastalarda yararlı olabilir.[65]

Üçüncü kez uygulanan gamma knife'ta hedef, birinci ve ikinci tedavideki hedeflerin daha distalinde belirlenir. Ancak her hastada pons ile gasser ganglion arasındaki mesafeye bağlı olarak değişir. Bu durumda beyinsapı daha az, daha proksimalde olan gasser ganlion ise daha çok ek doz alır.

Medikal ve/veya cerrahi sonrası dirençli trigeminal nevraljide gamma knife, iyi tolere edilebilen ve az morbiditesi olan, etkili ve minimal invaziv methodtur. Tekrarlayan gamma knife güvenle uygulanabilir. Temel yan etkisi uyuşmadır ve sıklıkla kabul edilebilir bir sonuçtur.

Gamma knife ve diğer yöntemlerin kıyaslanması

Diğer invaziv yöntemlerle (termal rizotomi, gliserol rizotomi veya balon mikrokompresyon) veya mikrovasküler dekompresyon için yapılan kraniotomi ile kıyaslandığında gamma knife radyocerrahi çok daha az invaziv bir cerrahi yöntemdir.

Gammaknife'ın etkinliğine yönelik yapılan araştırmalar incelendiğinde; gamma knife ve diğer cerrahi prosedürleri kıyaslayan randomize kontrollü çalışma henüz yapılmamış olsa da, ağrıyı giderme oranları MVD ile kıyaslandığında benzer sonuçlar elde edilmiştir.[66]

Gamma knife radyocerrahi ile MVD veya rizotomiyi direkt olarak kıyaslayan mevcut birkaç araştırmaya göre[67,68] rizotomi, gamma knife'a göre daha yüksek morbiditeye sahiptir ancak ağrıyı daha erken giderir. MVD ise gamma knife'a göre uzun dönemde ağrıyı giderme oranı açısından üstündür ancak BOS kaçağı, kranial nöropatiler, yara yeri enfeksiyonu, derin ven trombozu veya pulmoner embolizm gibi olası komplikasyonlar mevcuttur.

Medikal tedaviye dirençli şiddetli ağrısı olan hastalarda, tedavi ile ağrının azalması arasındaki sürenin tolere edilmesi zor olduğu için; radyofrekans termokoagülasyon, gliserol rizotomi gibi birkaç gün içinde ağrıyı dindiren perkütan ablatif cerrahi yöntemler uygulanabilir.[67]

Kasım 2004-Ekim 2016 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Gamma knife ünitesi'nde trigeminal nevralji nedeniyle takip edilen 239 hastaya daha önce uygulanan cerrahi yöntemler şu şekildedir:

- 102 hastanın ilk seçilen cerrahi tedavi yöntemi gamma knife olmuş ve sonrasında ek bir cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır. 6 hastaya ilk gamma knife sonrası tekrar gamma knife uygulanmış, başka bir cerrahi yönteme ihtiyaç duyulmamıştır. İlk gamma knife ile 2. kür arasındaki ortalama süre 3.3 yıldır (min 1 yıl-max 11 yıl).
- 56 hastaya daha önce en az 1 kez radyofrekans termokoagülasyon (RF) yapılmış ve sonrasında gamma knife uygulanmıştır. Bu gruptaki 3 hastaya 2. kür gamma knife uygulanmıştır.
- 24 hastaya daha önce mikrovasküler dekompresyon uygulanmış ve sonrasında gamma knife uygulanmıştır. Bu gruptaki 3 hastaya 2. kür gamma knife uygulanmıştır.
- 6 hastaya gamma knife sonrası MVD yapılmış sonrası ek bir cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır. 5 hastaya gamma knife sonrası RF yapılmış sonrası ek bir cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır.
- 9 hastaya daha önce RF, sonra MVD yapılmış ve bunlar sonrasında gamma knife uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalarda gamma knife sonrasında ek bir cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır. 4 hastaya daha önce RF, sonra gamma knife uygulanmıştır. Gamma knife tedavisinden sonra bu hastalara MVD uygulanmıştır. 5 hastaya daha önce RF, sonra gamma knife uygulanmıştır. Gamma knife tedavisinden sonra bu hastalara tekrar RF yapılmıştır.
- 2 hastaya daha önce MVD yapılmış sonrasında gamma knife uygulanmıştır. Gamma knife tedavisinden sonra bu hastalara tekrar MVD uygulanmıştır. 1 hastaya daha önce MVD yapılmış sonrasında gamma knife uygulanmıştır. Gamma knife tedavisinden sonra bu hastalara tekrar MVD uygulanmış ve bundan da sonra 2. kür gamma knife yapılmıştır. 2 hastaya daha önce MVD yapılmış sonrasında gamma knife uygulanmıştır. Gamma knife tedavisinden sonra bu hastalara RF yapılmıştır.
- 9 hastaya daha önce MVD yapılmış sonrasında RF uygulanmış ve sonrasında gamma knife uygulanmıştır.
- 1 hastada öncesinde RF, sonrasında MVD yapılmış ve sonrasında gamma knife uygulandıktan sonra 2. kez MVD yapılmıştır.
- 1 hastaya gamma knife sonrası RF yapılmış, sonra 2. kür gamma knife uygulanmıştır.
- 1 hastaya gamma knife sonrası RF yapılmış sonra 2. kür gamma knife uygulanmış ve sonra MVD yapılmıştır.

- 1 hastaya gamma knife sonrası MVD yapılmış, sonrasında 2. kür gamma knife uygulanmıştır.
- 3 hastaya öncesinde alkol enjeksiyonu, 1 hastaya gliserolizis uygulanmış ve gamma knife sonrası ek cerrahi girişime ihtiyaç duyulmamıştır.

Tablo 4: Trigeminal nevralji nedeniyle gamma knife uygulanan hastaların tedavi öyküleri (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, 2004-2016)

Gamma knife (ilk ve son cerrahi tedavi)	102
Gamma knife → gamma knife	6
Gamma knife → MVD	6
Gamma knife → MVD → gamma knife	1
Gamma knife → RF	5
Gamma knife → RF → gamma knife	1
Gamma knife → RF → gamma knife → MVD	1
RF → gamma knife	53
RF → gamma knife → gamma knife	3
RF → MVD → gamma knife	9
RF → MVD → gamma knife → MVD	1
RF → gamma knife → MVD	4
RF → gamma knife → RF	5
MVD → gamma knife	21
MVD → gamma knife → gamma knife	3
MVD → gamma knife → MVD	2
MVD → gamma knife → MVD → gamma knife	1
MVD → gamma knife → RF	2
MVD → RF → gamma knife	9
Alkol enjeksiyonu → gamma knife	3
Gliserol ennjeksiyonu → gamma knife	1

Sonuç olarak, medikal tedavinin yeterince denendiği ve medikal tedaviye intolerans gelişen veya tedavinin yeterli olmadığı trigeminal nevralji hastalarında hastalarından özellikle ileri yaş grubu, komorbiditesi olan hastalar, diğer cerrahi yöntemleri başarısız olduğu hastalar ve perkütan ablatif yöntemler veya vasküler dekompresyonun kontrendike olduğu veya bu yöntemler için riskli olan hastalar (kraniotomi ve vasküler dekompresyon riski açısından uygun olmayan hastalar) gamma knife radyocerrahi için ideal hasta grubunu oluşturur. Ancak, genel anestezi, uzamış hastanede kalış süresi ve yüksek komplikasyon oranları göz önünde bulundurulduğunda diğer invaziv yöntemlere kıyasla gamma knife'ı tercih eden hasta sayısı günümüzde artmaktadır. Gamma knife, trigeminal nevralji tedavisinde güvenilir, etkili ve en az invaziv cerrahi yöntemdir. 5 yıl sonrasında dahi ağrısız dönemi olan hastalara yönelik birçok uluslararası merkezde uzun dönem veriler mevcuttur. Yapılan araştırmalar ile ikinci kez uygulanan radyocerrahinin ilk tedavi gibi önemli etkinliği ve üçüncü kez uygulanan radyocerrahinin çok az oranda komplikasyon oluşturduğu gözlenmektedir. Tedavi seçeneğinin kısıtlı olduğu, atipik ağrı özellikleri olan ve önceden cerrahi uygulamaların başarısız olduğu multipl sklerozlu hastalarda gamma knife iyi bir seçenek olabilir. MVD uygulanamayan veya kabul etmeyen hastalarda ilaca dirençli trigeminal nevraljide, ilaç kontrendikasyonu olan veya ileri yaştaki hastalarda gamma knife iyi bir tedavi alternatifidir.

KAYNAKLAR

1. Wilkins R: Trigeminal neuralgia: Introduction. Wilkins R, Rengachary SS, (ed), Neurosurgery. New York: McGraw-Hill, 1996:3921-3929.
2. Eller JL, Raslan AM, Burchiel KJ: Trigeminal neuralgia: Definition and classification. Neurosurg Focus 18(5): E3, 2005.
3. Koehler PJ, van de Wiel TWM: Aretaeus on migraine and headache. Journal of the history of the Neurosciences 10:253-261,2001.
4. Neurosurgical standards, cerebral aneurysms, malignant gliomas / K. Piscol, M. Klinger, M. Brock (1992). p. 8-(Advances in neurosurgery; 20)
5. Wilkins RH: Historical perspectives, in Rovit RL, Murali Ro Janetta PJ (eds): Trigeminal Neuralgia. Baltimore: Williams and Wilkins,1990,1-26s.
6. Eboli P, Stone JL, Aydin S, Slavin KV: Historical characterization of trigeminal neuralgia. Neurosurgery. 2009 Jun;64(6)
7. Brown JA, Coursaget C, Preul MC, Sangvai D: Mercury water and cauterizing stones: Nicholas Andre and tic douloureux. J Neurosurg 90: 977981,1999.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33:629.
9. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia - a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. Headache. 2014;54(10):1574-1582.
10. Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CG, Sturkenboom MC. Incidence of facial pain in the general population. Pain. 2009; 147(1-3):122-127.
11. Hall GC, Carroll D, McQuay HJ. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: a descriptive study, 2002-2005. BMC Fam Pract. 2008; 9:26.
12. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Ann Neurol. 1990;27(1):89-95.
13. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1967;26:Suppl:159-62.
14. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. Brain 2001; 124:2347.
15. Patel SK, Liu JK: Overview and History of Trigeminal Neuralgia. Neurosurg Clin N Am. 2016 Jul;27(3):265-76.
16. Bowsher D. Trigeminal neuralgia: an anatomically oriented review. Clin Anat 1997; 10:409.
17. Hamlyn PJ. Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 2. Neurovascular compression of the trigeminal nerve in cadaveric controls and patients with trigeminal neuralgia: quantification and influence of method. Clin Anat 1997; 10:380.
18. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. Pain. 2008;137(1):96-111.
19. Pan SL, Yen MF, Chiu YH, et al. Increased risk of trigeminal neuralgia after hypertension: a population-based study. Neurology 2011; 77:1605.
20. Jannetta PJ: Treatment of trigeminal neuralgia by micro-operative decompression. Youmans JR(ed): Neurological Surgery, Philadelphia, WB Sounders Company, 1990, 3928-3942 s.
21. Love S, Hilton DA, Coakham HB. Central demyelination of the Vth nerve root in trigeminal neuralgia associated with vascular compression. Brain Pathol 1998; 8:1.
22. Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. Neurosurgery 1994; 35:299.
23. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR, et al. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:253.
24. Zeng Q, Zhou Q, Liu Z, Li C, Ni S, Xue F. Preoperative detection of the neurovascular relationship in trigeminal neuralgia using three-dimensional fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA) and magnetic resonance angiography (MRA). J Clin Neurosci. 2013;20(1):107-111.
25. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain. 2002;18(1):22-27.
26. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol. 2010;17(8):1010-1018.
27. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD005451.
28. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2003;4 (2):175-180.
29. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. Pharmacotherapy. 2000;20(8 pt 2): 152S-158S.
30. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology 2008; 71:1183.
31. Flickinger JC Jr, Kim H, Kano H, Greenberger JS, Arai Y, Niranjan A, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC Sr: Do carbamazepine, gabapentin, or other anticonvulsants exert sufficient radioprotective eff ects to alter responses from trigeminal neuralgia radiosurgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(4): e501-506, 2012.
32. Parmar M, Sharma N, Modgill V, Naidu P: Comparative evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia. J Maxillofac Oral Surg 12(4): 400-409, 2013.
33. Taha JM, Tew JM Jr, Buncher CR: A prospective 15 years followup of 154 consecutive patients with trigeminal neuralgia treated by percutaneous stereotactic radiofrequency thermal rhyzotomy. Neurosurg Focus 18(5): El4, 2005.
34. Jannetta PJ. Microsurgical management of trigeminal neuralgia. Arch Neurol 1985; 42:800.
35. Toda H, Goto M, Iwasaki K: Patterns and variations in microvascular decompression for Trigeminal Neuralgia. Neurol Med Chir (Tokyo) 55: 432-441, 2015.
36. Kondziolka D, Lundsford LD, Flickinger JC. Current concepts in gamma knife radiosurgery. Neurosurgery Quarterly New York: Raven Press 1993;3(4):253-271.
37. Leksell L: Sterotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. Acta Chir Scand 137:311-314, 1971.
38. Lindquist C, Kihlstrom L, Heiistrand E. Functional neurosurgery: a future for the gamma knife? Stereotact Funct Neurosurg 1991;57:72-81.
39. Rand RW, Jacques DB, Melbye RW, Copcutt BG, Levenick MN, Fisher MR. Leksell Gamma Knife treatment of tic douloureux. Stereotact Funct Neurosurg 1993;61 Suppll:93-102.
40. Lettmaier S. Radiosurgery in trigeminal neuralgia. Phys Med. 2014;30(5):592-595.

41. Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD, Habeck M. Trigeminal neuralgia radiosurgery: The University of Pittsburgh experience. Stereotact Funct Neurosurg 1996;66 Suppl 1:343-8
42. Xu Z, Schlesinger D, Moldovan K, et al. Impact of target location on the response of trigeminal neuralgia to stereotactic radiosurgery. J Neurosurg. 2014;120(3):716-724.
43. Kondziolka D, Lacomis D, Niranjan A, Mori Y, Maesawa S, Feiiows W, et al. Histological effects of trigeminal nerve radiosurgery in a primate model: implications for trigerninal neuralgia radiosurgery. Neurosurgery 2000; 46:971-7.
44. Zhao ZF, Yang LZ, Jiang CL, Zheng YR, Zhang JW., Gamma Knife irradiation-induced histopathological changes in the trigeminal nerves of rhesus monkeys, J Neurosurg. 2010 Jul;113(1):39-44.
45. Kondziolka D, Lunsford LD, Fikkinger JC, Young RF, Vermeulen S, Duma CM, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multiinstitutional study using the gamma unit. J Neurosurg 1996;84:940-5.
46. Verheul JB, Hanssens PE, Lie ST, Leenstra S, Piersma H, Beute GN., Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a review of 450 consecutive cases., J Neurosurg. 2010 Dec; 113 Suppl:160-7.
47. Regis J, Tuleasaca C, Resseguier N, et al. Longterm safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. J Neurosurg 2015;1-9.
48. Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2010;112(4):758-65.
49. Mousavi SH, Niranjan A, Huang MJ, et al. Early radiosurgery provides superior pain relief for trigeminal neuralgia patients. Neurology 2015; 85:1-8.
50. Verheul JB, Hanssens PE, Lie ST, Leenstra S, Piersma H, Beute GN., Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a review of 450 consecutive cases., J Neurosurg. 2010 Dec;113 Suppl:160-7.
51. Regis J, Tuleasaca C, Resseguier N, et al. Longterm safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. J Neurosurg 2015;1-9.
52. Marshall K, Chan MD, McCoy TP, et al. Predictive variables for the successful treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. Neurosurgery 2012;70(3):566-72.
53. Matsuda S, Nagano O, Serizawa T, et al. Trigeminal nerve dysfunction after Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a detailed analysis. J Neurosurg 2010;113(Suppl):184-90.
54. Massager N, Lorenzoni J, Devriendt D, et al. Gamma knife surgery for idiopathic trigeminal neuralgia performed using a far-anterior cisternal target and a high dose of radiation. J Neurosurg 2004; 100(4):597-605.
55. Young B, Shivazad A, Kryscio RJ, et al. Long-term outcome of high-dose Gamma Knife surgery in treatment of trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2013; 119(5):1166-75.
56. Reǵis J, Metellus P, Hayashi M, et al. Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2006;104(6): 913-24.
57. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, et al. Does increased nerve length within the treatment volüme improve trigeminal neuralgia radiosurgery? A prospective double-blind, randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(2):449-54.
58. Tanaka S, Pollock BE, Stafford SL, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal pain secondary to benign skull base tumors. World Neurosurg 2013; 80(3-4):371-7.
59. Squire SE, Chan MD, Furr RM, et al. Gamma knife radiosurgery in the treatment of tumor-related facial pain. Stereotact Funct Neurosurg 2012;90(3):145-50.
60. Little AS, Shetter AG, Shetter ME, et al. Long-term pain response and quality of life in patients with typical trigeminal neuralgia treated with gamma knife stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 2008; 63(5):915-23 [discussion: 923-4].
61. Tuleasca C, Carron R, Resseguier N, et al. Repeat Gamma Knife surgery for recurrent trigeminal neuralgia: long-term outcomes and systematic review. J Neurosurg 2014;121(Suppl):210-21.
62. Verheul JB, Hanssens PE, Lie ST, Leenstra S, Piersma H, Beute GN., Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a review of 450 consecutive cases., J Neurosurg. 2010 Dec;113 Suppl:160-7.
63. Niranjan A, Lunsford L D. Radiosurgery for the management of refractory trigeminal neuralgia. Neurol India 2016;64:624-9.
64. Longhi M, Rizzo P, Nicolato A, et al. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: results and potentially predictive parameters-part I: idiopathic trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2007;61(6): 1254-60 [discussion: 1260-1].
65. Tempel ZJ, Chivukula S, Monaco EA, et al. The results of a third Gamma Knife procedure for recurrent trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2015;122(1):169-79.
66. Sindou M, Leston J, Decullier E, et al. Microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: long-term effectiveness and prognostic factors in a series of 362 consecutive patients with clear-cut neurovascular conflicts who underwent pure decompression. J Neurosurg 2007;107(6):1144-53.
67. Henson CF, Goldman HW, Rosenwasser RH, et al. Glycerol rhizotomy versus gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia: an analysis of patients treated at one institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(1):82-90.
68. Brisman R. Microvascular decompression vs. gamma knife radiosurgery for typical trigeminal neuralgia: preliminary findings. Stereotact Funct Neurosurg 2007;85(2-3):94-8.

165

Hemifasial Spazm Cerrahi Tedavisi

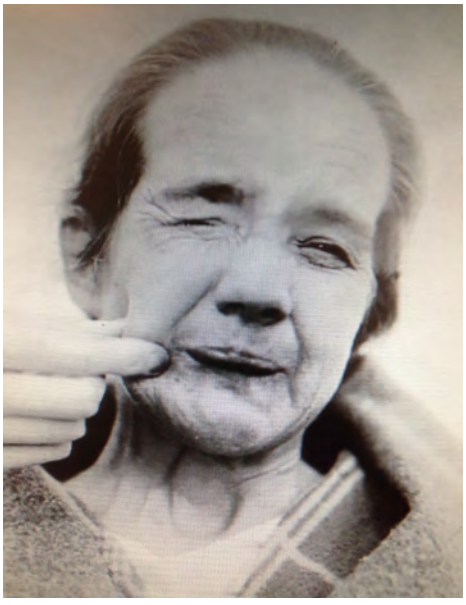
Mustafa Önöz, İlhan Elmacı

Tanım

Hemifasial Spazm; Fasial sinirin innerve ettiği fasial kasların tek taraflı istemsiz ve ağrısız kasılmaları şeklinde tik hastalığıdır. Paroksismal kontraksiyonlar genellikle orbikülaris okuli kasından başlayarak zamanla perinazal, perioral kaslara ve platisma kasına yayılır. Zaman içerisinde bu tikler giderek artarak kişinin sosyal yaşamını ve işlevselliğini olumsuz etkileyecek düzeye erişebilmektedir. Kasılmalar genellikle tek taraflıdır, göz kenarında ve ağız kenarında ani çekilmeler şeklinde kendini gösterir. Genellikle fasial sinirin bir komşu arter tarafından kök giriş bölgesinde kompresyonu ile oluşmaktadır.[1,2,3,4,5]

Tarihçe

İlk defa 1888 yılında hemifasial spazm tarifi yapılmış olup, 1920 Yılında Harvey Cushing 4 hastada hemifasial spazm ile birlikte trigeminal nevraljiyi tanımlamış ve "painful ticconvulsif" terimini kullanmıştır.[6] 1940 yıllarda kadavra çalışmalarında yüz sinirleri üzerine atardamar temasları bildirilmiştir. 1945 yılında beyincik tümörlü hastalarda hemifasial spazm gözlendiği bildirilmiştir. 1947 yılında Campebell ve Keedy 1948 yılında da Laine ve Nyrac tarafından ilk defa hemifasial spazmlı olgularda 7. sinirin vasküler yapılara basısı tanımlanmıştır.[7,8]



Şekil 1: Harvey Cushing'in arşivininden, hemifasial spazm olgusunda, spazmın tetiklenmesi.[6]

İnsidans

100.000 kadın da 14-15, 100.000 erkek arasında 7-8 kişidir.[9,10]

En sık 40-60 yaşlarında rastlanmaktadırlar.[11] Kadınlar erkeklere göre iki kat daha fazla etkilenmektedir.[9,10] Asya kökenlilerde daha sık görüldüğü bildirilmiş bunun nedeni bu bölgede yaşayanların beyincik kemiğinin daha dar hacimli olmasına bağlanmıştır.[11]

Familyal vakalar bildirilmekle birlikte, herediter formları sık değildir. Tüm hemifasial spazmlı olguların %1-2'sinde ailevi geçiş bildirilmiştir.[12]

Patogenez

Hemifasial spazm iki grubda sınıflandırılmaktadır:

1: Primer

Spazm olanı tarafta yüz siniri felci olmaması, arter basısı dışında lezyon olmaması ve kronik gidişli olması genel özelliğidir. Bu grupdaki hastalarda bir geniş arter, fasial sinire bası oluşturarak ve sinirdeki iletimi engelleyerek spazmlara neden olmaktadır. Bu teoriye "transmission blok" teorisi adı verilmekte olup 1962'de Gardner tarfından tanımlanmıştır.[13,14]

Barker ve ark. nın serisinde 7. siniri en çok komprese eden vasküler yapı posterior inferior serebellar arter (PICA) (%68.2) ,anterior inferior serebellar arter (AICA) (%35.3), vertebral arter (VA) (%23.9) olarak tespit edilmiştir.[5] Wilson'nun serisinde ise AICA (%54.4) iken PICA (%40.9) olarak bulunmuştur.[15] Fukushima'nın serisinde AICA (%65), PICA (%16), VA (%18) olarak etyolojide yer almıştır.[16] Samii ve ark.nın serisinde serisinde AICA (%54.4), PICA (%13.8), VA (%4.1), venler ise (%4.1) olarak saptanmıştır.[10] Defazio ve ark. hemifasial spazmlı olgular ile kontrol grubu karşılaştırmalı çalışmasında, arterial hipertansiyonun etyolojide rol oynayabileceğini saptamıştır.[17]

2: Sekonder

Genellikle altta yatan başka hastalıklar hemifasial spazmdan sorumludurlar.

Beyin tümörleri (menengioma, epidermoid tümör, lipom, akustik nörinom).[18,19,20,21]

Beyin damar hastalıkları (anevrizma, AVM, venöz anjiom).[22]

Klinik

Hemifasial spazm aralıklı ataklarla seyreden, kronik seyirli bir hastalık olup, hastalar yüz kaslarında ağrısız, tekrarlayıcı, gelip geçici titreme hareketlerinden bahsederler. Yüzün tek tarafındaki kaslarda aralıklı düzensiz kasılmalar olup bu kasılmalar tek taraflı göz çevresindeki kaslarda başlar sonraları ağız etrafındaki kaslarda bazende boyun kasların da bile görülür. Bu istemsiz hareketler hasta tarafında durdurulamaz özellikle heyecan, anksiyete, konuşma, çiğneme, uyarı **(Şekil 1)** ve efor esnasında artar, uyku esnasında %80 olguda gözlenebilir.[1,2,3,4,5,10]

Hemifasial spazmda, başlıca semptom ya da bulgu hastada tik olmasıdır. Bu semptom genellikle yüzün tek tarafında olmakla beraber iki tarafında da olabilir, göz kapağında küçük kasılma ile göz kapanabilir, kulak çevresinde ağrı olabilir, işitme problemleri olabilir, büyük spazmlar yüz boyunca gözden çeneye kadar yayılan kasılmaya sebep olabilirler.[2,3,4,5,10] Trigeminal nevraljiden farklı olarak Hemifasial spazm sıklıkla uykuda da devam eder.[10]

Gözdeki seğirmeler kişinin hemifasial spazm olduğunu işaret etmez çok sık olarak hemen herkeste görülebilir, hemifasial spazmdaki olan göz kasılması çok şiddetli olup gözün kapanmasına yol açmaktadır. Başlangıç aşamasında hemifasial spazm daha etkili olarak tedavi edilebilir, bu nedenle erken tedavinin önemi vardır.[10]

Tanı

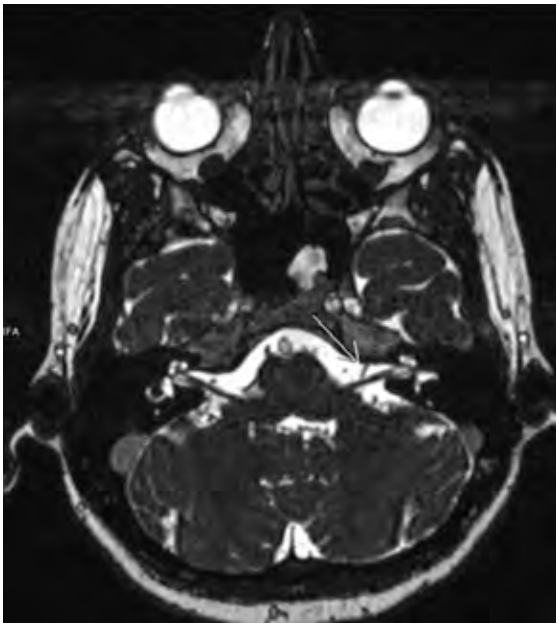
1: İyi bir anamnez ve nörolojik muayene: Hemifasial spazmda yüz kaslarının hareketlerinin görülmesi bu hastalığın tanısında önemlidir. Seyirmeleri ortaya çıkarmak için hastayı konuşturmak önemlidir. Hastanın konuşması veya heyacanlanması bu hastalığın görüntüsü olan seyirmeleri görünür hale getirir. Primer hemifasial spazmda nörolojik muayene genellikle normaldir. Buna karşılık sokonder hemifasial spazmlarda ise sebep olan hastalığın serebelluma veya diğer komşu beyinsapı sinirlerin basısına ait nörolojik şikayet ve bulgularına neden olabilir.[18,19,20,21]

2: Görüntüleme yöntemlerinden beyin Magnetik Rezonans görüntüleme (MRG) tekniği hem primer hemde sekonder hemifasial spazma neden olan sebebi ortaya çıkarmaktadır. Serebellopontin köşe ve özellikle nörovasküler ilişkinin gösterilmesinde MRG'den yararlanılmaktadır. Kranial sinirlerin sisternal seyirlerinin MRG ile saptanması, çevre BOS miktarına bağlıdır. Konvansiyonel MR sekansları ile özellikle 4, 6 ve 12. kranial sinirler gibi bazı küçük çaplı sinirler ayırt edilememektedir. Hızlı gradient eko sekanslarıyla 3D volüm görüntüleme yapılarak ince kesitler alınmakta, parsial volüm etkisi minimalize edilerek mükemmel bir geometrik rezolüsyon sağlanmakta ve detaylı görüntüler oluşturulabilmektedir.[25] MRG angiografi, vasküler yapıları göstermede noninvaziv bir yöntem olmasına rağmen, vasküler yapıların kranial sinirlerle ilişkisini göstermede ve vasküler olmayan yapıları değerlendirmede etkisi bulunmamaktadır.[23,24]

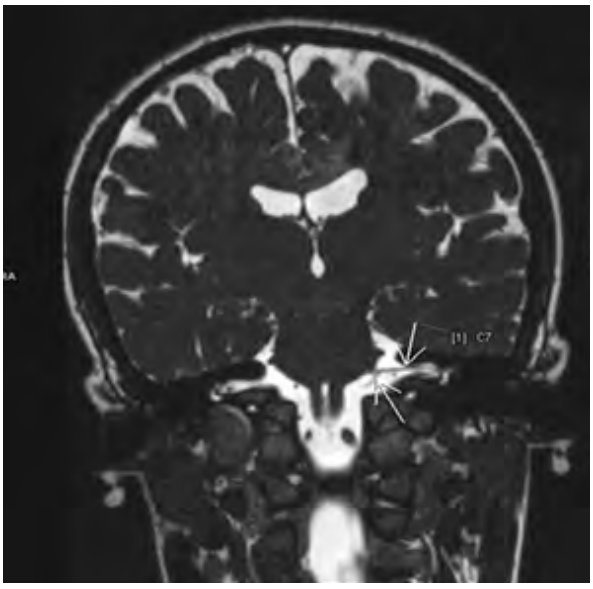
Yüksek kontrast ve geometrik rezolüsyonun kombinasyonu ile kranial sinirlerin sisternal seyirlerindeki detaylı görünümü ve diğer yapılardan ayırımı kolaylaşmaktadır. Bu nedenle CISS sekansı, BOS, sinir ve vasküler yapılar arasında iyi bir kontrast farkı oluşturarak vasküler dolikoektaziler ve komşu anatomik yapılar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde en etkili görüntüleme yöntemidir.[25]

3: Yüz sinirinin fizyolojik ileti çalışmalarından EMG (eloktromyelografi) tanıda yardımcı olabilir. Hemifasial spazm EMG nin doğru ve patognomik tanı koyabildiği hastalıklardandır.[26]

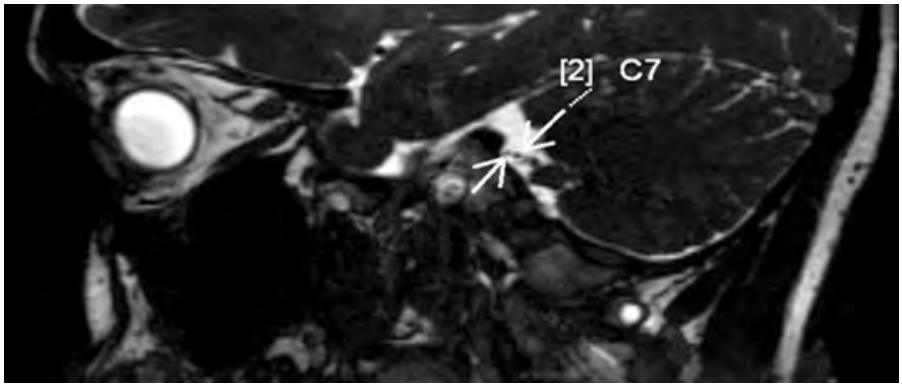
Örnek vaka: Uzun süredir sol yüz yarısında kasılma şikayetleri olan ve son bir aydır bu yakınmaları artan 34 yaşında kadın hastanın nörolojik muayenesinde solda hemifasial spazm ve hemifasial hipoestezi mevcut. Bir süre ilaç kullanmış (karbamezepin) kısa süre fayda görmüş fakat şikayetleri tekrar başlamış. Bu şikayetler ile beyin cerrahi polikliniğine başvuran hastanın çekilen MRG'de, sol AICA'da fasial sinir komşuluğunda vasküler loop mevcut **(Şekil 2, 3, 4)**.



Şekil 2: 3D-CİSS aksial sekans MRG'de, bulbus düzeyinden geçen kesitlerde sol AICA da 7. sinir komşuluğunda vasküler loop mevcut (ok)

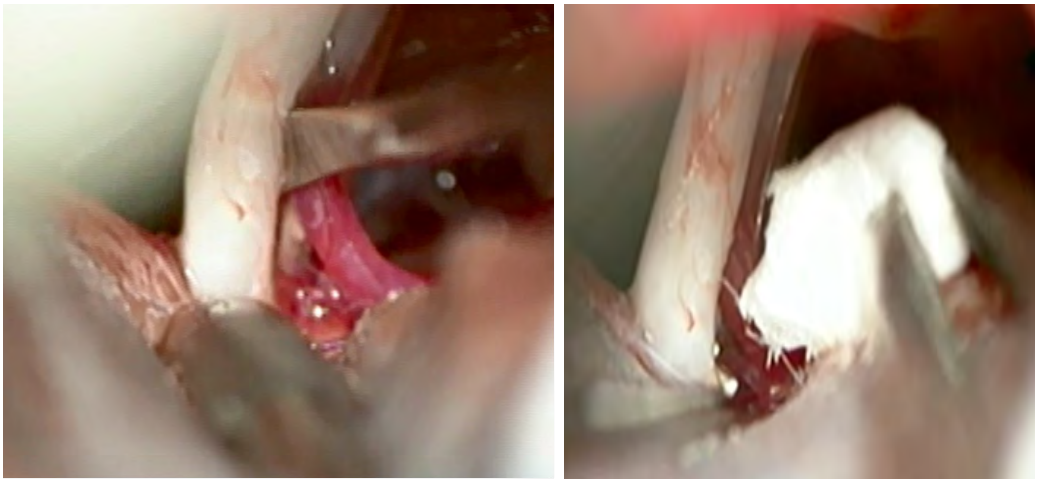


Şekil 3: 3D-CİSS coronal sekans MRG'de, dolikoektatik sol AICA'ın 7. sinir basısı görülmektedir (ok)



Şekil 4: 3D-CİSS sagittal sekans MRG'de, dolikoektatik sol AICA'ın 7. sinir basısı görülmektedir

Hemifasial spazm tanılı olgumuzda, sol paramedian suboksipital kraniotomi ile sol 7. sinirin mikrovasküler dekopresyonu operasyonu en etkin tedavi yöntemidir **(Şekil 5, 6)**.



Şekil 5: Mikrodiseksiyon ile vasküler loop'un 7. sinirden ayrıştırılması

Şekil 6: Vasküler yapı (AICA) ile 7. sinir arasına erimez teflon ile bariyer oluşturulması

Ayırıcı tanı:

- Blefarospazm: İki taraflı simetrik ve senkron göz kaslarının tutulması ile seyreder.
- Fasial tik: Yüz kasları ile birlikte vucudun diğer kaslarında benzer istemsiz hareketler gözlenir.
- Tardif disknezi: Yüz, boyun, kollarda sterotipik hareketler gözlenir. Gövdede dönme, yüzde buruşma hareketleri tipiktir.
- Oromandibüler distoni: Altyüz, çene,dil, boğaz ve ağız kaslarında tekrarlayıcı ve devamlı kasılmalar vardır, göz kasları tutulmaz.
- Fasial miyokimi: Yüz kaslarında devamlı ve dalgalara benzer istemsiz kasılmalar gözlenir.
- Fokal epilepsi nöbetleri: Yüzün bir yarısını etkileyen fokal kasılmalardır, tanısında EEG önemlidir.
- Psikojen: Geceleri uykuda olmaz.[27]

Tedavi ve prognoz:

1: Tıbbı tedavi

2: Cerrahi tedavi

Tıbbi tedavi:

Medikal tedavide kullanılan ilaçlar; karbomezapin, antikolinerjikler, baklofen, haloperidol, gabapentin, olup ilaçların amacı sedasyondur. Medikal tedavi, hafif vakalarda ve cerrahi teknikler uygulanamayan hastalarda düşünülebilir. Bunun dışında hemifasial spazmın tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir.[27]

Botiliniyum toksin enjeksiyonu: Asetil kolin sinapsını inhibe ederek hedef organda nöronal aktivite kaybına neden olur. İlk defa 1985 yılında hemifasial spazmda kullanılmış başarı oranı farklı raporlara göre %75-90 ulaşmakta etki süresi yaklaşık altı ay ile sınırlı olmakta ve mutlaka tekrarlanması gerekmektedir. Göz kuruluğu, göz kapağında ve yüz kaslarında felçler, çift görme, aşırı göz yaşı salgılanması gibi komplikasyonları vardır. En sık komplikasyon %20 oranında göz kapağı düşüklüğüdür bu tedavinin en önemli dezavantajları yüksek maliyeti ve tekrarlı enjeksiyon ihtiyacıdır. Hemifasial spazmın ilk tedavisinde botulinum toksini (botox) kullanılır. Bu ilaç spazm olan kasın kasılmasını felç ederek spazmın çözülmesine neden olur. Bu tedavi geçici olup altı ayda bir tekrarlanmalıdır bu tedaviye başlamadan önce mutlaka hastaya görüntüleme yapılıp diğer patolojiler ekarte edilmelidir.[27,28]

Cerrahi tedavi:

Hemifasial spazmda cerrahi tedavi yöntemi , mikrovasküler dekompresyon operasyonu olup, bu operasyon trigeminal nevralji için sık olarak uygulanmaktadır. Ameliyatta 7. sinire temas eden vasküler yapı ayrılmakta ve araya teflon yastık konulmaktadır ve etkisi genellikle post op erken dönemde başlamaktadır.[29]

Hemifasial spazm tanısının doğru konması tedavinin başarısında oldukça önemlidir. Primer hemifasial spazmlı olgularda mikrovasküler dekompresyon tekniği tecrübeli ellerde ve merkezlerde yapılırsa %90 üzerinde hem kozmetik hem de fizyolojik başarı sağlayacaktır.[29]

Cerrahideki amaç, beyinsapında fasial sinir REZ (root exit zone) bölgesinde teması olan damarı bulup onun temasını kesip, spazmı yapan sebebi ortadan kaldırmaktır.[29,30]

Cerrahi genel anestezi altında yapılmaktadır. Kulak arkasında, saçlı deri içerisinde kalacak şekilde cilt insizyonu yapılır, 2-2,5 cm çapında kraniotomi ile serebellumun lateralinden 7. sinirin beyinsapından çıktığı yere ulaşılır, temas eden damar sinirden ayrılıp araya teflon yastık konularak ameliyata son verilir ameliyat mikroskop altında mikrocerrahi alet ve tetkikler kullanılarak yapıldığı için mikrovasküler dekompresyon adı verilmiştir. Cerrahi girişim sonrasında hastaların %90'ı hayatına spazmsız ve ilaçsız devam ederler.[29,30]

Mikrovasküler cerrahi sonrası oluşabilecek en sık komplikasyonlar, vertigo, işitme kaybı, serebellar travma ve beyin omurilik sıvısı sızıntısıdır. Diğer nadir komplikasyonlar fasial güçsüzlük veya anestezi ve alt kranial sinir disfonksiyonlarıdır. En ciddi komplikasyon ameliyat tarafında işitme kaybıdır ve çok nadiren olabilir. McLoughlın ve Janetta 'nın serisinde işitme kaybı (%2.99), BOS fistülü (%2.17), serebellar travma (%0.68), 8. sinir hasarı (%1.45) olarak saptanmıştır.[29] Samii ve ark.'nın serisinde vertigo (%9.6) işitme kaybı (%7.6), BOS fistülü (%4.8), fasial güçsüzlük (%2.7) olarak bildirilmiştir.[10]

SONUÇ

Sonuç olarak ,hikaye, fizik muayene ve görüntüme yöntemleri ile hemifasial spazm tanısı konulan ve cerrahi dışı tedavilere yanıt vermeyen hastalara uygulanan mikrovasküler dekompresyon, başarı oranı oldukça yüksek bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Tien RD, Wilkins RH. "MR delineation of the vertebrobasilar system in patients with hemifacial spazm and trigeminal neuralgia" AJNR 1993;14:34-6
2. Abbruzzese G,Berardelli A,Defazio G. "Hemifasial spazm"Handbook of Clinical Neurology,vol.100 pp.675-680,2011
3. Evidente V.G.H, Adler C.H." Hemifacial spazm and other craniofasial movement disorders" Mayo Clinic Proceedings,vıl.73,no.1,pp67-71,1998
4. Sekula Jr R.F, Bhatia S, Frederickson A.M. "Utility of intraoperative electromyography in microvascular decompression for hemifacial spasm:a meta-analysis"Neurosurgical Focus,vol.27,no.4,pp.E10.1-E10.6,2009
5. Barker F.G, Jannetta P.J,Bissonette, Shields P.T, Larkins M.V. "Microvascular decompression for hemifacial spasm" Journal of Neurosurgery,vol.82,no:2,pp.201-210,1995
6. Cushing H. "The major trigeminal neuralgie and theirsurgical treatment based on experiences with 332 operations" Am J Med Sci160:157 ,1920
7. Campbell E, Keedy C. "Hemifacial spazm:A note on the aetiology in two case" J Neurosurg 4:342-7, 1947
8. Laine E, Nyrac P. "Hemispasme facial gueripar intervention sur la fossa posterieure" Rev Neurol(Paris)80:38-40,1948
9. Auger R.G, Whinsnant J.P. "Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted Country,Minnesota, 1960to 1984" Arch Neurol 47:1233,1990
10. Samii M, Günther T, Lacconetta G, Muehling M, Vorkapic P, Samii A. "Mikrovascular decompression to trat hemifacial spasm:long-term results for a consecutive series of 143 patients" Neurosurg50:712-8,2002
11. Janetta P.J, "Cranial rhizopathies. In Youmans JR (ed)" Neurological Surgery. 3. Baskı.WB Saunders, Philadelphia,4169,1990
12. Carter J.B, Patrinely J.R, Jankovic J. "Familial hemifacial spasm" Arch Ophtalmol 108:249,1990
13. Gardner W.J. "Concerningthe mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm" J Neurosurg 19:947-58,1962
14. Gardner W.J, Sava G.A. "Hemifacial spasm:A reversible pathophysiologic state" J Neurosurg 19:240-7,1962
15. Wilson C.B, Yorke C, Prioleau G. "Microsurgical decompression for trigeminal neuralgia and hemifacial spasm" West J Med 132:481,1980
16. Fukushima T. "Posterior fossa microvascular decompression in the management of hemifacial spasm and trigeminal neuralgia" No Shinkei Geka 10:12571982
17. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, Coviello V, De Salvia R, Federico F, Marchese R, Vacca L, Assennato G, Livrea P. "Primary hemifacial spasm and arterial hypertension:A multicenter case-control study" Neurology 54:1198-200,2000

18. Kudo A, Suzuki M, Kubo N, Kurada K, Ogava A,Iwasaki Y. "Schwannoma arising from the intermediate nerve and manifesting as hemifasial spasm" J Neurosurg 84:277-9,1996
19. Levin J.M,Lee J.E. "Hemifasial spasm due to cerebellopontine angle lipoma:case report" Neurology 37:337-91987
20. Miyajaki S, Fukushima T."CP angle epidermoid presenting as hemifacial spasm " No To Shinkei 35:951-5,1983
21. Nishi T, Matsukato Y , Nagahiro S, Hukushima M, Koga K. "Hemifacial spasm caused by contralateral acoustic neuroma:case report" Neurology 37:339-42,1987
22. Pierry A, Cameron M. "Clonic hemifacial spasm from posterior fossa arteriovenous malformation" J Neurol Neurosurg Psychiatry 42:670-2,1979
23. Zappia J.J, Wiet R.J, Chouhan A, Zhao J.C. "Pitfalls in the diagnosis of hemifasial spazm"Laryngoscope 107:461-5 ,1997
24. Girard N, Poncet M, Caces F. "Three-dimensional MRI of hemifascial spasm with surgical correlation" Neuroradiology 39:46-51,1997
25. Yousry I, Camelio S, Schmid U.D. "Visualization of cranial nerves I-XII:value of 3D CISS and T2-weighted FSE sequences" Eur Radiol 10:1061-7,2000
26. Digre K, Corbett J.J, "Hemifacial spasm:Differential diagnosis,mechanism and treatment" Advances in Neurology:Fasial Diskinesias.New York,Raven Press,4. Vol.151-76,1988
27. Wang A, Jankovic J. "Hemifacial spasm:clinical findings and treatment" Muscle Nerve 21:1740-7,1998
28. Yoshimura D.M, Aminoff M.J, Tami T.A, Scott A.B. "Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin" Muscle Nerve 15:1045-9,1992
29. McLaughlin M.R, Janetta P.J.J, Clyde B.L, Subach B.R, Comey C.H, Resnıck D.K, "Microvascular decompression of cranial nerves:lessons learned after 4400 operations" J Neurosurg 90:1-8,1999
30. Yuan Y, Wang Y, Zhang L, Li R, Guo J. "Microvasküler decompression in patients with hemifacial spasm:report of 1200 cases" Chin Med J(Engl)118:833-6,2005

166

Diğer Kranial Rizopatilerde Cerrahi Tedavi

Aydemir Kale

Glossofaringeal nevralji

Glossofaringeal nevralji, glossofaringeal sinir (CN IX) ve vagal sinirin (CN X) aurikuler ve faringeal dallarının etkilenmesi ile karakterizedir. İlk kez 1921 yılında Harris "glossofarineal nevralji" tanımını kullanırken[1], 1927'de Dandy intrakranial cerrahiyi tanımlamıştır.[2] Trigeminal nevralji ve hemifasial spazma göre oldukça nadir görülen bir kranial rizopatidir ve insidansı 0.2-0.8/100000 olarak bildirilmiştir.[3] Bazı yayınlarda bu hastalığın vago-glossofaringeal nevralji olarak isimlendirilmesinin daha doğru olacağı belirtilmiştir.[4,5] Genellikle tek taraflı paroksismal olan ağrı, farinks posteriorunda, dil kökü ve tonsiller bölgede, bazen de kulakta hissedilir. Hastaların şikayetleri spontan başlayabileceği gibi konuşma, yutkunma, öksürme gibi hareketlerle artabilir. Ağrı birkaç saniye ile birkaç dakika arasında sürüp geçer. İdiopatik olabileceği gibi; beyinsapı root entry zone (REZ)'da glossofaringeal sinire vasküler basıya bağlanmakta; serebellopontin köşedeki tümör veya patolojiler, anevrizma, araknoidit, persistent hipoglossal arter, petrözitise bağlı sekonder olarak ta karşılaşılabilmektedir.[4] Orofarinks tümörleri, uzamış stiloid proces, stiloid ligaman ossifikasyonu, tonsillit, peritonsiller abse, travma, vertebral arter diseksiyonu gibi ekstrakranial sebepler de bildirilmiştir.[6] Hastalığın tanısında anamnez çok önemlidir. Ağrının karakteri ve lokalizasyonu iyi değerlendirilmeli, otolaringolojik muayene yapılmalı, altta yatabilecek patolojinin varlığı MR, BT, gerekirse anjiografik yöntemlere araştırılmalıdır.

Tedavi

Glossofaringeal nevraljide medikal tedavinin ana grubunu trigeminal nevraljide olduğu gibi antikonvülzan ilaçlar oluşturur. İlk tercih karbamazepin olup yetersizliği ya da intolerasyon durumunda difenilhidantoin, okskarbazepin, klobazam, sodyum valproat, topiramat, gabapentin, pregabalin, lamotrigin, levatirasetam kullanılabilir.[4] Baklofen kullanımının etkisi de bildirilmiştir.[7] Medikal tedavinin başarısızlığı ya da ilaca bağlı problemler ile karşılaşıldığında cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilmelidir.

Rizotomi prosedürü, ilk olarak 1920'de ekstrakranial olarak denenmeye başlamış fakat yüksek morbidite ve rekürrens sebebiyle yerini 1927'de Dandy'nin intrakranial yaklaşımına bırakmıştır.[2,4] Yapılan en geniş seride, Rushton ve ark., 129 rizotomi hastasında %85,3 tamamen rahatlama ve %7 mortalite oranı bildirmişlerdir.[8]

Perkütan radyofrekans termokoagülasyon prosedürü glossofaringeal nevraljide, ilk olarak 1979 yılında bildirilmiştir.[9] Vasküler yaralanma riski ve yan etki insidansının yüksekliğinden ötürü inrtakranial prosedürü tolere edemeyecek hastalara önerilmiştir.[10]

Kunc, selektif traktotomi metodunu 6 hastaya uygulamıştır ve başarılı sonuçları bildirmiştir.[11] Sonrasında Kanpolat ve ark., BT eşliğinde trigeminal traktotomiyi geliştirerek daha güvenli ve etkin bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.[12,13]

REZ bölgesindeki vasküler bası ile glossofaringeal nevralji meydana gelen hastalarda mikrovasküler dekompresyon (MVD) gündeme gelmiştir ve günümüzde en tercih edilen yöntemdir. Basıya genellikle vertebral arter ve PISA sebep olmaktadır ve yüksek rezolüsyonlu MR görüntülemelerinde vasküler kompresyon gözlenebilmektedir. İlk olarak Jannetta, glossofaringeal nevraljide MVD serisini yayınlamıştır.[14] Gelişen teknikler ve başarılı sonuçlar sonrası MVD'un popülaritesi ve yayınlanan seriler artmıştır. Son yıllarda vago-glossofaringeal nevralji nedeniyle CN IX ve CN X'un MVD'u uygulanan hasta serilerinde başarı oranları %90'ın üzerinde bildirilmiştir. Yine bu yayınlarda mortalitenin %0, en sık komplikasyonların ise ses kısıklığı, disfaji, fasial paralizi olduğu gözlenmiştir.[15,16,17,18,19] MVD, en sık olarak lateral suboksipital açılışla yapılmaktadır. Ayrıca transkondiler fossa ya da suprakondiler transjuguler tüberkül yaklaşımla da başarılı sonuçlar bildirilmiştir.[20,21] Donanımlı bir merkezde, tecrübeli ellerde, nörofizyolojik monitörizaston eşliğinde mikrovasküler dekompresyon ile çok iyi sonuçlar alınabilir. Yine de açık cerrahinin ciddi komplikasyonları olabileceği unutulmamalıdır.

Glossoferingeal nevralji tedavisinde son yıllarda stereotaktik radrocerrahi yöntemi de kullanıma girmiştir. Açık cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ya da tolere edemeyecek hastalara alternatif bir yöntemdir. Çok geniş olmayan hasta serilerinde 60-90 Gy tedavi sonrası komplikasyon gelişmeden %100'lere varan başarılı sonuçlar bildirilmiştir.[4,22]

Genikülat nevralji (nervus intermedius nevraljisi)

Fasial sinirin duyusal dalı olan nervus intermediusun etkilendiği çok nadir bir hastalıktır. Dış kulak yolu, kulak kepçesi ve kulak arkasında tek taraflı, paroksismal, keskin ve şiddetli ağrı ile karakterizedir. Ağrı yutma, konuşma, dış kulak yolu posterior duvarının uyarılmasıyla tetiklenebilir. Herper zoster enfeksiyonu komplikasyonu olarak gelişebilir. Tedavide ilk basamak, karbamazepindir; difenilhidantoin, gabapentin, lamotrigin ve trisiklik antidepresanların da faydaları bildirilmiştir.[3] Medikal tedavinin başarısız kaldığı durumda, nervus intermediusun mikrovasküler dekompresyonu ya da kesildiği olgular bildirilmiştir.[23]

Oksipital nevralji

Oksipital nevralji, büyük oksipital sinir, küçük oksipital sinir veya üçüncü oksipital sinirden köken alan, genellikle tek taraflı paroksismal ağrı ile karakterizedir. Posterior skalp bölgesinde batıcı, saplanıcı ağrı atakları esnasında dizestezi ve allodini bulunabilir. Hastalık, boyun travmaları, skar veya sütür tarafından sinirin tuzaklanması, Arnold-Chiari malformasyonu, posterior herpetik nöropatiler, sinire bası yapan yer kaplayıcı kitle lezyonları ve dejeneratif osteoartropatilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Eksternal oksipital protüberensin 2,5 cm lateralinde tinel bulgusu tanıyı düşündürür. Lokal anestezik enjeksiyonu sonrası geçici rahatlama olması tanıyı destekler. Büyük ve küçük oksipital sinirlerin kortikosteroid ile birlikte anestetik blokajı hastaların çoğunda etkindir.[24] Konservatif sıcak/soğuk uygulamları, masaj, fizik tedavi ve postür düzeltimi yararlı olabilir. NSAİD, karbamazepin, gabapentin, kas gevşeticiler, trisiklik antidepresanların da tedavide kullanımı bildirilmiştir.

Superior laringeal nevralji

Nervus Vagusun somatik dallarından biri olan superior laringeal sinirin hastalığıdır. Tiroid kartilaj veya piriform sinüs lateralinden başlayan, larinks, kulak ve sternuma yayılabilen, paroksismal, tek taraflı ağrı ile karakterizedir. Medikal tedavinin yetersi kaldığı durumlarda suboksipital kraniotomi ile üst vagal liflerin mikrovasküler dekompresyonu ya da liflerin kesilmesi uygulanabilir.

Tolosa-Hunt sendromu

Oküler motor (CN3,4,6) parezisin eşlik ettiği unilateral retroorbital ağrı sendromudur. Orbita, superior orbital fissür ya da kavernöz sinüsün granülomatöz enflamasyonu sonucu meydana gelir. MR ile fokal kitle gösterilebilir. Orbita tümörleri, kavernöz karotis anevrizmaları, karotikokavernöz fistül, karotis diseksiyonu, vaskülit, menenjit ve diyabetes mellitus diğer etiyolojik faktörler arasındadır. Kortikosteroidlere tipik olarak iyi yanıt alınır.

Raeder sendromu (paratrigeminal okülosimpatetik sendrom)

Karotid arter veya orta kranial fossa lezyonlarına bağlı, trigeminal sinirin oftalmik dalı dağılımında tek taraflı, sürekli ağrı ile karakterize bir sendromdur. Etiyolojide travma ve enfeksiyöz süreç te bildirilmiştir. Ağrıya Horner sendromu eşlik eder ve göz hareketleri ile şiddetlenebilir. İntrakranial patoloji yokluğunda tedavisi semptomatiktir ve genellikle 2-3 ayda düzelir. Analjezikler, steroidler, ergotamin ve B vitamini kullanımının yararı bildirilmiştir.[25]

Eagle sendromu (uzamış stiloid çıkıntı)

Stiloid prosesin uzaması veya stiloid ve stilomandibuler ligamanın kalsifikasyonu neticesinde kulak, farinks, mandibulada ağrı hissedilmesidir. Boğazda takılma hissi olabilir. Geçirilmiş tonsillektomi ile yakın ilişkisi bildirilmiştir. Şüphelenildiğinde radyolojik olarak tanısı konan hastalar (Towne grafisi, maksillofiyal BT) medikal tedaviden fayda görmezse stiloid prosesin intra ya da ekstraoral rezeksiyonu yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Harris W. Persistent pain in lesions of the peripheral and central nervous system. Br Med J. 1921 Nov 26;2(3178):896-900.
2. Dandy WE: Glossopharyngeal neuralgia (tic doulourex). Its diagnosis ant treatment. Arch Surg 15:198, 1927
3. Cheshire WP Jr. Cranial Neuralgias. Continuum (Minneap Minn). 2015 Aug;21(4 Headache):1072-85
4. Chen J, Sindou M. Vago-glossopharyngeal neuralgia: a literature review of neurosurgical experience. Acta Neurochir (Wien). 2015 Feb;157(2): 311-21
5. White J, Sweet WH. Pain and the Neurosurgeon. A Forty-Year experience. Charles C Thomas, Springfield, III, pp 265-302, 1969
6. Hamada O, Ogata T, Abe H, Okawa M, Higashi T, Matsumoto J, Takano K, Inoue T (2013) A patient with vertebral artery dissection who initially suffered from pharyngeal pain. No Shinkei Geka 41(12):1081-1085
7. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS (1984) Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow- up. Ann Neurol 15:240-244
8. Rushton JG, Stevens JC, Miller RH (1981) Glossopharyngeal (vagoglossopharyngeal) neuralgia: a study of 217 cases. Arch Neurol 38:201-205
9. Lazorthes Y, Verdie JC (1979) Radiofrequency coagulation of the petrous ganglion in glossopharyngeal neuralgia. Neurosurgery 4: 512-516
10. Tew JM Jr, Tobler WD, Van Loveren H (1982) Percutaneous rhizotomy in the treatment of intractable facial pain (trigeminal, glossopharyngeal, and vagal nerves). In: Schmidek HH, Sweet WH (eds) Operative neurosurgical techniques, vol 2. Grune and Stratton, New York, pp 1083-1106
11. Kunc Z (1965) Treatment of essential neuralgia of the 9th nerve by selective tractotomy. J Neurosurg 23:494-500
12. Kanpolat Y, Kahilogullari G, Ugur HC, Elhan AH (2008) Computed tomography-guided percutaneous trigeminal tractotomy-nucleotomy. Neurosurgery 63(ONS Suppl 1):ONS147-ONS153
13. Kanpolat Y, Savas A, Batay F, Sinav A (1998) Computed tomography-guided trigeminal tractotomy-nucleotomy in the management of vago-glossopharyngeal and geniculate neuralgias. Neurosurgery 43:484-489
14. Jannetta PJ (1977) Observations on the etiology of trigeminal neuralgia,hemifacial spasm, acoustic nerve dysfunction and glossopharyngeal neuralgia. Definitive microsurgical treatment and results in 117 patients. Neurochirurgia (Stuttg) 20:145-154

15. Munch TN, Rochat P, Astrup J (2009) Vagoglossopharyngeal neuralgia treated with vascular decompression. Ugeskr Laeger 171(37):2654-2655
16. Kawashima M, Matsushima T, Inoue T, Mineta T, Masuoka J, Hirakawa N (2010) Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia through the transcondylar fossa (supracondylar transjugular tubercle) approach. Neurosurgery 66(6 Suppl Operative)):275-280
17. Gaul C, Hastreiter P, Duncker A, Naraghi R (2011) Diagnosis and neurosurgical treatment of glossopharyngeal neuralgia: clinical findings and 3-D visualization of neurovascular compression in 19 consecutive patients. J Headache Pain 12:527-534
18. Xiong NX, Zhao HY, Zhang FC, Liu RE (2012) Vagoglossopharyngeal neuralgia treated by microvascular decompression and glossopharyngeal rhizotomy: clinical results of 21 cases. Stereotact Funct Neurosurg 90:45-50
19. Wang YN, Zhong J, Zhu J, Dou NN, Xia L, Visocchi M, Li ST (2014) Microvascular decompression in patients with coexistent trigeminal neuralgia, hemifacial spasmand glossopharyngeal neuralgia. Acta Neurochir (Wien) 156:1167-1171
20. Hitotsumatsu T, Matsushima T, Inoue T. Microvascular decompression for treatment of trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and glossopharyngeal neuralgia: three surgical approach variations: technical note. Neurosurgery. 2003 Dec;53(6):1436-41
21. Matsushima T, Natori Y, Katsuta T, Ikezaki K, Fukui M, Rhoton AL. Microsurgical anatomy for lateral approaches to the foramen magnum with special reference to transcondylar fossa (supracondylar transjugular tubercle) approach. Skull Base Surg. 1998;8(3):119-25.
22. Héroux F, Mathieu D. Treatment of Glossopharyngeal Neuralgia by Gamma Knife Radiosurgery. Can J Neurol Sci. 2015 Sep;42(5):350-2.
23. Tubbs RS, Mosier KM, Cohen-Gadol AA. Geniculate neuralgia: clinical, radiologic, and intraoperative correlates. World Neurosurg 2013;80(6):e353Ye357.
24. Dougherty C. Occipital neuralgia. Curr Pain Headache Rep 2014;18(5):411
25. Nolph MB, Dion MW. Raeder's syndrome associated with internal carotid artery dilation and sinusitis. Laryngoscope. 1982 Oct. 92(10 Pt 1): 1144-8

167

Spastisiteye Giriş: Spastisite Etyopatogenezi ve Cerrahi Sağaltımın Dayanakları

Emrah Egemen, Burak Erol

Canlı bir kasın en gevşemiş halinde bile bazal bir gerginlik mevcuttur. Bu bazal gerginlik kas tonusu olarak tanımlanır ve hem motor sinir lifler içeren omuriliğin ön köklerinden hem de duyusal lifleri içeren arka köklerinden etkilenir. Buna göre kas tonusu sinir sistemi içerisinde refleks aktivite ile kaslarda oluşturulan ve düzenlenen bir yanıttır.[1]

İskelet kasları, beyin motor korteksi tarafından uyarıları alfa motor nöron (α-MN) ve gamma (küçük) motor nöron (γ-MN) aracılığıyla almaktadır. α-MN'ların aksine γ-MN'lar, kasların doğrudan kasılması ve gevşemesi ile ilişkili değildir. Gamma efferentler ile kas iğciğindeki intrafuzal liflerin tonusunda artma sonucu gerilmeye daha duyarlı hale gelir. Retiküler formasyonun bu γ-MN'lar üzerinde düzenleyici bir rolü olduğu düşünülmektedir. Mezensefalon ve ponsta retiküler formasyonun uyarılması ile γ-MN'ların kas iğcikleri üzerindeki impulsu artar ve gerilme (miyotatik) refleks yoğunlaşır. Medulla oblangatadaki retiküler maddenin uyarılması ise aksine inhibitör etki ile gamma impulsunu azaltır.[2]

Ön boynuz hücrelerinin, anterior spinal köklerin veya motor periferik sinirlerin hasarı sonucunda ilgili kasın tonusu kaybolur ve flask paralizi meydana gelir. Birinci motor (üst) motor yolların hasarı sonucunda ön boynuz hücrelerine kortikal iletimin kesilmesi sonucu ilk önce flask paralizi gelişir. Bunu takiben birkaç gün veya hafta ise gerilme refleksi hiperaktif olarak geri döner ve kas direnci artar. Derin tendon reflekslerinin (DTR) artması ile hiperrefleksi görülür. En basit haliyle kas tonusunun bu anormal artışına spastisite denir.

Spastisite; artmış tonus, hiperaktif refleksler, güçsüzlük ve kas hareketlerinin zayıf koordinasyonu gibi birden fazla bulgunun oluşturduğu bir klinik tablodur.[3] Disinhibisyona uğramış refleks yolağının kas iğciklerinde yol açtığı hipertonik durumun, kaslarda aralıklı veya sürekli olarak istemsiz kasılmalar ve klonus ortaya çıkar.[4,5] Spastisitenin etiyopatogenezi birçok faktör ve farklı spinal ve supraspinal yolların rol aldığı karmaşık bir konudur. Bu bölümde spastisitenin kliniği, etiyolojik faktörleri, patofizyolojisi, tanı ve ayırıcı tanıları tartışılarak devam konularında işlenen tedavi seçeneklerinin dayanaklarına yönelik bilgiler sunulacaktır.

Etiyoloji

Spastisite, üst motor nöron sendromunun (ÜMNS bir parçası olarak tanımlanmıştır.[1] Etiyolojisinde beyin ve omurilik hasarına yol açan birçok faktörün yanı sıra multipl skleroz ve doğumsal anomaliler de yer alır. Etiyolojik faktörler **Tablo 1**'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Spastisiteye yol açan etiyolojik faktörler[6]

Supraspinal	Spinal	Hem supraspinal hem spinal
İnme Parankimal hematom Serebral palsi (SP) Hipoksik beyin hasarı Travmatik beyin hasarı Yer kaplayıcı lezyonlar Enfeksiyon/enflamasyon	Servikal miyelopati Yer kaplayıcı lezyonlar Enfeksiyon/enflamasyon İnme Travmatik spinal kord lezyonları Herediter spastik parapleji Amiyotrofik lateral skleroz Spina bifida Miyelomeningosel Gergin omurilik sendromu	Multipl skleroz (MS) Motor nöron hastalıkları (ör. primer lateral skleroz) Enfeksiyon/enflamasyon

Dünyada yaklaşık 12 milyon spastisite hastası olduğu düşünülmektedir.[7-9] İnme geçiren hastaların %40 ve MS/SP'li hastaların %50'sinden fazlasında istirahat sırasında pasif hareket karşı artan dirençten meydana geldiği tahmin edilmektedir.[10]

Klinik özellikleri ve derecelendirme

Spastisite santral sinir sisteminde beyin veya omurilik içerisindeki duyu ve motor yolaklardan herhangi bir yerinde oluşmuş lezyonlar sonucunda ortaya çıkan üst motor nöron sendromudur. Klinik olarak ÜMN hasarında, istirahat pozisyonunda pasif harekete karşı artmış direnç, anormal primitif refleksler, artmış tendon refleksleri, ko-kontraksiyonlar, spastik distoni, motor becerilerde azalma ve koordinasyon bozuklukları ortaya çıkar.[1,11-14]

Spastisitede sıklıkla artmış kas tonusu postürden sorumlu kas gruplarını etkilenmektedir. Spastisite, ÜMNS belirtilerinden biri olmasına karşın tek başına tanımlayıcı semptomu değildir. 2008 yılında Barnes tarafından ÜMN sendromunun bulguları tanımlanmıştır. Buna göre yürüme, statik veya dinamik postüral stabilite, el kullanımı, yutkunma ve dizartriyi de içeren çeşitli ikincil işlevsel bozukluklara yol açan pozitif ve negatif bulgular görülmektedir **(Tablo 2)**.[6]

Tablo 2: ÜMN Sendromu klinik bulguları

Pozitif bulgular	Negatif bulgular
Artmış DTR Klonus Babinski bulgusu Ekstansör spazm Fleksör spazm Mass refleksi Karşıt kas gruplarında eş zamanlı dissinerjik kasılma Dissinerjik ve stereotipik distoni	Güçsüzlük Yorgunluk Azalmış Beceri

Klinisyenler tarafından ÜMNS'nin yalnızca bir parçası olan spastisite pozitif ve negatif belirtileri içeren müşterek bir tanımdır. Lance tarafından 1980 yılında yapılan tanımda sadece dinlenme sırasındaki refleks özellikleriyle tanımlanmış olup aslında yeterli değildir.[1] Günümüzde temel ve klinik bilimcilerin görüş birliği olarak istirahat pozisyonunda pasif harekete karşı artmış direnç olarak tanımlanan spastik kas tonusu üst motor sendromunun yalnızca bir parçasıdır (Gracies JM, 2001, Pandyan AD, 2005). Lance, spastisite tanımı üzerinde sadece spinal reflekslere odaklanırken, günümüzde rahatsız edici istemli hareketler ve gerilme reflekslerinin aşırı uyarılmasından kaynaklanan artmış tendon refleksleri ve tonik gerilme reflekslerinde hıza bağımlı bir artış ile karakterize olduğu düşünülmektedir.[4,7,11]

Pasif hareketlerde direnç veya küçük bir uyarana karşı bile pozitif bulgular ortaya çıkabilir. Yukarıda da bahsedildiği gibi özellikle omurilik hasarında spinal şok dönemi nedeniyle latans bir dönemin ardından spastisite ortaya çıkacaktır.[5]

Zaman geçtikçe bazı ikincil sorunlar da ortaya çıkmaktadır. En önemlisi pasif eklem hareketini kısıtlayan kontraktürlerdir. Kontraktür oluşumunda intramüsküler ve ekstramüsküler sebepler sayılabilir. Bunlar artmış kas viskozitesi, tendon ve ligaman boylarında meydana gelen kısalmalar ve artiritik değişiklerdir. Tam olarak neden ve ne zaman olduğu açıklanamamıştır. Bir diğer ikincil klinik bulgu ise ağrıdır. Kişinin yaşam kalitesini bozan önemli bir komplikasyondur. Diğer meydana gelen dekübit, vasküler değişiklikler ve lenf ödem gibi komplikasyonlar tek başlarına ağrıya ve dolaylı olarak kas hiperaktivitesini artırarak bir kısır döngüye sebep olmaktadır.[7]

Üst ekstremitelerde özellikle artmış tonus omuz addüktörleri, dirsek, el bileği ve parmak fleksörleri ve ön kol pronatörlerini etkilemektedir. Aşırı baş parmak addüksiyon ve fleksiyonu sonucu oluşan avuç içinde baş parmak deformitesi spastisitenin karakteristik bulgusudur. Alt ekstremitelerde artmış tonus kalça addüktörlerinde, diz, ayak bileği ve plantar eklemlerde fleksiyon hareketlerinin etkilemektedir. Ekstansör hallucis longus kasının artmış tonusuna bağlı olarak ayak başparmağında hipereksantsiyon nedeniyle ayakkabı giymekte zorluk çekebilirler.[7]

Spastisitedeki artmış kas tonusu hareketin hızıyla da ilişkilidir. Gerilim ve hareket hızı arttıkça direnç daha çok artar. Direnç hareketin başlangıç birkaç derecesinden sonra ortaya çıkmaktadır. Hareket devam ettikçe direnç ani bir şekilde oluşur. Bu duruma "sustalı çakı fenomeni" adı verilir. Bunların dışında klonus, kas spazmları, distoni ve eş zamanlı kas kasılmaları spastisitenin klinik bulguları arasında yer almaktadır.[7]

Spastik distoni eklem çevresindeki antagonistik kasların tonik kas aktivasyonu nedeniyle meydana gelir. Spastisitedeki aktif hareket bozukluğu parezi değil antagonistik koordinasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. ÜMNS'de omurilik seviyesinde dengesizlikten kaynaklanan diğer pozitif belirtiler aynı zamanda kas tendonlarında hiperrefleksi ve klonus, artmış kas tonusu, sustalı bıçak fenomeni, fleksör-ekstansör spazmlar, spastik eş zamanlı kontraksiyonlar ve spastik distoni olarak öne çıkmaktadır.[15]

Spastisitenin derecelendirilmesinde ve takibinde Ashworth skalası ilk kez 1964'de kullanılmaya başlanmış daha sonra 1987 yılında Bohannon ve Smith tarafından modifiye edilmiştir **(Tablo 3)**.[16]

Tablo 3: Spastisitenin derecelendirilmesi

Ashworth skalası	Kas tonusun derecesi	Modifiye Ashworth skalası
1	Normal tonus	**0**
2	Hafif tonus artışı, fleksiyon veya ekstansiyonda 'yakalama'	**1**
	Hafif tonus artışına ek olarak eklem hareket boyunca hafif direnç	**1+**
3	Kas tonusu tüm eklem hareket açıklığı boyunca artmış, pasif hareket gerçekleştirilebilir	**2**
4	Ciddi tonus artışı, pasif hareketler zorlukla gerçekleştirilebilir	**3**
5	Rijidite (fleksiyon veya ekstansiyonda)	**4**

2005 yılında SPASM konsorsiyumu (European Thematic Network to Develop Standardized Measures of Spasticity) spastisiteyi 'üst motor nöron lezyonundan kaynaklanan aralıklı veya sürekli istemsiz kas kasılmasının görüldüğü sensörimotor kontrol bozukluğu' olarak tanımladı.[4,7] Bu tanım üst motor nöron sendromunun negatif belirtileri, bağ dokusu kısalması, kontraksiyonu ve kemik değişiklikleri gibi sekonder değişiklikleri hariç tutmuştur. Bu nedenle tarif edildiği üzere spastisite; gerilme, istemli hareket veya diğer tetikleyiciler tarafından tetiklenebilen istem dışı kas aktivasyonunu temsil eder. ÜMNS'den etkilenen farklı vücut kesimleri bölgesel dağılımın klinik olarak sınıflandırılmaktadır.[7] SPASM'ın tanımı ile istemsiz kas aktivitesinin bölgesel dağılımı fokal veya çok odaklı; segmental dağılım veya çok segmentli dağılım olarak sınıflandırılmaktadır.[17]

Spastisite, fiziksel yan etkilerine ek olarak psikolojik ve sosyal hayatı da olumsuz etkileyen sorunlara yol açmaktadır. Zayıf postür ve pozisyon verilirken karşılaşılan zorluklar bası yaralarına neden olmaktadır. Aynı zamanda ciddi spastisite eklem hareket açıklarının azalması nedeniyle hijyen problemlerine de neden olmaktadır. Gastrointestinal ve genitoüriner sistem fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir.[7]

Diğer yandan flask paralizi ile karşılaştırıldığında, hafif spastisitenin hastanın hayat kalitesine göreceli olumlu etkileri de olabilmektedir. Örneğin hastaların kas tonusun artmış olması nedeniyle oturup kalkarken kendilerini destekleyebilmekte hatta ayağını baston gibi kullanıp yürüyebilmektedirler. Kas kasılmasının devam ediyor olması derin ven trombozundan koruyucu bir etmendir.[5] Spastisite ayakta durma, transfer ve yürüme durumlarında hastaların zayıf kaslarına tonus ile yardımcı olmaktadır. El parmak fleksör spastisitesi hastaların çatal, kaşık, diş fırçası gibi aletleri kullanmalarına olanak sağlamaktadır. Bu yüzden tonusun ve hiperaktif refleksleri azaltılması her zaman yaşam kalitesini düzeltir diye bir kaide yoktur.

Patofizyoloji

Üst motor nöron hasarı sonrası α-MN ve γ-MN'lar üzerinde inhibisyon kaybolur.[5] Bu aynı zamanda frontal motor korteks ve bağlantılarını etkileyen lezyonlarda da spinal motor nöronlarının artan şekilde uyarılmasına ve gerilme refleksinin eşik değerinin düşmesine neden olmaktadır.[2,18] Böylece spinal motor nöronlarda aşırı bir aktivite ortaya çıkar. ÜMNS'nin aşağıda belirtilen başlıca patofizyolojik mekanizmalarında bir veya birkaçı görülebilir.

- Kas iğciğiIa monosinaptik liflerin presinaptik inhibisyonu
- Kas iğciği Ia eksitatör polisinaptik yolakların uyarımı
- Resiprokal Ia inhibisyonu
- Tip II liflerin hasarı
- Azalmış rekürren inhibisyon
- α-MN aşırı uyarımı
- γ-MN aşırı uyarımı
- Azalmış Ib inhibisyonu

Kas iğciklerinin iki tip duyusal reseptörü vardır bunlar primer/annülospiral (Tip Ia) ve sekonder (Tip II) sonlamadır. Kasın uzaması veya inrafuzal liflerin kasılmasıyla bu reseptörler uyarılır. Buna yanıt olarak omuriliğin ön boynuzundan γ-MN lifleriyle kas iğcikleri uyarılarak kas normal boyutuna döndürülmeye çalışılır.

Üst motor nöronlar, çeşitli indükleyici yollarla uyarı ve inhibisyon uygulayarak spinal motor nöronlarına ve spinal refleks devrelerini etkileyen yolaklardır. Bu inen yollar, presantral kortikal alanlardaki 4. ve 6. piramidal hücrelerden kaynaklanan eksitatör monosinaptik piramidal alanı (lateral kortikospinal yol) içerir. Sadece piramidal yol tutulumlarında parmak hareketlerinin bozulması ve hiperrefleksi ve pozitif Babinski ve küçük paraliziler oluşabilmektedir. Diğer inen yollar eksitatör medial retikülospinal kanal ve inhibitör dorsal retikülospinal yol da dahil olmak üzere çeşitli multisinaptik parapiramidal yollardan oluşmaktadır. Parapiramidal yolların lezyonları, ÜMN sendromlarında görülen parezi ve kas hiperaktivitesinin önemli kısmında sorumludur. Motor yolaklardaki farklı seviyelerdeki eksitatör ve inhibitör yolların lezyon miktarı paralizi, kas hiperaktivitesinin derece ve vücuttaki lokalizasyonlarını belirler.[7]

Spinal inhibisyonun azalması artmış derin tendon reflekslerini ortaya çıkarır. Bunun yanında fleksör spazm olarak ortaya çıkan noziseptif reflekslerin artmış aktivitesine (fleksör geri çekilme refleksi) neden olur. Rijiditede; fazik gerilme refleksi, zayıf afferent akımla yavaş pasif eklem hareketleri; distonide kas hiperaktiviresi spontan oluşur. Sonuç olarak disinhibisyona gibi mekanizmalarla ortaya çıkan aşırı aktivasyon pozitif bulgulara yol açar.

Bu bilgiler ışığında spastisite ve düzensiz motor kontrolün, ön boynuz hücreleri ve omurilik seviyelerinde internöronal devreler sağlayan retikülospinal ve subkortikal inen yolaklardan gelen dengesiz uyarılar sonucu olduğuna inanılmaktadır.[7] Doğrudan ön boynuz hücrelerine projeksiyon yapan kortikospinal yolun veri iletimi veya yapısının bozulması ile azalan tonik veya fazik eksitatör uyarılar sonucu supraspinal eksitatör ve inhibisyon kontrolünün dengesi değişmektedir.[19]

Sensörimotor kortikal ve subkortkikal motor alanları, beyin ve beyinsapı yollarını içeren bir SSS lezyonu; segmental ve multisegmental spinal mono ve polisinaptik reflekslere ve ön boynuz hücrelerine supraspinal inhibisyon ve eksitatör giriş dengesini bozabilir ve spontan kas aktivasyonu veya ko-kontraksiyona neden olarak serebral spastisitenin gidişatı ortaya çıkarır [Gracies JM, 2005].

Rezidü motor bölgelerden veya yolaklardan kaynaklanan anormal efferent uyarıların karşılıklı inhibisyon veya efferent motor dengesizliğinden dolayı karakteristik spastik ko-kontraksiyon ile sonuçlanır. Bu nedenle spastik ko-kontraksiyon supraspinal kökenli bir fenomen olup, istemli agonist komuta karşı aşırı derece antagonistik uyarı ortaya çıkmaktadır [Vinti M, 2013]. Bu patolojik ko-kontraksiyonlar beyindeki lezyonlardan kaynaklanmakta olup beyinsapı bölgesindeki patolojilerde supraspinal inen yolaklardan kaynaklı antagonistik kaslar patolojik olarak aktifleşir [Gracies JM, 2005].

Omurilik ön motor boynuz hücrelerinin segmental internöron ağı arasındaki dengesizliği, omurilik reflekslerinin istemli aktivasyonunu bozan bir durumdur. Bunlar gerilme refleksi, noziseptif polisinaptik refleksler ve çekilme refleksleri ve ekstansör reflekslerdir. İstemli hareketlerin performansıyla ilgili olarak antagonist koordinasyonun genel katılımını özellikle de karşılıklı inhibisyonun bozulması istemli hareketlere karşı başlayacaktır.[19]

İnme sonrası spastisitesi olan hastaların yaklaşık %90'ında fazlasında spastik fleksiyon (dirsek ve bilekte spastik fleksiyon) görülmektedir. Spastik distoni supraspinal kökenlidir ve bu tür spastik duruşlar kontraktür ağrı ve deformiteye neden olmaktadır.

Negatif belirtiler beyin ve omurilikte motor korteks, subkortikal ganglion ve inen yolların (piramidal ve parapiramidal yollar) lezyonlarından kaynaklanır ve hedeflenen hareketler için hedef ön boynuz hücresine yönlendirilmiş eksitatör aktivite eksiliği ve sensörimotor omurga ağlarına dengesiz, uyarı getiren ve inhibe edici bir komut oluşturarak zayıflığa (paralizi), güçsüzlük ve motor koordinasyon eksikliğine neden olabilir. ÜMNS'nin patolojik bulgularının patofizyolojik mekanizması **Tablo 4**'de özetlenmiştir.[14]

Tablo 4: ÜMNS pozitif ve negatif bulgularında patolojik değişiklikler

Gerilme refleksinde disinhibisyon	Fleksör reflekslerde disinhibisyona	Piramidal yol hasarı
Artmış kas tonusu Artmış DTR Fazik gerilme refleks yayılımı Klonus	Sustalı-çakı fenomeni Fleksör spazm Babinski bulgusu	Üst ekstremite ekstansör ve abdüktör güç kaybı Alt ekstremite fleksör kaslarda güç kaybı

ÜMNS santral sinir sistemi lezyonları sebep olurken biyomekanik etkenlerin de ikincil sorunlara yol açtığı düşünülmektedir. ÜMNS sahip her hastanın spontan remisyon ve spastisitenin kronik fazı sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonları ve spontan gerilemenin bir sonucu olarak pozitif ve negatif özellikler olarak adlandırılan santral sinir sistemi lezyonunun doğrudan sonuçları ve sekonder değişikliklerden oluşan bir kombinasyon olduğu bilinmektedir.[7]

ÜMNS etkilenen bölgedeki kasların biyomekanik değişikliklerinden merkezi sinir sistemi lezyonunun gecikmesi ile başlandığı düşünülmektedir. Zaman içerisinde spastisiteden etkilenen vücut bölümleri kas atrofisi ve artmış kas sertliği yanı sıra kaslarda ve yumuşak dokularda oluşan kontraktürler yumuşak doku (fascia ve tendon) kısalmasını göstermektedir. Spastik kontraktür, merkezi sinir sistemi lezyonunu takiben immobilizasyonun başlangıcından birkaç saat sonra başlayabilir.[12,13] Bununla birlikte kas dokusu bağ dokusu ile yer değiştirerek elastikiyetini yitirir.[14] Kas atrofisi, kas biyopsisinde bulunan istemli aktivasyon kaybı veya gerim azalma ve sarkomer kaybı nedeniyle olmaktadır.[20]

Üst motor nöron sendromunun bu negatif belirtileri örneğin; paralizi, yorgunluk, ince motor hareketlerin bozulmuş koordinasyonu, pozitif özelliklerine kıyasla yüzeysel EMG'de (sEMG) tam tersi bulgular vermektedir. Genellikle paralitik kaslarda, üst motor nöron sendromunda yer alan hareket segmentlerinde hasta tarafından daha az miktarda istemli sEMG aktivitesi üretilebilir ve üst motor nöron sendromundan etkilenen antagonistik kaslardan poli-sEMG kayıtları durumunda multi-sEMG ye kıyasla daha az iyi koordine edilmiş sEMG aktivitesi kaydedilebilir.[21] Üst motor nöron sendromunun birincil nöronal ağ özelliklerinin yanı sıra sekonder değişiklikler örneğin kontraktürler, hareket yönetme yeteneğinde azalmaya, oturma sırasındaki konforu azaltmaya ve spastisiteye bağlı ağrı oluşturmaya neden olan faktörlerdir. Bu nedenle spastisite yanında spastik kontraktürler ve pareziler yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olan diğer parametrelerdir.[4,22]

Spastisitenin tanı ve ayırıcı tanısı

Spastisitenin; kontraktür, rijidite ve katatoni ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu ayırımdan önce aşağıdaki terimlerin iyi anlaşılması gerekir.[6]

- Spastisite: Merkezi sinir sistemi hasarı varlığında istemsiz kas hiperaktivitesini tanımlar. İsteğe bağlı kas hiperaktivitesi spastisite, rijidite, distoni ve spazmlardan veya bu elementlerin bir karşımdan oluşabilir.
- Spastisite sensu strictu: Yavaş pasif eklem hareketleri tarafından tetiklenen istemsiz kas hiperaktivitesini tanımlar. Sustalı bıçak fenomeni oluşabilir.
- Rijidite: Yavaş pasif eklem hareketleri tarafından tetiklenen istemsiz kas hiperaktivitesini tanımlar. Rijidite nöronal hiperaktivite sonucu oluşur. Ek olarak kas yoğunluğu gibi mekanik faktörlerde etkili olabilmektedir. Bazal ganglion bozukluklarında görülür. Spastisitenin aksine rijidite artmış kas tonusu eklemler üzerinde seçici olmadığı gibi eklemle ilişkili bütün kas gruplarını etkiler. Rijidite de bütün pasif hareketlere direnç şeklinde gelişmekte, hareket hızı ve aralığı ile değişmemektedir. Parkinson hastalığındaki rijidite pasif hareketlerde dişli çark bulgusu vermektedir.
- Distoni: Spontan istemsiz kas hiperaktivitesini tanımlar. Distoni sıklıkla antagonist kas gruplarının aynı anda kasılması ile görülmektedir.
- Spazm: Sıklıkla ses veya duyusal bir uyarı ile tetiklenen karmaşık istemsiz hareketlerdir. Kas kasılmalarının şiddeti nedeniyle ağrılı olabilirler.
- Kontraktür: Azalmış kas, tendon, cilt ve eklem kapsüllerinde elastikiyet azalması ve pasif gerilmeye direnç olarak gözlenen bir klinik durumdur. İmmobilizasyon sonrası kısalmış sarkomer boyu, azalmış kas elastikiyetinin yerini bağ ve yağ dokusu alır. Kontrol altına alınamayan bu durumlarda eklemlerde kalıcı hareket kaybına neden olmaktadır. Spastisitenin aksine kontraktürlerde sustalı çakı fenomeni, hareket hızıyla değişen tonus ve dinamik eklem değişikleri gözlenmez.[2,23]
- Katatoni: Anormal postur, "gegenhalten" (pasif hareketlere istemsiz direnç) ve mumsu esneklik şeklinde görülen karakteristik nöropsikiyatrik bir sendromdur. "Gegenhalten" (opozisyonel paratoni) uygulanan kuvvete orantılı olarak kas tonusunda artış durumudur. Bu hastalar pasif hareketlere direnç gösterirler ve kaslar uygulanan kuvvetle orantılı olarak sertleşirler.

İstirahat pozisyonundaki spastik bir kasın pasif gerilmesi yüzeysel EMG (sEMG) ile izlenirse, normal bir insana kıyasla yavaş gerilme hızlarında iken artmış sEMG aktivitesi üretir. Spastisitenin dökümente edilebilmesi için Pol-s-EMG ile alt/üst ekstremite ve postüral kasların vücudun farklı duruş pozisyonları ve hareketlerinde ölçümler yapılmaktadır.[21] Poli-sEMG ile serebral ve spinal lezyonlarda üst motor nöron sendromunun farklı spastik motor modellerini ve pozitif klinik özelliklerini sınıflandırmaya olanak tanır. Bacak kaslarının poli-sEMG'si ile aletli yürüyüş analizi ve kalça, diz ve ayak bileği kinetik parametrelinin ek kayıt edilmesi spastik yürüyüş türünün sınıflandırılmasına olanak sağlar.[24]

Spastisite tedavisinin dayanak noktaları

Bir çok nörolojik hastalığın başlangıç bulgusu olarak görülebilmektedir. Başlangıç bulguları olarak güçsüzlük, anormal duyu, ağrı, mesane, bağırsak ve cinsel işlev bozukları görülebilmektedir. Bu hastalarda detaylı bir şekilde kas tonusu, motor gücü ve refleksler muayene edilmelidir. Spastisite; inme, multiple skleroz, travmatik beyin ve omurilik hasarı gibi durumların uzun dönem ortak sonuçlarından bir tanesidir. Spastisitesi ilerleyen hastaların ağrı, tonus artışı, hareketlerde bozulma, cinsel işlevlerde bozulma ve bakım ihtiyaçlarının artması gibi durumlarla karşılaşmaktadırlar.

Tedavinin amacı spastisitenin derecesini azaltarak hastaların yaşam kalitesini bozan ikincil sorunlardan kaçınmaktır. Spastisitenin yönetiminde fizyoterapistler, ortopedi, nöroloji, nöroşirürji ve hemşireliğin yer aldığı multidisipliner bir ekip gerekmektedir.

Spastisite tedavisi hastaların ihtiyaç ve aktivitesine göre planlanmalıdır. Spastisite ve kontraktür ayrımı tedavi seçimi için oldukça önemlidir. Çünkü spastisite tedavisinde ilaç tedavisi ön plandayken; kontraktür tedavisinde ise medikal tedavinin pek bir yeri yoktur. Spastisiteli hastaların tedavisinde öncelikli olarak fizyoterapi; ağrı, aktivite kısıtlılıkları için ise ilaç tedavisi önerilmektedir.[25] Kabaca tedavi amaçlarını özetleyecek olursak:

- Ağrı ve huzursuzluğu azaltmak,
- Postürü düzeltmek,
- Oturma, ayakta durma ve yürüyüşün kolaylaştırılması,
- Bakım ihtiyacını azaltmak,
- Avuç içi, koltuk altı ve kasık bölge hijyeninin sağlanması,
- Beden görüntüsünde ve benlik saygısında iyileşme sağlamak,
- Bası yarası gibi komplikasyonlardan korumak.

Fizyoterapi

Manuel germe (streching) spastisite tedavisinde özellikle ev yönetimi programının önemli bir parçasıdır. Germenin, spastisite ve kontraktür üzerindeki etkileri henüz yeterli düzeyde kanıta sahip değildir. Harvey ve ark, 2017 yılında yayımlanan 49 çalışma ve 2135 hastayı dahil eden meta-analizde, germenin kontraktür tedavisinde tek başına etkinliği olmadığını göstermişlerdir.[26] Sabitleme (splinting) manuel germeye göre daha uzun süreli bir esneklik sağlamaktadır. Sabitlemenin dezavantajı ise eklemi sabit bir güç uygulamak yerine sabit bir konumda tutmasıdır.[27,28]

Postüral tedavi, ciddi semptomları olan hastalarda kontraktür ve spastisiteyi önlemek ve azaltmak için yapılmaktadır. Tedavi otururken, yatarken ve ayakta dururken postüre yönelik yaklaşımları içerir. Ayakta durma aparatları; kalça, diz, ayak bileği ve ayak desteği sağlayarak kişilerin dik olarak uzun sürekli ayakta durmalarına yardımcı olmaktadır. Günde 3 kez 30 dakika boyunca yapılan uygulamalarda ayak bileği hareket aralığının arttığı belirtilmektedir.[29]

Güçlendirme egzersizleri, motor hareket ve işlevi geliştirir ve sanılanın aksine spastisiteyi kötüleştirmez.[30] Kronik omurilik yaralanması olan hastaların yer aldığı bir çalışmada vücut ağırlığı desteği ile yürüme koşu bandı eğitimi uygulanan hastaların Ashworth skalasında düzelme olduğu gözlenmiştir.[31]

Diğer fizyoterapi yöntemleri arasında ekstrakorporal şok dalga terapisi, transkütanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS), tekrarlayıcı transkranial manyetik uyarım (rTMS), transkranial doğru akım stimülasyonu ve elektromanyetik terapi gibi çeşitli yöntemler yer almaktadır. Multipl skleroza bağlı spastisite tedavisinde kullanılan ilaç dışı tedavilerin araştırıldığı 301 hastanın metaanalizinde fiziksel aktiviteye ek olarak bu yöntemlerin düşük düzeyde katkısı gösterilmiştir.[32] Ancak yine de tüm bu teknikleri spastisite tedavisinde kullanılabilmesi için daha fazla kanıta dayalı araştırma yapılması gerekmektedir.

Medikal tedavi

Sıklıkla kullanılan oral antispastisite ilaçları GABAerjik (baklofen, gabapentin ve benzodiazepinler), alfa 2 adrenerjik (tizanidin) ve kalsiyumun sarkoplazmik retikulumdan salınımını etkileyen (dantrolen) sistemler üzerinden etkili ilaçlardır.

Baklofen en çok tercih edilen oral antispastisite ilacıdır. Kas iğciklerinde (Tip Ia) $GABA_B$ reseptörlerini presinaptik aktivasyonu ile α-MN'ların presinaptik inhibisyonuna yol açar ve noziseptif duyuyu azaltır.[5] Baklofen, multiple skleroza bağlı spastisite gelişen çocuk, genç, yetişkin hastaların tedavisinde birinci tedavi seçeneği olarak göstermiştir.[33] İkinci seçenek olarak ise tizanidin ve dantrolen kullanılmaktadır.

Benzodiazepin türevi ilaçların da benzer etki mekanizmasına sahip olmasına rağmen daha ciddi yan etkileri olması nedeniyle kullanım sıklığı daha azdır. Benzodiazepinler (ör. diazepam) $GABA_A$ reseptörlerini aktive ederek α-MN'ların presinaptik inhibisyonuna yol açar. Özellikle komplet omurilik hasarı olan hastalarda etkinliği gösterilmiştir.[5] Yan etkileri arasında uyuşukluk ve davranış değişikliği raporlanmıştır.

Herhangi bir çeşit oral antispastisite ilacına cevap vermeyen hastalar bir diğer ilaç grubuna yanıt verebilmektedir. Kombine kullanımları hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Yetişkin hastaların yaklaşık %50'si oral tedaviye iyi yanıt verir.[34] Tedaviye düşük dozlarda başlanarak zamanla doz artımına gidilmelidir. İlaçların etkileri tedavi süresince değerlendirilmelidir. İlaçlar etkisiz olduğu düşünüldüğünde tedricen kesilmelidir. Ani kesilme spastisitede geri tepme etkisi ile semptomların artışına sebep olmaktadır.

Oral tedavi planlaması hastanın günlük yaşamına göre planlanmalıdır. Sık yürüyen hastalarda spastisite ayak durma ve yürümeyi kolaylaştırdığı için gündüz daha düşük dozlarda kullanılmalıdır.

Spastisite gebelikte kötüleşebilen bir nörolojik durumdur. Ancak tedavilerin gebelik üzerine etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Gebelerde baklofen kullanımına bağlı yenidoğan baklofen çekilme sendromları bildirilmiştir.[35] Oral antispastisite ilaçları anne sütüne geçebilmektedir. Bu yüzden gebelik ve emzirme döneminde önerilmemektedir.

Kannabinoidler esrarın farmakolojik olarak etken maddesidir. Beyin ve spinal kord bulunan kannabinoid reseptörleri (CB1, CB2) üzerinden etki göstermektedir. Her iki reseptöründe agonisti olan tetrahidrokannabinol spastisite azaltmasının yanında sedatif ve psikotropik yan etkilere sahiptir. Kannabidiolün ise her iki reseptöre afinitesi düşüktür ve sedatif etkileri daha az gözlemlenmektedir. Amerikan Nöroloji Akademisinin yaptığı bir incelemede bu iki bileşiği kullanan multiple sklerozlu hastalarda fonksiyonel sonuçlarda iyileşme olduğu anca sübjektif spastisite ölçümlerinde herhangi bir sonuç görülmediği gösterilmiştir.[36] Nabiksimol üzerinde yapılan 3 merkezin yer aldığı 666 hastalık bir metaanalizde ilacın iyi tolere edilebildiği ve hastaların %35'inde spastisite azaltılmasında olumlu sonuçlar verdiği raporlanmıştır.[37] Tetrahidrokannabiol ve kanabidiolün kombinasyonu kullanılarak yapılan 6 çalışmanın sistemik değerlendirilmesinde objektif ölçeklerde herhangi bir gelişme gözlenmezken hastalar tarafında yapılan ölçümlerde iyileşme olduğu gözlenmiştir.[38]

Medikal tedavi alan hastaların %30-40'ında yanıt gözlemlenirken, 4-6 hafta içinde herhangi bir düzelme gözlenmeyen hastalarda tedaviye çok fazla yanıt beklenmez.

Botulinum toksini nöromüsküler kavşakta asetilkolin (Ach) serbest bırakılmasını bloke ederek hedef kaslarda selektif zayıflığa neden olur. Yaygın kas güçsüzlüğü ve sedasyon gibi yan etkileri olmadan spastisitenin lokal olarak azaltılmasını sağlar. İnme sonrası üst ekstremite spastisitesi olan hastalarda modifiye Ashworth skorunda bir azalma olduğunu, ancak hastaların işlevselliğinde belirgin bir iyileşme olmadığı gösterilmiştir.[39,40] Etki süresi 7-10 günde başlar, 4-6 hafta içerisinde en yüksek seviyeye çıkarken 12. haftadan sonra etkileri azalmaktadır. Etkinlik değerlendirilmesi için hastalar tedavi başlangıcından 4 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. 12. haftadan sonra tekrarlayan enjeksiyonlar yapılmalıdır.[41] Kuru ağız, solunum yolu enfeksiyonları, kas güçsüzlüğü, üriner inkontinans, düşme,

ateş ve ağrı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Spastisiteye yönelik botulinum uygulamaları nörorehabilitasyonun önemli bir parçasıdır. Tekrarlayan uygulamalar ile maksimum etki sağlanabilmektedir.

Spastisitenin cerrahi tedavisi

Spastisitenin mekanizması basit olarak, eksitatör ve inhibitör mekanizmalarındaki dengenin eksitatör yolaklar lehine bozulmasıyla açıklanabilir. Beyinde veya omuriliğin hasarına bağlı olarak GABA'nın göreceli eksikliği inhibitör uyarıların azalmasına neden olur. Bu patofizyolojik model aslında spastisitenin nöroşirürjikal cerrahi tedavisinin temel mantığını açıklamaktadır. Bu bağlamda spastisite cerrahisi olarak; afferent eksitatör uyarıların azaltılması için rizotomi, nörotomi ya da inhibitör nörotransmitterlerin etkisinin arttırılması için baklofen pompası implantasyonu gibi yöntemler uygulanmaktadır.[42]

Spastisite cerrahisi için uygulanan yöntemleri, ablatif ve nonablatif yöntemler olarak 2 başlık altında toplayabiliriz. Ablatif olmayan işlemeler başlıca intratekal baklofen veya morfin enjeksiyonu ve epidural elektrotlarla spinal kord uyarılmasını içerir.

- *İntratekal baklofen pompası:* Yüksek konsantrasyonda kullanılan intratekal baklofen omurilik üzerinde yeterli kas gevşemesini sağlamanın yanında yan etkilerinin az olması nedeniyle tedavi olarak kullanılmaktadır. İntratekal baklofen pompası bir kateter vasıtasıyla spinal subaraknoid boşluğa programlanabilir dozlarda baklofen enjeksiyonu sağlar. Spinal bozukluklar, inme ve multipl skleroza bağlı spastisitenin tedavisinde etkilidir.[43,44] İntratekal baklofen pompası, oral antispastisite ilaçlarıyla yeterli tedaviye rağmen belirgin ekstremite spastisitesi devam eden seçilmiş hastalar için endikedir. Spastisite kliniğini düzeltir ancak tedavi etmez. Bu nedenle ömür boyu kullanılması gerekir. Enfeksiyon, cilt erozyonları ve bos kaçağı ve pompa etrafında seroma oluşumu gibi komplikasyonları bulunmaktadır. Pompa, batarya arızası, kateter bloğu veya hastanın tedaviye uymaması nedeniyle geri çekilmeye nöroleptik malign sendroma benzer özelliklere sahip klinik bir acil duruma neden olabilmektedir.[46] Baklofenin akut çekilme belirtileri arasında yüksek ateş, konfüzyon, rebound spastisitesi ve rijidite bulunmaktadır. Bu yüzden düzenli kontrolleri yapılmalıdır. Akut intratekal baklofen geri çekilme tedavisi için geçici bir dış kateter yoluyla intratekal baklofen verilmelidir.

Baklofen $GABA_B$ reseptör agonisti güçlü bir spazmolitik ilaçtır. Yağdaki düşük çözünürlüğü nedeniyle santral sinir sistemine çok zor geçer. Dolayısıyla santral sinir sisteminde etkili olabilecek dozlara ulaşması için baklofeni direkt olarak subaraknoid alana ulaştırmak etkisini artıracaktır. Baklofen pompası için hasta seçimi yapılırken, özellikle ciddi jeneralize spastisitesi olan ve ambulasyonu engelleyen ciddi diplejik spastisitesi olan hastalar tercih edilmelidir. Bu tedavide amaç hasta bakımını kolaylaştırıp, hastanın oturabilmesini sağlamak ve spastisiteye bağlı oluşabilecek spinal deformitelerin azalmasına yardımcı olmaktır. Bir hastaya baklofen pompası implante edilmesine karar vermek için öncelikle test dozunda baklofen (50-100 mcg) lomber ponksiyon ile subaraknoid alana gönderilir. Hastanın spastisitesi 4 saat boyunca her saat başı değerlendirilir ve sonuçta Ashworth skalasına göre en az 1 puanlık bir spastisite azalması implantasyon endikasyonu sayılır.

- *Kimyasal nöroliz/intramüsküler fenol nöroliz:* Fenolün intranöral enjeksiyonu veya periferik sinirlerin alkol ile tahribatını içerir. Daha çok uyluk addüktörleri gibi proksimal güçlü kas gruplarının spastisitesinin tedavisinde oldukça etkilidir.[47] Yara yeri enfeksiyonu, enjeksiyon yerinde kas nekrozu ve ağrı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Fenol lumbar intratekal alana enjeksiyonu sonrası cauda equinanın kimyasal nörolizi gerçekleşir. Bu mesane ve barsak fonksiyonlarını kaybetmiş, bacaklarında işlev kaybı ve duyu kaybı gelişmiş şiddetli spastisiteli hastalarda da tedavi seçeneği olarak uygulanabilir. İntramüsküler fenol enjeksiyonunda duyu ve istemli kas kontraksiyonu korunması nedeniyle özellikle inkomplet omurilik hasarında tercih edilir.[5]

- *Selektif periferik nörotomi:* Stoffel ve ark. nörotomiyi tanımlamasından günümüze kadar geçen sürede sınırlı sayıda kas grubunda spastisitesi olan hastalarda tercih edilen bir yöntemdir.[1] Hedef, spastisitenin mevcut olduğu kası innerve eden sinirin motor dallarıdır. İşlem sırasında EMG ile

motor sinirler tespit edilip duyusal sinirlerin korunması gerekmektedir. Olası duyusal sinir hasarı ileri de kozalji ve istemeyen deafferantasyon bulgularına sebebiyet vermektedir. Sık uygulanan nörotomi uygulamaları; obturator nörotomi, serebral palsili hastalarda kalçanın addüktor kaslarının neden olduğu spastisite tedavisinde tercih edilmektedir. Hamstring kaslarının selektif nörotomi, spastik dipleji ve dizde fleksiyon deformitesi olan hastalarda tercih edilmektedir. Omuz spastisitesinde pektoralis major ve teres major selektif nörotomi, omuzda internal rotasyon ve addüksiyon spastisitesinde uygulanan cerrahi yöntemdir.

- *Perkütan radyofrekans foraminal (RF) rizotomi:* Harz ve ark. tarafından ilk olarak uygulanmış ve paraplejik, spastik, ağrılı kalça spazmları ve hiperrefleks mesane problemi olan hastalarda tercih edilebilecek bir yöntemdir. Lokal anestezi altında yapıldığı için yaşlı ve debil hastalar uygun gruptur. Hedef L1,2,3 sinir kökleridir.
- *Longitudinal miyelotomi:* Bischof tarafından tanımlanan bu yöntemde, spastik ve ağrılı spazmları olan paraplejik hastalarda endikedir. Lomber lineer insizyon ve paraspinal kas diseksiyonu sonrasında laminotomi ve orta hatlı durotomi yapılır. Th 11-S 2 arasında posterior kommissüral insizyon ile santral kanala kadar lezyon yapılır. Bu nedenle Gamma spastisitelerinde tercih edilir.
- *Selektif dorsal rizotomi (SDR):* 1900'lerin başında Otfried Förster tarafından tanımlanan SDR paraplejik, ağrılı spazmları olan hastalarda ve serebral palsili çocuklarda en çok tercih edilen ve uygulanan cerrahi yöntemdir. Peacock ve Arens ise bu yöntemi modifiye ederek lomber ve sakral sinir köklerini çıkış foramenlerinde ortaya koymuşlardır ve kökleri selektif olarak kesmişlerdir. Lomber bölgeye lineer insizyon ve paraspinal kas diseksiyonu sonrası L 1-S 2 kökleri görülecek şekilde laminotomi ve orta hatlı durotomi yapılır. Dorsal ve ventral kökleri birbirinden ayırıp multikanal EMG ile klinik kontrol her bir köke anot ve 1 cm distale katot yerleştirilir. 50 Hz uyarı verilerek oluşan cevaplar incelenir. EMG ile anormal cevap oluşturan kökler bipolar ile yakılarak kesilir.
- *Stereotaktik talamotomi veya dentatomi:* Tek taraflı distonilerde endikedir.

İntratekal fenol, selektif anterior rizotomi, kordotomi gibi daha dramatik cerrahi yöntemler tanımlansa da uygulaması oldukça nadirdir.

KAYNAKLAR

1. Lance JW (1980) Pathophysiology of spasticity and clinical experience with baclofen. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds) Spasticity: disordered motor control. Year Book Medical Publishers, Chicago, 485-494
2. Yelnik AP, Simon O, Parratte B, Gracies JM. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. J Rehabil Med 2010; 42: 801-7.
3. Stoffel A. (1912). The treatment of spastic contractures. Am j Orthop Surg 10:611-644.
4. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, Wood D, Van Wijck F, Burridge J, Hermens H, Johnson GR. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. Disabil Rehabil. 2005 Jan 7-21; 27 (1-2): 2-6. Review.
5. Greenberg MS: Handbook of Neurosurgery, sekizinci baskı, Stuttgart: Thieme, 2016: 1528-1533
6. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chien HF, Chung TM, Colosimo C, Ebke M, Fedoroff K, Frank B, Kaji R, Kanovsky P, Koçer S, Micheli F, Orlova O, Paus S, Pirtosek Z, Relja M, Rosales RL, Sagástegui-Rodríguez JA, Schoenle PW, Shahidi GA, Timerbaeva S, Walter U, Saberi FA. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. J Neurol. 2018 Apr; 265 (4): 856-862.
7. Wissel J. (2018) Pathophysiology of Spasticity and Therapeutic Approach. In: Sandrini G., Homberg V., Saltuari L., Smania N., Pedrocchi A. (eds) Advanced Technologies for the Rehabilitation of Gait and Balance Disorders. Biosystems & Biorobotics, vol 19. Springer, Cham
8. Kwah LK, Harvey LA, Diong JH, Herbert RD. Half of the adults who present to hospital with stroke develop at least one contracture within six months: an observational study. J Physiother. 2012; 58 (1): 41-7.
9. Zorowitz RD, Gillard PJ, Brainin M. Poststroke spasticity: sequelae and burden on stroke survivors and caregivers, Neurology, 2013; 80 (3) (suppl 2): S 45-52.

10. Lee KW, Kim SB, Lee JH, Lee SJ, Yoo SW. Effect of upper extremity Robot-assisted exercise on spasticity in stroke patients. Ann Rehabil Med. 2016; 40 (6): 961-71.
11. Gracies JM. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment of spastic hypertonia. Physical Med Rehabil Clin N Am. 2001; 12: 747-68.
12. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: paresis and soft tissue changes. Muscle Nerve. 2005; 31(5): 535-51.
13. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: emergence of muscle over activity. Muscle Nerve. 2005; 31(5): 552-71. Pathophysiology of Spasticity and Therapeutic Approach 467
14. Penn RD, Corcos DM: Management of Spasticity by Central Nervous System Infusion Techniques. Winn HR (ed), Neurological Surgery, cilt 1, yedinci baskı, Philadelphia: Elsevier, 2017: 729-739.
15. Gracies J-M. Coefficients of impairment in deforming spastic paresis. Ann Phys Rehabil Med. 2015; 58 (3): 173-8.
16. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther. 1987 Feb; 67(2): 206-7.
17. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009; 41: 13-25.
18. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity from a basic science point of view. Acta Physiol Scand 2007; 189: 171-80.
19. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke, Neurology, 2013; 80 (3) (suppl 2): S 20-6.
20. Lieber RL, Steinman S, Barash IA, et al. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. Muscle Nerve. 2004; 29 (5): 615-27.
21. Caty GD, Detrembleur C, Bleyenheuft C, et al. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. Stroke. 2008; 39 (10): 2803-8.
22. Wissel J, Ganapathy V, Ward AB, et al. On a botulinum toxin A improves pain in patients with post-stroke spasticity: findings from a randomized, double blind. Placebo-controlled Trial. J Pain Sympt Manag. 2016;52(1):17-26.
23. O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. Brain 1996:119;1737-49.
24. Yanagisawa N, Shindo M, Morita H. Spinal mechanisms of spasticity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999; 50: 190-4.
25. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians, 2004.
26. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 9; 1: CD007455
27. Jo HM, Song JC, Jang SH. Improvements in spasticity and motor function using a static stretching device for people with chronic hemiparesis following stroke. Neurorehabilitation, 2013; 32: 369-75.
28. Kim EH, Chang MC, Seo JP, Jang SH, Song JC, Jo HM. The effect of a hand-stretching device during the management of spasticity in chronic hemiparetic stroke patients. Ann Rehabil Med 2013; 37: 235-40.
29. Baker K, Cassidy E, Rone-Adams S. Therapeutic standing for people with multiple sclerosis: efficacy and feasibility. Int J Ther Rehabil 2007; 14: 104-9.
30. Ada L, Dorsch S, Canning CG. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. Aust J Physiother 2006; 52: 241-8.
31. Manella KJ, Field-Fote EC. Modulatory effects of locomotor training on extensor spasticity in individuals with motor-incomplete spinal cord injury. Restor Neurol Neurosci, 2013; 31: 633-46.
32. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non-pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD009974.
33. National Institute for Health and Care Excellence. Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders. (Clinical Guideline 145.) 2012. http://guidance.nice.org.uk/CG145.
34. Halpern R, Gillard P, Graham GD, Varon SF, Zorowitz RD. Adherence associated with oral medications in the treatment of spasticity. PM R 2013; 5: 747-56.
35. Moran LR, Almeida PG, Worden S, Huttner KM. Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach. Paediatrics 2004; 114: 267-9.
36. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurological disorders: Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of neurology. Neurology 2014; 82: 1556-63.
37. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. Mult Scler 2010; 16: 707-14.
38. Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. BMC Neurol 2009; 9: 59.
39. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, Davies L, Munns M, Hughes A. Botulinum toxin for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of effects on quality of life and other person centred outcomes. J Rehabil Med 2009; 41: 536-44.
40. Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, Barnes M, Ford G, Graham L; BoTULS investigators. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. Health Technol Assess 2010; 14 (6).
41. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med. 2009; 41: 13-25.
42. Albright AL, Pollack IF, Adelson PD. (2008). Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery, ikinci baskı. New York: Thieme, ss: 1121-1124.
43. Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long term effect of intrathecal baclofen on impairment, disability and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1553-7.
44. Bensmail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiebaut JB, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. Mult Scler 2006; 12: 101-3.
45. Schiess MC, Oh IJ, Stimming EF, Lucke J, Acosta F, Fisher S, et al. Prospective 12-month study of intrathecal baclofen therapy for post stroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement. Neuromodulation 2011; 14: 38-45.
46. Ross JC, Cook AM, Stewart GL, Fahy BG. Acute intrathecal baclofen withdrawal: a brief review of treatment options. Neurocrit Care 2011; 14: 103-8.
47. Kocabas H, Şallı A, Demir AH, Özerbil OM. Comparison of phenol and alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle for treatment of spastic foot after stroke: a randomized controlled pilot study. Eur J Phys Rehabil Med 2010; 46: 5-10.

168

Spastisitede Cerrahi Dışı Tedavi Seçenekleri

Demet Tekdöş Demircioğlu

Spastisite, inme, omurilik yaralanması, serebral palsi, travmatik beyin hasarı, multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklardan sonra sıklıkla karşımız çıkan bir semptomdur.[1,2] İnme sonrası görülen spastisitenin sıklığı konusunda birçok çalışma mevcuttur. İnmede spastisite sıklığı %16-49 arasında değiştiği bildirilirken[3-6], omurilik yaralanmalarından sonra görülen spastisite sıklığı %53-78 arasında olduğu bildirilmektedir.[3,5]

Tanısı ve değerlendirilmesi için iyi bir klinik ve muayene gereklidir. Lokal ya da yaygın olduğu gibi şiddeti, eşlik eden ağrı, klonus ve spazm gibi bulguları hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Hastalıklara özgü standart bir klinik görünümü yoktur. Bundan dolayı tedavi planı her hastaya özel olmalıdır.[1]

Spastisite çoğu zaman hastanın fonksiyonunu ve bakımını etkileyerek özürlülüğü arttırır. Üst motor nöron (ÜMN) sendromunun pozitif bir bulgusudur. İlk kez 19. yüzyılda tanımlanan ÜMN sendromu, inen motor yolları etkileyen her türlü lezyondan sonra görülebilir ve klinikte pozitif ve negatif bulgularla seyreder. Pozitif bulgular; artmış tendon refleksleri, spastisite, Babinski refleks pozitifliği, klonus gibi görünürde hareketi kısıtlamayan ve aşırı olmadığı sürece özürlülüğü arttırmayan klinik durumlara yol açar. Negatif bulgular ise motor hareketin azalması, buna bağlı olarak kuvvetsizlik, beceri kaybı ve yorgunluğun ortaya çıkmasıdır.

Spastisitenin en bilinen tanımı Lance tarafından yapılmış tonik germe reflekslerinde hıza bağımlı artış ile karakterize; germe reflekslerinde aşırı uyarılma sonucu tendon cevaplarının arttığı bir üst motor nöron bulgusudur.[7] Fakat bu tanım ÜMN sendromunun sadece bir bulgusunu içerdiği için klinisyenler tarafından eksik bulunmuş ve 2005 yılında revize edilerek spastisite ÜMN lezyonu sonucu ortaya çıkan sensorimotor kontrolde bozulma ve bunun yol açtığı aralıklı ya da sürekli istemsiz kas aktivasyonu olarak tanımlanmışlardır.ÜMN sendromunda klinik görünüm lezyonun sebebinden çok lezyonun lokalizasyonuna bağlı gelişir. Serebral lezyonlardan sonra görülen ÜMN sendromunun spinal lezyonlardan sonra görülen ÜMN sendromundan farklı olduğu uzun zamandan beri bilinmekte-

dir. Serebral lezyonlardan sonra görülen spastisitenin şiddeti daha azdır, alt ekstremitedelerde ekstansör yönde spastisite gözlenir. Fleksör spazmlar daha az, sustalı çakı fenomeni nadirdir ve klonuslar çok şiddetli değildir. Spinal spastisitede ise spastisite daha şiddetli seyredebilir, alt ekstremitede daha çok fleksör spastisite hakimdir, klonus ve sustalı çakı fenomeni sıktır.[1]

Suprabulbar bir lezyon sonrası beyinsapındaki inhibisyon merkezinin kortikal kontrolü azalmaktadır. İnhibisyonda kısmi azalma olması, ekstansörlerin aktif olmasına ve fleksör reflekslerinin inhibisyonuna yol açar. Komplet ve inkomplet omurilik yaralanmalarından sonra karşılaşılan spastititede de temel farklılıklar mevcuttur. Komplet lezyonlarda supraspinal kontrol tamamiyle kaybolurken inkomplet yaralanmalardan sonra lateral kolonlar etkilenir ventral kolonlar korunur. Bunun sonucunda ise inkomplet yaralanmalardan sonra daha çok ekstansör spastisite görülürken, komplet yaralanmalardan sonra fleksör tonus artışı hakimdir.[8]

Spastisitenin doğru bir şekilde değerlendirilmesi tedavinin planlamasında, etkinliğinin değerlendirilmesinde ve hasta takibinde önemlidir. Spastisite için standart bir değerlendirme biçimi bulunmamaktadır. Hastanın klinik özellikleri ve hedeflenen tedaviye göre değerlendirme yapılabilirken birden fazla yöntem birlikte kullanılabilmektedir.

Değerlendirmede basit anketlerden, goniometrik ölçümlerden, eklem hareket açıklığının tespitini içeren yöntemlerden yararlanılmakla birlikte elektrofizyolojik, biyomekanik analizler ile karmaşık teknolojik değerlendirmeler de yapılabilmektedir. Tonus değerlendirilmesinde en sık kullanılan skala 1964 yılında multipl sklerozlu hastalarda spastisiteyi ölçmek için geliştirilmiş Asworth skalasıdır.[9] Ekstremitenin pasif olarak hareket ettirilmesi ile hissedilen direnç değerlendirilir. Uygulama kolaylığı, ucuz olması, uygularken özel bir alete gerek duyulmaması ve iyi tolere edilmesi sık kullanım sebebiyken nominal bir skala olması ve subjektif özellikler içermesi ise dezavantajlarıdır.[10]

Kas tonusunu pasif olarak değerlendiren bir diğer skala ise Tardiue skalasıdır.[11] Subjektif olarak spastisitenin hıza bağımlı yönünü değerlendirir. Asworth skalasından daha kapsamlıdır. Fakat gerek değerlendirmenin uzun sürmesi gerekse değerlendiren kişinin tecrübesi önemli olduğundan rutin uygulamada daha az kullanılmaktadır. Penn Spazm Sıklığı Skalası, Vizuel Analog Skala, Wartenberg Sarkaç testi değerlendirme kullanılan diğer ölçeklerdir.

Spastisitenin fonksiyon üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla 6 dakika ve 10 dakika yürüme testleri, Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (FIM), Frenchay Arm Test, Pediatrik Özürlülük Değerlendirmesi (PEDI) sık kullanılan ölçeklerdir.[12]

Spastisite her zaman tedavi edilmesi gereken bir semptom değildir. Tedaviye başlamadan önce spastisitenin hastanın fonksiyonu, bakımı, konforu ve medikal durumu üzerine olan etkisi de- değerlendirilmelidir. Tedavi gerektirmeyen spastisite hasta için zorluk yaratmayabilir ve hatta hasta bundan fonksiyonel olarak faydalanabilir. Özellikle ekstansör spastisite ayakta durma ve ambulasyon aktivitelerine yardımcı olabilmektedir. Bunun dışında spastisite kas ve kemik kütlesinin korunmasında katkıda bulunur, venöz dönüşte artış sağlayarak derin ven trombozunu önler, öksürmeye yardımcı olarak sekresyonların birikmesini önler. Eğer spastisite kendine bakım fonksiyonlarını etkiliyor, hastanın tekerlekli sandalye pozisyonunu ve transfer aktivitelerini bozuyor, uyku bozukluğuna, cilt lezyonlarına sebep oluyorsa, ağrı yaratıyor, ortez uyumunu engelliyor, cinsel fonksiyonları etkiliyor, eklem kontraktürlerine ve deformiteye neden oluyorsa tedavi edilmelidir.[13]

Spastisite çeşitli stimuluslar yoluyla herhangi bir zamanda tetiklenebilir. Konstipasyon, idrar yolu enfeksiyonları ve basınç ülserleri gibi dış faktörler spastisite ve semptomlarını şiddetlendirebilmektedir.[14]

Spastisitesi olan hastanın gerek farmakolojik gerekse rehabilitatif yöntemlerle tedavisine başlamadan önce hastanın işlevsel eksiklikleri tanımlanmalıdır.Spastisite tedavisinin ana hedefi fonksiyon artışını sağlamaktır. Tedavi planı öncesi hedefler iyi tanımlanmalı, fonksiyon, pozisyon verme, bakım ya da rahatlık açısından yarar sağlanacaksa tedaviye başlanmalıdır.

Tedavi yaklaşımı ile ilgili karar vermeden önce hastanın klinik ve sosyal durumu ile birlikte dikkat edilmesi gereken etkenler şunlardır;

Kronisite: Spastisitenin süresi tedavi seçeneğini belirlemede önemlidir. ÜMN hasarının yeri ve şiddetine bağlı olarak gelişme süreci değişir. Kaslar başlangıçta hipotonik olur, günler ya da haftalar içinde hipertonik hale gelebilir. Yeni gelişen bir merkezi sinir sistemi hasarı sonrası hafif spastisite ile birlikte hızlı düzelme gösteren bir hastada konservatif ya da ilaç ile spastisitenin kontrol altına alınmaya çalışılması, plastisitenin en fazla olduğu erken dönemlerde kontraktür gelişimini önleme, kas gücü artışının sağlanması yoluyla rehabilitasyona katkı sağlayabilir.

Şiddet: Hafif şiddette spastisitede sıklıkla eklem hareket açıklığı egzersizleri, atelleme, ortez ya da medikal tedavi ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Ancak şiddetli olgularda, özellikle ayakta plantar fleksiyon kontraktürü gibi fonksiyonel açıdan sorun oluşturan durumlarda girişimsel yöntemler ve cerrahi tedaviler gündeme gelmektedir.

Dağılım: Etkilenen kas gruplarının tanımlanması tedavi seçeneğini belirlemede önemli yer tutmaktadır. Şiddetli spastik paraplejik bir hastada tek bir kasa yönelik yapıcak enjeksiyon ile fonksiyonel düzelmenin gelişmesi beklenmez. Bu durumda her iki alt ekstremitede yer alan tüm kasları etkileyecek intratekal baklofen uygulaması gibi daha yaygın tonus azaltma yöntemleri tercih edilebilir. Bunun yanında bazı hemiplejik ya da serebral palsili hastalarda sadece gastroknemius kasına yapılan botilinum toksin uygulaması ile ambulasyonda belirgin düzelmeler sağlanabilmektedir.[15]

Hasarın yeri: Daha önce değinildiği gibi omurilik kaynaklı spastisite ile serebral kaynaklı spastisitede hem patofizyolojik hem de klinik farklılıklar mevcut olduğundan farklı tedavi yöntemlerinde farklı cevaplar verir.[16]

Eşlik eden patolojiler: Belirgin bilişsel bozuklukları olan hastalarda tedavi prgramına uyum ile ilgili sorunlar olabilir. Bu hastalar spasitisitenin azalmasından yarar görmeyebilir. Ancak bakımında kolaylık sağlanabilir. Kontraktürler spastisitenin en önemli komplikasyonlarındandır. Fakat sadece spastisitenin azaltılması kontraktürleri önlemeye yetmez mutlaka germe egzersizlerinin, splintleme gibi ek yöntemlerin tedaviye eklenmesi gereklidir.[17]

Spastisite zor bir komplikasyondur ve tüm belirtilerinin giderilmesi her zaman mümkün olmamaktadır.

Konservatif tedavi yöntemleri

Temel tedavi

Spastisiteyi arttıran nosiseptif kaynaklar belirlenip giderilmelidir. Bu sebeplerin giderilmesi ile önemli ölçüde düzelmeler sağlanabilmekte ve ilaç kullanımına kimi zaman gerek kalmamaktadır. ÜMN lezyonu sonrası uygun yatak pozisyonu tonusun ve kontraktürlerin azaltılmasında önemlidir. Sırtüstü pozisyonda kalça ve diz ekleminde fleksiyona eğilim vardır. Bu nedenle ayakbileği eklemine ayaklar orta çizgide tutulacak biçimde pozisyon verilmelidir. Hasta sırtüstü yattığında diz ve kalça eklemleri tam ekstansiyonda yan yatışta ise 20 derece fleksiyonda tutulur. Her iki bacağa 10 derecelik abduksiyon pozisyonu verilir. Diz altına yastık konulmamamalıdır. Çünkü bu durum hem kalça hem de dizde fleksiyon kontraktürüne neden olabilir.

Hastalar olabildiğince erken mobilize edilmeli, paralel barda erken ayağa kaldırılarak kas tonusunda azalma sağlanabilir.[18,19]

Spastisitenin tedavisinde önemli öğelerden biri de hasta eğitimidir. Spastisitenin kişinin rehabilitasyonuna engel olduğuna ya da ileride işlevsel bozukluklara neden olabileceği düşünüldüğünde hasta ve ailesi bu konuda bilgilendirilir, spastisitenin faydalı ve istenmeyen etkileri aktarılır. Bunların giderilmesi için uygulanacak tedavi yöntemleri ve önlemler konusunda hasta ve hasta yakını bilgilendirilir.[14]

Fizik tedavi uygulamaları ve rehabilitasyon teknikleri

Fizik tedavi uygulamaları ve rehabilitasyon teknikleri farmakolojik olmayan tedaviler sınıflamasını oluşturmaktadır. Literatürde kontrollü çalışmaların sayısının az olması nedeni ile kanıta dayalı tıptan çok klinisyenlerin kendi klinik gözlemleri ve tecrübelerine dayalı yerleşmiş birçok tedavi günümüzde kullanılmaktadır. Fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri spastisite tedavisinde doğrudan veya dolaylı yollardan etkilidir.

Soğuk uygulama

Lokal soğuk uygulama ile refleks tendon eksitabilitesi ve klonus azalır. Eklem haraket açıklığını arttırır ve antagonist kas gücünde artış yaratır. Bu etkinin gamma motor nöron aktivitesinde azalma ve daha sonra kas iğciği ve golgi tendon organı afferentlerinin aktivitesinde azalma meydana getirerek geliştiği düşünülmektedir.[20]

Kas içinde yeterli sıcaklık azalmasını sağlamak için buz paketi 20 dakika ya da daha uzun süre uygulanmalıdır. Buz paketleri kaldırıldıktan sonra refleksler normale dönmekle beraber kas tonusunda azalma saatlerce sürmektedir. Soğuk uygulama ile spastisitenin azalmasına bağlı olarak egzersizler daha aktif ve daha işlevsel yapılabilir., germe egzersizleri kolaylaşabilir. Diğer yandan soğuk uygulama sırasında temas ile spastisitenin artabileceği göz önünde tutulmalıdır.[21]

Ultrason

Spastisiteye etkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir.[22] Spastik kasa uygulanan düşük doz ultrason (0.76 watt/cm^2) spastisiteyi arttırırken yüksek doz ultrason (1.9 watt/cm^2) spastisiteyi önemli ölçüde azaltır. Bu etki 10-15 dk sürmektedir.[23]

Elektrik stimülasyonu

Elektrik stimülasyonu sinir, kas ve duysal dermatoma transkutanöz olarak uygulanan bir akımdır. Spastisitesi olan hastaların F yanıtı ve sarkaç testi üzerine olumlu etkileri vardır. Spastik kası yormak suretiyle de spastisite azaltılabilir. Bunun için tetanik faradik akım uygulanmaktadır. Böylece golgi tendon organı uyarılarak otojenik inhibisyon sağlanmış olunur. Resiprokal stimülasyonda ise hem agonist hem de antagonist kasa stimülasyon uygulanır. Uygulama kesikli galvanik akm veya tetanik faradik akım ile yapılabilir. Kesikli galvanik akım 200 μsn süreli, 33pps'de dikdörtgen akımdan 7 sn stimülasyon, 10 sn dinlenme fleklinde uygulanır. Akım şiddeti hastanın toleransına göre 1-100 mA arasında ayarlanır.[24]

Agonist kasın stimülasyonu, antagonist kasın inhibisyonu ile inkomplet omurilik hasarlı hastalarda yürüme paternini düzeltmede katkıda bulunmaktadır. Karakuş ve ark. yaptıkları bir çalışmada inme sonrası gelişen hemiplejide standart rehabilitasyon programına eklenen fonksiyonel elektrik stimülasyonunun üst ekstremite motor fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir.[25] Fonksiyonel elektrik stimülasyonunun omurilik hasarına bağlı spastisiteyi azalttığı bildirilmiştir.[26,27]

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)

TENS, spastisitede genel relaksasyon sağlar. A-Beta liflerini uyararak Grup Ia reseptörlerinin ve renshaw hücrelerinin inhibisyonunu sağlar, otojenik inhibisyon veya alfa motor nöronunun eksitabilitesini azaltmak yoluyla da spastisiteyi azaltır. Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada iki haftalık TENS uygulaması ile spastisitede anlamlı azalma olduğunu saptanmıştır.[28]

Bunun yanında başka bir çalışma ile Ashworth skorunda ve aşil tendon refleksinde geçici azalma olurken klonus ve H refleks amplitüdünde değişiklik olmadığı bildirilmiştir.[26] TENS uygulamasının oral antispastik ajan kadar etkili olduğunu gösteren başka bir çalışma da mevcuttur.[29]

EMG biofeedback

İşitsel ya da görsel elektromiyografi aktivitesi yoluyla etkilenen kas gruplarının kasılması veya gevşetilmesinin yeniden öğretilme tekniğine dayalı bir yöntemdir.[30,31]

Germe egzersizleri

Tedavi seçeneği ne olursa olsun günlük rutin germe egzersizleri mutlaka yapılmalıdır.[32] Günde iki kez yapılması önerilir. Germeden sonra gözlenen rahatlama birkaç saat sürer. Özellikle sabah gözlenen ciddi spastisite germe ile azaltılabilir. Germe egzersizleri müskülotendinöz ünitede mekanik değişikler yaratarak, iğcik duyarlığında ve gama aktivitesinde azalma ile kasın gerime karşı duyarlılığını azaltarak etki eder.[33,34]

Fizyoterapi tekniklerinden Bobath, Brunnstrom ve Propriyoseptif Nöromüsküler Fasilitasyon inmede spastisite tedavisinde kullanılan ve etkili oldukları bildirilen tekniklerdir.[35-37] Fakat, 33 hemiplejik hastada yapılan bir çalışmada bu tekniklerin antispastik etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.[38]

Postür ve pozisyonlama

Ekstremitelerin ve gövdenin diziliminin uygun olması için gerekli destekler ve oturma sistemleri kullanılmalıdır. Tekerlekli sandalye kullanan hastalarda sırt desteği lomber lordozu koruyacak ve sakral oturmayı önleyecek tarzda olmalıdır. Minder-bel açısının azaltılması hastanın dik oturmasına neden olarak ekstansör tonusta azalmaya yol açar. Otururken diz ve ayak bileğinin 90º olmasına dikkat edilmelidir.[39] Yaylı ya da çok yumuşak oturma yüzeyleri kalça ekleminde iç rotasyona neden olduklarından önerilmemektedir. Yatağa bağımlı hastalarda kurbağa pozisyonu tonus azalmasına yol açar, fakat kontraktür ve bası yarası oluşumu bu pozisyonlarda daha kolay gelişebileceği için dikkatli olunmalıdır.[27]

Ortezleme

Kontraktür riski taşıyan kas ve eklemlerin alçı veya splintlenmesi aynı zamanda kas tonusunda da azalmaya yol açar. Uzamış germe motor nöron eksitabilitesinde inhibisyon yoluyla spastisiteyi azaltır.[40]

Ayak-ayak bileği ortezleri serebral palside spastisiteye ikincil dinamik ekin deformitesinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yürüme analizi ile yapılan çalışmalarda ayak-ayak bileği ortezlerinin ayak bileği stabilitesini artırdığını ve topuk vuruşu sırasında ayak bileği dorsifleksiyon açısını artırdığını ancak adım uzunluğuna ve yürüme hızına olumlu bir etkilerinin olmadığı sonucuna varmışlardır. Ayakta durması ekin deformitesinden dolayı zorlaşan çocuklarda ayak bileği ortezi kullanımının oturmadan ayakta durmaya geçiş sürecini hızlandırdığı bulunmuştur. Dinamik ayak bileği ortezlerinin küçük çocuklarda daha etkili olduğunu bildirmiştir.[41,42]

Zorunlu kullanım tedavisi

Spastik kaslar genelde zayıftır. Alt ekstremite kuvvetlendirme egzersizlerinin spastisite tedavisinde etkinliği birçok kontrollü klinik çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları güçlendirme egzersizlerinin spastisiteyi artırmadan yürüme parametrelerinde düzelme sağladığını göstermiştir.[43-46] Zorunlu kullanım tedavisi son yıllarda en çok dikkat çeken konulardan birisi olmuştur. Bu protokolde örnek olarak hemiparetik bir çocuğun fonksiyonu daha iyi olan üst ekstremitesi kısıtlanarak fonksiyonu zayıf olan üst ekstremite kullanılmaya zorlanmaktadır. Bu tedavide beyinde meydana gelen nöroplastik değişiklikler ile fonksiyonu zayıf olan ekstremitenin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Randomize klinik çalışmaların sonuçları bu tedavi ile kazanılan yeni motor becerilerin en az 6 ay devam ettiğini göstermiştir.[47-51] Bu tedavide hasta uyumu klasik rehabilitasyon yöntemlerine göre daha zor sağlanabilir. Zorunlu kullanım tedavisi ile ilgili takip süresi daha uzun çalışmalara ihtiyaç vardır.[52]

Robot destekli rehabilitasyon uygulamaları

Robot destekli rehabilitasyonda robotlar hareketi destekleyerek, zorlaştırarak, sanal gerçeklik uygulamalarının ilavesi veya beyin arayüz cihazları kullanılarak tedavi programlarında yer almaktadırlar.[53]

Farmakolojik tedaviler

Günümüzde spastisitenin tedavisinde kullanılan ilaçlar daha çok inhibisyonu arttırarak eksitasyonu dengelemektedir. Bununla birlikte hiçbir ilaç spastisitenin tedavisinde aynı biçimde yararlı olmamıştır. Bundan da önemli olan bu ilaçların tümünün potansiyel ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Herhangi bir ilaçla tedaviye başlandığında bu olumsuz özellikler dikkatlice değerlendirilmelidir.[14]

Spastisite tedavisi veren hekimlerin ilaç tedavi rejiminde değişiklik yapmadan önce, hastaların yaklaşık yarısının oral anti-spastisite ilaçlarına uyumsuzluk gösterdiğini dikkate almalıdır. İlaca uyum, genellikle hekimlerin hastaya reçete ettiği şekilde hastaların ilacı kullanması anlamına gelir.[54,55] Kronik hastalıklarda polifarmasi nedeniyle ilaca uyum azalabilmektedir. İlaçlara uyumsuzluk, etkinlik, güvenlik ve maliyet açısından hem akut hem de kronik durumların tedavisinde ortak bir sorundur.[56] Spastisite tedavisinde bahsedilen ilaçların uzun süreli ve kombine kullanımı gerektiği için hastaların ilaçlara uyumu etkilenmektedir. Ulaşlı ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada hastaların %52'sinde ilaç uyumu düşük olarak belirlemişlerdir.[57]

Etkin tedavi elde etmek için hastanın aktif, işbirlikçi katılımı gerekmektedir. Spastisite tedavisinde en sık kullanılan oral ilaçlar baklofen, tizanidin, dantrolen ve diazepamdır.[58]

Oral ajanlar

Santral etkili ilaçlar

Baklofen (Lioresal®)

Baklofen, özellikle erişkin spinal kord yaralanmalı hastalarda spastisitenin birinci basamak tedavisi olarak kabul edilmektedir. Spinal seviyede pre-ve postsinaptik alanda gama aminobutirik asid (GABA) B agonisti olarak çalışır ve membran hiperpolarizasyonuna yol açarak reseptörlerine bağlanır. Bu durum, endojen uyarıcı nörotransmitterlerin serbest bırakılmasını sınırlayan kalsiyum akışını kısıtlar ve mono-ve polisinaptik spinal refleksleri inhibe eder. Özellikle travmatik omurilik yaralanmalı hastalarda ve multipl sklerozdaki spastisiteye etkili olmakla birlikte serebral kökenli spastisitede de kullanılabilmektedir.[14]

Sık görülen yan etkiler yorgunluk, kas güçsüzlüğü, hipotoni ve sedasyon olup bu semptomlar geçicidir. Bulantı, kusma, sersemlik, depresyon ve öfori daha az sıklıkta görülür. Potansiyel hepatotoksisite nedeniyle, baklofen kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonlarının takibi gereklidir. Oral baklofen kullanımı yaşlı hastalarda aşırı sedasyona sebep olması nedeniyle önerilmemektedir. Ayrıca, beyin hasarının iyileşme evresindeki hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır çünkü beyin plastisitesi üzerine bazı zararlı etkiler olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Baklofen tedavisinin kesilmesi sırasında, hipertermi, nöbetler ve şuurda değişiklik gelişebilmektedir, ancak bu semptomlar ilacın kademeli olarak azaltıralak kesilmesi yoluyla önlenebilmektedir. Ağız yoluyla alındıktan sonra çabuk emilir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 3-5 saattir. Başlangıç dozu 10-15 mg/gün'dür. 4-7 gün ara ile 5 mg arttırılır.[27]

Oral baklofen kullanan çalışmalar ile, MS hastalarında kuadriseps'in fleksiyonunda (Ashworth skalası kullanılarak) plaseboya kıyasla belirgin düzelme ve genel işlevdeki gelişmeler bildirmiştir. Ek olarak, başka bir çalışma ile SKY'li spastik bireylere eşlik eden kas yapısında ve metabolik profildeki bozulmada oral baklofen kullanımının koruyucu etkileri bildirilmiştir. Baklofen'in etkililiğini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, çalışmaların birçoğu MS veya SKL'li hasta grubunda yapılmıştır.[59-61]

Alfa-2 agonistler

Tizanidin (Sirdalud®)

İmidazolin türevi alfa-2 agonistidir. Omurilikte eksitatuvar bir aminoasit olan aspartat salınımını inhibe ettiği saptanmıştır. Tizanidinin antispastik etkisini lokal spinal döngülerde eksitatuar iletiyi azaltarak ya da omurilikte lokus seruleus'taki noradrenerjik nöronların tonik kolaylaştırıcı aktivitesini azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir.[16] Tizanidin sıklıkla baklofen gibi diğer oral ilaçlarla birlikte kullanılır. Bazı çalışmalarda, tizanidinin, plasebo grubuna kıyasla, Ashworth skorunda spastisiteyi

azalttığını ve gündüz spazmlarının sıklığında bir azalma olduğu gösterilmiştir. Yarılanma ömrü kısadır, bu nedenle etkili olması için sık aralıklar ile (genellikle 6-8 saatte bir) kullanımı gereklidir. Bununla birlikte, oral antispastik ilaçların çoğuna eşlik eden kas güçsüzlüğü, tizanidin ile daha az sorun oluşturur. Ortak yan etkiler ise sedasyon, hipotansiyon, kserostomi, kas güçsüzlüğü ve halüsinasyonlardır. Antihipertansif kullanan hastalarda tedaviye eklenmesi kontrendikedir. Aynı zamanda QT aralığını uzattığı bilinmektedir.[62,63]

Başlangıç dozu gece verilen 2-4 mg'dır. 2-4 günde bir doz 2-4 mg arttırılabilir. Maksimum günlük doz 36 mg/gün'dür. Pediyatrik grupta kullanımı iyi tanımlanmamakla birlikte[64] yapılan çalışmalarda kullanılan dozlar; 10 yaş için, günde 3 kez 2 mg/gün ve 0,05 mg/kg/gün'dür.[65,66]

Karaciğer enzimleri tedavinin başlangıcında,1. 3 ve 6. aylarında kontrol edilmelidir

Klonidin

Geçmişte SKY'li hastalarda spastisiteyi azaltmak ve yüksek kan basıncını tedavi etmek için sıklıkla kullanılmıştır. Bununla birlikte günümüzde hipotansiyon, bradikardi ve uyuşukluk gibi istenmeyen etkiler nedeniyle spastisitenin tedavisinde tek bir ajan olarak nadiren kullanılmaktadır. Ayrıca, bazı çalışmalar ile klonidin kullanımına bağlı değişken sonuçlar geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle, spastisiteyi tedavi ederken en güvenilir seçenek olmayabilmektedir.[67,68]

İnmede motor iyileşmeyi olumsuz yönde etkilediğinden tercih edilmemektedir. Pediyatrik grupta kullanımı ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Yarılanma ömrü 5-19 saattir. Böbrek ve karaciğerde metabolize olur. Başlangıç dozu günde iki kez 0,05 mg'dır. Haftalık doz artışları ile günde 0,3 mg/gün'e kadar doz arttırılabilir. Dermal bant uygulaması da mevcuttur. Baklofenle birlikte kullanılabilen bir tedavi ajanıdır ve birlikte kullanımı ile baklofenin dozunun azaltılmasına neden olur. Postural hipotansiyon, bradikardi ve depresyon yan etkileri olabilir.[64,69]

Antikonvulzanlar

Diazepam (Diazem®, Nervium®)

Benzodiazepin olan diazepam, postsinaptik olarak GABA-A reseptörleri üzerinden agonistik etkisi mevcuttur ve merkezi sinir sistemi üzerinde inhibisyon etkisi bulunmaktadır. Diazepam öncelikle fleksör refeks üzerinden etki gösterir, ancak yüksek dozlarda ekstansör grup üzerinden de etkisi başlar. Spinal spastisitede fleksör kaslarda spastisite gelişimi daha fazla olduğundan spinal spastisitede kullanımı serebral kaynaklı spastisiteye göre daha uygun bulunmaktadır.[14]

Önerilen dozu 6-12 saat ara ile oral olarak 0,12-0,8 mg/kg/gündür.[70,71] Bununla birlikte, bu grup ilaçlarda tolerans ve bağımlılık potansiyeli yüksek olduğundan uzun süreli kullanımları sınırlıdır. Somnolans, sersemlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, baş dönmesi, ataksi istenmeyen yan etkileridir. Yüksek dozda solunum depresyonu yapabilir. Bu etkisi kafa travması ve multipl sklerozda çok daha fazla belirgindir.[14]

Gabapentin (Neurontin®)

Gabapentin genellikle spastisite tedavisinde destek amaçlı kullanılır. GABA'ya benzer bir yapıya sahiptir ancak GABA reseptörlere bağlanmaz.[72] İlacın tam mekanizması kısmen bilinmekle birlikte, voltaja bağlı kalsiyum kanallarının alfa-2δ1 alt birimi üzerinden etki ederek kalsiyum alımını inhibe eder. Spastisitesi olan hastalarda nöropatik ağrı ile uyumlu semptomları tedavi etmekte sıklıkla kullanılır.[73] Gruenthal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, tek başına gabapentin kullanılması plaseboya kıyasla Ashworth skalasında ve spastisite Likertinde azalma gösterilmiştir.[74] Bununla birlikte, gabapentin spastisitenin birinci basamak tedavisinde genellikle tercih edilmemekte ve nadiren bir monoterapi olarak kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında uyuşukluk, tremor ve nistagmus bulunmaktadır.

Periferik etkili ilaçlar

Dantrolen Sodyum (Dantrium®)

Bir hidantoin türevi olup, direkt olarak sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salınımını inhibe ederek, iskelet kasında eksitasyon-kasılma kontrol mekanizmasının etkinliğini inhibe ederek kasılmayı azaltır. Kas düzeyinde etkili tek antispastik kastır. Hem spinal hem de serebral düzeyde artmış kas tonusunu ve spazmlarını etkin bir şekilde azaltır.[16] ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmış tek oral antispastisitik ilaçtır. Dantrolen kasları seçici olarak inhibe etmediğinden, genel kas güçsüzlüğüne sebep olabilmekle birlikte motor performansta bozukluğa yol açmaz.

Dantrolenle tedaviye 25 mg/gün ile başlanır, doz gittikçe arttırılır. Maksimum doz 400 mg/gündür. Kullanımı sırasında karaciğer yetmezliği geliştiğine dair raporlar mevcut olduğundan dikkatli olunmalıdır. Düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyon testlerinin takibi yapılmalıdır. Enzimlerde yükselme varsa ilaç azaltılarak kesilmelidir.[75]

Diğer tedaviler

Kanabinoidler

Spastisiteyi tedavi etmek için kanabinoidlerin potansiyel kullanımı, özellikle diğer tedavilere dirençli MS'li hastalarda nispeten yeni bir gelişmedir. Dronabinol ve nabilone, anti-anksiyete etkilerine sahip sentetik kanabinoidlerdir. Nabilone, MS hastalarında spastisite kontrolü için araştırılan bir ilaçtır. Öne sürülen etki mekanizması, substantia nigra, pars reticulata ve globus pallidus'un çıkış nöronlarında CB1 reseptörlerinin uyarılması yoluyla aşırı motor boşalım ve kas spazmların ekspresyonudur. Bununla birlikte, kanabinoidlerin hem santral hem de periferik etkilerinin olduğu gösterilmiştir.Teorik olarak, ağrı nedeni ile gelişen noksiyöz uyaranlardan gelen girdiyi azaltarak spastisiteyi azaltabileceği düşünülmekle beraber MSS üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri ve tolerans gelişimi kullanımını sınırlamaktadır.[76]

Siproheptadin

Non selektif seratoninerjik antagonisttir. Seratonin spinal motor nöron eksitabilitesini arttırır ve denervasyon hipersensivitesinden sorumludur. Seratoninin bu etkileri siproheptadinle antagonize edilir. Siproheptadinin omurilik yaralanmalı hastada spastisite tedavisinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. 4 mg gece tek doz olarak başlanır. Önerilen maksimum doz 0,5 mg/kg'dır. Sedasyon, ağız kuruluğu, iştah artışı en sık görülen yan etkilerdir.[26]

Lokal tedavi yöntemleri

Spastisite sadece birkaç kas grubunu etkiliyorsa lokal tedavi gündeme gelir. Lokal anestezikler, alkol, fenol, botulinum toksini lokal kas relaksasyonu amacı ile kulanılan ajanlardır.

Lokal anestezikler

Sinir ve kas membranında yer alan sodyum kanallarının blokajı yoluyla afferent ve efferent iletiyi engeller. Bunun dışında henüz açıklanamayan mekanizma ile nöromüsküler bileşkde iletiyi etkiledikleri gösterilmiştir. Etkisi dakikalar içinde başlar ve saatler içinde kaybolur. Bu nedenle günümüzde blok uygulaması öncesi etkili olup olmayacağını görmek için de kullanılmaktadır.[14]

Alkol enjeksiyonu

Sinir blokajı bir sinire kimyasal ajanlar uygulanarak geçici veya kalıcı olarak iletimin bozulmasıdır. Kimyasal nöroliz ise sinirin bir bölümünün hasarlanarak sinir iletimini bozan bir sinir blokajıdır. Etil alkol kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmiş tek alkol bileşiğidir. Düşük konsantrasyonlarda sodyum ve potasyum geçirgenliğini azaltarak lokal anestezik etki gösterirken, yüksek konsantrasyonlarda protein denaürasyonu ve hücre hasarına yol açar. Fenol uygulamasına göre daha az olmak üzere ağrı, flebit, deri irritasyonu, kalıcı periferik sinir felci gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Fenol

Intranöral veya perinöral fenol enjeksiyonlar kesintisiz fakat geçici motor sinir bloku yaparlar bunun sonucunda kas tonusu ve klonus azalır veya kaybolur. Fenol ile oluşturulan nöral hasar derecesi değişkendir ve kullanılan fenol konsantrasyonuna ve fenole maruz kalma süresine göre değişir. Dört değişik enjeksiyon tekniği kullanılmaktadır;

1. Kapalı periferik perinöral enjeksiyon: Bu teknikte teflon ile kapatılmış ve yalnızca ucu açık 6-8 cm uzunluğunda bir enjeksiyon iğnesi kullanılır. Bu yöntemle %10 oranında ağrılı parasteziler oluşabilmektedir, çünkü mikst sinirlerde bulunan sensorial lifler de olaydan etkilenir. Etki süresi 2-743 gün arasında değişir.
2. Kapalı motor dal blokları: Bu yolla uygulama mikst bir sinire yapılacak enjeksiyonun ağrılı parastezi veya uyuşma komplikasyonlarından kaçınmak için yapılır.
3. Açık motor dal bloku: Daha uzun süreli ve devamlı bir etki sağlamak için sinir cerrahi olarak izole edilmiş olan dalına doğrudan açık enjeksiyonla yapılır. %2-3'lük fenol solüsyonlarıyla yapılan bloklar 2-3 aylık etki süresine sahiptir.
4. Intramuskuler motor nokta bloku: Motor nokta bloku da kapalı dal bloku gibi ağrılı parestezilerden kaçınmak amacıyla yapılır. Ayrıca açık teknikteki cerrahiden de kaçınılmış olunur. Bu yöntemde kas içindeki motor noktalara direkt enjeksiyon yapılır.[77]

Botulinum toksin-A

Nöromüsküler kavşakta presinaptik kolinerjik sinir uçlarına kuvvetli bir şekilde bağlanır ve asetilkolin eksositozunu inhibe ederek paralitik etkisini gösterir. Botilinum toksini (BoNT) blefarospazm, spazmodik tortikollis, hemifasial spazm, fokal distoniler, spastisite gibi çeşitli hiperkinetik-distonik motor bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır.[78] Hem alfa motor nöron ile innerve olan ekstrafuzal hem de gama motor nöron ile innerve olan intrafusal kas liflerinde kimyasal denervasyon oluşturur.[79] İntramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Her kas için belirlenmiş dozlar mevcuttur.[80] Klinik etkinliği injeksiyondan sonraki 24-72 saat içinde başlar, 4-6 haftada doruk seviyeye ulaşır, 3-4 ay etkinliği devam eder. Uygulama kolaylığı ve sinirlerin duysal içeriklerinin distalde daha fazla olması nedeni ile distal spastisitede tercih edilir.

Fenol ile botulinum toksin A birlikte kullanılabilmektedir. Fenol denervasyonundan sonra daha az doz toksin gerekebilir. Yaygın proksimal spastisitede az etkili olması, antikor oluşumu, etkisinin geçici olması dezavantajlarıdır. Toksinin inme sonrası spastisitede etkinliğini ve tedavi maliyetini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.[81-83]

BoNT-A, 2 yaş ve üzeri ekin deformiteli serebral palsi tedavisinde lisanslı bir preparattır. 1990'lardan sonra pediyatrik grubun lokal spastisite ile seyreden tüm patolojilerinde kullanımı gündeme gelmiştir.[63,84] Çocukta önerilen maksimum total doz 12U/kg (Botox®), 30U/kg (Dysport®). Uygulama kolaylığı ve sinirlerin sensorial içeriklerinin distalde daha fazla olması nedeni ile distal spastisitede tercih edilir.[13]

Lokal tedavinin spastisite tedavi basamaklarının neresinde yer alması gerektiği tartışmalıdır.

Intratekal uygulamalar

İntratekal baklofen uygulaması, oral yolla uygulanan baklofen ile aynı etki mekanizmasını kullanarak spinal düzeyde etki sağlayan en sık kullanılan santral etkili girişimsel yöntemdir.

Oral baklofen'in lipofilik doğası nedeniyle kan-beyin bariyerini geçme kabiliyetine rağmen, etkinliği düşük dozlarda az ve şiddetli spastisitede etkisi sınırlıdır. Bu nedenle, intratekal kateter vasıtasıyla baklofenin spinal düzeyde kullanımı gündeme gelmiştir. Bu uygulama ile ilacın düşük dozlarda omurilik seviyesinde daha yüksek bir konsantrasyonuna izin verirken oral baklofenin neden olduğu geniş sistemik yan etkilerden kaçınılmış olunmaktadır. Bu müdahale alt ekstremite spastisitesi için en etkili yöntemlerden biridir çünkü ilaç konsantrasyonunun spinal seviyenin kaudal alanına indikçe en yük-

sek olduğu düşünülmektedir.[85] Kalıcı kateter uygulamasından önce spinal seviyedeki ilacın etkinliğini teyit etmek ve birey için güvenlik profilini gözlemlemek için test dozu uygulaması önerilir. ITB uygulamasının önemli avantajlarından biri ilaç dozunun çeşitli düzeylerde titre edilebilmesine olanak sağlamasıdır. Bu şekilde hastanın günlük yaşam aktivitelerinde kas spazmındaki azalmaya bağlı olarak esneklik kabiliyetlerinin artmasına ve gece spazmlarının kontrol altına alınmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca, mesane tonusu azaltarak nörojenik mesanede iyileşme üzerine ilave yararı bildirilmiştir.

ITB uygulamasının dezavantajları diğer implante edilebilir cihaz uygulamalarına benzer şekilde cihazın arızalanması ve cihaz yerleşimi ile ilgili komplikasyonlardır. Pompa arızası sonucu aşırı doz ile solunum depresyonu ve koma gelişebilmekte veya tedavinin aniden kesilmesi hipertermi, rabdomiyoliz ve diffuz intavaskuler koagulasyon ile sonuçlanabilmektedir. Pompa yerleşiminin operatif veya perioperatif yönetimi ile ilgili sorunları, implantasyon bölgesinde enfeksiyona ve beyin omurilik sıvısı sızıntısı nedeniyle baş ağrılarına neden olabilmektedir.[86]

Bu prosedürün maliyeti çok yüksek olduğu yönündeki argümanlar bulunmakla birlikte, son zamanlarda yapılan yeni maliyet analizinde uzun süreli kullanım ile tedavinin uygun maliyetli olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar ITB'nin MS ve SKL'de spastisiteyi azaltmada etkinliğini ortaya koymuştur. Çalışmalar umut verici sonuçlar doğurmasına rağmen, implante edilebilir cihazlarla yapılan çalışmalarda örnek büyüklüğü sınırlı olduğundan, ITB'nin etkililiğini doğru bir şekilde göstermek için daha kapsamlı çalışmalar önerilmektedir.

Cerrahi tedavi

Medikal tedaviye cevap vermeyen yaygın spastisitede cerrahi tedavi gündeme gelir. Kordektomi ve miyelotomi uygulamaları denenmiş fakat uzun dönem etkileri yetersiz bulunduğundan zaman içinde daha selektif yöntemlerden dorsal root entry zone (DREZ) ve selektif dorsal rizotomi gibi cerrahi yöntemler gündeme gelmiştir.[26]

KAYNAKLAR

1. Erhan B. Spastisite. Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon (3.Basım) Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editörler. Ankara:Güneş Kitapevi; 2016.pp 2413-2421.
2. Erhan B. İnmede spastisite tedavisi. Türk Fiz Tıp Derg. 2006;52 (özel Ek B):B34-B37
3. Walter JS, Sacks J, Othman R, Rankin AZ, Nemchausky B, Chintam R et al. A database of self-reported secondary medical problems among VA spinal cord injury patient: its role clinical care and management. J Rehabil Res Dev 2002;39:53-61.
4. Levi R, Hultling C, Nash MS, Seiger A. The Stockholm spinal cord injury study: 1. Medical problems in a regional SCI population. Paraplegia 1995;33:308-15
5. Maynard FM, Karunas RS, Waring WP 3 rd. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1990;71:566-9.
6. Walker HW, Kirshblum S. Spasticity due to disease of the spinal cord: pathophysiology, epidemiology and treatment. In: Brashear A, Elovic E (Eds). Spasticity Diagnosis and Management. DemosMedical, New York; 2011. p. 313-39.
7. Lance JW. Symposium synopsis. In Spasticity: Disordered motor control. Feldman Rg, Young RR, Koella WP (eds)., Mosby-Year Book Medical Publishers, Chicago 1980:17-24.
8. Sheean G. Neurophysiology of spasticity. In Barnes MP, Johnson Gr (Eds). Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity. B J Hospital Med 1997;58(8)400-5
9. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multipl sclerosis. Practitioner 1964;192:540-2
10. Brashear A, Zafonte R, Corcoran M et al. Inter-and intrarater reliability of the Asworth Scale and Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spastisity. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83(10):1349-54
11. Tardieu G. A la recherche d'une technique de mesure de la spastisite. Rev Neurol. 1954;91:143-4
12. Gomez Medina O, Elovic E. Measurement tools and treatment outcomes in patients with spasticity. In Brashear A, Elovic E (Eds): Spasiticty Diagnosis and Management.New York, Demos Medical, 2011:51-70
13. Erhan B, Gündüz B, Bardak AN. Pediatrik Medulla Spinalis Yaralanmalarında Spastisite Tedavisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008:54 Özel Sayı 2;81-83

14. Özcan O, Sivrioğlu K. Spastisite. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2004.pp723-741
15. Hesse S, Lucke D, Bertelt C et al. Botilinum toxin for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry (England) 1994; 57:1321-24
16. Emre M. New developments in the medical treatments for spasticity. In Thilman AF, Burke DJ, Rymer WZ (Eds). Spasticity: Mechanisms and Management. Berlin-Heidelberg, Springer-Verla 1993;32-384
17. Gracies JM, Nance P, Elovic E et al. Traditional pharmacological treatments for spasticity Part I:Local treatments. Muscle and Nerve Supp 1997;6:61-91
18. Kunkel CF, Scremin AME, Eisenberg B et al. Effect of "standing"on spasticity, contracture and osteoporosisin paralyzed muscles. Arch Phys Med Rehabil 1993;74:73-78
19. Bohannon RW. Tilt table standing for 30 minutes can reduce spasticity for hours in person with SCI. Arch Phys Med Rehabil 1993;74:73-78.
20. Selkowitz DM: Electrical currents. Cameron MH(ed.)Physical Agents in Rehabilitation. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1999: 387-391
21. Price R, Lehmann JF, Boswell-Besette S et al. Influence of cryotherapy on spasticity at the human ankle. Arch Phys Med Rehabil 1993;74:300-304.
22. Lehman JF.Ultrasound Therapy. In Licht S (Ed): Therapeutic Heat and Cold. Baltimore, Waverly Press, 1965;321-386
23. Young RD, Shahani BT. Spasticity in spinal cord injured patients. In Bloch RF, Basbaum M (Eds). Management of Spinal Cord Injuries. Baltimore, Williams and Wilkins 1986;241-283.
24. Allen DD, Widener GL: Tone Abnormalities.Cameron MH (ed.) Physical Agents in Rehabilitation. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1999, pp:87-121.
25. Karakuş D, Ersöz M, Koyuncu G ve ark. İnmede Fonksiyonel Elektrik Stimülasyonunun Elbileği Fonksiyonları ve Spastisiteye Etkisi: Randomize Kontrollü Bir Çalışma. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2013;59:97-102
26. Pribe MM, Goetz LL, Wuermser LA. Spasticity following spinal cord injury. In Spinal Cord Medicine. Kirshblum S, Campagnolo D, DeLisa JA (Eds). L ippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002:220-33.
27. Ditunno JF, Formal CS. Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 1994;330:550-6.
28. Karantay F.Transkutaneal elektrik sinir stimülasyonun H refleksi ve spastisite üzerindeki etkileri. (İstanbul Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi). İstanbul 1993.
29. Aydın G, Tomruk S, Kelefl I ve ark.. Transcutaneous electrical nerve stimulation versus baclofen in spasticity. Am J Phys Med Rehabil 2005;84:584-92.
30. Little JW, Massagli TL. Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In DeLisa JA, Gans BM (Eds). Rehabilitation Medicine:Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1998;997-1013.
31. Hömberg V. Is rehabilitation effective in spastic syndromes? In Thilman AF, Burke DJ, Rymer WZ (Eds): Spasticity :Mechanisms and Management. Berlin-Heidelberg, Springer Verlag 1993;439-450.
32. Little JW, Mickelsen P, Umlauf R et al. Lower extremity manifestations of spasticity in chronic spinal cord injury. Am J Phys Med Rehabil 1989;68:32-6
33. Decker M, Hall A. Physical therapy in spinal cord injury. In: Management of spinal cord injuries. Bloch RF, Basbaum M, editor. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986. p. 320-47
34. Gündüz Ş. Spinal spastiste tedavisinde yenilikler. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 1999;2(Özel Sayı):17-28.
35. Bobath B. Adult Hemiplegia: Evaluation and treatment. 3rd ed. London: Butterworth Heinemann; 1990
36. Brunnstrom S. Movement Therapy in Hemiplegia. 2nd ed. New York: Harper and Row; 1970.
37. Knott M, Voss DE. Proprioceptive Neuromuscular Facilitation. 2nd ed. New York: Harper and Row; 1968.
38. Dvir Z, Panturin E. Measurement of spasticity and associated reactions in stroke patients before and after physiotherapeutic intervention. Clin Rehabil 1993;7:15-21
39. Watanabe T. The role of therapy in spasticity management. Am J Phys Med Rehabil 2004;83:45-9.
40. Robinson KL, McComas AJ, Belanger AY.Control of soleus motoneuron excitability during muscle stretch in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45:699-704.
41. Pierrot-Deseilligny E, Mazieres L. Spinal Mechanism underlying spasticity. In Delwaide PJ, Young RR (Eds). Clinical Neurophysiology in spasticity. Amsterdam, Elsevier Science Publisher 1985:63-76
42. Whitlock JA. Neurophysiology of spasticity. In Glen MB, Whit J (Eds). The Practical Management of Spasticity in Children and Adults. Philedelphia, Lea and Febiger 1990:8-33.
43. Dodd KJ, Taylor NF, Graham HK. A randomized clinical trial of strength training in young people with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2003;45:652-7.
44. Patikas D, Wolf SI, Mund K, et al. Effects of a postoperative strength-training program on the walking ability of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2006;87:619-26.
45. Unger M, Faure M, Frieg A. Strength training in adolescent learners with cerebral palsy: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2006;20:469-77
46. Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Rameckers EA, et al. Lower limb strength training in children with cerebral palsy--a randomized controlled trial protocol for functional strength training based on progressive resistance exercise principles. BMC Pediatr 2008;8:41
47. Taub E, Ramey SL, DeLuca S et al. Efficacy of constraintinduced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment. Pediatrics 2004;113:305-12.
48. Charles JR, Wolf SL, Schneider JA et al. Efficacy of a child-friendly form of constraint-induced movement therapy in hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial. Dev Med Child Neurol 2006;48:635-42.
49. Deluca SC, Echols K, Law CR, et al. Intensive pediatric constraint-induced therapy for children with cerebral palsy: randomized, controlled, crossover trial. J Child Neurol 2006;21:931-8.
50. Gordon AM, Chinnan A, Gill S et al. Both constraint-induced movement therapy and bimanual training lead to improved performance of upper extremity function in children with hemiplegia. Dev Med Child Neurol 2008;50:957-8
51. Sung IY, Ryu JS, Pyun SB et al. Efficacy of forced-use therapy in hemiplegic cerebral palsy. Arch Phys Med Rehabil 2005;86:2195-8
52. Civelek GM, Atalay A. Treatment of Spasticity in Cerebral Palsy. J Curr Pediatr 2016;14:136-41
53. Berna Çelik. Omurilik Yaralanmalarında Robotik Teknoloji: Üst Ekstremite.Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2015;61 (Özel Sayı 1):S32-S36
54. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence its importance in cardiovascular outcomes. Circulation 2009;119:3028-35
55. Shin JC, Yoo J, Lee Y et al. Comprehension and compliance of medication of spinal cord injured patients who visited to outpatient clinic. J Korean Acad Rehab Med 2011;35:67-76.

56. Laba TL, Essue B, Kimman M et al. Understanding patient preferences in medication nonadherence: A review of stated preference data. Patient 2014 Nov 18. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s40271-014-0099-3.
57. Ulaşlı AM, Eyvaz N, Çevik H et al. .The Assessment of Medical Adherence of Neuro Rehabilitaton Patients to Anti-Spasticity Drugs J PMR Sci 2016; 19: 89-92
58. Kirazlı Y. Spastisite-ilaç tedavileri ve girişimsel tedaviler. FTR Bil Der-J PMR Sci 2006;9(suppl):S36-S41.
59. Brar S, Smith M, Nelson L et al. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 1991; 72:186
60. Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: clinical efficacy of current therapies. Am J Manag Care. 2011; 17(Suppl 5):S146-53.
61. Shaygannejad V, Janghorbani M, Vaezi A et al. Comparison of the effect of baclofen and transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. Neurol Res. 2013; 35:636-41
62. Nance PW. A comparison of clonidine, cyproheptadine and baclofen in spastic spinal cord injured patients. J Am Paraplegia Soc. 1994; 17:150-6
63. Kamen L, Henney HR III, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. Curr Med Res Opin. 2007; 24:425- 39.
64. Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Licht DJ.Management of common neurologic symptoms in pediatric palliative care: Seizures, agitation and spasticity. Pediatr Clin N Am 2007;54:709-33
65. Brin IL, Kurenkoy AL, Gotlib VI. The use of sirdalud in cerebral palsy in children.Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 1999;99:30-3.
66. Vasquez-Briceno A, Arellano-Saldona ME, Leon-Hernandez SR et al.. The usefulness of tizanidine. A oneyear followup of the treatment of spasticity in infantile cerebral palsy. Rev Neurol 2006:43:132-6.
67. Nance PW, Shears AH, Nance DM. Clonidine in spinal cord injury. Can Med Assoc J. 1985; 133:41-2
68. Rabchevsky AG, Kitzman PH. Latest approaches for the treatment of spasticity and autonomic dysreflexia in chronic spinal cord injury. Neurotherapeutics. 2011; 8:274-82
69. Gracies JM, Nance P, Elovic E, et al . Traditional pharmacological treatment for spasticity. General and Regional treatments. Muscle and Nerve 1997;6S:92-120.
70. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004;35:134-9.
71. Granat MH, Maxwell DJ, Ferguson ACB et al. Peroneal stimulator: evaluation for the correction of the spastic drop foot in hemiplegia. Arch Phys Med Rehabil 1996;77:19-24.
72. Lapeyre E, Kuks JBM, Meijler WJ. Spasticity: revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. NeuroRehabilitation. 2010; 27:193-200.
73. Keenan E. Spasticity management, part 2: choosing the right medication to suit the individual. Br J Neurosci Nurs. 2009; 5:419-24.
74. Gruenthal M, Mueller M, Olson WL et al. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 1997; 35:686-9.
75. Katrak PH, Cole AMD, Poulos CJ,et al. Objective assessment of spasticity, strength and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: a randomized double blind study. Arch Phys Med Rehabil 1992;73:4-9.
76. Ashton JC. Emerging treatment options for spasticity in multiple sclerosis-clinical utility of cannabinoids. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2011; 1:15-23.
77. Sütbeyaz ST, Çay HF. Spastisite tedavisi. Fiziksel Tıp 2001; 4(2-3): 157-161.
78. Robinson LR, Wang L. Botilinum toxin injections. Phys Med Rehabil Clin North Am 1995;4:897-903
79. Rosales R, Arimura K, Takenaga S et al. Extrafusal and Intrafusal muscle effects in experimental botilinum toxin-A injection. Muscle Nerve 1996;19:488-496
80. Francisco GE. Botulinum toxin: dosing and dilution. Am J Phys Med Rehabil 2004;83(10 Suppl):S30-7.
81. Bakheit AM, Pittock S, Moore AP et al.A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. Eur J Neurol 2001;8:559-65.
82. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. Stroke 2000;31:2402-6.
83. Ward AB, Roberts G, Warner J et al. Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. J Rehabil Med 2005;37:252-7.
84. Apple DF, Murray HH. Spasticity surgical management. In: Betz RR, Mulcahey MJ, editors.The Child with a Spinal Cord Injury. Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopedic Surgeons 1996. p. 269-76.
85. Pin TW, McCartney L, Lewis J et al.. Use of intrathecal baclofen therapy in ambulant children and adolescents with spasticity and dystonia of cerebral origin: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2011; 53:885-95.
86. Kischka U. Neurological rehabilitation and management of spasticity. Medicine. 2008; 36:616-9.

169

İntratekal Baklofen Uygulaması

Duygu Dölen, Pulat Akın Sabancı

Spastisite hastalarda kontraktürler, ağrı, bası yaraları gibi önemli fiziksel sorunlar, aktivite sınırlamaları, hasta yakınlarına bağımlı yaşam, sosyal yaşamdan soyutlanma ve genel hayat kalitesinde azalma gibi ciddi sorunlar çıkarabilen önemli bir sağlık sorunudur.[1,2] Dünyada yaklaşık 12 milyon kişide olduğu tahmin edilen spastisite Pandyan'ın tanımına göre üst motor nöron hasarı nedeniyle sensorimotor kontrolun bozulması sonucu oluşan, aralıklı veya daimi istemsiz kas kasılmasıdır. Etyolojisinde travmatik beyin hasarı, serebral palsi, spinal kord hasarı, multipl skleroz ve inme bulunmaktadır.[3,4]

Sebepler farklı olmasına karşın spastisite hastalarında ortak patoloji, kaslar ve sinir sistemi arasındaki sinyal dengesini düzenleyen alfa motor nöron aktivitesindeki bozukluktur. Bu dengesizlik kasların uyarılabilirliğinin artmasına ve ileri düzeyde aktif segmental reflekslere sebep olmaktadır. Normal şartlarda bir kas aniden kasıldığında, gerilme refleksi uyarılır. Böylece kas uzunluğu ve ekstremite pozisyonu korunur. Akıcı ve düzenli bir motor hareket olması için segmental reflekslerin inhibe olması ve kasların gevşemesi gerekir. Bu inhibisyonu sağlayan ana nörotransmitter omurilik inhibitör yolaklardaki nöronlardan salınan gamma aminobütirik asittir (GABA). Herhangi bir sebeple bu inhibitör uyarılar yetersiz kalırsa anormal kas tonusuna sebep olan ileri düzeyde kas kasılması yani spastisite gelişir.[4]

Spastisite kas tonusunun düzeyine göre farklı derecelerde olabilir. Spastisite tedavisinin düzenlenmesinde en önemli kriter, spastisitenin derecesi ve bu durumun hastanın günlük aktivitelerini ne düzeyde engellediğidir. Önceki başlıklarda belirtildiği gibi spastisite Modifiye Ashworth Skalası (MAS) ile derecelendirilir. İnatçı kas kasılmalarına bağlı gelişen tendon veya eklem kontraktürleri şiddetli ağrılara ve sakatlıklara da neden olabilir.[5,6] Bu açıdan bakıldığında, spastisite tedavisiyle sadece kas kasılmalarının azaltılması amaçlanmamaktadır. Aynı zamanda ekstremite hareketlerinin kolaylaştırılması ve kontraktür gelişmesinin engellenmesi de sağlanmaktadır. Bunun yanısıra, bazı spastisite hastaları kısıtlı da olsa hareket ederken, bir yerden başka yere transfer olurken veya postürlerini korumak amacıyla ekstra kas tonuslarını bir miktarını korumak zorundadır. Bu ince dengenin sağlanması için seçilen spastisite tedavisinin kişiye özgü olması ve o hastanın ihtiyaçlarına cevap vermesi gerekir.[7]

Bir önceki konuda belirtildiği üzere, spastisitenin oral baklofen ile tedavisi uzun yıllardır kullanılan ve anlamlı sonuçlar alınan bir yöntemdir.[8] Baklofen presinaptik GABA-B reseptörlerine bağlanarak motor boynuz hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olur.[9] Bunu takiben klonus, kutanöz refleks ve kas gerilme refleks hiperaktivitesinde azalma gözlenir.[10] GABA-B reseptörleri omurilik içerisine geniş ölçüde yayılmış, böylece omurilikteki nöron ağı baklofenin antispastik etkisini göstermek için önemli bir hedef haline gelmiştir.[11]

Oral yolla yaygın şekilde kullanılmasına ve kabul görmesine karşın merkezi sinir sisteminde etkili olması beklenen baklofen suda çözünür ve kan beyin bariyerinden (KBB) kolaylıkla geçemez.[12] Bu nedenle oral kullanımda yüksek dozlarda kullanılması gerekir ki bu şiddetli yan etkilere yol açabilir.[13] Oral tedavide görülen bu tip sorunları gidermek ve KBB engelini aşmak amacıyla, baklofen difüzyonla omurilikteki hedef nöronlara etki etmesi için doğrudan subaraknoid mesafeye verilebilir.

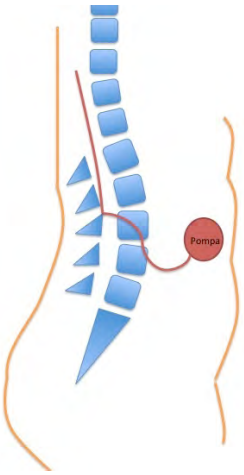
İntratekal baklofen uygulaması son iki dekadda kullanılmasına karşın aslında bu teknikle ilaç uygulamalarının yüz yılı aşan bir geçmişi vardır. İlk defa 1898 yılında spinal anestezi amacıyla intratekal kokain kullanılmıştır.[14] 1901 yılında da opioidler ilk defa intratekal yolla kullanılmaya başlanmış ve modern anestezinin temelleri atılmıştır.[15] Uzun süren bir aradan sonra bu tekniğin kısa süreli etkileri yanında kronik hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini düşünülmüş, ilk kez 1984 yılında Penn ve Kroin spinal kaynaklı spastisitenin tedavisinde aralıksız intratekal baklofen (ITB) kullanımını tanımlamışlardır.[16] İlk intratekal baklofen pompası 1991 yılında Albright ve arkadaşları tarafından takılmıştır.[17] Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 1992 yılında spinal kaynaklı spastisite için, 1996 yılında da serebral kaynaklı (inme, serebral palsi, kafa travması) spastisite için intratekal baklofen kullanımını uygun görmüştür.[9] Kronik intratekal uygulama için pek çok ilaç kullanılmasına karşın FDA sadece üç ilacın kullanımına onay vermiştir; spastisite tedavisi için *baklofen* ve ağrı tedavisi için *morfin* ve *zikonotid*.[18]

Günümüzde baklofenin subaraknoid mesafeye direk verilmesi intraventriküler ve intratekal yollarla sağlanmaktadır.[19,20,21,22] Bu sayede baklofen oral kullanıma göre çok daha düşük konsantrasyonlarda yeterli olmakta ve daha düşük serum konsantrasyonuyla daha yüksek BOS konsantrasyonuna ulaşılabilmektedir.[23,24,25] Bu sayede oral kullanıma göre daha az yan etkiler gözlenmektedir.[26] Ayrıca Kroin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada intratekal uygulanan baklofenin spinal kanalın kranial ve kaudal bölgelerindeki BOS konsantrasyonları karşılaştırılmış ve kranial tarafta anlamlı derecede düşük konsantrasyonlar olduğu bulunmuştur.[27] Bu durum oral kullanıma göre intratekal kullanımda başağrısı ve uykuya meyil gibi kranial yan etkilerin daha az olmasını açıklamaktadır.

İntratekal baklofen en belirgin nörofizyolojik etkisini monosinaptik ve polisinaptik spinal refleks cevaplarını doza bağımlı şekilde azaltarak gösterir.[28,29,30,31] ITB'nin kas tonusu azaltması, refleks aktiviteyi azaltmasındaki kadar basit bir mekanizma ile açıklanamamaktadır. Bazı vaka sunumlarında, ITB'nin agonist-antagonist kasların eş zamanlı kasılmalarını azalttığı, böylece basit motor hareketlerin gerçekleştirilmesinde istemli kas aktivasyonlarının iyileştiği gösterilmiştir.[28,29,30,31,32,33] Fakat halen ITB'nin istemli motor kontrolü ne kadar düzelttiği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.[18]

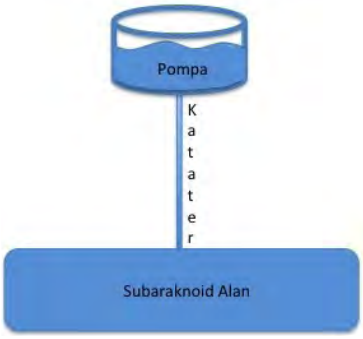
İntratekal baklofen tedavisinde baklofen pompası parçaları

Günlük tıp pratiğinde intratekal baklofen uygulaması yapmak için kullanılan cihazlara hekimler arasında yaygın olarak baklofen pompası denilmektedir. İntratekal mesafeye ilaç taşıyan pompa sistemleri ana birkaç parçadan oluşur; ilaç haznesi, bu hazneden ilacı intratekal alana doğru ilerletici bir düzen ve ilacı subaraknoid aralığa ileten bir kateter **(Şekil 1)**.[18]



Şekil 1: Baklofen pompası şematik gösterimi

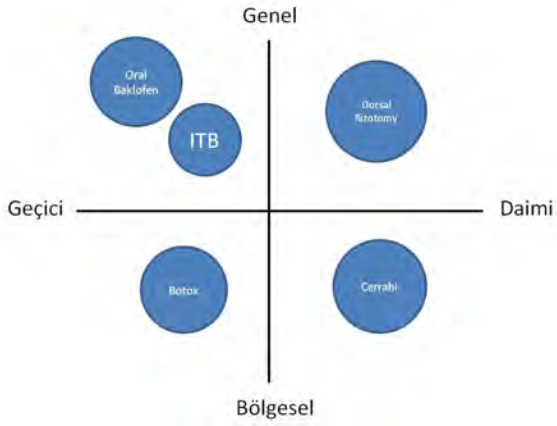
Bu tip cihazların ilk üretilen modellerinde sabit iletim yapan sistemler mevcutken, günümüzde hastanın ihtiyacı veya cevabına göre içerisinde elektronik programlayıcısı da olan kişiye özel programlanabilir sistemler üretilmeye ve tercih edilmeye başlanmıştır. Bu tip programlanabilir sistemler için programlayıcıyla iletişime geçecek bir harici program seçme aygıtı ve ilaç haznesiyle programlayıcı arasındaki iletişimi sağlayan bir metod gibi ekstra düzenekler de gerekmektedir. Sabit hızla çalışan baklofen pompalarında ilacın subaraknoid aralığa iletilmesi için pnömotik itme tekniğinden yararlanılır **(Şekil 2)**. Bu sistemler ek enerji gerektirmezler.



Şekil 2: Sabit akımla salınım yapan baklofen pompası şematik gösterimi.[18]

Buna karşın programlanabilir sistemlerde değişken akım hızını kontrol etmek için enerji kaynağı gerektiren elektronik sistemler mevcuttur. Programlanabilir sistemlerde ayrıca hastanın pozisyonunu ve aktivite seviyesini tespit eden algılayıcılar ve cihazda bir sorun olması durumunda otomatik sorun giderici mekanizmalar da bulunmaktadır.[34,35]

Baklofen pompaları spastisitede kullanılan tedavi seçeneklerinden yalnız birisidir. Diğer tedaviler **Şekil 3**'deki grafikte olduğu gibi tersinirlikleri ve vücuttaki etkilerinin lokal veya genel olmalarına göre sınıflandırılabilirler.[36] Buna göre ITB tedavisi geri döndürülebilir (spastisitede kontraktür cerrahisi gibi geri dönülmez değişiklik yapmadığından) ve genel (tüm ekstremiteler ile gövdeyi etkilediğinden) bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla tüm vücudu yaygın olarak etkilenmiş (veya en azından birden çok ekstremitesi etkilenmiş) ve hastalığı süresince yoğunluğu değişen kas spazmları gösteren spastisite hastaları ITB için daha uygun adaylar olacaktır.



Şekil 3: Spastisitenin farklı tedavi seçeneklerinin geri döndürülebilirlik ve lokalizasyona göre dağılımı. Oral tedavi ve ITB (İntratekal baklofen); tersinir ve genel, dorsal rizotomy; daimi ve genel, lokal ortopedik düzeltme cerrahisi (tendon uzatma ve myotomi); bölgesel ve daimi, botox tedavisi bölgesel ve geçici etkilidir.[36]

Ayrıca ITB tedavisi diğer tedavi seçenekleri ile birlikte eş zamanlı da kullanılabilir. Spastisiteye karşı sürdürülen mücadelede kişiye özgü tedavi kombinasyonları uygulanmalıdır. ITB tedavisinin dört evresi vardır. Bunlar; 1. deneme, 2. cerrahi, 3. doz ayarlama ve 4. takip evreleridir.

I. Hasta seçimi ve cerrahi öncesi deneme

Spastisitenin tedavisinde başka seçenekler de olması, ITB uygulamasının maliyeti ve cerrahi komplikasyon riskleri nedeniyle bu tedavi için uygun hasta seçimi kritik değer taşımaktadır. ITB tedavisi bazı spastisite hastaları için çok uygun olmasına karşın bazılarında istenilen etkiye sahip olmayabilir. Bu nedenle en iyi sonuçların alınması için hasta seçimi ve eğitimi önemlidir. Graham ve ark. belirttiği gibi ITB geri dönüştürülebilir bir tedavi olarak tanımlansa da hastada ileride anlatılacak bir takım komplikasyonların gözlenebileceği, hastaya cerrahi bir işlem yapılacağı ve bir yabancı cisim implante edileceği unutulmamalıdır.[36] Bu sebeple, hasta ve yakınlarının uzun süreli devam edecek bu tedaviyle ilgili detayları anladığından emin olmak ve onların bu tedaviden beklentilerini önceden anlamak gerekir. ITB tedavisine uygun olabilecek vakalar; diğer tedavi seçeneklerine rağmen spastisitesi kontrol altına alınamamış, diğer seçeneklerine uyumu kısıtlı olan, sabit bir spastisitesi olmayıp farklı zamanlarda farklı düzeylerde spazmı olan veya ilerleyici patolojilere sahip hastalardır.[18]

Aday hastalar klinik olarak stabil, ITB tedavisinin risk ve yararlarını anlamış, hastaneye ilaç dolumu ve titrasyon için belirli aralıklarla gelebilecek ve ITB test dozuna olumlu yanıt vermiş kişilerden seçilmelidir. Ciddi yaralanmalardan sonra rehabilitasyon süreçleri devam eden hastalarda ITB tedavisi belirli bir süre (12 ay) beklendikten sonra düşünülmelidir.[37] Daha önce de belirtildiği gibi ITB tedavisinde kranial bölgeye göre kaudal alanda daha yüksek konsantrasyonlarda ilaç difüzyonu olmakta ve bu sebeple de alt ekstremite tonusları üst ekstremitelere oranla daha fazla azalmaktadır. Üst ekstremitelerde daha fazla miktarda spastisitenin azaltılması amaçlanıyorsa, kateterin kranial bölgeye daha yakın yerleştirilmesi uygun olacaktır.[38] Bu konuda yapılan hayvan çalışmalarında omurilik boyunca baklofen konsantrasyonlarının kateter ucundan uzaklaştıkça hızla azaldığı gösterilmiştir.[39] Bu nedenle ameliyat sırasında kateter ucunun lokalizasyonuna hastanın klinik durumuna göre karar verilmeli ve en yüksek etkinin hangi omurilik segmentinde olması isteniyorsa kateter ucu bu seviyeye yakın yerleştirilmelidir.

ITB tedavisinin oral baklofen tedavisine göre dezavantajları arasında kanama, enfeksiyon, nöral yapılarda yaralanma gibi cerrahi riskler, yüksek doz veya çekilme gibi ciddi yan etkiler ile doz ayarlaması ve ilaç dolumu için hastanın aralıklı hastane kontrollerine gelmesi sayılabilir. Hastanın ventrikülo-peritoneal şantının olması ITB tedavisi için bir kontraendikasyon değildir. Fakat her ikisi de subaraknoid aralıkta işlev gördüğü için her iki tedaviyi uygulayan ekibin de durumdan haberdar olması gerekir.[40]

ITB tedavisinin uygun olacağı düşünülen hastalarda baklofen pompası takılmadan önce test dozunda bir deneme yapılmalı, hastanın bu ilaca vereceği etkiler önceden gözlenmelidir. Deneme iki yöntemle yapılabilir; lomber ponksiyon (LP) veya kontinyu lomber drenaj (KLD) sistemi yardımıyla. Sıklıkla kullanılan yöntem LP'dur. Başlangıç dozu için en sık 50 mikrogram baklofen kullanılmaktadır.[41,42] İlk etkiler 1.-3. saat arasında başlar, en büyük etki 4.-6. saat arasında görülür. LP ile yapılan bu denemede ilacın etkisi çoğunlukla 8 saat sonra bitmiş olur.[43,44] İlk enjeksiyonda beklenen iyilik hali sağlanamazsa veya yöntemle ilgili bir şüphe mevcutsa tekrar LP ile deneme dozu verilebilir. Denemelerin hastaların %80-90'ında olumlu sonuçlar verdiği rapor edilmiştir.[41] Bu deneme yöntemi için antibiyotik profilaksisine ihtiyaç yoktur.[45]

İkinci deneme yöntemi, spinal kanala bir KLD sistemi takılıp baklofenin intratekal alana kısa bir süre de olsa devam eden bir şekilde verilmesidir. Bu deneme şeklinin LP ile olan yöntemine avantajları; 1. ilk LP ile yapılan denemenin başarız olması durumunda tekrarlayan LP yapılmasından korunmak, 2. tek bolus enjeksiyon yerine sürekli verilen ilaç nedeniyle baklofen pompasından alınacak gerçek etkinin daha doğru öngörülmesi, 3. üst ekstremite spastisitesi olan hastalarda kateter lokalizasyonunun daha kranial seviyelere çıkarılarak olası etkinin daha iyi görülmesi, 4. ilaç infüzyon hızının ayarlanabilmesi sayesinde istenen ve istenmeyen etkilerin önceden belirlenmesidir.[18] Bu yöntemin dezavantajları ise; 1. teknik zorluk, 2. daha uzun süre gözlem ihtiyacı, 3. daha yüksek enfeksiyon riski, 4. daha fazla nöral hasar ihtimalidir. Kateter ucunun lokalizasyonunu belirlemek için kateter skopi altında takılmalıdır. Profilaktik antibiyotik kullanımı konusunda kesin bir görüş yoktur. Enfeksiyon gelişmesi konusunda en önemli risk faktörünün, dış ortamla bağlantılı olan kateterin hastada kalma süresi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle deneme hastadan olumlu sonuç alındığı düşünüldüğü anda sonlandırılmalıdır.[45,46] LP ile KLD deneme yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda birinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir.[47]

Denemenin başarılı olması kriterleri net değildir. Başarılı bir deneme fazının en geniş tanımı, hastanın kronik uzun dönem baklofen infüzyonundan fayda göreceğini düşündüren spastisitedeki her çeşit düzelme durumudur. Hastaların kendilerinden alınan spazm sıklığı ve şiddeti ile ilgili değerlendirmeler yol gösterici olabilir.[48] En sık referans gösterilen denemenin başarılı olma kriteri MAS skorunda 2 puanlık azalmadır.[41] Bu denemeler sayesinde hastaların aktif ve pasif hareketlerde, eklem hareket açıklıklarında bir değişiklik olup olmadığı da gösterilebilir. Ayrıca sabitlenmiş, ortopedik adele gevşetme cerrahisi yapılmadan düzelmeyecek kontraktürler ile ileri spastisite nedeniyle eklem hareket açıklığı defisitleri birbirinden ayrılmış olur. Bu olumlu sonuçlar gözlenmeye çalışılırken spinal başağrısı, bağırsak ve mesane değişiklikleri ile solunumun yüzeyelleşmesi gibi yan etkiler de gözden kaçırılmamalıdır. Bu istenmeyen durumların deneme yapıldıktan uzun süreler sonra da ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Bazı merkezlerde deneme testi yapılmadan direk baklofen pompası implantasyonu yapılmaktadır. Bu durumun savunucuları tarafından özellikle serebrovasküler inme hastalarının antiagregan veya antikoagülan tedavi altındayken bu tip denemeler sırasında spinal kanama risklerinin yüksek olacağı belirtilmektedir. Eğer bu ilaçlar deneme için kesilirse hem cerrahi hem de deneme için iki kez medikasyona ara verileceğinden tekrarlayan inme riskinin artacağı düşünülmektedir. Deneme yapılmadan baklofen pompası implantasyonu planlanıyorsa hasta ve yakınlarıyla uzun süren bir bilgilendirme toplantısı sonucunda yapılması uygun olacaktır.[18]

II. Cerrahi

Deneme aşamasından olumlu sonuç alındıktan sonra pompa implantasyonuna geçilir. Antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Kronik antikoagülan kullanan hastalar cerrahiden makul bir zaman öncesinde bu tedavilerine ara verirler.[49] KLD ile deneme yapılması sırasındaki risklerle baklofen pompası takılması sırasındaki riskler aynıdır. Bu işlem sırasında ek olarak ilacın fazla dozda verilmesi, ilaç eksikliği ve pompa komplikasyonları ile karşılaşılabilmektedir.

Takılacak pompanın haznesinin büyüklüğü seçilirken hastanın vücut durumu (çocuk-erişkin, zayıf-şişman, vs.) ve öngörülen intratekal doz göz önüne alınmalıdır. Küçük ve zayıf hastalarda estetik kaygılar veya cild erozyonu riskini engellemek amacıyla daha küçük hazneli pompalar tercih edilmelidir. Benzer şekilde cilt altı yağ dokusu ince olan hastalarda pompa abdominal fasya altına da yerleştirilebilir.[50] Yüksek dozlarda baklofen ihtiyacı olan veya hastaneye gidip gelmekte zorluk çekecek hastalarda daha büyük hacimli hazneler kullanılmalıdır. Klasik olarak hedef alt ekstremitelerde daha belirgin olan spastisite ise baklofen pompası kateteri orta torasik bölgeye yerleştirilir. Ancak daha önceden de belirtildiği gibi eğer üst ekstremitelerin de faydalanması amaçlanıyorsa kateter ucu daha rostral bir seviyeye çıkarılmalıdır.

Hasta genel anestezi altında olmalıdır. Pozisyon prone veya lateral dekubit olabilir **(Şekil 4)**.

Şekil 4: Hasta lateral dekibit pozisyonunda pompanın takılacağı batın alt kadran bölgesi de açık kalacak şekilde pozisyonlanmış.

İşlem floroskopi ile yapılmalıdır. Spinal kanala giriş yeri posterior L2-3 veya L3-4 aralığıdır. Cilt insizyonunun yeri belirlenirken orta hattın bir kaç mm lateralinde (ilaç haznesi hangi tarafa konulacaksa o taraf laterale) olmasına ve kateterin geçiş güzergahı düşünülerek planlanan tekal sak giriş seviyesinin (L2-3 veya L3-4) bir veya iki seviye kaudalinde olunmasına dikkat edilmelidir. Cilt insizyonu cerrahın tercihine göre yere paralel veya dik olabilir. İnsizyon uzunluğu hesaplanırken spinal kateterin plastik sabitleyicisinin boyutu göz önünde bulundurulmalıdır **(Şekil 5)**.

Şekil 5: Vertikal cilt insizyonu, kateter sabitleyici (beyaz silikon).

Ayrıca ameliyata başlamadan önce ilaç haznesinin cilt altına koyulacağı batın alt kadran insizyonu, midklavikular hatta planlanan spinal insizyon seviyesine yakın bir seviyede olacak şekilde işaretlenmelidir. İnsizyon uzunluğu konulacak haznenin boyutlarına göre belirlenmelidir. Daha önce de belirtildiği gibi zayıf hastalarda cilt erozyonu olmaması için hazne cilt altı yerine abdominal fasya altına da yerleştirilebilir. Tekal sak ponksiyonu için tuohy iğnesi ile giriş fluroskopi altında yapılabilir. Böylece

birden çok ponksiyon denemesi engellenmiş ve ileride olabilecek BOS fistülü komplikasyonu riski azaltılmış olacaktır.[18] İğne içerisindeki kanül çıkarılıp BOS geldiğinden emin olunduktan sonra spinal kateter kranial doğrultuda dikkatlice gönderilir.[52] Kateter ucunun ideal pozisyonu paraplejik hastada Dorsal 10-12 seviyeleri arasındadır. Eğer hasta quadriplejik veya hemiplejikse kateter ucu daha rostral seviyelere konumlandırılabilir.[52,53] Önceden belirlenmiş batın alt kadran insiyonuyla hazne yerleştirildikten sonra, hazneye bağlı olan kateter cilt altından pesser yardımıyla spinal cilt insizyonuna getirilir ve her iki kateter birbirine bağlanır. Kateterlerin katlanma veya bükülme yapmaması için gereken özenin gösterilmesi önemlidir. Ayrıca, büyüme evresinde olan çocuklarda kateterlerde gerilme yaşanmaması için kateterler uygun bir miktar uzun bırakılabilir. Pompa yerleştirilmeden önce baklofen doldurulur bu sebeple de baklofen infüzyonu ameliyat sırasında başlamış olur. İlk 24 saatlik baklofen dozu deneme sırasında uygulanan dozun aynısı veya iki katı şeklindedir. Hasta ameliyat öncesi almakta olduğu oral spastisite tedavisine, doz ayarlaması yapılıncaya kadar aynı şekilde devam etmelidir. Birkaç gün içerisinde taburculuk planlanabilir.[54]

III. Doz ayarlaması ve ameliyat sonrası dönem

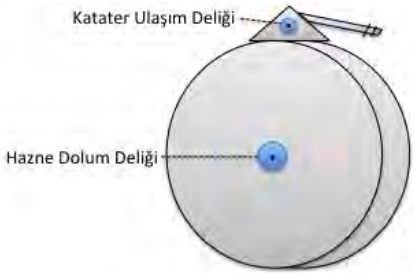
Hastaların ITB tedavisinden en çok faydayı görmesi için doz ayarlaması özenli bir şekilde yapılmalıdır. Doz ayarlamalarına ameliyattan hemen sonra başlanabilir. İki doz ayarlama arasında geçen sürenin en az 24 saat olması gerekir. Bu işlem radiotelemetri ile cilt üzerinden pompa ile bağlantıya geçen elde tutalabilecek boyutta bir programlayıcı ile sağlanır. Önce mevcut program sorgulanır, böylece daha önceden ayarlanmış programda herhangi bir nedenle (cihazın teknik hatası, pil bitmesi, kateter kıvrılması vb) değişiklik olmadığından emin olunur ve yeni program düzenlenir. Farklı biçimlerde programlar bulunmaktadır; sabit hızda sürekli (24 saat boyunca aynı hızda ilaç salınımı), değişken hızda sürekli (24 saat içinde sürekli ama değişen dozlarda ilaç salınımı) ve periyodik bolus (24 saat içerisinde istenen zamanlarda bolus halinde ilaç salınımı). Doz ayarlaması döneminde hastaların oral tedavileri zamanla kesilebilir. Bağımsız yaşayabilen spastisite hastalarında her programlama sırasında bir önceki dozun %10'undan fazla değişiklik yapılmamalıdır. Buna karşın yatağa bağımlı hastalar %20'lik doz değişimlerini tolere edebilirler.[18] Doz ayarlama sürecinde karşılaşılabilecek sorunlar; aşırı hipotoni, mesane ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve yükselmiş tromboemboli riskidir.[55,56] Bu süreç hastadan hastaya değişiklik göstermesine karşın ortalama altı ile dokuz ay kadar sürer.

ITB uygulaması hastanın fonksiyonel durumunu düzeltmesini amaçlayan bir tedavi şekli olduğundan ameliyat sonrası hastaların bir rehabilitasyon programına yönlendirilmesi uygun olacaktır. Bazı merkezler cerrahi sonrası erken dönemde rehabilitasyonun kateter komplikasyonlarına (kırılma, kopma vb) sebep olabileceği ve yara iyileşmesini geciktirebileceği endişesiyle birkaç hafta sonra yardımcı tedaviler başlanmasını önerirler.

IV. Uzun dönem bakım ve sorun giderme

Doz ayarlamasından sonra hasta dördüncü aşama olan kronik bakım dönemine girer. Bu aşamada biten haznenin yeniden baklofen ile doldurulması, infüzyon sistemindeki herhangi bir hatanın çözülmesi ve pilinin bitmesi durumunda pompanın değiştirilmesi işlemleri yapılır.

İlacı biten haznenin yeniden doldurulması işlemi steril şartlarda hastane dışı ortamlarda da yapılabilen, kimi hastada birkaç haftada kiminde ise birkaç ayda bir yapılan bir prosedürdür. Hazne içindeki baklofen en fazla altı ay kadar özelliğini kaybetmeden durabilir. Bir pompa için geri dolum aralığı tanım olarak haznenin en dolu olduğu andan en boş olduğu zamana kadar geçen süredir. Geri dolum aralığı baklofenin konsantrastonuna ve günlük dozuna bağlıdır. Her hasta için farklı olabilen bu süre belirlenerek "düşük hazne sendromu" ve beraberinde görülen baklofen çekilme semptomları ortaya çıkmadan yani pompa uyarı vermeden önce ilaç dolumu sağlanmalıdır. İlaç dolumları cilt üzerinden ilaç haznesinin palpe edilip bir şablon yardımıyla enjektör iğnesinin haznenin dolum deliğine **(Şekil 6)** sokulmasıyla yapılır.



Şekil 6: Baklofen pompası şematik gösterimi. Hazne dolum deliği, katater ulaşım deliği.

Önceki dolumdan kalan eski baklofen solusyonu dolum öncesinde mutlaka boşaltılmalı ve bu miktar programlayıcının hesapladığı hacimle uyumlu olup olmadığına bakılmalıdır. Yeni baklofen yine aynı iğne ile hazneye doldurulur. İğne ucunun haznenin içerisinde olduğundan emin olunmalıdır. Aksi halde baklofenin cilt altında birikmesi ciddi yan etkilere yol açar.[57]

Doz ayarlanması aşamasında doz arttırılırsa geri dolum aralığının kısalacağı ve hastanın daha erken çağrılması gerektiği unutulmamalıdır. Buna çözüm olarak yoğunluğu daha fazla olan baklofen solusyonları kullanılabilir. Akılda tutulması gereken önemli bir detay da dolum işlemleri sırasında çekilip boşaltılan, eskiden kalan hazne içerisinde ve kateterdeki baklofen miktarının da ilk başta bolus şekilde verilmesi gerektiğidir. Bu sayede hastada kısa süreli de olsa görülebilecek çekilme semptomları gözlenmez.[58]

Günümüzde kullanılan baklofen pompa sistemleri 1.5 teslaya kadar olan Manyetik Rezonans (MR) cihazlarına uyumludur. MR çekimi sırasında manyetik alanı algılayan cihaz otomatik olarak duracak çekim bittikten sonra da kendiliğinden başlayacaktır. Ama bu tip görüntüleme tetkiklerinden sonra pompanın çalıştığından emin olmak için programlayıcı ile kontrol etmekte fayda vardır. Standart bir MR çekimi süresi, baklofen çekilme belirtilerinin ortaya çıkması için risk oluşturmaz.[59,60] Böbrek taş kırma cihazlarının baklofen pompalarının elektronik parçalarına zarar verebileceği bu sebeple ITB tedavisi alan hastalarda görece kontraendike olduğu bildirilmiştir. Yine hiperbarik oksijen tedavisinin de baklofen pompalarında ilaç salınımlarını azalttığına dair raporlar mevcuttur.[61] Bu tedavileri alması düşünülen ITB hastalarında doz değişikliği olmadığından emin olunmalıdır. Baklofen pompalarının pil ömürleri ortalama beş yıldır. Bu süre göz ününde bulundurularak cihaz uyarı vermeden ve hasta yoksunluğa girmeden pompa değişimleri planlanmalıdır. Pompa değişimi aynı gün ayaktan cerrahi ile yapılabilir.[62]

Türkiye'de 25 Mart 2010 tarih ve 27532 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre intratekal baklofen dört yaş ve 15 kg üstü vücut ağırlığına sahip hastalarda Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından ödenmektedir.[63] Baklofen pompası çocuk yaş grubunda da başarılı ve güvenli şekilde kullanılmaktadır.[64,65] Bu grupta spastisite daha çok serebral palsi, kafa travması, omurilik hasarı ve daha nadiren de Rett Sendromuna bağlı olarak görülür.[66] Çocukluk yaş grubunda ITB uygulaması, hastanın konfor, konuşma, üst ekstremite kullanımı, bakım kolaylığı ve genel hayat kalitesi seviyesini arttırarak ortopedik cerrahiye ihtiyacı azaltır.[35,67,68,69] Spastik çocuklarda zorluk çekilen kilo alımı ITB sayesinde daha kolaylaşabilir.

Yardımla veya bağımsız yürüyebilen hastalarda ITB tedavisiyle ilgili tartışmaya açık konular vardır. Merkezi sinir sistemi hasarı nedeniyle yürüyemeyen hastalar ITB tedavisi sonrası yürüyebilecekler mi veya mobilizasyonları artacak mı? Destekle yürüyebilen hastalar ITB tedavisiyle kendi başlarına yürüyebilecekler mi? Desteksiz yürüyebilen hastaların ITB tedavisi sonrası yürümelerinde kötüleşme olacak mı? Güncel literatür bu sorulara kesin bir cevap verememektedir.[24,70,71] Bunun yanısıra ITB tedavisi öncesi daha iyi ambulatuar fonksiyonlara sahip hastaların ITB uygulamasından daha iyi sonuçlar aldığı gösterilmiştir.[44]

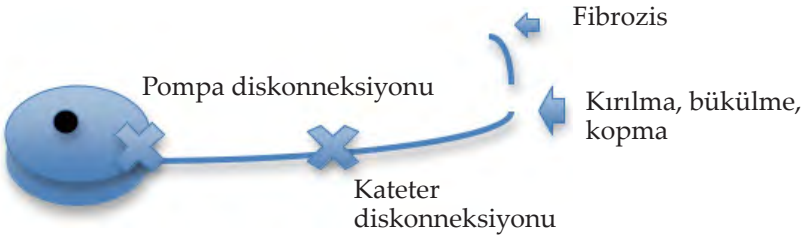
Belirgin ilaç etkisi kaybı, çekilme, teknik sorunlar ve sorun giderme

İlerleyici olmayan nörolojik tablodaki kronik hastalarda ITB dozu ayarlamasında genellikle değişiklik yapmaya gerek yoktur. Amiyotrofik lateral skleroz veya multipl skleroz gibi ilerleyici hastalıklarda daha sık periyodlarla hasta değerlendirmesi ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Önceden kas tonusu iyi şekilde kontrol altına alınmış ve sabit baklofen dozunda uzun zamandır seyredilen hasta artmış spastisite şikayetiyle başvurursa önce dikkatlice muayene edilmelidir. Nörolojik hastalıkların beraberinde görülebilen idrar yolu enfeksiyonu, mesane distansiyonu gibi komorbiditeler spastisite için tetikleyici olabilir.[526,72] Eğer tüm sistem muayeneleri sonucunda altta yatan bir sebep bulunamazsa pompa sistemiyle ilgili sorun olup olmadığı araştırılmalıdır.

ITB tedavisi altındaki hastada en sık karşılaşılan ilaç çekilme tablosu hastanın hipertonisitesinin ameliyattan önceki bazal durumuna dönmesidir. Diğer olası semptomlar; kaşıntı, nöbet geçirme, hallusinasyonlar ve otonom disrefleksidir. Bazı hastalarda ise hayatı tehdit edici, pompa takılmadan önceki spastisitenin daha da ağırlaştığı bir tablo gelişebilir. Bu durumda ateş, hemodinamik instabilite ve zihinsel fonksiyonlarda değişiklik gözlenebilir. Hızla tedavi edilmezse rabdomyoliz, transaminaz seviyelerinde artış, böbrek ve karaciğer yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, çoklu organ yetmezliği ve hatta hayati tehlike gelişebilir.[73]

ITB tedavisi altındaki hastalarda ilaç çekilmesi saptanırsa destekleyici tedavi(serum elektrolit imbalansı mevcutsa düzeltilmesi, İV hidrasyon, vital parametrelerin kontrol altında tutulması gibi) başlanması, hastanın yakın gözleminin yapılması ve eksik baklofen tedavisinin oral veya mümkünse hızla pompadaki sorunun giderilip intratekal yolla tekrar verilmesi gerekir. Bu sırada ek tedavi olarak benzodiazepinler (enteral veya İV)[74], dantrolen veya siproheptadin HCl verilebilir.[75,76]

ITB tedavisinde görülebilecek olası sorunlar elektronik programlama hataları, pompa veya kateterlerde tıkanma, bükülme, kopma gibi mekanik problemlerdir.[77] Bunlardan bazıları kolaylıkla saptanabilirken bazı durumlarda sorunun nerede olduğunu bulmak oldukça güçtür. Temel olarak problemler: *pompaya*, *katetere* ve *insan hatasına* bağlı olabilir. Pompaya bağlı kusurlar; mekanik yetmezlik, pompa içindeki dağıtım milinin arızası, bilgisayar hatası olabilir. Ayrıca haznede ilaç kalmamış veya pompanın pili bitmiş olabilir. Kateterde migrasyon, kırılma, bükülme (özellikle bağlantı noktalarında) gözlenebilir **(Şekil 7)**. Kateter, pompa bağlantı yerinden çıkmış olabilir. İnsan hataları ise genellikle bolus veya idame dozu hesaplamasında veya hazne ile kateter hacmi hesaba katılmadığında ortaya çıkabilir. Ayrıca dolum sırasında yanlışlıkla ilacın cilt altında birikmesi, yanlış ilaç doldurulması veya ilaç konsantrasyonundan da sorunlar ortaya çıkabilir. Her hekim kendi tecrübesi ve alışık olduğu tetkikleri kullanarak bu olası hataları bulmaya çalışır. Bu konuda kesin bir algoritma yoktur. Katetere bağlı problemleri araştırmak için tüm sistemi içine alan iki yönlü röntgen faydalı olacaktır. Ayrıca cilt altı koleksiyonu araştırmada cilt ultrasonografisi yarar sağlayabilir.[18]



Şekil 7: Katetere bağlı gelişebilecek sorunlar.

Akılda tutulması gereken diğer bir konu da zamanla hastada ilaca karşı tolerans gelişmiş olabileceğidir. Bu durumun pompa kusurlarına bağlı kolay anlaşılamayan problemlerden ayrılması güçtür.[78]

Pompa fonksiyon bozukluğunu anlamak için pompa sorgulama (programlama cihazı ile daha önceden planlanan doza bakılır) yapılır ve haznede kalan ilaç miktarı kontrol edilir. Sorgulama sırasında bir uyarı sesi duyulur veya haznede olması gerekenden fazla ilaç tespit edilirse sorunun pompa kay-

naklı olduğu düşünülmelidir. Pompalarda en sık sorun çıkaran bölge dağıtıcı mildir. Dağıtıcı milin çalışmaması durumunda intratekal alana ilaç nakli yapılamayacak ve haznede olması gerekenden fazla hacimde ilaç tespit edilecektir. Dağıtıcı mil problemini tespit etmek için pompa test edilebilir. Test için floroskopi ile pompanın bir görüntüsü alındıktan sonra programlayıcı milin 90 derece döneceği bir bolus ilaç vermesi şeklinde ayarlanır. Sonrasında çekilen direk grafide milin beklenen dönüşü yapmadığı görülürse tanı konulmuş olur. Bu durum pompadaki elektronik veya mekanik bir soruna bağlı olabileceği gibi aynı zamanda pompadan çıkan kateterdeki bir kıvrılmaya bağlı da olabilir. Bu sebeple kateterin de dikkatlice görüntülenmesi gerekir. Daha önce de belirtildiği gibi MR cihazına giren ITB hastalarında pompa geçici olarak duracak, hasta MR'dan çıktıktan sonra manyetik alanın kaybolmasını takiben pompa tekrar çalışmaya başlayacaktır. Pompa pil uyarı sesi pilin bitmeye yakın bir zamana gelindiğini gösterir. Dağıtıcı mil problemi veya pil değişim uyarısı tespit edildiğinde zaman kaybetmeden pompanın yenisiyle değişimi gerekir.

Katetere bağlı sorunların araştırılmasında başlangıçta iki yönlü lomber ve dorsal grafiler yeterli olacaktır. Bu tetkiklerin pompaya ait tüm kateterler, bağlantı noktaları ve kateterin omurga kanalına giriş yerini gösterdiğinden emin olunmalıdır. Eğer röntgenlerde bir anormallik tespit edilmediyse pompa üzerinde bulunan kateter ulaşım deliğinden **(Şekil 6)** aspirasyon yapılarak kateterde bir tıkanıklık olup olmadığı araştırılır. Standart uzunluktaki bir kateterin içinde yaklaşık 0.25 ml sıvı vardır. Kateterin uç kısmı subaraknoid mesafede olduğu için bu delikten yapılan aspirasyon ile 2-3 ml kadar sıvı (Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) + ilaç) çekilmesiyle kateterde tıkanıklık olmadığı gösterilir. Yine aynı yoldan kontrast madde verilip direk grafi veya bilgisayarlı tomografi çekilerek pompayla verilen ilacın serbestçe subaraknoid aralığa dağıldığı gösterilebilir. Kontrast maddenin kateter trasesi boyunca herhangi bir seviyede dışarı çıkması; kırılma, kopma veya bükülmelerin varlığını ve lokalizasyonunu belirler. Eğer 2-3 ml kadar BOS çekilemediyse komplikasyona neden olmamak için kontrast madde verilmemelidir.[79]

Kateter arızalarını gösteren diğer yöntemler; sintigrafi ve MR'dır. Kontrast madde verilen kateter ulaşım deliğinden radyoaktif indiyum (I^{111}) verildikten sonra 24 saat aralıklarla üç gün yapılan seri çekimlerle kateterdeki hasarlı bölge tespit edilebilir. Sonuç için uzun süre beklenmesi bu tetkikin dezavantajıdır.[80] MR ile spinal bölgedeki kanama, abse ve diğer yumuşak doku anormallikleri de görülebilir. Nadiren kateter ucunda granulomlar gelişebilir ve bunlar ciddi nörolojik tablolara sebep verebilirler.

Hastalarda ilaç yetmezliği tablosuyla görece daha sık karşılaşılırken nadiren de olsa ilaç doz fazlalığına bağlı semptomlar gözlenebilir. Bunlar daha çok insan kaynaklı yanlış doz hesaplamaları neticesinde görülür.[81] Özellikle yeniden ilaç dolumu sırasında eskiden kalma baklofen boşaltılmadıysa ilaç doz fazlalığına bağlı semptomlar görülebilir. Bu semptomlar; belirgin kas tonus kaybı, hiporefleksi, solunumun yüzeyelleşmesi, apne, nöbet geçirme, hallusinasyonlar, şuur kaybı, hipotermi, kardiak aritmiler olarak sıralanabilir.[82] Böyle bir durumda ilk yapılması gereken acil resusitasyona hazır olmak, hastanın havayolunun açık, solunum ve dolaşımının yeterli olduğundan emin olmaktır. Bu komplikasyonun tedavisinde ikinci basamak hızla baklofen tedavisinin kesilmesidir. Kateter ulaşım deliğinden veya LP ile BOS aspirasyonuyla subaraknoid mesafedeki fazla ilaç miktarı da azaltılabilir. Tam antidot olmasalar da fizostigmin ve flumazenil de verilebilir. Baklofen doz fazlalığı tedavisi sırasında hasta yakın takip edilmeli bu durum sonrasında hızla eksiklik sendromuna girmemesine özen gösterilmelidir.[82]

ITB tedavisi alan hastaların bir bölümünün yatağa bağımlı, şuurları kapalı, kolay pozisyon verilemeyen, bası yaraları görülebilen hastalar olduğu unutulmamalı yukarıda sayılan komplikasyonların yanında ve kateter veya pompaya bağlı cilt erozyon problemleri de olabileceği akılda tutulmalıdır **(Şekil 8)**. Sistem subaraknoid mesafe ve BOS ile bağlantılı olduğundan ve gelişebilecek bir enfeksiyonun merkezi sinir sistemine yayılabileceğinden, kateterin veya pompanın ciltten dışarı çıkması durumunda hızlıca yara yeri tamiri yapılmalıdır.

Şekil 8: Batın bölgesinde cilt dışarısına çıkmış pompa.

Sonuç olarak intratekal baklofen tedavisi 20 yılı aşkın süredir etkili şekilde kullanılan düşük komplikasyon oranlarına sahip güvenli bir spastisite tedavi seçeneğidir. Bağımsız ve yatağa bağımlı halde yaşayan hastalar olmak üzere geniş bir hasta yelpazesine sahip kullanım alanı olan bu tedavi pek çok hasta ve yakınlarının hayatlarını kolaylaştırmaktadır. Farklı spastisite tedavileriyle birlikte kullanılabilir olması, doz ayarlaması yapılabilmesi ve geri döndürülebilir olması bu tedavinin avantajlarıdır. Aynı sistem kullanılarak başka kimyasal ajanların da denenmesi spastisite tedavisinde yeni tedavi seçenekleri doğurabilir.

KAYNAKLAR

1. Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, Goldstein LB, Cramer SC, Donnan GA, et al. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. Int J Stroke 2011; 6: 42-46.
2. Ryu JS, Lee JW, Lee SI, Chun MH. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients. Top Stroke Rehabil 2010; 17: 380-388.
3. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, Wood D, Van Wijck F, Burridge J, et al. Spasticity: clinical perceptions, 367 neurological realities and meaningful measurement. Disabil Rehabil 2005; 27: 2-6.
4. Ertzgaard P, Campo C, Calabrese A. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. J Rehabil Med. 2017 Mar 6;49(3):193-203. doi: 10.2340/16501977-2211.
5. Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, et al. Occurence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke 2010; 41: 2016-2020.
6. Ordia J1, Fischer E, Adamski E, Chagnon KG, Spatz EL. Continuous intrathecal baclofen infusion by a programmable pump in 131 consecutive patients with severe spasticity of spinal origin. Neuromodulation 2002; 5: 16-24.
7. Chang E, Ghosh N, Yanni D, Lee S, Alexandru D, Mozaffar T. A review of spasticity treatments: pharmacological and interventional approaches. Crit Rev Phys Rehabil Med 2013; 25: 11-22.
8. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis 2004; 10: 589-595.
9. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Law C, Grabb P, Hadley MN. Continuously infused intrathecal baclofen over 12 months for spastic hypertonia in adolescents adults with cerebral palsy. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82: 155-161.
10. Campbell SK, Almeida GL, Penn RD, Corcos DM. The effects of intrathecally administered baclofen on function in patients with spasticity. Phys Ther 1995; 75: 352-362.
11. Orsnes G, Crone C, Krarup C , et al. The effect of baclofen on the transmission in spinal pathways in spastic multiple sclerosis patient. Clin Neurophysiol. 2000;111(8):1372-1379
12. Misra A, Ganesh S, Shahiwala A, Shah SP. Drug delivery to the central nervous system: a review. J Pharm Pharm Sci 2003; 6: 252-273.
13. Jose de A, Luciano P, Vicente V, Juan Marcos AS, Gustavo FC. Role of catheter's position for final results in intrathecal drug delivery. Analysis based on csf dynamics and specific drugs profiles. Korean J Pain 2013; 26: 336-346.
14. Goerig M, Agarwal K, Schulte am Esch J.The versatile August Bier father of spinal anesthesia. J Clin Anesth. 2000;12(7):561-569
15. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. Eur J Anaesthesiol. 2003; 20(9): 682-689.
16. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen allaviates spinal cord spasticity. Lancet 1984; 1(8385):1078.

17. Woolf SM., Baum CR. Baclofen pumps: uses and complications. Pediatr Emer Care 2017;33:271-277.
18. Francisco GE, Saulino M. Intrathecal Baclofen for Spasticity. Spasticity, Diagnosis and Management. Second Edition. 2015. Ed:Allsion Brashear. Springer. p:302-312.
19. Aydoseli A, Sabanci PA, Dolgun M, Aras Y, Altunrende E, Ali A, Şik G, İzgi AN. Intraventricular Baclofen for Dystonia and Spasticity: Case Report and Review of the Literature. Türk Nöroşir Derg 26(2):165-169, 2016.
20. Plassat R, Perrouin Verbe B, Menei P et al. Treatment of spasticity with intrathecal baclofen administration:long-term follow-up, review of 40 patients. Spinal Cord. 2004;42(12):686-693
21. Moberg Wolff E. Potential clinical impact of compounded versus noncompounded intrathecal baclofen. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90(11):1815-1820
22. Zahavi A., Geertzen JH, Middel B et al. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. J Neurol Psychiatr. 2004;75(11):1553-1557
23. Barnes MP, Johnson GR. Upper motor neurone syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
24. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen in the long-term management of severe spasticity. Neurosurgery 1989; 4: 325-332.
25. Muller H, Zierski J, Dralle D, Krauß D, Mutschler E. Pharmacokinetics of intrathecal baclofen. In: Mueller H, Zierski J, RD P, eds. Local-spinal therapy of spasticity. Berlin: Springer; 1988, p. 223-226.
26. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Law C, Grabb P, Hadley MN. Continuously infused intrathecal baclofen over 12 months for spastic hypertonia in adolescents adults with cerebral palsy. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82: 155-161.
27. Kroin JS, Penn RD. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of lumbar intrathecal baclofen. In: Lakke JPWF, Delhaas EM, Rutgers AWF, editors. Parenteral drug therapy in spasticity and Parkinson's disease. Camforth, UK: Parthenon Publishing; 1991, p. 67-77.
28. Penn RD, Savoy SM, Corcos D. et al İntrathecal baclofen for severe spinal spasticity. N Eng J Med.1989;320(23):1517-1521
29. Latash ML, Penn RD, Corcos DM, Gottlieb GL. Short term effects of intrathecal baclofen in spasticity. Exp Neurol. 1989;103(2):165-172
30. Azouvi P, Roby-Brami A, Biraben A, et al. Effects of intrathecal baclofen on monosynaptic reflx in humans: evidence for a postsynaptic action. J Neurol Neurosurg Osychiatr. 1993;56(5)515-519
31. Bowden M, Stokic DS. Clinical and Neurophysiologic assessment of strength and spasticity during intrathecal baclofen titration in incomplete spinal cord injury:single-subject design. J Spinal Cord Med.2009;32(2):183-190
32. Almeida GL, Campbell SK, Girolami GL, et al. Multidimensional assessment of motor function in a child with cerebral palsy following intrathecal administration of baclofen. Phys Ther. 1997;77(7):751-764
33. Sgouros S, Charalambides C, Matsota P, malfunciton of Synchromed II baclofen pump delivers a near-lethal baclofen overdose. Pediatr Neurosurg 20102010;46(1):62-65
34. Ethans KD, Schryvers OI,Nance PW, Casey AR. Intrathecal drug therapy using the Codman model 3000 Constant Flow İmplatable Infusion pumps: experience with 17 cases. Spinal Cord. 2005;43(4):214-218
35. Krach LE, Kriel RL, Nugent AC. Complex dosing schedules for continuous intrathecal baclofen infusion. Pediatr Neurol. 2007;37(5):354-359
36. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramö I et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. Gait Posture. 2000;11(1):67-79
37. Coffrey RJ, Edgar TS, Francisco GE et al. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: recognition and managementof a potentiallylife-threatening syndrome.Arch Phys Med Rehabil. 2002;83(6):735-741
38. Motta F, Stignani C, Antonello CE. Upper limb function after intrathecal baclofen treatment in children with cerebral palsy. J Pediatr Orthop. 2008;28(1):91-96
39. Bernards CM. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during slow intrathecal infusion in pigs. Anesthesiology 2006; 105: 169-178.
40. Fulkerson DH, Boaz JC, Luerssen TG. Interactions of ventriculoperitoneal shunt and baclofen pump. Childs Nerv Syst. 2007;23(7):733-738
41. Stempien L, Tsai T. Intrathecal baclofen pump use for spasticity: clinical survey. Am J Phys Med Rehab. 2000;79(6):536-541.
42. Howing MA, van Raak EP, Spincemaille FH et al: Dutch Study Group on Child Spasticity. Intrathecal baclofen in children with spastic cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study. Dev Med Child Neurol. 2007;59(9):654-659.
43. Stokic DS, Yablon SA, Hayes A. Comparison of clinical and neurophysiologic responses to intrathecal baclofen bolus administration in moderate-to-severe spasticity after acquired brain injury. Arch phys Med rehabil. 2005;86(9):1801-1806.
44. Horn TS, Yablon SA, Stokic DS. Effect of intrathecal baclofen bolus injection on temporospatial gait characteristics in patients with acquired brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2005;86(6):1127-1133.
45. Rathmell JP, Lake T, Ramundo MB. Infectious risks of chronic pain treatments: injection therapy, surgical implants and intradiscal techniques. Reg Anesth PAİN mED. 2006;31(4):346-352.
46. Burgher AH, Barnett CF, Obray JB, Mauck WD. Introduction of infection control measures to reduce infection associated with implantable pain therapy devices. Pain Pract. 2007;7(3):279-284.
47. Deer T, Chapple I, Classen A et al. Intrathecal drug delivery for treatment of chronic low back pain: report from the National Outcomes Registry for Low Back Pain. Pain Med. 2004;5(1):6-13.
48. Hsieh JC, Penn RD. Inthrathecal baclofen in the treatment of adult spasticty. Neurosurg Focus. 2006;21(2):e5.
49. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation)Reg Anesth Pain Med. 2003;28(3):172-197.
50. Kopell BH, Sala D, Doyle WK et al. Subfascial implantation of intrathecal baclofen pumps in children: technical note. Neurosurgery, 2001;49(3):753-756.
51. Albright AL, Turner M, Pattisapu JV. Best practice surgical techniques for intrathecal baclofen therapy. J Neurosurg. 2006;104(4 Suppl):233-239
52. Burns AS, Meythaler JM. Intrathecal baclofen in tetraplegia of spinal origin: efficacy for upper extremity hypertonia. Spinal Cord. 2001;39(8):413-419
53. Ethans K. Intrathecal baclofen therapy: indications, pharmacology, surgical implant, and efficacy. Acta Neurochir Suppl. 2007;97(Pt 1):155-62.
54. Penn RD. Intrathecal medication delivery. Neurosurg clin N Am.2003;14(3):381-387.
55. Kofler M, Matzak H, Saltuari L. The impact of intrathecal baclofen on gastrointestinal function. Brain Inj 2002;16(9):825-836.
56. Vaidyanathan S, Soni BM, Oo T et al. Bladder stones- red herring for resurgence of spasticity in a spinal cord injury patient with implantation of Medtronic synchromed pump for intrathecal delivery of baclofen-a case report. BMC Urol.2003;3. Doi:10.1186/1471-2490-3-3.
57. Coyne PJ, Hansen LA, Laird J et al Massive hydromorphine dose delivered subcutaneously instead of intrathecally: guidelines for prevention

and management of opioid, local anesthetic, and clonidine overdose. J Pain Symptom Manage. 2004;28(3):273-276.

58. Elovic E, Kirschblum SC. Managing spasticity in spinal cord injury: Safe administration of bridge boluses during intrathecal baclofen pump refills. J Spinal Cord Med. 2003;26(1):2-4.
59. Sawyer-Glover AM, Shellock GD. Pre-MRI procedure screening: recommendations and safety considerations for biomedical implants and devices. J Magn Reson Imaging. 2000;12(1):92-106.
60. Von Roemeling R, Lanning RM, Eames FA. MR imaging of patients with implanted drug infusion pumps. J Mag Reson İmaging. 1991;1(1):77-81.
61. Akman MN, Loubser PG, Fife CE, Donovan WH. Hyperbaric oxygen therapy: implications for spinal cord injury patients with intrathecal baclofen infusion pumps. Case report. Paraplegia. 1994;32(4):281-284.
62. Leong MS, Carpentier BW. Pump battery assessment: cold,old or dead! Neuromodulation. 2001;4(3):117-119.
63. Sosyal Güvenlik Kurumu, Sağlık Uygulama Tebliği, T.C. 25 Mart 2010 ve 27532 sayılı Mükerrer Resmi Gazete.
64. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN. Continously infused intrathecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia:a preliminary report. Am J Phys Med Rehabil. 1999; 778(3):247-254.
65. Campbell WM, Ferrel A, McLaughlin JF et al Long-term safety and efficacy of continuous intrathecal baclofen. Dev Med Child Neurol.2002;44(10):660-665.
66. Kadyan V, Clairmont AC, George RJ, Johnson EW. Intrathecal baclofen for spasticity management in Rett syndrome. Am J Phys Med Rehabil. 2003;82(7):560-562.
67. Murphy NA. Deep venous thrombosis as a result of hypotonia secondary to intrathecal baclofen theraoy: a case report. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83(9):1311-1312.
68. Gooch JL, Oberg WA, Grams B et al.Care provider assessment of intrathecal baclofen in children. Dev Med Child Neurol. 2004;46(8):548-552.
69. Bjornson S, McLaufhlin JF, Loeser JD et al. Oral motor, communication and nutritional status of children during intrathecal baclofen therapy: a descriptive pilot study. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(4):500-506.
70. Gill CE, Andrade EO, Blair CR et al. Combined treatment with BTX-A and ITB for spasticity: case report. Tenn Med. 2007;100(10):41-42,44.
71. Chow JW, Yablon SA, Stokic DS. Effect of intrathecal baclofen bolus injection on ankle muscle activation during gait in patients with acquired brain injury. Neurorehabil Neural Repair. 2015;29(2):163-173.
72. Soni BM, Mani RM, Oo T, Vaidyanathan S. Treatment of spasticity in a spinal cord-injured patient with intrathecal morphine due to intrathecal baclofen tolerance-a case report and review of literature. Spinal Cord. 2003;41(10):586-589.
73. Hansen CR, Gooch JL, Such-Neibar T. Prolonged severe intrathecal baclofen withdrawal syndrome: a case report. Arch Phys Med Rehabil. 2007; 88(11):1468-1471.
74. Cruikshank M, Eunson P. Intravenous diazepam infusion in the management of planned intrathecal baclofen withdrawal. Dew Med Child Neurol. 2007;49(8):626-628.
75. Saveika JA, Shelton JE. Cyproheptadine for pediatric intrathecal baclofen withdrawal:a casereport. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(12):994-997.
76. Meythaler JM, Roper JF, Brunner RC. Cyproheptadine for intrathecal baclofen withdrawal. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(5):638-642.
77. Follett KA, Naumann CP. A prospective study of catheter related complications of intrathecal drug delivery systems. J Pain Symptom Manage. 2000;19(3):209-215.
78. Francisco GE, Yablon SA, Schiess MC.et al. Consensus panel guidelines for the use of intrathecal baclofen therapy in poststroke spastic hypertonia. Top Stroke Rehabil. 2006;13(4):74-85.
79. Lew SM, Psaty EL, Abbott R. An unusual cause of overdose after baclofen pump implantation:Case report. Neurosurgery. 2005;56(3):E624; discussion E624.
80. Stinchon JF, Shah NP, Ordia J, Oates E. Scintigraphic evaluation of intrathecal infusion systems: selection of patients for surgical or medical management. Clin Nucl Med. 2006;31(1):1-4.
81. Sauter K, Kaufman HH, Bloomfield SM et al. Treatment of high-dose intrathecal morphine overdose. Case report. J Neurosurg. 1994;81(1):143-146
82. Shirley KW,Kothare S, Piatt JH Jr, Adirim TA. Intrathecal baclofen overdose and withdrawal. Pediatr Emerg Care. 2006;22(4):258-261.

170

Selektif Dorsal Rizotomi

Ramazan Sarı, Fatih Han Bölükbaşı, Mehmet Tönge

Spastisite, üst motor nöron hasarına bağlı anormal refleks aktivite ile karakterize klinik bir tablodur. Klinikte hıza bağımlı olarak pasif kas gerilmesine karşı oluşan direnç artışı olarak gözlenir. Mekanizması konusunda çeşitli varsayımlar olmakla birlikte en sık kabul gören görüş pasif hareket sırasında kas gerim refleksi duyusunu dorsal köke ileten IA nöronlarındaki eksitatuvar iletimin bazal ganglionlarca ve serebellum tarafından üst kontrolünün kaybolması nedeniyle yeterince inhibe edilememesi; bunun sonucu olarak da ventral kökteki alfa motor nöron aktivitesinin anormal oluşmasıdır. Anormal alfa motor nöron aktivitesi ise ilgili kaslarda hareketin sürdürülmesi için gerekli olan agonist kasılma/antagonist gevşeme dengesinin kaybolarak hem agonist hem de antagonist kas gruplarının beraberce kasılması ile sonuçlanmaktadır. Bunun hastadaki yansıması ekstremitelerde ve gövdede pasif hareket esnasında tonus artışı, sustalı bıçak fenomeni ve klonus gibi hiperaktif kontraksiyon bulguları olarak gözlenmektedir.[1,2]

Çocukluk çağında spastisitenin en sık görülen sebebi serebral palsidir. Serebral palsi, beyin gelişiminin henüz tamamlanmadığı dönemde gelişen prenatal, perinatal veya erken postnatal dönemde iskemi, kanama, intrauterin enfeksiyonlar, kernikterus, hipoglisemi gibi nedenlerle meydana gelebilmektedir. Spastisitenin diğer nedenleri arasında yaş grubundan bağımsız olarak üst motor nöron hasarıyla seyreden pek çok durum sayılabilir.

Serebral palsi saf spastik, diskinetik (distonik veya koreatetoik), ataksik veya bunların kombinasyonları şeklinde karma tipte olabilmektedir. Genellikle prenatal dönemdeki etkilenmeye bağlı gelişen serebral palsi saf spastik tipte kendini gösterirken, daha sonraki dönemlerde maruz kalınan etyolojik sebepler karma tablolarla sonuçlanma eğilimindedir. Serebral palsilerin yarısından fazlası saf spastik tiptedir.[3,4]

Spastisite, etkilenen vücut bölgesine göre spastik dipleji, spastik kuadripleji veya spastik hemipleji şeklinde ifade edilmektedir.[2,5]

Tarihçe & anatomik rasyonel

19. yüzyıl sonlarında hayvanlarda yapılan çalışmalarda beyinsapı ile spinal kord ayrıldığı zaman hayvanın spastik olduğu gözlenmişti. Bir sonraki aşamada ise bu hayvanların spinal kordlarında dorsal kökler kesildiği zaman spastisitenin gevşediği izlendi. Bu çalışmalardan yola çıkan Foerster 1905'te ilk defa insanda dorsal rizotomi uygulamasını yaptı. Ancak uyguladığı cerrahi selektif değildi. Hastaların ayakta durma becerisini kaybetmemesi için L3 ve L4 köklerini koruyarak L2, L5, S1 ve S2 köklerini kesmekteydi. Takip eden yıllarda pek yaygınlaşmayan teknik 60 yıl sonra Gros tarafından modifiye edildi ve kökün tamamını kesmek yerine her kök içerisinde bazı kökçüklerin kesilmesi şekline dönüştü. Spastisitede köklerin içindeki bazı kökçüklerin anormal elektrofizyolojik özellikler sergilediğinin fark edilmesinden sonra ise Fasano tarafından intraoperatif elektrofizyolojinin ön planda tutulduğu fonksiyonel dorsal rizotomi yaklaşımı geliştirildi. Bu yaklaşımda konus medullaris düzeyinde dorsal köklerin içindeki kökçükler ayrılarak derin duyuyu koruyacak şekilde sadece anormal elektrofizyolojik özelliğe sahip kökçüklerin kesilmesi benimsendi. Daha sonra ise Peacock 1981'de geniş lumbosakral açılışla kauda düzeyinde selektif dorsal rizotomi (SDR) tekniğini geliştirdi.[1,6]

Selektif dorsal rizotomide amaç kas gerim duyusunu dorsal köke taşıyan ve bu sayede alfa motor nöronda anormal aktiviteye yol açan nöronların etkisini baskılamak ve spastisiteyi azaltmaktır.[3]

Hasta seçimi

Selektif dorsal rizotomi özellikle alt ekstremitelerdeki spastisiteye etkilidir. Bu yüzden en ideal hasta grubu spastik diplejik gruptur. Ancak spastik kuadriplejik hastalarda da işlevsellikte önemli artış sağlayabildiği için yine tercih edilebilmektedir. Genellikle spastik kuadriplejik hastalarda alt ekstremitelerdeki spastisite üst ekstremiteye göre daha belirgindir. Bunun sebebi tartışmalı olmakla birlikte, çoğu spastisite hastasında altta yatan etyolojiye bağlı olarak periventriküler lökoensefalomalazi varlığı ön planda düşünülmektedir. İnternal kapsülde alt ekstremitelere giden lifler ventriküle daha yakın yerleşimli olduğu için bunların periventriküler süreçten üst ekstremite liflerine göre daha fazla etkilendiği düşünülmektedir.

Selektif dorsal rizotomi yalnızca spastisite üzerine etkilidir. Bu yüzden diskinetik veya ataksik tipte serebral palside uygulanmaz. Ancak spastisitenin çok ön planda olduğu karma tip serebral palside uygulanabilir.[7]

Cerrahi sıklıkla 4-6 yaş arasında tercih edilmektedir. İki yaş altı çocuklarda spastisite bulguları zaman içinde değişim gösterebileceği için uygulanmaz. Yine 40 yaş sonrasında da tercih edilmemektedir. SDR uygulanması planlanan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken faktörler;[8]

- ***Spastisite tipi & perinatal öykü:*** Diğer hareket bozukluklarının (distoni, koreatetoz, ataksi) eşlik etmediği veya geri planda olduğu diplejik veya kuadriplejik tipte hastalarda SDR tercih edilir. Karma spastisite tiplerinde distoni üzerine de olumlu etkisi mevcut olan intratekal baklofen (ITB) tercih edilir. Hastanın perinatal öyküsü de SDR kararında önemlidir. Spastik tipte serebral palsili hastaların öyküsünde sıklıkla prematür doğum ve buna eşlik eden ko-morbiditeler (periventriküler kanama, uzamış yoğun bakım süreci, asfiksi, hiperbillirubinemi vs) mevcuttur. Bu hastalarda gelişen serebral palsi sıklıkla saf spastik tip olduğu için SDR için iyi cerrahi adaylardır. Postnatal dönemde normal bir gelişim sürecinin ardından geçirilmiş enfeksiyon, kanama, iskemi, metabolik hastalık gibi nedenlerle serebral palsi gelişmiş hastalarda ise sıklıkla karma spastisite tipleri gözlenmektedir. Bu grupta cerrahi karar verirken dikkatli olmak gerekir.[9]
- ***Ambulasyon durumu:*** SDR sonrası yeterli mobilizasyonun sağlanabilmesi için hastanın yeterli kas gücüne sahip olması gerekir. SDR öncesi desteksiz oturabilen ve yürüyebilen veya daha küçük çocuklarda ise dizleri ve dirsekleri üzerinde sürünebilen hastalarda cerrahiye iyi yanıt alınır. Hastaların peroperatif değerlendirmesinde mobilize olabilmek için spastisitesinden güç alıp almadığının ayırt edilmesi önemlidir. Çünkü bazı hastalar spastisite sayesinde dik durabilmekte ve ambulasyonunu sürdürmektedir. Bu hasta grubunda yapılacak SDR cerrahisi sonrasında ambulasyonun kötüleşme riski vardır.[10] Ayrıca hastanın otururken trunkal dengesinin iyi olması mobilizasyona

olumlu katkıda bulunur. SDR öncesi işlevsellik ile ameliyat sonrasındaki klinik beklentiler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.[3]

Tablo 1: SDR öncesi mevcut işlevsellik ile cerrahi sonrasında beklenen klinik iyileşme. (NYU sınıflamasına göre)

Grup	Preop işlevsel durum	Postop beklenti
I	Yardımcı cihazla veya bağımsız yürüyebilmekte	Genel görünümde ve etkin yürümede iyileşme
II	Yardımcı cihazla yürüyebilmekte	Yürüme kalitesinde artış ve destek cihazlarda (baston, koltuk değneği, yürüteç) azalma
III	4 uzuv üzerinde yürüyebilmekte, ayakta durma kısıtlı. Bacaklarını kullanabilmekte.	Yardımcı cihazlarla ayakta durduğunda bacakları yürümede daha aktif kullanabilme
IV	Karnının üzerinde sürünebilmekte	Bakım ihtiyacında azalma: Oturur pozisyondaki işlevlerde artış
V	Hareket edememekte, tamamen bağımlı	Bakım ihtiyacında azalma: Adaptif cihazlara daha kolay yerleştirilme.

- ***Önceki tedavilere yanıt:*** Hastaya daha önceden uygulanmış olan Botox enjeksiyonları, ITB veya kas gevşetme ameliyatları önemlidir. Enjeksiyonlarda veya ITB sonrası olumlu ambulatuvar yanıt alınan hastalarda SDR ile de iyi yanıt alınabileceği öngörülebilir. Daha önceden çoklu kas gevşetme ameliyatları uygulanmış hastalarda SDR sonrasında yeterli ambulasyon sağlanamama ihtimali artar. Bu sebeple bu hastaların SDR öncesi ortopedik açıdan da multidisipliner değerlendirilmesinde fayda vardır.
- ***Yaş:*** SDR için ideal yaş grubu 2-10 yaş aralığıdır. Bu yaş grubunda ITB ve SDR için uygun olan hastalarda teknik olarak ITB pompa uygulamasının güçlüğü, muhtemel yan etki profili göz önüne alındığında SDR ön plana çıkmaktadır. Ayrıca yaş ilerledikçe spastisiteye bağlı kontraktürler, subluksasyonlar gibi ortopedik deformiteler ortaya çıkabildiği için müdahelenin erken yaşta yapılması faydalıdır. Bununla birlikte erken cerrahi ile çocuğun yaşla birlikte psikososyal gelişim sürecinde spastisitenin olumsuz etkisi azaltılmış olur.
- ***Kas & eklemler:*** Spastik hastalarda aşırı kas kontraksiyonları ve antagonistik kaslar arasındaki uyumun kaybı nedeniyle eklemlere anormal yük binmekte ve subluksasyonlar, deformasyonlar ile ileri dönemde sabit deformiteler gelişebilmektedir. SDR planlanan hastalarda spinal kolon ve özellikle kalça ile alt ekstremite eklem yapılarının iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda kalçadaki adduktor pozisyondan dolayı kalça dislokasyonu nadir değildir ve cerrahi sonrası ambulasyonu olumsuz etkiler. Ayrıca ayak bileği ve dizlerdeki eklem açıklıkları da sabit deformite gelişimi açısından kontrol edilmelidir. Bazı hastalarda SDR öncesi veya sonrasında eklem deformitelerine yönelik ortopedik girişim veya ortez destekli mobilizasyon gerekebilmektedir. Bu açıdan fizik tedavi ve ortopedi ile multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.[11]

Preoperatif hazırlık aşamasında hastaları anestezi riskleri açısından değerlendirmek gerekir. Bu hastalarda sıklıkla erken doğum öyküsü bulunduğu için bronkopulmoner displazi veya gastroözofageal bileşke yetmezliğine bağlı reflü sık görülür. Bunlar da perioperatif dönemde bronkospazm ve aspirasyon pnömonisi riskini artıran faktörlerdir. Gerekli durumlarda cerrahi öncesinde bronkodilatatör tedavi veya gastrik içeriğin tamponizasyonu uygulanmalıdır.

Selektif dorsal rizotomi cerrahisinde hasta ve ailenin beklentileri önceden detaylı bir şekilde konuşulmalıdır. Bu hastaların bir kısmında mental gerilik de eşlik ettiği için tedavi sürecinde ailenin desteği önemlidir. SDR sonrasından yoğun bir rehabilitasyon süreci gerekeceği için hasta ve yakınlarının buna uyum sağlayabilmesi gerekir. Ayrıca spastisite rehabilitasyonunda tecrübeli olan ve cerrahi uygulanan hastalarla çalışmaya alışkın bir rehabilitasyon ünitesi, postoperatif tedavi sürecinin yürütülmesinde gereklidir.[3,9]

Cerrahi teknik

Cerrahi tedavide bazı kliniklerin kendi yaklaşımları olmakla birlikte uygulanan başlıca iki yöntem mevcuttur. Cerrahi alan olarak konus medullaris düzeyi veya kauda ekuina düzeyi kullanılmaktadır. İkisinin de birbirine üstünlükleri mevcuttur. Günümüzde her iki yaklaşım da elektrofizyoloji eşliğinde gerçekleştirilmektedir. Bu yüzden hastanın anestezi indüksiyonunda kısa etkili kas gevşeticiler kullanılmalı, elektrofizyoloji aşaması öncesinde etkinin geri döndüğü teyit edilmelidir.

Kauda equina düzeyinde SDR:

Peacock ve ark. tarafından tanımlanmış olan yöntemdir. Pron pozisyonda L1-S1 arası orta hat cilt insizyonunun ardından paravertebral kaslar diseke edildikten sonra L2 ile S1 dahil çoklu seviye bilateral laminotomi ile dura ekspoze edilir. Ardından laminalar S1-2 düzeyinden serbestlenerek tercihen en-blok olarak kraniale doğru kaldırılır. S2 kökleri ortaya konacaksa S2 laminasının üst kısmına parsial laminotomi de gerekebilmektedir. Ardından dura orta hattan açılarak kauda lifleri ortaya konur. Foramen düzeyinde ventral ve dorsal kökler anatomik ve elektrofizyolojik olarak ayırt edildikten sonra dorsal kökler diseke edilerek kökçüklerine ayrılır ve yüne elektrofizyoloji yardımıyla bunların hangilerinin anormal refleks yanıt oluşumuna daha fazla katkıda bulunduğu anlaşılmaya çalışılır. Stimulasyonda anormal yanıt oluşumuna en çok katkıda bulunan kökçükler kesilir. Her bir kök içerisinde değişken olmakla birlikte 2-10 arası kökçük bulunabilmektedir. Kalıcı işlev kaybına yol açmamak için dorsal köklerin içinde en az bir kökçük salim bırakılmalıdır. İşlem her iki tarafta L2,3,4,5, S1 ve S2 kökçüklerinde tekrarlanır. Elektrofizyolojik kayıtları etkilememek için prosedür süresince salin irrigasyonu yapmamak gerekir. İşlemin sonunda dura sütüre edilir, laminoplasti ile kemik bütünlük sağlanır ve yumuşak dokular katmanlar halinde kapatılır.

S2 ve S3 kökleri mesane fonksiyonu için önem arz etmektedir. Cerrahi sırasında L2 kökünün gereğinden fazla diskonnekte edilmesi veya yanlışlıkla S3 kökünün kesilmesi nörojenik mesane ile sonuçlanabilmektedir. Ancak S2 kökü prosedür dışı bırakıldığında ise bu hastalarda yürümeyi zorlaştıran en önemli problemlerden biri olan ayak plantar fleksiyon postüründe yeterli gevşeme sağlanamamakta ve cerrahi tedavi istenen etkiyi yaratamamaktadır. Bu yüzden cerrahi sırasında anal sfinkterin elektrofizyolojik monitörizasyonu, penil veya klitoral stimülasyon gibi yöntemlerle bu komplikasyonun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Kauda düzeyinde yapılan cerrahinin en büyük avantajlarından biri köklerin foramen düzeylerinde görülmesi ve anatomik olarak daha net seviye tanımlamasının yapılabilmesidir. Bu da yanlışlıkla S3 kökünün hasarlanması riskini azaltmaktadır.

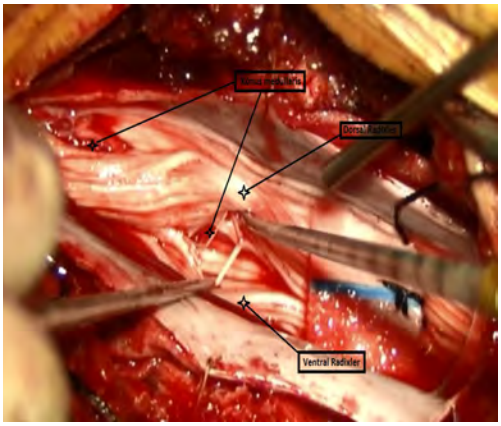
Kauda düzeyindeki SDR cerrahisinin en önemli dezavantajı, cerrahi açılışın büyük oluşudur. L2-S1 arası bilateral laminotomi uygulandığı için faset eklem bütünlüğünde hasar oluşma riski mevcuttur. Böyle bir durum ise ileride spinal instabilite ve deformiteye yol açacaktır. Bu yüzden laminotomi hattı gereğinden fazla lateralde tutulmamalı ve eklem bütünlüğüne özen gösterilmelidir.

Konus medullaris düzeyinde SDR:

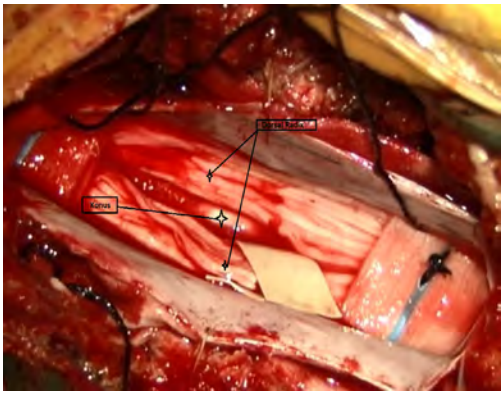
Konus düzeyinde yapılan SDR cerrahisinin en büyük avantajı insizyon hattının küçük oluşu ve çoklu seviye osteoblastik laminoplasti ihtiyacının olmayışıdır. Bu yöntem Fasano ve ark.nın uyguladığı yöntemin modifiye edilmiş halidir. Skopi eşliğinde L1 seviyesinin lokalize edilmesinin ardından L1 laminotomiye uygun orta hat cilt insizyonu ile girilir. Paravertebral kasların sıyrılmasının ardından bilateral L1 laminotomi ile lamina kaldırılır. Cerrahi alanı genişletmek için L2 superioruna parsial laminotomi ve T12 spinöz proses eksizyonu yapılabilir. Ardından dura orta hat açılarak konus ortaya konur. Burada konustan ayrılan ve üst seviyeden gelen dorsal lifler ile karşılaşılır. Foramende L1 kökünün tanımlanmasının ardından bunun medialinde kalan dorsal kökler ventral köklerden ayrılarak silastik bir damar grefti veya Penrose dren katmanı ile diğer köklerden izole edilir **(Şekil 1)**. Konus düzeyinde dorsal ve ventral kökler arasındaki sulkus mikroskop altında vizüalize edilebildiği için anatomik ayrım kolaydır. Ardından elektrofizyoloji yardımıyla L2'den itibaren mediale doğru her bir kök identifiye edilir. Genellikle S1 kökü kalındır ve kolay lokalize edilebilmektedir. Bunun medialinde yer alan ince S2 kökü de SDR grubuna dahil edildikten sonra genellikle ince birer flaman şeklinde gözüken

S3-5 kökleri korunmak üzere silastik katmanın altına alınır. Bu noktadan sonra her bir kök içerisindeki kökçükler sırasıyla diseke edilerek elektrofizyolojik olarak anormal yanıt oluşturanlar tespit edilmeye çalışılır ve kesilir. Anal tonus ve mesane fonksiyonu yine büyük önem arz etmektedir. Özellikle S2 kökünde bu göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı işlem karşı tarafta da tekrarlandıktan sonra dura sütüre edilir, laminoplasti yapılabilir ve yumuşak dokular katmanlar halinde kapatılır.

Konus düzeyindeki SDR'nin en büyük risklerinden biri konus yaralanmasıdır. Nörojenik mesane gelişim riski kauda düzeyindeki SDR'a göre daha yüksektir. Ancak tek seviye laminotomi yapıldığı için ileride spinal deformite gelişim riski daha düşüktür. Ayrıca cerrahi kanama ve postoperatif ağrı daha az izlenmektedir.[1,6,9,12]



Şekil 1: Rizotomi elektrotları kullanılarak dorsal/ventral kök grupları teyit edilmekte.



Şekil 2: Konus düzeyinde SDR cerrahisi. L1 laminektomi sonrası konus medullaris ve dorsal kökler izlenmekte. L2-S2 arası kökler sol tarafta Penrose drenden kesilerek hazırlanmış silastik bir şerit üzerine alınmış vaziyette.

Elektrofizyoloji

Elektrofizyolojinin SDR ameliyatında başlıca üç kullanım amacı vardır;

1. Ventral (motor) ve dorsal (duysal) kök gruplarının ayırt edilmesi
2. Köklerin hangi spinal segmente ait olduğunun tanımlanması
3. Dorsal kökler içindeki anormal yanıta neden olan ve diskonnekte edilmesi öngörülen kökçüklerin ayırt edilmesi.

Anatomik olarak mikroskop altında dorsal kökleri ventral köklerden ayırt etmek mümkün olmakla birlikte, çeşitli nedenlerle anatomik yapının bozulduğu durumlarda bu ayrım yeterince yapılamamaktadır. Bu sebeple elektrofizyolojik değerlendirme önem kazanır. Elektrofizyolojide, sfinkter bölgesini de içerecek şekilde tüm alt ekstremite kas grupları iğne EMG ile monitörize edilir. Ardından kökler belli frekans, süre ve amplitüdle uyarılarak yanıtlarına bakılır. Ventral kökler genelde düşük voltajlı uyarım ile (0.1-1 V) kontraksiyona neden olurken, dorsal kökler vasıtasıyla kayıt alabilmek için daha

yüksek voltajlara çıkmak gerekmektedir (1-10 V). Bu noktadan hareketle ventral/dorsal kök gruplarının elektrofizyolojik ayrımı yapılabilmektedir. Ayrıca uyarılan kökün belirgin yanıta yol açtığı kas grubu tespit edilerek kökün kaçıncı segmente ait olduğu anlaşılmaktadır. Bu noktada, her bir kökün içinde birkaç komşu segmentten gelen lifleri de içerebileceği akılda tutulmalıdır.

Dorsal kök segmenti identifiye edildikten sonra ise her bir kök içindeki kökçüklere ayrılarak stimüle edilir. Motor yanıtı oluşturma eşiğini belirlemek için 0.1 msn, 0.5 Hz frekans ile stimülasyona başlanarak kademeli olarak voltaj artırılır. Belirgin kas yanıtının oluştuğu voltaja ulaşıldığında ise 50 Hz frekans ile 1sn süreli tetanik stimülasyon verilerek kökçüğün oluşturduğu EMG yanıtı incelenir. Burada oluşan yanıtlar grade 0 ile 4 arasında puanlanır. Anormal yanıt oluşturan kökçüklerde uyarım sonrasında mevcut segmentin uzağındaki segmentlerde de uzamış kontraksiyonlar veya karşı taraf kaslarda kontraksiyonlar gelişir. Bu kökçükler öncelikle diskonnekte edilir. Her bir kök içerisinde en az bir kökçük sağlam bırakılmalıdır. Genellikle cerrahi bitiminde kökçüklerin %50-75'i diskonnekte edilmiş olur.[1,6]

Postoperatif izlem:

Selektif dorsal rizotomi uygulanan hastalarda postoperatif ilk birkaç gün şiddetli ağrı ve uyuşukluklar gelişebilmektedir. Alt ekstremitelerde oluşan hipotoni endişe edilecek boyutlara ulaşabilir, ancak sıklıkla ilk iki hafta içinde olmak üzere genellikle ilk 6 haftada düzelir. Erken dönemde distalde hakim dizesteziler gelişebilmektedir. Bunlar da genellikle birkaç hafta sonra ek tedaviye gerek kalmaksızın düzelmektedir. Üriner inkontinans ve mesane disfonksiyonu gelişimi nadirdir, ancak önemli bir komplikasyondur. Bunu önlemek için S2 köklerindeki işlemin dikkatli ve sınırlı uygulanması gerekmektedir. Bunların yanı sıra nadir olarak BOS kaçağı, enfeksiyon gibi cerrahi alan komplikasyonları gelişebilmektedir. Özellikle kauda düzeyinde çoklu seviye laminotomi ile SDR uygulanan hastalar uzun dönemde spinal deformite gelişimi açısından takip edilmelidir. Ayrıca gluteal kaslarda aşırı hipotoni gelişimine bağlı kalça çıkığı da olası bir komplikasyondur.[13]

Selektif dorsal rizotomi sonrası akut dönemde spastisitede anlamlı azalma izlenir. Genellikle postoperatif 6. hafta civarında hastaların klinik tablosu oturur ve uzun dönem takiplerde bu kazanımlar korunur. Selektif dorsal rizotominin ambulatuvar fonksiyonlar üzerine anlamlı etkileri gösterilmiştir ve uygun hasta seçimi ile oldukça faydalı bir prosedürdür.[1,6,9,14]

KAYNAKLAR

1. Park TS, Limbrick Jr DD: Selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy; in Winn HR (ed Youmans neurological surgery. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders 2011, vol 2, pp 2345-2354.
2. Penn RD, Corcos DM: Management of spasticity by central nervous system infusion techniques in Winn HR (ed Youmans neurological surgery. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders, 2011, vol 1, pp 1038-1048.
3. Abbott R: Selective dorsal rhizotomy for the treatment of childhood spasticity; in Sindou M (ed Practical handbook of neurosurgery; from leading neurosurgeons. Germany, Springer-Verlag/Wien, 2009, vol 3, pp 387-398.
4. Tönge M, Bulduk EB, Özgür Ö, Gökhan K: Hareket bozukluklarında cerrahi tedavi ve derin beyin stimülasyonu. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences 2017;13:166-172.
5. Boyar B: Spastisite tedavisi; in Korfali E ZM (ed Temel nöroşirurji. Ankara, Türk Nöroşirürji Derneği (TNDer), 2010, vol 2, pp 2061-2068.
6. Drazin D, Auguste K, Danielpour M: Contemporary dorsal rhizotomy surgery for the treatment of spasticity in childhood; in Quinones-Hinojosa A (ed Schmidek&sweet operative neurosurgical techniques. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders, 2012, vol 1, pp 753-758.
7. Sindou M, Mertens P: Ablative surgery for spasticity; in Winn HR (ed Youmans neurological surgery. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders, 2011, vol 1, pp 1026-1037.
8. Grunt S, Fieggen AG, Vermeulen RJ, Becher JG, Langerak NG: Selection criteria for selective dorsal rhizotomy in children with spastic cerebral palsy: A systematic review of the literature. Dev Med Child Neurol 2014;56:302-312.
9. Başarır M, Ozek MM: Spastisite ve tedavisi. Türk nöroşirurji dergisi 2013;23:158-173.
10. Narayanan UG: Management of children with ambulatory cerebral palsy: An evidence-based review. J Pediatr Orthop 2012;32 Suppl 2:S172-181.
11. Miller SD, Juricic M, Hesketh K, McLean L, Magnuson S, Gasior S, Schaeffer E, O'Donnell M, Mulpuri K: Prevention of hip displacement in children with cerebral palsy: A systematic review. Dev Med Child Neurol 2017;59:1130-1138.
12. Graham D, Aquilina K, Cawker S, Paget S, Wimalasundera N: Single-level selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. Journal of spine surgery (Hong Kong) 2016;2:195-201.
13. Yildiz C, Demirkale I: Hip problems in cerebral palsy: Screening, diagnosis and treatment. Curr Opin Pediatr 2014;26:85-92.
14. Grunt S, Becher JG, Vermeulen RJ: Long-term outcome and adverse effects of selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy: A systematic review. Dev Med Child Neurol 2011;53:490-498.

171

Ablatif Cerrahi Yöntemler

Halil İbrahim Süner, Özgür Kardeş

1. Giriş

Günümüzde teknoloji ve ekonomideki gelişmeler, beraberinde kafa travmaları, omurilik yaralanmalarının sayısında önemli bir artışı da beraberinde getirmektedir. Artan nüfus ile doğru orantılı olarak da serebrovasküler hastalıklı ve Serebral Palsi'li (SP) olgular da artmaktadır. Bu tip olgularda gelişebilecek ve ilerideki yaşamlarını etkileyebilecek en önemli etkilerden biri spastisitedir. Spastisiteli olguların, dünya genelinde, tedavi ve topluma adaptasyonları için gereken ekonomik etkileriyle, kendilerinde yarattığı psikososyal etkiler de başlı başına birer sorun teşlik etmektedir. Bu sebeplerden ötürü spastisitenin etkin bir şekilde tedavi edilmesi önem taşır.

Spastisite tedavisin amacı; olguların yaşam kalitesini bozan spastisiteyi ve onun sebep olduğu ağrıyı gidermektir. Spastisite tedavisi; Plastik ve Rekonstrüktif cerrahi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Ortopedi ve Nöroşirürji'nin de rol aldığı, cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi seçeneklerinin birbirini tamamladığı adeta bir ekip oyunudur. Kimi olgularda medikal ve konservatif tedaviler uygulanmaktayken, bazı olgularda cerrahi tedavi yöntemleri uygulanması gerekmektedir. Hastanın yaşı, etkilenen ekstremite ve spastisiteye sebep olan patoloji tedavinin şekline karar vermede önem arz eder.[1,2] SP, nörocerrahi prosedürleri gerektiren ciddi spastisiteye neden olabilir. En yaygın nörocerrahi prosedürler, intratekal baklofen'in sürekli infüzyonu ve selektif dorsal rizotomidir.[3] Bu bölümde, spastisitede 'Ablatif Cerrahi Tedavi Yöntemleri' anlatılacaktır.

2. Tanım

Spastisite gerilme reflekslerinin aşırı duyarlılığı ile ilişkili artmış kas tonusu olarak tanımlanabilir. Spinal reflekslerdeki hiperaktivite; supraspinal yapılardaki inhibitör etkilerin azalması ile ilişkilidir. Üst motor nöron sendromunun bir bileşeni olan spastisite, özellikle selektif motor kontrolün zayıflığı ve kaybıdır.[4]

Ablatif cerrahi tedavi yöntemleri, şiddetli spastisitesi olan paraplejili, tetraplejili ve hemiplejili olgularda endikedir. Nörotomiler küçük periferal sinirler ile innerve olan kas gruplarında lokalize olan

spastisitede endike iken bütün bir ekstremitede görülen spastisite olgularında '**D**orsal **R**oot **E**ntry **Z**one-otomy' DREZ operasyonu uygulanabilir. Tedaviye dirençli olgularda, birkaç tip ablatif cerrahi yöntem kombine edilerek tedavide kullanılabilir.

3. Spastisite tedavisinde ablatif cerrahi yöntemler

a. Perkütan RF rizotomi:

İlk olarak Herz ve ark. tarafından tanımlanan ve uygulanan bir yöntemdir.[5] Genellikle aşırı refleks aktivitesi olan, kalça ağrısı olan ve spastik paraplejili olgularda tercih edilir. İlk aşamada lokal Anestezi uygulanır. Anterior-posterior pozisyonunda ciltteki hedef giriş noktası transvers çıkıntının en dış kenarının 1 cm üstünde, disk mesafesinin üst kenarı ve pedikül gölgesinin kaudali hedef noktadır. İğne ile lamina hissedildikten sonra skopi laterale alınır. Transvers procesin tabanından foramene ulaşılır. Hastada bacakta ani yanma hissi oluşabilir, enjektör ile beyin omurilik sıvısı (BOS) kontrolü yapılır, eğer BOS gelirse iğne 2 mm geriye çekilerek ilk önce 0,5 ml; 5 dakika sonra 2 ml Marcaine enjekte edilir. Her bir kök için foramenden bu işlem tekrarlanır. Hastanın spazm takip skalası yapılır. 10 saat sonra hasta bu işlemden fayda görürse ikinci aşamaya geçilir. Hedef AP floroskopide; faset ekleminin 2 mm kenarı, 2 mm kaudalidir. Radionics Tic Tm; 1,1 mm çap, 5 mm Tip elektrot ile 1,0 volt altında stimülasyon 2/sn; pulse genişliği 0,5 msn kas uyarısı yapılır. Sonuçlar pozitif ise lezyon 70 °C'da 90 saniye yapılır. Bu uygulama her bir kök için tekrarlanır. Bu yöntemin en büyük avantajı kontrollü lezyon ve uygulamayı tekrarlama şansının olmasıdır.[1]

b. Selektif dorsal rizotomi:

Dorsal rizotomi özellikle SP'li olguların ve spastisitenin tedavisinde kullanılan en eski standart cerrahi tekniktir. Paraplejik ve ağrılı spazmda tercih edilir. İlk olarak Foerster 1913 yılında uyguladığı dorsal rizotomi sonrası spastisitede rahatlama olduğunu tarif etmiştir.[6] Bu teknik, birçok nöroşirürjiyen tarafından, özellikle de Gros tarafından modifiye edilmiştir. Gros ve ark., tekniği fonksiyonel ve selektif posterior rizotomi olarak geliştirmiştir.[7,8] Ayrıca, daha fazla disfonksiyonel kas grubunu yönlendiren köklerin tanımlanması için bu teknikte, elektromiyografi (EMG) kullanmayı başlattılar.[9] Fasano ve ark. 1970'li yılların ortalarında uyarılmış motor yanıtların anormalliğini temel alan bir dizi kriter geliştirdi.[10] Son olarak 1980'lerde Peacock ve Arens, segmental seviyenin daha güvenli tanımlanabilmesi için operatif bölgeyi lumbosakral seviyelere kaydırmayı önerdi. Birçok merkez, Fasano ve Peacock tarafından tanımlanan teknikleri ve türevlerini kullanmaya devam etmektedir. Günümüzde operasyon, lumbosakral seviyede ya da birçok merkezde olduğu gibi konus seviyesinde yapılmaktadır.[10,11,12]

Anestezi, afferent bir uyarı oluştuğunda operasyonun bir kısmı sırasında motor nöron aksiyon potansiyellerine yanıt olarak bir kasın kontraksiyon yapma kabiliyetini tamamen koruyacak bir şekilde verilmelidir. Dolayısıyla, entübasyona yardımcı olması için operasyonun başında en fazla bir çok kısa etkili kas gevşetici ajan kullanılabilir. Bundan sonra, tüm stimülasyonlarda, lezyon tamamlanıncaya kadar hiçbir kas gevşetici kullanılmamalıdır.[13]

Dural keseden çıkış noktasında köklerin güvenli bir şekilde tanımlanmasını sağladığı için, operasyon için tercih edilen bölge şu an kauda ekinadır. L1 veya L2-S1 laminektomi veya laminotomi yapılır.[14] Dura, dural keseden çıkış noktalarında L2- S2 köklerini ortaya çıkarmak için orta hatta açılır. Dorsal kökler, mikrodisektör kullanılarak ventral köklerden ayrılır. Dorsal ve ventral kökler mikrodisektör yardımıyla ayrıldıktan sonra köke akım uygulanır. Katot, anottan 1 cm distalde tutulur. Verilen akımlar ile köklerin uyarılma eşiği tespit edilmeye çalışılır.[13] Stimülasyon (50 Hz) verilerek oluşan cevaplar incelenir. EMG ile korele edilerek normal rootletler tespit edilir; anormal cevap oluşturan sinir lifleri, bipolar ile yakılarak kesilir. Bu yöntemde yapılacak olan lezyon, sinir liflerinin seviyesine göre değişir. L2-S1 kökleri %50 oranında kesilir; S2 kökünde kesi en fazla %25 oranında yapılmalıdır. Bu operasyonda en büyük yardımcı; EMG'dir.[1]

İnstabiliteye yol açma ihtimali nedeniyle aşırı laminektomiden kaçınılmalıdır. Bilateral parsial S3 köklerinin kesilmesi, miksiyon bozukluklarına sebep olabilir. Bazı yazarlar, istenmeyen S3 hasarını

önlemek için, S3 kök stimülasyonu sırasında mesane basıncını ölçen intraoperatif monitörizasyon (sistometri) kullanımını önermektedirler.[4]

c. Selektif periferal nörotomiler:

Spastisiteye yönelik ilk denenen ve uygulanan cerrahi girişimler; nörotomilerdi. İlk nörotomi; 1887 yılında Lorenz tarafından uygulan obturator sinir nörotomisidir.[15] Staffel 1912'de spastik ayak için tibial sinir nörotomisini, spastik ön kol ve el için median sinir nörotomisini gerçekleştirmiştir.[16] Mertens ve Sindou, intraoperatif bipolar elektrik stimülasyonu ve yüksek büyütmeli mikroskop kullanarak selektif nörotomi tekniğini daha da geliştirmişlerdir.[17,18,19]

Nörotomiler, genel anestezi altında uygulanmalıdır. Ancak anestezide uzun etkili kas gevşeticiler uyarılabilirliği uzun süre engelleyebilecekleri için kullanılmamalıdır. Ayrıca refleks uyarılabilirliğini değiştirdikleri için de, azot monoksit ve propofol , bu uygulamada kontrendikedir.[20] Motor dallar anatomik olarak tanımlanmalıdır. Bu, duyusal bozulmayı önlemek için önemli bir adımdır ve genellikle operasyon mikroskobunun kullanılmasını gerekir. Bununla birlikte iyi bir intraoperatif uyarıcı cihaz (Nöromonitörizasyon) mevcut olmalıdır. Sinir liflerinin tanımlanması, sadece anatomi üzerine değil, aynı zamanda bipolar elektriksel stimülasyonuna verilen kas tepkilerine de dayanmalıdır. Uyarı, elektriksel dağılımı ve yanlış yorumlamayı önlemek için normalden daha düşük yoğunlukta (1 mA) yapılır. Uyarıya verilen cevabın, ekstremite bölümünün hareketi olarak görülmesi gerekmektedir.[20]

Motor liflerin tamamı elektrik stimülasyonuyla tanımlandıktan sonra, spastisiteden sorumlu dallar, renkli bantlarla ayrı olarak işaretlenir. Ameliyat öncesi değerlendirme ve sonraki programa göre, operasyon mikroskobu altında, fasiküllerin izole motor dallarından, değişken oranlarda (preoperatif spastisitenin derecesine bağlı olarak %50-80), özellikle kasın yakınında bulunanlar ve sadece kas dalları kesilir.[20]

Rezeksiyon, sinir liflerinin yeniden büyümesini önlemek için proksimal güdükten itibaren ortalama 5 mm uzunluğunda olmalıdır. Ancak, bu mesafe, bazı çalışmalarda, 8-9 mm olarak uygulanmış ve başarılı bulunmuştur.[20,21]

Her bir sinir rezeksiyonunun spastisite üzerindeki etkisi, sinirin rezeke edilen kısmının proksimalinin ve daha sonra distalinin stimülasyonuna verilen kas tepkilerinin karşılaştırılması ile değerlendirilir. Proksimal stimülasyondan sonraki yanıt hala yoğunsa, daha ileri rezeksiyon yapılabilir. Amaç, nörotominin çevresindeki bozulmamış motor sinir lifleri tarafından denerve edilmiş kas liflerinin, yeniden innervasyonu nedeniyle tekrarlayan spastisitenin önlemesi için, motor innervasyonun, yeterince azaltılmasıdır.[20]

Nörotomiler yapılırken kas tonusunun korunmasına dikkat edilmelidir. Gereğinden fazla yapılacak nörotomi, kas tonusu kaybına ve dolayısıyla spontan eklem çıkıklarına sebep olabilir. Uygulamanın hematom, enfeksiyon gibi lokal komplikasyon riskinin bulunmasının dışında sensorial dalların harabiyeti nedeniyle deafferantasyon ağrılarına sebebiyet verilebilir. Bu çok ağrılı durum nedeniyle DREZ operasyonuna gidilmesi gerekebilir.[1]

Muskulokütanöz sinir nörotomisi: Medial bisipital oluk boyunca pektoralis major kasının kenarından 4-5 cm aşağıya doğru longitudinal cilt insizyonu yapılır. Fasya açtıktan sonra, lateral yöndeki biseps kası ile medial yöndeki brakial kas arasında intermusküler alan hazırlanır. Muskulokütanöz sinirin gövdesi tespit edildikten sonra cerrahi bir mikroskop altında Epinöryum 8-10 mm açılır ve sinir fasiküllere bölünür. Daha sonra intraoperatif elektrostimülasyon uygulanarak, motor ve duyu fasikülleri ayırt edilir. Yüksek amplitüdlü motor yanıtları sağlayan motor fasiküller 8-9 mm arasında koagüle edilerek eksize edilir.[21]

Radial sinir nörotomisi: Deltoid oluk boyunca linea aksillarise doğru insizyon yapılır. Pektoralis major ve minor ortaya konularak kesilir. Brakial pleksusun sekonder dalları yağlı dokuda hazırlanır. Posteriordaki sekonder dalın görüntülemesinden sonra, sirkumfleks sinirin çıktığı bölge tespit edilir ve radial sinirin gövdesi izole edilir. Epinöryum 8-10 mm boyunca açılıp, radial sinir fasiküller içinde

ayrılır. Triseps kasının innervasyonlarıyla ilgili fasiküler intraoperatif elektrostimülasyon ile doğrulanır. Yüksek amplitüdlü motor yanıtlar sağlanan motor fasiküller 8-9 mm arasında koagüle edilerek ve eksize edilir.[21]

Median sinir nörotomisi: Fleksör karpi radialis ve palmaris longus kaslarında spastisite nedeniyle, pronasyon teres ve kuadratus kaslarında spastisite ve bilekte fleksion deformitesinden kaynaklanan pronasyon deformitesi ile ön kolda spastisite için median sinirin nörotomisi endikedir. Ayrıca Lumbrikal ve interosseöz kaslara bağlı olarak gelişen parmakların kuğu boynu deformasyonu, nörotomi ile tedavi edilebilir. Bu kaslar median ve ulnar sinirler tarafından innerve edilir. Cilt kesisi, dirseğin fleksiyon çizgisinin 2-3 cm üstünde başlar, biseps braki tendonu, dirseğin içinden geçer ve ön kolun üst ve orta 1/3'ünün bileşimine doğru eğilir. Cilt altı doku ve fasya açılır. İki başlı pronator teres kasının gövdesi, kas dallarının muayene edilebilmesi için içe ve dışa doğru çekilir. Fleksör karpi radialis aşağıya ve mediale çekilirken bu kas yukarı ve aşağı doğru çekilir. Bundan sonra, fleksör karpi radialis ve fleksör digitorum superfisialisin olan kas dalları görülebilir. Son olarak, fleksör digitorum profondus, fleksör pollicis longus interoosseus un arasında sinir bulunarak lezyon oluşturulur.[20,1]

Ulnar sinir nörotomisi: Fleksör karpi ulnaris kasında, spastik bilek fleksiyonu için ulnar sinirin nörotomisi de endikedir. Elin, ulnar sinir tarafından innerve edilen fleksör digitorum profondus kasının bölümlerinde (distal interfalangeal, proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklem fleksiyonu) spastisite olması nedeniyle, parmaklarda fleksiyon deformitesi için ulnar nörotomisi uygulanır. Ayrıca, ulnar sinirin nörotomisi, adduktor pollisis kasından dolayı başparmağında adduksiyon/fleksiyon deformitesine neden olan spastisite için de gereklidir. Parmakların kuğu boynu deformasyonunu tedavi etmek için median sinirin nörotomisi ile kombinasyon halinde yapılabilir. Ulnar siniri mediale ayırmak için ark şeklinde bir cilt insizyonu yapılır. Cilt altı diseksiyon sonrasındaki ulnar sinir, medial epikondilin medialinde görünür ve fleksör karpi ulnarisin iki başı arasına girer. Orada, fleksör karpi ulnaris kasına ve daha distalde, fleksör digitorum profondusun medial yarısına dallar verir. Ulnar sinirin %60 motor dalı kesilerek nörotomi tamamlanır.[20,1]

Omuz spastisitesinde teres majorun selektif nörotomisi: Omuzun internal rotasyon ve adduksiyon spastisitesi için; teres major kasını innerve eden brakial pleksusun kollateral dallarının nörotomisi uygulanır. Cilt insizyonu, deltoid kasının arka kenarının alt sınırından skapula alt köşesine kadar teres majörün iç sınırını takip eder. Triseps brakinin uzun bölümünün alt sınırı, yaklaşımın üst sınırını oluşturur. Diseksiyon, teres minör ve büyük kaslar arasında derinden devam eder. Subskapularis arterinin yakınında, teres major'da biten sinir belirlenir, ardından sinir koagüle edilerek kesilir.[20,22]

Diz spastisitesinde Hamstring nörotomi: Hamstring nörotomisi, büyümeyle birlikte gözlenen, dizlerin fleksiyon deformitesine karşı koymak için spastik dipleji bulunan çocuklarda uygulanır. Cilde yapılan enine insizyon, gluteal kıvrımda, ischium ile daha trokanter major arasındaki oyuk üzerinde odaklanır. Gluteus maximus liflerini geçtikten sonra, siyatik sinir, insizyon derininde görünür. Hamstring kaslarına giden dallar, öncelikle spastisitenin başlıca kaslarından sorumlu olan semitendinosus kasının yanıtlarına dayanılarak bulunur. Dallar izole edilerek kesilir.[20,23]

Tibial sinir nörotomisi: Popliteal alanın orta çizgisi boyunca 5 cm uzunluğunda Z-şeklinde cilt insizyonu yapılır. Popliteal boşluğun subkutanöz yağ dokusu ve ardından fasya açıldıktan sonra, popliteal arter, ven ve tibial sinirin gövdesini içeren nörovasküler demet ortaya konulur. Sinir gövdesinin görülmesinden sonra, sinir izole edildi. Gastrokinemius kasının lateral ve medial bacaklarına giden dallar ve ayak eklem deformitesi olan hastalarda soleus kasına giden dal izole edilir. Pes ekinovaruslu hastalarda posterior tibialis kasına giden dallar da izole edilir. Daha sonra, kas dallarındaki epinöryum 9-10 mm içinde açılır ve kaslar 3-4 fasiküle bölündü. İntraoperatif elektromiyografi kontrolü altında kas dalını içeren fasiküllerin %50-65'inde koagülasyon ve eksizyon yapılır.[21]

Obturator sinir nörotomisi: Cilt insizyonu, kasık kıvrımından 4-5 cm aşağı doğru uzatılarak kalça iç yüzeyi boyunca yapılır. Fasya açıldıktan sonra adduktor longus ve grasilis kasları hazırlanır. Daha sonra, obturator sinirin ön dalı ve adduktor brevis kası ortaya konulur. Sinir, fasiküllere ayrıldıktan

sonra intraoperatif EMG kontrolü altında kas dalını içeren fasiküllerin %50-75'i koagüle edilip eksizyon gerçekleştirilir.[21]

d. Longitudinal myelotomi:

Bu teknik, sadece fleksiyon spazmı olan spastik parplejili olgularda endikedir. Herhangi bir motor fonksiyonu ve üriner ya da seksüel fonksiyonu olan olgularda, uygulanmamalıdır.[4] Longitudinal Myelotomi'yi ilk defa 1951 yılında Birschof tarif etmiştir.[24] Amacının, spinal kordun tek tarafında, ventral ve dorsal boynuzlar arasına, vertikal-koronal insizyonlar uygulayarak spinal refleks arkını kesmek olarak açıklamıştı. Pourpre, kortikospinal liflerin tamamen kesilmesini önlemek için Birschof'un myelotomi tekniğini değiştirdi (Pourpre Myelotomisi).[4] Laitinen ve Singounas, myelotomi sırasında spinal korda daha az zarar veren cerrahi bıçak geliştirerek, bu tekniği daha popüler hale getirmişlerdir.[25]

Endotrakeal anestezi altında ve prone pozisyona cerrahi mikroskop kullanılarak yapılan bu yöntemde, öncelikle T10-L2'e kadar laminektomi yapılır ve sonrasında dura açılır. Spinal korda posterior longitudinal sagittal insizyon yapılır, 3 mm'lik bir bıçak (myelotomi bıçağı), santral kanalın derinliği olan 4 mm'ye sokulur. Santral kanal seviyesindeki bölüm, ventral ve dorsal boynuzları arasındaki gri cevherden geçer. Bıçak, spinal kordun L1-S1 bölümleri, hafifçe yukarı ve aşağı doğru hareket ettirerek bilateral olarak kesilir.[26] Amaç, motor liflere zarar vermeden, yalnızca spinal kordun ventral ve dorsal hornları arasındaki spinal refleks arkına cerrahi olarak lezyon oluşturmaktır.

e. DREZ operasyonu (DREZ-otomi):

Bu uygulama ilk kez 1972'da Sindou tarafmdan yapılmış ve "selektif posterior rizotomi" adıyla Sindou tarafından tanımlanmıştır.[27,28] Nashold, 1976'da uygulamayı ilk kez gerçekleştirip DREZ ameliyatı adıyla sunmuştur.[27,29] Daha sonra, Nashold ve Ostdahl tarafından, substantia gelatinosaya yerleştirilen mikroelektrodla, lezyonun oluşturulmasından oluşan bir başka teknik önerilmiştir.[8,30] Sindou ve ark. girişime mikroşirürjikal statü kazandırmıştır.[31]

Bu teknik, nörojenik ağrının tedavisinde, özellikle de brakial pleksus avulsiyonuna sekonder olarak geliştirildi. Ancak günümüzde, şiddetli spastisitenin tedavisinde birçok endikasyona sahiptir. Amaç, seçici olarak spinal kordta miyotik ve nosiseptif afferent deşarjları bastırmak ve böylece mono ve polisinaptik refleksleri azaltmaktır.[8] DREZ-otomi, alt ekstremite ya da üst ekstremiteden birinde ya da her ikisinde, muhtemelen kronik ağrıya da neden olan şiddetli ve bölgesel spastisitede endikedir. Hiperaktif mesane ile ilgili bazı endikasyonları da vardır.

DREZ-otomi tekniği, posterior gri maddenin yüzeysel katmanlarına kadar geniş bir alanı kapsayan giriş bölgesindeki sadece ventral kısmı kesmekten ibarettir. Lezyonun boyutu, yalnızca dorsal kök ile dorsal kolon (giriş bölgesi) arasındaki birleşimle değil, aynı zamanda arka boynuzun daha yüzeysel tabakası, yani substantia gelatinosa ile ilgilidir.[8]

DREZ-otomi genel anestezi altında, kısa etki süreli nondepolarizan kas gevşeticiler ile gerçekleştirilmelidir. Hasta, alt ekstremiteye erişime izin vermek ve perioperatif muayene yapmak için supin pozisyonda yerleştirilir. Ameliyat servikal bölge ile ilgiliyse, hasta oturma pozisyonunda tutulur. Laminektomi, alt ekstremite spastisitesi için T11'den L2'ye kadar ve üst ekstremite spastisitesi için C4'den C7'e kadar yapılması standarttır. İlk ve en önemli adım tam olarak dorsal radiküler spinal bileşkenin tanımlanmasıdır. Lezyon ventromedial yönde, 45 derecede olmalıdır. Lezyonun maksimum derinliği 3 mm olmalıdır. Lomber seviyede, lezyon L1'den S1'e kadar yapılır ve eğer hiperaktif mesane tutulumu varsa, S3 ve S4'e ilerlenir. Servikal düzeyde lezyon; C5 ile T1 arasında oluşturulur. Dorsal kök ile dorsal kolon arasındaki bağlantıyı net bir şekilde görmek gerekmektedir. Lezyon genellikle milimetre olarak işaretlenmiş ve bipolar koagülasyon ile yapılabileceği gibi RF veya mikrobistüri de kullanılabilir.[8]

DREZ-otomi'de uzun trakt hasarına bağlı kalıcı nörolojik defisit gelişme oranı %3,5 olarak bildirilmiştir. Çok medialde uygulanan ve dorsal kolon hasarına sebep olan DREZ-otomi, aynı taraf alt ekstremitede ataksi ve hipoestezilere sebep olabilir. Eğer lezyon çok laterale uygulanırsa, bu seferde piramidal trakt hasarı nedeniyle aynı taraf alt ekstremite motor defisitleri gelişebilir. Muhtemelen, santral

kordta gereğinden fazla lezyon oluşması nedeniyle, hastaların %1,3'ünde genitoüriner bozukluklar ile ilgili şikayet belirtilmiştir. Vakaların %1,5'sinde BOS kaçağı görüldüğü bildirilmiştir.[4]

KAYNAKLAR

1. Boyar B. Spastisitenin Cerrahi Tedavisi. Türk Nöroşir Derg. 2014;24:2:209-212.
2. Boyar B. Spastisite tedavisi. Korfalı E., Zileli M. (editörler). Temel Nöroşirürji Kitabı. İkinci baskı, Ankara. 2010;2:2061-2068.
3. Vles GF, Vles JS, Van Kleef M, Van Zundert J, Staal HM, Weber WE, et al. Percutaneous radiofrequency lesions adjacent to the dorsal root ganglion alleviate spasticity and pain in children with cerebral palsy: pilot study in 17 patients. BMC Neurol. 2010;22;10:52.
4. Mertens P. Neurosurgery for Spasticity. Sindou M (ed). Practical Handbook of Neurosurgery from Leading Neurosurgeons. Strauss, Germany: SpringerVerlag / Wien, 2009;3:365-386.
5. Harz DA, Parsons KC, Learl L: Percutaneous radiofrequency foreminal rhizotomies. Spine. 1983;8:729-732.
6. Foerster O. On the indications and results of the excision of posterior spinal nerve roots inmen. Surg Gynecol Obstet. 1913;16:463-474
7. Gros C, Ouaknine G, Vlahovitch B, Frerebeau P. La radicotomie selective posterieure dans le traitement neurochirurgical de l'hypertonie pyramidale. Neurochirurgie. 1967;13:505-518.
8. Lazorthes Y, Sol JC, Sallerin B, Verdie JC. The surgical management of spasticity. Eur J Neurol. 2002;1:35-41.
9. Farmer JP, Sabbagh AJ. Selective dorsal rhizotomies in the treatment of spasticity related to cerebral palsy. Childs Nerv Sys.t 2007;23:991-1002.
10. Fasano VA, Barolat-Romana G, Ivaldi A, Sguazzi A. Functional posterior radiculotomy, in the treatment of cerebral spasticity. Preoperative electric stimulation of posterior roots and its use in the choice of the roots to be sectioned. Neurochirurgie. 1976;22:23-34.
11. PeacockWJ, Arens LJ Selective posterior rhizotomy for the relief of spasticity in cerebral palsy. S Afr Med J. 1982;62:119-124.
12. Park TS, Johnston JM. Surgical techniques of selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. Technical note. Neurosurg Focus. 2006;21:e7.
13. Abbott R,Forem SL, Johann M. Selective posterior rhizotomy for the treatment of spasticity: a review. Child's Nerv Syst. 1989;5:337-346.
14. Raimondi AJ, Gutierrez FA, Di Rocco C. Laminotomy and total reconstruction of the posterior arch for spinal canal surgery in childhood. J Neurosurg. 1976;45:555-560.
15. Lorenz F: Über chirurgische Behandlung der angeborenen spastischen Gliedstarre. Wien Klin Rdsch. 1887;21:25-27.
16. Stoffel A: The treatment of spastic contractures. Am J Orthop Surg 1913;10:611-644.
17. Sindou M, Mertens P. Selective neurotomy of the tibial nerve for treatment of the spastic foot. Neurosurgery. 1988;23(6):738-744.
18. Mertens P, Sindou M. Selective peripheral neurotomies for the treatment of spasticity. Sindou M, Abbott R, Keravel Y (eds). Neurosurgery for Spasticity: A multidisciplinary approach. Springer, Wien, New York, 2014;119-132.
19. Tanrıverdi T, Hancı M. Spastisitnin cerrahi tedavisi - tarihçe. Hancı M, Erhan B (editörler). Spastisite. Nobel tıp kitap, İstanbul. 2011:B:1:1-16.
20. Sindou MP, Simon F, Mertens P, Decq P. Selective peripheral neurotomy (SPN) for spasticity in childhood. Childs Nerv Syst. 2007;23(9):957-970.
21. Dekopov AV, Shabalov VA, Tomskiĭ AA, Khit MA, Salova EM. Microsurgical selective neurotomy in treatment of the focal spastic syndromes of the different etiology. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko. 2013;77(2):65-72.
22. Decq P, Filipetti P, Feve A, Djindjian M, Saraoui A, Keravel Y. Peripheral selective neurotomies of the brachial plexus branches for the spastic shoulder. Anatomical study and clinical results in 5 patients. J Neurosurg. 1997;86:648-653.
23. Decq P, Filipetti P, Feve A, Saraoui A. Neurotomies périphériques sélectives des collatérales pour les muscles ischiojambiers dans le traitement de la spasticité en flexion du genou. A propos d'une série de 11 patients. Neurochirurgie. 1996;42:275-280.
24. Bischof W. Die longitudinal Myelotomie. Zentrabl. Neurachir. 1951;11:79-88.
25. Laitinen L, Singounas E. Longitudinal myelotomy in the treatment of spasticity of the legs. J Neurosurg. 1971;35(5):536-540.
26. Livshits A, Rappaport ZH, Livshits V, Gepstein R. Surgical treatment of painful spasticity after spinal cord injury. Spinal Cord. 2002;40(4):161-166.
27. Kanpolat Y, Deda H, Başkaya M. DREZ operasyonu. Turk Noroşir Derg. 1990;1:102-106.
28. Sindou M, Goutella A: Surgical Posterior Rhizotomies for the Treatment of Pain. Adv Tech Stand Neurosurg. 1983;10: 148-185.
29. Nashold BS: The DREZ Operation. Pain Symposium, Rome, 1985.
30. Nashold BS, Ostdahl PH. Dorsal root entry zone lesions for pain relief. J Neurosurgery. 1979;51:59-69.
31. Sindou M: Neurosurgical management disabling spasticity. Spetaler RF (ed), Operative techniques in Neurosurgery. Sounders, 2004;7:95-174.

172

Epilepsi Cerrahisine Giriş ve Tarihçe

Mustafa Gölen

Giriş

Epilepsi insanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarında birisidir. Yunanca "epilepsia" kelimesinden türediği "tutmak-yakalanmak" anlamına geldiği bilinmektedir.

Epileptik nöbet, beyinde bir grup nöronun ani, aşırı, senkronize deşarjıyla meydana gelen geçici bir nörolojik disfonksiyon dönemidir. Genellikle şuur değişikliğinin eşlik ettiği, motor, duyusal, otonomik ya da psişik semptomlarla karakterize bir durumdur.

Epilepsi tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %30'u medikal tedaviye dirençli epilepsi tanısıyla izlenmektedir.[1,2] Temporal lob epilepsisi (TLE) erişkinde en sık görülen parsial başlangıçlı epilepsidir. Temporal lob epilepsilerinin yaklaşık %70'i hipokampal skleroz (HS) ile birlikte olup, mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) olarak adlandırılır. Epilepsi cerrahisi, ilaca dirençli nöbetleri olan hasta grubunda uygulanmakta olup, hastaların büyük çoğunluğu (%65-90) rezektif cerrahiden fayda görürler.[3,4]

Cerrahi adayın medikal tedaviye dirençli olduğuna karar verebilmek için, antiepileptik ilaç tedavisi, nöbet sıklığı, süresi, nöbetlerinin günlük hayatına ve yaşam kalitesine etkisi gibi parametrelerle ayrıntılı değerlendirilmelidir. Medikal tedaviye dirençli olduğu belirlenen hastanın cerrahi aday olarak değerlendirilmesi yapılır. Cerrahi öncesi değerlendirmede nörogörüntüleme tetkikleri ile TLE'nin teyit edilmesiyle birlikte epileptik odak lokalizasyonu yapılmaktadır. Operasyon sahasının kararı primer olarak klinik özellikler, EEG ve konvansiyonel Kr MR bilgilerine dayanır. Bu kaynaklardan elde edilen sonuçlar önemli olmakla birlikte cerrahiye karar verirken ilave tetkikler gerekir. Bunlar; pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans spektroskopi (MRS), nöropsikiyatrik değerlendirme (NPT) ve bazı vakalarda fonksiyonel MRI (f MRI)'dır. Her bir test cerrahiye uygunluk için, epileptik fokus hakkında değerli bilgiler sağlar. Testlerin ayrı ayrı ve kombine edilerek değerlendirilmesiyle varılan sonuç hem birbirleriyle hem de elektrofizyolojik verilerle uyumlu olmalıdır.[5-8] Cerrahi sonrası en sık patolojik tanı hipokampal skleroz olup, cerrahi serilerdeki vakaların %50-70'inde tespit edilmektedir. Postoperatif izlemde bu hastalarda %60-90 oranında nöbetsizlik sağlanır.[8,9]

Tarihçe

Tarihin ilk dönemlerinde başlayan, hastalıkları doğaüstü güçlere bağlama ve mistik yorumlama yaklaşımları bütün toplumlarda yüzyıllar boyu sürmüştür. Hastalıkların tedavisi için çözümlerde kurban, fal, büyü gibi yöntemlerde aranmıştır. Tarihsel veriler bir hastalık belirtisi olarak epileptik fenomenlerin eski dönemlerden beri fark edildiğini göstermektedir.

Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlar, MÖ 1700'lü yıllarda ve Mezopotamya uygarlığına dayanır. Epilepsi terimi 'tutmak, yakalamak, zapt etmek' anlamına gelen Yunanca 'epilambanein' fiilinden türemiştir. Günlük dilde epilepsinin karşılığı olarak kullanılan 'sar'a' sözcüğü ise Arapça kökenli olup, 'sermek' anlamına gelmektedir. Epilepsinin ilk modern tanımının İngiliz nörolog Hughlings Jackson tarafından ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında yapıldığı bilinmektedir. Geçmişte sinir sisteminin aralıklı düzensizliği olarak tanımlanan bu hipotezin modern elektrofizyolojide de aksi ispatlanamamıştır. Yine epilepside çağdaş fizyopatolojik gelişme İngiliz hekimi J. Hughlings Jackson'un çalışmalarıyla başlamıştır. Santral sinir sisteminin işlevsel özellikleri ve epilepsi kavramı konusundaki bir çok yorumu daha sonraki dönemlerde bulunan nörofizyolojik yöntemler için yol gösterici olmuştur. "Beynin bir bölgesinin gri maddesinin ani, aşrı ve hızlı bir deşerjıdır; o lokal bir deşarjdır" şeklinde fokal epilepsiyi tanımlamıştır (12 eşkazan). Bu dönemlerde köpeklerde konvulziyon oluşturmaya yönelik deneysel epilepsi ile ilgili çalışmalarda başlamıştır. Bu çalışmalar sonucunda 1873'de Ferrier konvulzif motor hareketlerin korteksden başladığını göstermiştir.[13]

Onsekizinci yüzyılda araştırıcılar epilepsisi olan bir hastanın farklı tiplerde nöbetlerinin de olabileceğini gözlemlemişlerdir. Ondokuzuncu yüzyıl sonu, 20. yüzyılın başlarında ise epilepsi sendromlarını tanımlamak için nöbetlerin klinik karakteristiklerine diğer klinik özelliklerinde eklenmesine başlamıştır. 1930 yılında Hans Berger'in öncülüğünde EEG'nin tanıda kullanımı ve takip eden dönemlerde de görüntüleme teknikleri, moleküler biyoloji ve genetik alanlarındaki gelişmeler sınıflandırma çalışmalarına farklı bir bakış açısı getirmiştir.[10]

Epilepsi cerrahisi medikal dirençli epilepsi hastalarında uygulanan tedavi yöntemidir. İlk kullanımı EEG'nin ve bir çok antiepileptiğin kullanımından bile daha eskilere dayanır.

Şekil 1: Bulunan arkeolojik kalıntılarda 20-25 yaşlarında bir kadının kafatasında trepenasyon adı verilen yöntemin izlerine rastlanmıştır.

Epilepsi cerrahisinin geçmiş dönemlerde trepenasyon yöntemi ile temellerinin atıldığı düşünülmektedir. Trepenasyon (baş delgi ameliyatı); kafatasında herhangi bir bölgede, baş derisi kaldırıldıktan sonra bir parçanın beyin ve beyin zarına zarar vermeden çıkarılıp alınmasının sağlayan bir ameliyat tekniğidir. Bulunan arkelojik kanıtlara göre bu teknik bir çok toplum tarafından kullanılmıştır ve ilk kullanımı 10.000 yıl önceye (neolitik çağ) dayanır. Bu dönemde bulunan kanıtlara göre Orta Anadolu nun eski yerleşim yerlerinden biri olan Aksaray'a bağlı Aşıklı Höyük'te yapıldığı bilinmektedir. Bulunan arkeolojik kalıntılarda 20-25 yaşlarında bir kadının kafatasında trepenasyon adı verilen yöntemin izlerine rastlanmıştır **(Şekil 1)**.

Trepenasyon ritüel, büyüsel ve terapötik yönleriyle insanoğlunun uyguladığı en eski beyin ameliyatı türüdür. Trepenasyon yöntemini toplumlarda bilgi ve deneyimine göre farklılık göstermekle birlikte büyücü hekimler, büyücü cerrahlar, rahipler uygularken, bazı toplumlarda ise babadan oğula aktarılan bir meslek olarak değerlendirilmiştir. Trepenasyon işleminde kullanılan aletler çağlara göre farklılık göstermiştir. Madentaşı, hayvan kemikleri ilk kullanılan materyaller olup, daha sonra bakır, tunç ve demirden elde edilen trepanlar kullanılmıştır **(Şekil 2, 3)**.

Şekil 2: Trepenasyon işleminde kullanılan aletler çağlara göre farklılık göstermiştir. Madentaşı, hayvan kemikleri ilk kullanılan materyaller olup, daha sonra bakır, tunç ve demirden elde edilen trepanlar kullanılmıştır.

Şekil 3: Bulunan kalıntıların çoğunluğunda kafatası üzerinde farklı lokalizasyonlarda tek delik bulunurken, bazılarında farklı zamanlarda yapılmış birden fazla delik görülmüştür.

Neolitik dönemde bulunan arkeolojik kalıntılardan geniş kraniotomi defektli iskeletler epilepsi tedavisinde de trepanasyon yönteminin kullanılıyor mu sorusunu akıllara getirir. Bu yöntem epilepsi tedavisinde kullanılıyor olabileceği gibi, kanama, tümör, enfeksiyon ve travmalar içinde yapılmış olabileceği düşünülmüştür.[14] Bulunan kalıntıların çoğunluğunda kafatası üzerinde farklı lokalizasyonlarda tek delik bulunurken, bazılarında farklı zamanlarda yapılmış birden fazla delik görülmüştür. Bu

durum multipl trepenasyon işlemlerinin kronik hastalıklarda (başağrısı, epilepsi) yapıldığını düşündürmüştür (**Şekil 4)**.[15,16]

Şekil 4: Bu durum multipl trepenasyon işlemlerinin kronik hastalıklarda (başağrısı, epilepsi) yapıldığını düşündürmüştür.

Teknik olarak açılan delikler quadrilateral, polygonal veya sirküler olmak üzere farklı şekillerde tercih edilmiştir. Trepenasyon işleminin yaklaşık olarak 30-60 dakika arasında sürdüğüne, 1944 ve 1953'de 2 vakada (kadavra) arkeloji müzesinden trepanlar temin edilerek işlemin uygulanması ile karar verilmiştir.[17]

16.yy'da Divetus kayıtlara geçen ilk epilepsi cerrahisini travmaya sekonder nöbetleri olan 12 yaşındaki genç bireyde deprese kemik kaldırma işlemini uygulayarak gerçekleştirmiştir.

17. ve 18. yy'da trepenasyon yine travmaya sekonder epilepsi nöbetleri olan askere Matthaus Gottfried Purmann tarafından uygulanmıştır.[17]

18.yy sonları ile 19.yy'ın ortalarında trepenasyon (kafatası cerrahisi) yerini cerrahi prosedürlere bırakmıştır. 1881 de Londra'da Medikal Tıp Kongresi'nde modern beyin cerrahisinin temelleri atılmıştır.[17]

İlerleyen dönemlerde deneysel epilepsi alanındaki bu uygulamaların ve Jackson'un klinik epilepsiler konusundaki katkıları ile insan da ilk epilepsi cerrahisi, 1886 yılında İngiliz nöroşirürjeni Victor Horsley tarafından, kafatası çökme kırığına bağlı nöbetleri olan bir hastada uygulanmıştır **(Şekil 5)**.[18] Horsley neolitic dönemde uygulanan trepenasyon yönteminden esinlenerek modern trepenasyon ve kortikal rezeksiyonu vakasına uygulamıştır.

Şekil 5: Victor Horsley (1857-1916)

Horsley bu konu ile ilgili olarak "Bu operasyonun konvulziyon tedavisinde tercih edilen bir yöntem olacaktır" demiştir.[17]

Avrupa rönesans döneminde epilepsi tedavisinde özellikle de travmaya bağlı olanlarda kraniotomi uygulanmaya başlanmıştır. Sloane el yazmalarında epilepsi tedavisinde trepenasyon ve koterizasyonun birlikte yapıldığını ait çizimlere rastlanmıştır **(Şekil 6)**. (epilepticus sic curabitur). Koterizasyon orta yaşlı kişilerde trepenasyon yöntemi ile nöbet kontrolü sağlanamadığında tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntem arka kafa bölgesine, bazen omurga, göğüs ya da kol bölgesine uygulandığı bilinmektedir. Bununla birlikte trepenasyon ve koterizasyonun nöbet kontrolünde etkinlikleri konusunda da herhangi bir bilgiye rastlanamamıştır.[17]

Şekil 6: Trepenasyon ve koterizasyon

Trepenasyon işlemleri sonrası kranioplasti için organik elementler, kokain veya mate yaprağı, bal kabağı kabuğu, altın levhalar kullanıldığı gözlenmiş **(Şekil 7)**.[19]

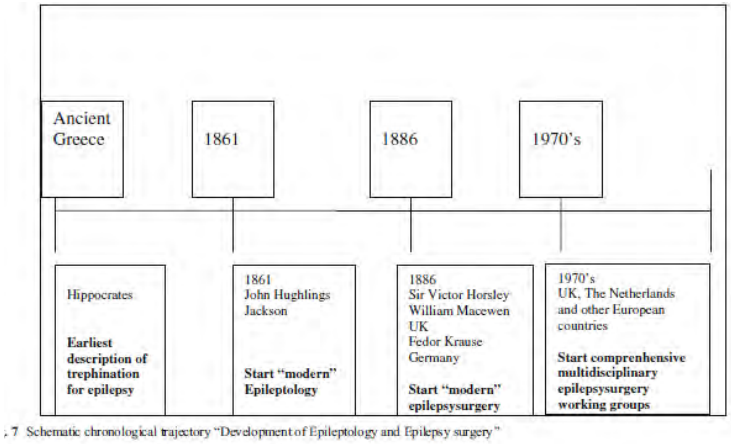
Yaklaşık aynı dönemlerde ülkemizde epilepsili bir hastada doğrudan nöbetlerin tedavisine yönelik ilk cerrahi girişim, 1891 yılında Jacksonian nöbetleri olan bir hastada, Mektebi Tıbbiye-i Askeriye binbaşı Dr. Cemil Topuzlu tarafından yapıldığı bilinmektedir.[20]

1928 de ilk temporal lobektomiyi Wilfred Penfield yapmıştır.[21]

Anteromesial rezeksiyonun prensipleri Penfield ve Baldwin tarafından 1952 yılında oluşturulmuştur. Daha sonra bir çok merkez orijinal prosedüre bağlı kalarak uygulamalara devam etmiş, MNI (Montreal Neurologıc Instıtute) tarafından geliştirilerek ve 'Montreal Prosedürü' olarak bilinen anterior-lateral gyrektomi gündeme gelmiştir.[22]

Hughlings Jackson, nöroşirürjien Victor Horsley ile Ukraynada, Fedor Krause ile Almanya da epilepsi cerrahisinin ilk adımlarını atmıştır. Hughlings Jackson nöbetlerle disfonksiyonal kortikal nöron ilişkisini belirten ilk nörologdur. Aynı zamanlarda kortikal motor bölgenin gösterilmesi ile ilgili çeşitli çalışmalar gelmeye başlamıştır. 1950'lilerin ortalarında stereoensefalografi Talarirach ve Bancaud tarafından kullanılmaya başlanmış, 1990'ların ortalarında da Munari tarafından geliştirilmeye başlanmıştır.[22]

Penfield ve Jasper subdural elektrodları 1950'lilerde Montreal de kullanmaya başlamışlar. Daha sonra bu teknikler ilerleyen dönemlerde Anglo-Saxon ülkelerinde geliştirilmiştir ve invaziv EEG kullanımı gündeme gelmiştir.[23]



, 7 Schematic chronological trajectory "Development of Epileptology and Epilepsy surgery"

Şekil 7: Avrupa'da epileptoloji ve epilepsi cerrahisi 19. yy'ın 2. yarısından sonra başlamıştır.

1991 yılında anteromesial rezeksiyonlu 100 vakayı içeren 2 seri karşılaştırılmış, Amigdala başı her ikisinde çıkartılırken bir seride hipokampus geniş, diğerinde minimal rezeke edilmiş. Her iki seride de başarı oranı %65 olarak bulunmuş. Bu sonuçlar Penfield ve Baldwin tarafından standartları belirlenen subtotal lobektomi ile beraber neokortikal doku rezeksiyonu açısından yol gösterici olmuştur. Amigdalanın radikal rezeksiyonun major hippokampektomi olmadan da yeterli olabileceğini göstermiştir (Feindel &Penfield 1954).[24]

Selektif amigdala hipokampektomi 1958 yılında Niemeyer tarafından ortaya koyulmuş, Wieser ve Yasergil (1982), Andre´ Olivier (1991) tarafından modifiye edilerek uygulanmış ve seçilmiş hastalarda %80 başarı sağlamıştır.[25]

1970'lerden bu yana nörogörüntülemenin gelişmesi temporal lob nöbetlerinin etyolojisi ve lokalizasyonuna katkı sağlamıştır.

Bu gelişmelerin ve yapılan çalışmaların ışığında epilepsi cerrahisi ilgili merkezlerde, seçilmiş hastalarda uygulanmaktadır. İlaca dirençli temporal lob epilepsi cerrahisi multidisipliner yaklaşımla seçilmiş hastalarda yüksek oranlarda nöbetsizlik, yaşam kalitesinde artma sağlamaktadır. Bu nedenle epileptojenik odağın doğru belirlenmesi, preoperatif tetkiklerin birbiriyle uyumlu olması son derece önemli olup, cerrahi sonrası prognoz buna bağlıdır Anterior temporal lobektomi (ATL) en sık uygulanan cerrahi yöntemdir. Anterior temporal lobektomi sonrası başarılı sonuçlar elde edilir, hastaların büyük çoğunluğunda nöbet kontrolü sağlanır. Farklı bir operasyon tekniği olarak selektif amigdalohippokampektomiye alternatif olarak uygulanır. Bu cerrahi uygulamada lateral temporal eksizyonla birlikte amigdalohipokampektomi de yapılmaktadır.

173

Epilepsi Sınıflaması ve Tedavide Kullanılan İlaçlar

Ebru Erbayat

Epilepsi ve epileptik nöbet sınıflaması

Hastalıkların sınıflandırılması tanı, tedavi ve prognozun belirlenmesinde en önemli araçtır; hem hastalar, hem de klinisyen ve araştırmacılar için hastalığın anlaşılmasını ve ortak bir dil oluşmasını sağlarken, doğru tedavinin seçilmesi, bunlara alınan yanıtların ve hastalığın seyrinin de gerçekçi bir şekilde değerlendirilmesini sağlar.

İlk kez 1960 yıllarında Gastaut sistematik olarak epileptik nöbetleri ve epilepsiyi sınıflamaya çalışmıştır.[1,2] Bundan sonra, uluslararası epilepsi ile savaş derneği (International League Against Epilepsy, ILAE), 1981'de nöbet sınıflamasını ve 1985 ve 1989'da epilepsi sınıflamasını duyurmuştur.[3,4,5] İlerleyen yıllarda, teknolojik gelişmeler, laboratuar araştırmaları, klinik-elektrofizyolojk çalışmalar ve klinik deneyimlerin artmasıyla nöbetlerin ve epilepsi hastalığının sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi gereği ortaya çıkmıştır.

ILAE 2005 yılında epileptik nöbet tarifini en güncel haliyle 'beyinde anormal veya aşırı senkron nöronal aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan geçici belirti ve bulgular olarak tanımlamış ve bu tanımlama günümüze kadar geçerliliğini korumuştur.[6] Bununla birlikte epilepsinin tanımında hala eksik veya tartışmalı noktalar olması nedeniyle 2014 yılında tekrar güncellenmiştir.

Uluslararası epilepsi ile savaş derneği (ILAE), 2005 yılında 'epilepsi' tanımını klinik tanıya odaklı olarak yeniden biçimlendirmişti.[6] Buna göre epilepsi, nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla birlikte beynin epileptik nöbet oluşturma potansiyeli ve yatkınlığı ile karakterize bir hastalıktır. Bu tanımlama ile birlikte, epilepsi tanımı için en az bir epileptik nöbet oluşması gerektiği açıklanmıştı. Çalışmalar herhangi bir nedenle tetiklenmemiş tek bir nöbetten sonra ikinci bir nöbet oluşma ihtimalini %40-52 olarak gösterir.[7] İki non-febril tetiklenmemiş nöbetten sonra ise 4 yıl içinde yeni bir nöbet geçirme olasılığı %59-87 arasında değişir ki bu %95 güven aralığında %73 olarak hesaplanır.[8] Bu ihtimallerin ışığında ve farklı klinik durumlar göz önüne alındığında ILAE komitesi 2014 yılında epilepsi teşhisi için bir güncelleme yapmış ve aşağıdaki durumlardan herhangi birisinin olması gerektiğini ortaya koymuştur:[9]

1. En az 24 saat arayla en az 2 herhangi bir nedenle tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet,
2. Tetiklenmemiş 1 nöbet (veya refleks) ve bu nöbetin yapılan testler sonucunda en az %60 tekrarlama riski olması (bu oran 10 yıl içinde 2 nedensiz yere nöbeti olan hastaların genel olarak nöbetlerinin tekrarlama riskine eşittir). Bu durum örneğin beyinde yapısal bir anormallik, sentral sinir sistemi enfeksiyonu veya bazı travmatik beyin hasarlarında sıktır.
3. Epileptik sendrom tanısı alanlar.

Bu tanımlama ile birlikte epilepsi, eskiden olduğu gibi bir 'bozukluk' veya 'sendrom' olarak değil, normal fonksiyonun daha uzun süreli dengesizliğini işaret eden bir 'hastalık' olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamada nöbet oluşturma potansiyeli olan ve süreklilik gösteren bazı beyin tümörleri gibi patolojiler veya her seferinde nöbet oluşturan refleks epilepsiler tetiklenmiş nöbetleri değil, epilepsi hastalığını işaret eder. Bununla birlikte, febril nöbetler, alkol kesilme nöbetleri veya hafif kafa travmalarından sonra oluşan bir nöbet, tetiklenmiş bir nöbet olarak kabul edilir ve epilepsi hastalığına işaret etmez.

Epilepsi teşhisi konurken, ilk nöbetten sonra ayrıntılı bir nörolojik muayene ve iki temel test, beyin MRI ve EEG yapılmalıdır. Öyküde nöbet semiyolojisinin ayrıntıları ve EEG'nin bir kısım uyku dönemini içerecek şekilde uzun süreli çekilmesi önemlidir. Tek nöbetle birlikte EEG anormalliği veya beyinde bir lezyonun varlığı her zaman epilepsi hastalığının teşhisini koydurmadığı gibi, nöbetin tekrarlama riskini açıkça ortaya koyacak kriterler olmadığı için bu hastaların epilepsi uzmanları tarafından değerlendirilmesi ve tedavi kararının buna göre verilmesi tercih edilmelidir. Bu durum özellikle nöbet olasılığının düşük olduğu 'Sentro-temporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsileri'nde veya klinik nöbetlerin görülmediği ancak elektrografik olarak sürekli nöbet durumu gösteren 'uykuda devamlı diken yavaş dalga aktivitesi' ya da 'Landau-Kleffner Sendromu' gibi epilepsi sendromlarının teşhis edilmesinde ve tedavi kararında önemlidir. Bazı durumlarda ise, EEG'de herhangi bir anormallik tespit edilememiş tekrarlayan tetiklenmemiş nöbetler olabilir ve bu durumda epilepsi uzmanı 'muhtemel epilepsi' tanısı koyabilir.

Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği, ILAE 2014 yılında yayınladığı epilepsinin klinik tanımlamasında hastalığın sonlanmasının nasıl ifade edilmesi gerektiğini de tartışmış ve 'remisyon' veya 'tam tedavi' yerine hastalığın 'ortadan kalkması' şeklindeki tanımı benimsemiştir. Çünkü tedavi ile epilepsi hastalığı remisyonun aksine ortadan kalkmış olabilir. Ancak tam tedavinin de aksine hastalığın tekrar oluşma riski normal popülasyon riskine düşürülememiştir; yani hastalık ortadan kalkar ama tekrar ortaya çıkmayacağı garanti edilemez.

Epilepsi hastalığının ortadan kalktığı koşullar iki şekilde özetlenmiştir:

1. Yaşa bağımlı epilepsi sendromu olanlarda bu yaş döneminin geçmiş olması veya
2. Son 5 yılı ilaçsız olmak üzere 10 yıl boyunca hastanın nöbetsiz kalması.[9]

Epileptik nöbet sınıflaması

Epilepsinin bu tanımlaması ile ILAE, 2017 yılında nöbet ve epilepsi hastalığının en son sınıflamasını duyurdu.[10,11,12] Epileptik nöbetlerin 2017 yılındaki en son sınıflamasında terminolojik açıdan hala tartışmalar devam ederken, bu sınıflamanın 1981'de ortaya atılan sınıflamadan bazı ayrıntılar dışında çok farklı olmadığı görülür. İdeal bir nöbet sınıflaması, nöbetlerin farklı beyin bölgelerinden kaynaklanması nedeniyle, altta yatan patofizyolojiyi yansıtmalıdır. Her ne kadar mevcut bilimsel verilerle böyle bir tablo yapılamasa da, 1981 yılında kullanılan ve nöbet sırasındaki bilinç durumunun değişip değişmemesi üzerine tanımlanan parsiyel veya kompleks parsiyel gibi terimler yerini 'fokal' veya 'jeneralize' başlangıçlı nöbetler olarak almıştır (**Tablo 1**). Bu sınıflamada daha önce yer almayan ve nöbet başlangıç zonu bilinmeyen nöbetler için 'Bilinmeyen' ve semiyolojik açıdan tanımlanamayan nöbetler için de 'Sınıflandırılamayan' başlıkları eklenmiştir. Tüm yetişkin ve çocuk hastaların nöbetleri bu sınıflamaya sokulurken, yeni doğan nöbetleri için farklı bir sınıflama yapılır. Klinik olarak hiçbir belirti vermeyen subklinik elektrografik nöbetler bu sınıflamanın dışında tutulmuştur.[13]

Tablo 1: ILAE 2017 Epileptik Nöbet Sınıflaması (genişletilmiş)

1. Fokal başlangıç:	***A- Uyanık B- Uyanıklık bozuk***
Motor başlangıç:	Otomatizmalar
	Atonik
	Klonik
	Epileptik spazmlar
	Hiperkinetik
	Myoklonik
	Tonik
Non-Motor başlangıç:	Otonomik
	Donma (behavioral arrest)
	Bilişsel (Kognitif)
	Emosyonel
	Duysal (Sensorial)
Fokal'den bilateral tonik-klonik	
2. Jeneralize başlangıç:	
Motor:	Tonik-klonik
	Tonik
	Klonik
	Myoklonik
	Myoklonik-tonik-klonik
	Myoklonik-atonik
	Atonik
	Epileptik Spazmlar
Non-Motor:	Tipik absans
	Atipik absans
	Myoklonik
	Eyelid myokloni
3. Bilinmeyen başlangıç:	
Motor:	Tonik-klonik
	Epileptik spazmlar
Non-Motor: Donma	
Sınıflandırılamayanlar	

Yeni sınıflamada fokal nöbetler bilinç durumundaki değişikliğe, temel olarak nöbet sırasındaki yanıtlılık durumuna göre 'Uyanık' veya 'Bilinç bozukluğu olan' nöbetler olarak alt gruplara ayrılır. Eski sınıflamadaki Sekoder jeneralize nöbetler için de 'Fokal nöbetlerden başlamış bilateral tonik-klonik nöbetler' tanımı kullanılır ve bu şekilde jeneralize başlangıçlı nöbetlerden ayrılmış olur. Hemen tüm Jeneralize nöbetlerde uyanıklık bozulmuştur.

Her iki grupta da (Fokal veya Jeneralize) nöbetler klinik semiyolojilerine göre 'Motor' veya 'Non-motor' olarak alt gruplara ayrılır. Bu ayrım, belirgin veya dominant olsun olmasın nöbetin başlangıcındaki ilk klinik görünüme göre yapılır. Burada iki istisna, nöbetin hemen başında uyanıklığın bozulduğu veya hareketin donduğu nöbetlerdir; ilki zaten alt gruplamada yer alır ve ikincisi de 'Bilinmeyenler' kategorisi altına alınır.

Yeni sınıflamada nöbetlerin klinik tarifleri genel bir bakış açısıyla aşağıdaki gibi özetlenmiştir.[14]

Fokal nöbetler, motor başlangıçlı:

***Otomatizmalar**:* Amaçsız, tekrarlayıcı hareketler olarak tanımlanır; genellikle ellerde veya ağız ve dilde distal otomatik hareketler şeklinde, dil şapırdatma, ağızda çiğneme hareketi, ellerin birbirine sürtünmesi veya parmaklarda bir şey toplar gibi hareketler şeklinde görülür. Bir daire etrafında sürekli dönme, anlamsız bir cümlenin defalarca tekrarlanması gibi durumlarda otomatizmalardan bahsedilebilir.

***Atonik nöbetler**:* Bir ekstremitede ani gelişen tonus ver kuvvet kaybı ile görülür. Kolun veya bacağın aniden düşmesi gibi.

Tonik nöbetler: Genellikle 5-10 saniyeden uzun süren, kol, bacak veya boyunda sürekli kas kasılması ile karakterize nöbetlerdir.

Klonik nöbetler: Vücudun veya yüzün bir bölgesinde, frekansı saniyede 1-2'den az olmak üzere düzenli aralıklarla oluşan tekrarlayıcı, sıçrayıcı hareketlerden (jerk) oluşur.

***Myoklonik nöbetler**:* Tek taraflı, vücudun bir veya birkaç bölgesinde 200 milisaniyeden daha kısa süreli, düzensiz, sıçrayıcı tarzda görülen kas kasılmalarıdır.

Epileptic spazmlar: Ekstremitelerin birkaç saniyeden kısa süren fleksiyon veya ekstansiyon hareketi ile birlikte, vücudun aksiyel kaslarında ani kasılmalarla gövdenin ani fleksiyon veya ekstansiyon hareketi. Genellikle kümeler halinde gelir; gövde aniden öne fleksiyon hareketi yaparken kollarda ekstansiyon hareketi görülür ve 'selam pozisyonu' ortaya çıkar. Infantile spazmlar bu gruptandır. Video/EEG monitorizasyonu ve beyin MRI ile bu spazmlar fokal veya jeneralize olup olmadığı ayrılabilir.

***Hiperkinetik nöbetler*:** Hipermotor nöbet olarak da adlandırılabilir. Primer olarak proksimal vücut segmentlerinin etkilendiği, büyük hareketlere neden olan, ani ortaya çıktığında "gürültülü" görünen, çırpınma veya pedal çevirme gibi kompleks motor hareketlerdir. Genellikle iki taraflı olarak görünseler de video/EEG monitorizasyonunda fokal başlangıçları tespit edilir.

Fokal nöbetler, Non-Motor başlangıçlı:

Otonomik N*öbet*ler: Kalp hızı, kan basıncı, terleme, deride renk değişikliği, pilo-ereksiyon veya bulantı/kusma gibi otonom sinir sisteminin primer olarak etkilendiği nöbetlerdir.

Donma nöbetleri (behavioral arrest): Vücudun bir bölümünde, ekstremitede hareket durur. Bu durum nöbetin başından sonuna kadar en temel klinik özelliği halinde olmalıdır. Aksi halde, başlangıçta görülen ve sonra başka bir nöbet şekline dönen fokal veya jeneralize donma nöbetleri 'Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler' olarak sınıflandırılmalıdır.

Kognitif (bilişsel) nöbetler: Bilişsel fonksiyonlar, bir bireyin cevresini bilmesi ve haberdar olmasi ile ilgili mental aktivitesi; algılamayı, hatırlamayı, sorgulamayı, yargılamayı ve problem çözmeyi içerir. Kognitif nöbetler sırasında hastada relatif bir yanitsizlik, yukarıda tanımlanan fonksiyonlarda bozulma ve nobeti unutma ile karakterizedir. Dr. Luders ve arkadaşlarının önerdiği Semiyolojik sınıflamada bu nöbetler '**Dialeptik**' nöbetler olarak tanımlanır.

Emosyonel nöbetler: Ani korku, anksiyete, gülme veya ağlama şeklinde olabilir. Jelastik nöbetler bu gruptandır.

Duysal nöbetler: Bir uyaranın algılanması veya duyu ile ilgili olarak, bir bölgede uyuşma veya karıncalanma, görsel veya işitsel hallüsinasyonlar, olmayan koku veya tat hissi, baş dönmesi veya soğuk-sıcak hisleri şeklindeki nöbetlerdir.

Jeneralize başlangıçlı nöbetler: Başlangıçtan itibaren her iki beyin hemisferindeki nöronal ağ etkilenmiştir.

Jeneralize tonik-klonik nöbetler: Ani bilinç kaybıyla birlikte 5-10 saniye süren tüm vücutta tonik kasılma ve bunu takip eden ekstremitelerde ve yüzde sürekli olarak izlenen ritmik klonik kasılmalar şeklindedir. Nöbet sonuna doğru özellikle kolların ritmik kasılmalarında amplitüd giderek artar ve frekans düşer. Genellikle nöbet başlangıcında bağırma ve nöbet sırasında idrar inkontinensi ve dil ısırması olur.

Jeneralize klonik nöbetler: Tonik kasılma fazının olmadığı, iki taraflı ekstremite ve/veya başta sürekli ritmik sıçrayıcı kasılmalar şeklindedir ve genellikle genç yaşlarda ve çocuklarda görülür.

Jeneralize tonik nöbetler: Klonik sıçrayıcı kasılmaların olmadığı en az iki ekstremite ve/veya gövdenin tonik kasılması olarak görülür.

Jeneralize myoklonik nöbetler: Senkron veya asenkron olarak her iki tarafta ekstremitelerde, yüzde, göz kapaklarında düzensiz sürekli sıçrayıcı kasılmalar şeklindedir; bazı durumlarda, subkortikal myoklonus gibi non-epileptik bir motor hastalığın klinik göstergesi olabilir.

Jeneralize myoklonik-tonik-klonik nöbetler: jeneralize tonik-klonik nöbete benzer; tek fakı nöbetin myoklonik jerklerle başlamasıdır. Juvenil Myoklonik epilepside sıklıkla görülür.

Jeneralize myoklonik-atonik nöbetler: Birkaç myoklonik jerkden sonra bir ekstremitede atoni olur ve düşer. Tipik olarak çocuklarda Doose sendromunda görülür.

Jeneralize atonik nöbetler (Epileptik drop atak): Gövde aksiyel kasların ani kuvvet ve tonus kaybı ile saniyelik ani yığılma veya düşmeler şeklindedir.

Jeneralize epileptik spazmlar: Video/EEG monitorizasyuonu ile jeneralize olarak başladığı görülen daha önce tarif edilen epileptik spazmlardır.

Jeneralize tipik absans nöbetleri: Bir noktaya sabit bakma veya donma şeklinde mevcut aktivitenin aniden kesilmesi durumudur. Bazen göz kapaklarında veya başta titreme şeklinde otomatik hareketlerle birlikte olabilir. Uzun süren ciddi nöbetlerde uyanıklık ve bellek bozulur ama nöbet bitiminde hasta hemen kendine gelir. Bu nöbetler sırasında EEG'de jeneralize diken yavaş dalga aktiviteleri görülür.

Jeneralize atipik absans nöbetleri: Tipik absans nöbetlerine göre daha yavaş başlayan ve düzelen ve tonusda belirgin değişiklikle beraber olan absans nöbetlerdir. Fokal kognitif nöbetlerden ayrımı zor olsa da, absans nöbetlerin EEG özellikleri her zaman ritmik diken yavaş dalga şeklinde tipiktir ve düzelme yine fokal bilişsel nöbetlere göre daha çabuk olur. Semiyolojik sınıflamada bu nöbetler '***Dialeptik***' nöbetlere karşılık gelebilir.

Jeneralize myoklonik absans nöbetleri: Myoklonik jerklerle birlikte olan absans nöbetleridir.

Jeneralize eyelid myokloni: Göz kapaklarında tekrarlayıcı jerklerle birlikte gözlerin yukarı deviyasyonu olur. Gözlerin kapatılması veya ışık ile nöbet tetiklenir. Absans nöbetlerle birlikte görülebilir.

Başlangıcı bilinmeyen nöbetler:

Nöbet sınıflamasında daima bir dereceye kadar şüphe olabilir. ILAE komitesi, nöbet başlangıç zonunun fokal veya jeneralize olarak adlandırılabilmesi için istatistiki olarak %80 kesinlikle nöbet başlangıcının tespit edilebilmesini öngörür; aksi taktirde 'Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler' olarak sınıflandırır. Bunların çoğu tonik-klonik nöbetler, epileptik spazmlar ve donma nöbetleridir. Takiplerde nöbet başlangıcı belirlendiğinde nöbet sınıflamasındaki yeri ona göre değişir.

Sınıflandırılamayan nöbetler:

Epileptik bir nöbet olduğu uzman klinisyen tarafından doğrulanan ancak eldeki yetersiz veya negatif verilerle sınıflaması yapılamayan nöbetler bu gruba girer.

Epilepsi hastalığı sınıflaması

2017 yılında ILAE, tüm yaş gruplarını içerecek en güncel epilepsi sınıflamasını duyurdu.[12] Bu sınıflama ile klinik prezentasyon ve hastalığın altta yatan etiyolojisi bir araya getirilmeye çalışıldı (**Tablo 2**). Epilepsi sınıflaması, birden fazla nöbetin görülme olasılığının yüksek olması, görüntüleme, genetik testler, eşlik eden hastalıklar ve farklı prognozları da içermek üzere geniş bir bakış açısını gerektirir. Bu nedenle de sınıflama klinik bulguları, etiyolojisi ve özel durumlarıyla birlikte birden fazla düzeyde ele alınmıştır. Bu durum ILAE'nin 1989 yılında temelde etiyolojiyi esas alan sınıflamasından farklı bir anlayışı ortaya koymuştur. 1989 sınıflamasında idiopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak ayrılan epilepsiler, 2017 yılında önce nöbet tiplerine göre 4 temel gruba (fokal, jeneralize, kombine jeneralize ve fokal epilepsiler ve bilinmeyenler) ayrılmış; etiyoloji, farklı bir düzeyde her bir epilepsi için açıklayıcı olacak şekilde sınıflamaya dahil edilmiştir. Burada kombine jeneralize ve fokal epilepsiler birden fazla nöbet şekli olan bazı epilepsi sendromları (Lennox-Gastaut, Dravet sendromu gibi) düşünülerek

ilk kez sınıflamaya dahil olmuştur. Bu grubun içinde klinik, EEG ve görüntüleme bulguları ile bilinen bir epilepsi sendrom tanısı alamayan ancak hem fokal hem jeneralize nöbet ve interiktal EEG bulgusu olan epilepsiler vardır.

Tablo 2: ILAE, 2017 Epilepsi hastalığı sınıflaması:

Hastalığın sınıflandırılması aşağıdaki bileşenlerin toplamından oluşur

I- Nöbet tipleri
- A. Fokal
- B. Jeneralize
- C. Bilinmeyen

II- Epilepsi tipleri
- A. Fokal
- B. Jeneralize
- C. Kombine fokal ve jeneralize
- D. Bilinmeyen

III- Epilepsi sendromları

IV- Etiyoloji
- a. Yapısal
- b. Genetik
- c. Enfeksiyöz
- d. Metabolik
- e. İmmun
- f. Bilinmeyen

V- Eşlik eden medikal durumlar

Fokal, Jeneralize ve kombine epilepsiler fokal ve/veya jeneralize nöbet özellikleri ve bunu destekleyen interiktal ve iktal EEG bulguları ile desteklenir. Bilinmeyenler grubunda nöbet sınıflamasındaki gibi, epilepsi olduğuna inanılan ancak eldeki yetersiz verilerle fokal veya jeneralize tipte olduğu gösterilemeyen epilepsiler yer alır. Örneğin, defalarca jeneralize klinik epileptik nöbet geçiren ama EEG bulguları normal hastalar bu gruptandır.

Bununla birlikte, 'epilepsi sendromları' bu kategoriler dışında ayrı bir başlık altında ele alınmıştır. Çoğu yaşa bağımlı ortaya çıkan ve remisyona giren epilepsiler olup, genellikle tipik mental ve psikiyatrik bozuklukları ve kendilerine özgü tedavi ve prognostik özellikleri vardır. Çocukluk çağı absans epilepsileri, West Sendromu, Dravet Sendromu gibi iyi bilinen epilepsiler bu gruptandır. ILAE epilepsi sendromları için belirgin bir alt grup sınıflaması yapamamış olsa da, çoğu epilepsi sendromlarını 'Idiopatik jeneralize Epilepsiler' ve 'Benign Fokal Epilepsiler' olarak iki başlık altında toplamıştır.[12] ILAE en son hazırladığı internet eğitim adresiyle (***epilepsydiagnosis.org***) her bir sendrom için ayrıntılı bir bilgi ağı oluşturmuştur.

Epilepsi sınıflamasında etiyolojinin belirlenmesi hastalığın tedavisinde ve prognozunda en önemli etkendir ve yapısal, genetik, enkesiyöz, metabolik, immun ve bilinmeyenler olarak 6 temel grupta toplanabilir.[13] Birden fazla etiyolojik faktör bulunan epilepsilerde, tüm kategoriler belirtilir; bazı durumlarda bu etiyolojilerden biri daha ön plana çıkabilir. Sturge Weber sendromu veya Tuberosklerosis'de nöbetler altta yatan yapısal anormalliklerden kaynaklanırken, genetik etiyoloji aileye genetik danışmanlık verilmesi açısından önemli olur.

Son yıllarda, psikolojik bozukluklar, motor/mental gelişim gerilikleri, öğrenme ve davranış problemleri gibi epilepsi ile birlikte görülen ve 'ko-morbid' olarak adlandırılan durumlar daha çok açığa çıkarılmaktadır. Epilepsiye eşlik eden bu bozuklukların erken tanınması, epilepsinin tanı, sınıflaması ve uygun tedavinin seçilmesinde çok önemlidir.

2017 yılında ILAE yeni ve çok boyutlu epilepsi sınıflamasını duyururken bazı yeni terminoloji ve tanımları ortak bir dil oluşturmak üzere kabul etmiştir.[12] Bunların içinde en önemlileri, epileptik aktivitenin ciddiyeti ve sıklığı nedeniyle gelişen **epileptik ensefalopatiler**; genellikle altta yatan genetik bir problemle epilepsiden önce gelişimsel gerilik ile başlayan **gelişimsel ensefalopatiler;** eskiden kullanılan benign epilepsiler terimi yerine bugün kabul edilen '**kendi kendini sınırlayan epilepsiler'** ve **'ilaca yanıtlı epilepsiler'** terimleridir. İlki epilepsinin spontan olarak çözüldüğünü, ikincisi ise uygun anti-epileptik tedavi ile hastalığı kontrol altına alındığını belirtir. Bununla birlikte, eskiden kullanılan malign veya katastrofik epilepsi terimleri de terk edilmiştir. Bunlar yerine daha önce açıklanmış ve kullanılmakta olan '**ilaca dirençli epilepsi**' terimi uygun olacaktır.

Alternatif nöbet ve epilepsi sınıflamaları

Epilepsi sınıflaması, hastalığın patofizyolojisi, klinik uygulama ve araştırmalar için ortak bir dil oluşturmaya çalışırken, yıllar içinde değişik terminoloji ve boyutlardan geçmiştir. Bu süreçte ILAE dışında bazı gelişmiş epilepsi merkezleri oluşturdukları uluslararası komitelerle sınıflamaya katkıda bulunmuşlardır. Bunlardan en önemlisi ilk kez 1998 yılında Dr. Luders ve arkadaşlarının nöbet sınıflaması için ortaya koydukları semiyolojik sınıflamadır.[15] Bu sınıflamada nöbetler EEG veya diğer test sonuçlarından bağımsız olarak nöbet sırasındaki klinik özellikler, somatotropik dağılım ve nöbetin gelişimi esas alınarak yapılır. Buna göre iktal semptomlar duysal, bilişsel, otonomik ve motor döngülerin etkilenmesiyle ortaya çıkar. Buna göre de nöbetler temel olarak *auralar*, *otonomik*, *dialeptik*, *motor* ve özel nöbetler olarak ayrılır (**Tablo 3**). Bu sınıflama ile Dialeptik nöbetler yeni bir tanım olarak, jeneralize absans epilepsilerde EEG'deki 3Hz diken dalga aktivitesiyle karakterize nöbetlerden farklı olarak fokal epilepsilerde hastanın çevresinden kopması ve bir noktaya dalması ile karakterize nöbetleri açıklar. Özellikle fokal epilepsilerde çoğu kez klinik nöbet örüntüsü somatotropik bir dağılım gösterir ve bu dağılımın gösterilmesi hem nöbeti daha iyi tanımlar hem de nerden köken aldığını daha iyi gösterir. Bunun için nöbetler sağ veya sol taraflı ekstremite adı veya sol/sağ hemisferik ya da aksiyel, bilateral asimetrik veya jeneralize olarak ayrıca belirtilir; sol kolda tonik nöbet gibi. Bir epileptik nöbet sırasında klinik örüntü nasıl ilerliyor ve başka nöbet tiplerine dönüyorsa bu da ayrıca belirtilir: abdominal aura → otomotor nöbet → sol versive nöbet → jeneralize tonik klonik nöbet gibi. Klinik nöbet semiyolojisinin bu şekilde ortaya konması, elektrofizyolojik ve beyin görüntüleme teknikleriyle birlikte tanımlanan epilepsi tipini doğrulamış olur.

Tablo 3: epileptik nöbetlerin semiyolojik sınıflaması

AURA: *Somatosensoriyal, Visuel, İşitsel, Olfaktör, Gustatuar, Otonomik, Psişik, Abdominal*
OTONOMİK NÖBET
DİALEPTİK NÖBET
MOTOR NÖBET
Basit Motor Nöbetler: *Myokloik, Tonik, Klonik, Tonik-klonik, Epileptik spazm, Versive*
Kompleks Motor Nöbetler: *Hipermotor, Otomotor, Jelastik*
ÖZEL NÖBETLER
Atonik, Hipomotor, Astatik, Akinetik, Afazik, Negative Myoklonik

Dr. Luders ve grubu 2005 yılında, semiyolojik nöbet sınıflamasına uygun olarak 5 boyutlu epilepsi sınıflamasını[16] ve 2012 yılında bunu biraz daha olgunlaştırarak 4 boyutlu epilepsi sınıflamasını[17] duyurmuşlardır. Bu sınıflamalarda epilepsi hasta odaklı olarak ele alınır ve o hasta için ***epileptojenik zonu, nöbet semiyolojisi, etiyoloji, nöbet sıklığı* ve *ilişkili medikal durumları*** ortaya koyar. Epileptojenik zon epileptik nöbetlerin oluşmasından sorumlu korteks bölgedir. Bu bölge, bir veya birkaç lobu, bir hemisferi gösterebildiği gibi jeneralize de olabilir. 4 Boyutlu sınıflamada nöbet sıklığı klinik semiyolojinin bir alt grubu olarak ele alınmıştır (**Tablo 4**). Bu sınıflama ile her bir hastanın epilepsi hastalığı ile ilgili sade ama ayrıntılı bilgiler ortaya konmuş olur. Bu bilgiler, her hasta için seçilecek en uygun tedavi yaklaşımını ve prognozu belirlemede temeli oluşturur.

Tablo 4: Dört boyutlu epilepsi sınıflaması, 2012

I- Epileptik zonun lokalizasyonu
II- Etiyoloji
III- Nöbet semiyolojisi
IV- İlişkili medikal durumlar

Aşağıdaki örneklerde, bu sınıflama ile hastaların nasıl bireysel olarak ele alındıkları ve tedavi yaklaşımlarının nasıl değişebileceği açıkça görülüyor:

Örnek 1:

Lokalizasyon: Sağ temporal lob

Nöbetler: Aura (Baş dönmesi) → Dialeptik nöbet → sol versive nöbet → JTK

Sıklık: 1-2/hafta

Etiyoloji: Tuberoskleroz

İlişkili Medikal durum: Hafif mental retardasyon

Örnek 2:

Lokalizasyon: Sol anterior temporal lob

Nöbetler: Abdominal aura → Dialeptik nöbet → Otomotor nöbet

Sıklık: ayda 1-2/ay

Etiyoloji: Sol mesial temporal skleroz

İlişkili medikal durum: Depresyon, hafıza problemleri

Örnek 3:

Lokalizasyon: Sağ frontal lob

Nöbetler: Sol kol klonik nöbet → JTK

Sıklık: 1-3/gün

Etiyoloji: Bilinmiyor

İlişkili medikal durum: Sol kolda silik parezi

Örnek 4:

Lokalizasyon: Sol perirolandik bölge (Çocukluk çağı benign rolandik epilepsi)

Nöbetler: Sağ klonik nöbetler (uykuda)

Etiyoloji: Bilinmiyor

Sıklık: nadir

İlişkili medikal durum: Yok

Epilepsi uzmanı olmayan Nörologların da kolaylıkla kullanılabileceği, genel nörolojide kullanılan hastalık sınıflamasına benzer özellikler içeren ve uzun listeler oluşturmayan bu sınıflama hastalıkla ilgili tüm verileri kapsar. Birbirinden bağımsız olarak tanımlanan farklı boyutlama sistemi, bu bilgiler arasında karşılaştırmalı çalışmaların yapılabilmesine de olanak sağlar.[17] Epilepsinin 4 boyutlu sınıflaması, ILAE'nin 2017'de son şeklini verdiği epilepsi sınıflamasına ışık tutmuştur.

Anti-epileptik ilaçlar

Epilepsi hastalığı bir kez tanımlandıktan sonra tedavideki temel amaç, hastanın tamamen nöbetsiz kalmasıyla birlikte ilacın yan etkisinin görülmemesidir. Anti-epileptik ilaç seçimi, ilacın farklı tipteki nöbetlere olan etkinliği, farmakokinetik özellikleri, güvenlik ve tolerans profilleri ile birlikte hastanın bireysel özellikleri ve eşlik eden medikal durumları değerlendirilerek yapılmalıdır.

Tarihçe ve anti-epileptik ilaçların gruplandırılması

Anti-epileptik ilaçlar, 1857 yılında ilk kez Bromidlerin anti-afrodiziak etkileri nedeniyle epilepsi hastalarında denenmiş ve 1912 yılında Fenobarbital'in bulunmasına kadar kullanılmıştı. Bromid'in hücresel düzeyde post-sinaptik membranda hiperpolarizasyona neden olduğu, bunu klordan daha kolay ve hızla sentral sinir sistemine geçip, Benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak ve GABA (gamma amino butirik asit) aracılı klor kanallarını aktive ederek yaptığı düşünülmüştü. Bromid ilaca dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde çok kısıtlı endikasyonlarda nadiren kullanılabilir. Ciddi sedasyon yapıcı etkileri vardır ve serum düzeylerinin sık kontrol edilmesi gerekir. Ayrıca, kronik kullanımda komaya varabilen baş ağrısı, halsizlik, konfüzyon, irritabilite, psikoz ve deri bulguları ile karakterize *bromism* denilen ciddi toksik durumlara neden olabilir ve acil hemodializ gerektirir.[1]

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da 1938'de Fenitoin, 1954'de Primidon ve 1960 yılında Etosüksimid anti-epileptik tedavide yerini almıştır. Etosüksimid çocukluk çağı absans nöbetlerin tedavisinde bugün de en az toksik ve en efektif olması nedeniyle ilk seçilecek ilaç olma özelliğini korumaktadır. Bunda sonra 4 yıl arayla 1974 ve 1978'de sırasıyla Karbamazepin ve Valproik asidin bulunması ile 1. Jenerasyon anti-epileptik ilaçlar ve 1993'den 2000 yılına kadar sırasıyla, keşfedilen Felbamat, Gabapentin, Lamotrijin, Levatirasetam, Okskarbamazepin, Pregabalin, Tiagabin, Topiramat ve Zonisamid ile de 2. Jenerasyon anti-epileptikler gruplamada yerini almıştır. 2000 yılından bu yana tedaviye sokulan ilaçlar 3. Jenerasyon veya 'yeni antiepileptikler' olarak adlandırılmıştır. Ayrıca Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği, ILAE, ortak bir dil oluşturmak üzere anti-epileptiklerin kimyasal isimlerini harflerle kısaltmış ve literatüre sokmuştur (**Tablo 1**).

Tablo 1: Antiepileptik ilaçlar ve ILAE tarafından kabul edilen kısaltmaları.

İlaçlar kullanılmaya başlandıkları sırayla sınıflandırılmışlardır:

1- Jenerasyon: 1990 öncesi

2- Jenerasyon: 1990-2009

3- Jenerasyon: 2009'dan sonra

1. JENERASYON	2. JENERASYON	3. JENERASYON
Fenobarbital (PB)	Felbamat FBM)	Vigabatrin (VGB)
Fenitoin (PHT)	Gabapentin (GBP)	Lakosamid (LCM)
Pirimidon (PRM)	Lamotrijin (LTG)	Rufinamid (RFN)
Etosüksimid (ESM)	Levatirasetam (LEV)	Klobazam (CLB)
Karbamazepin (CBZ)	Okskarbamazepin (OXC)	Ezogabin (EZG)
Valproik Asit (VPA	Pregabalin (PGB)	Brivarasetam (BRV)
	Tiagabin (TGB)	Eslikarbazepin (ESL)
	Topiramat (TPM)	Perampanel (PER)
	Zonisamid (ZNS)	*Selurampanel*
		Ganoksolon, Allopregnanolon
		Beprodon, VX-765, Biperiden, Cenobamat,..

Anti-epileptik ilaçlar kronolojik özellikleri dışında ayrıca kimyasal özelliklerine göre de gruplandırılabilir:

Barbitüratlar: Fenobarbital, Metilfenobarbital, Pentobarbital, Pirimidon

Benzodiazepinler: Klobazam, Klonazepam, Diazepam, Lorazepam, Midazolam

Hidantoinler: Fenitooin, Mefenitoin, Etotoin

İmminostilbenler: Karbamazepin, Okskarbamazepin

Süksünimidler: Etosüksimid, Metsüksimid, Fensüksimid

Valproik asid: Valproat tuzları

Gabapentin, Pregabalin

Bunlar dışındaki Esogabin, Felbamat, Lamotrijin, Lakosamid, Levatirasetam, Rufinamid, Tiagabin, Vigabatrin ve Zonisomid özel yapıları olan ilaçlardır.

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Fenitoin'in keşfinden beri anti-epileptik ilaçlar hayvan deneyleri ile araştırılıyor; farklı deneysel epilepsi modellerinde etkinliği tartışılıyor. Bugün kullanılan çoğu antiepileptik ilacın tam olarak etki mekanizmaları bilinmese de aşağıdaki gibi 4 büyük grupta özetlenebilir.[2,3]

I- İyon kanallarının modulasyonu: Nöronların uyarılabilirliği voltaj bağımlı sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarının katyon akışını düzenlemesi ile olur. Çoğu antiepileptik ilaç sodyum kanalları üzerine etkilidir (**Tablo 2**). LTG hem Na^{+} hem Ca^{+2} kanallarına etkili olurken, ESM sadece t-tipi Ca^{+2} kanallarını modüle eder.

Tablo 2: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

AEİ	Na^{+} kanal inh		Ca^{+2} kanal inh		Glu R antagonisti	GABA artışı	Karbonik anhidraz inhibitörü	SV2 vezikül salınımı
	Hızlı Na	Yavaş Na	T-tip kanal	Voltaj kanalı				
PB						X		
PHT	X							
ESM			X					
CBZ	X							
VPA	X					X		
FBM	X				X	X		
GBP				X		X		
LTG	X			X	X			
LEV								X
OXC	X			X				
PGB				X				
TGB						X		
TPM	X			X	X	X	X	
ZNS	X		X				X	
VGB						X		
LCM		X						
RFN	X							
BRV	X							X
ESL	X	X						
PER					X			

II- İnhibitör nörotransmisyonun artışı: Pek çok antiepileptik ilaç, sentral sinir sisteminin predominant inhibitör nörotransmitteri GABA'nın artışına neden olarak etkili olur. PB, BZD, FBM ve TPM GABA A resptörlerini aktive ederek, TGB GABA geri alımını azaltarak ve VGB ise GABA degredasyonu azaltarak bu artışı sağlar.

III- Eksitatör nörotransmisyonun azalması: Primer eksitatör nörotransmitter Glutamat'ı sadece yeni jenerasyon ilaçlardan Perampanel direk etki ile azalmasına neden olur. Bunun dışında FBM, TPM ve LTG birden fazla mekanizmalarla Glutamat azalmasına indirek olarak neden olabilir (**Tablo 2**).

IV- Yeni Mekanizmalar: Glutamat salınımı başta olmak üzere presinaptik mekanizmalarla nörotransmitter salınımının modüle edildiği düşünülür. LEV ve Brivarasetam presinaptik veziküllerdeki SV2A proteinlerine bağlanır. Bu proteinlerin tam olarak fonksiyonları ortaya konmamış olsa da, nörotransmitterleri tutmada, ekzositoz modifikasyonunda görev aldıkları ve vezikül trafiğini düzenledikleri tahmin ediliyor.

Henüz ilaçların klinik etkinliklerini saptamak için, varsayılan etki mekanizmaları ile hastalığın spesifik patofizyolojisi (yapısal bozukluklar, kanal veya reseptör anormallikleri ve benzeri) arasında bir korelasyon kurulamamıştır. Buradaki tek istisna, bir sodyum kanal anormalliği olan Dravet sendromunda sodyum kanalını bloke eden ilaçlardan (LTG gibi) kaçınılması gerektiğidir.

Antiepileptik ilaç seçimi

Epilepsi hastalığı tanı kriterleri daha önceki bölümde ayrıntılı olarak yazılmıştı.

Tedaviye başlamadan önce epilepsi ve nöbet tipi belirlenmeli, başlangıç tedavisi daima tespit edilen tüm nöbet tiplerine etkili olabilecek bir monoterapi şeklinde olmalıdır (**Tablo 3**).

Tablo 3: Nöbet tiplerine göre antiepileptik ilaç seçimi (*Sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler fokal nöbetler grubu* içindedir).-*Geniş spektrumlu olan ilaçlar*

İLAÇ	FOKAL	JENERALİZE
PB	+	+
PHT	+	+/-
ESM*	-	+
CBZ	+	+/-
VPA	+	+
FBM	+	+
GBP	+	ARTIRIR
LTG	+	+
LEV	+	+
OXC	+	+/-
PGB	+	ARTIRIR
TGB	+	ARTIRIR
TPM	+	+
ZNS	+	+
VGB**	+	-
LCM	+	+/-
RFN	+	+
BRV	+	-
ESL	+	-
PER	+	+

**: ESM, spesifik bir nöbet tipi olan absans nöbetlere etkilidir.*

***: VGB, spesifik olarak tuberosklerozu olan bebeklerde infantil spazmda ve fokal nöbetlerde ilk tercih edilecek ilaçtır.*

Epilepsi tedavisi uzun süreli bir tedavi olması nedeniyle, yan etkilerden kaçınmak için her hasta bireysel olarak, diğer sistemik bulguları da göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Çalışmalar, uygun olarak seçilmiş bir ilacın yeterli dozda kullanılmasıyla genel olarak hastaların %47'sinde ilk ilaçla nöbetlerin kontrol altına alındığını göstermiştir.[4] Yeni jenerasyon ile birlikte 24'den fazla antiepileptik ilaçdan biri, hastaya özel olarak seçilirken, ILAE'nin en son yayınladığı kanıta dayalı kılavuzu[5] ile beraber tedaviyi planlayan doktorun öngörüsü ve tecrübesi çok önemlidir. İlk ilaçla nöbetleri kontrol altına alınamayan %50'den fazla hasta 2. ilaç denemesine ihtiyaç gösterir. Bu noktada da ilaç değişimi yapılırken, kesilme nöbetlerinden kaçınmak için daima ilk ilaç dozu yavaş yavaş azaltılıp 2. ilaç yerine konur. Bu şekildeki alternatif monoterapi ile nöbetsizlik oranı %14 bulunmuştur.[4] Yeterli doz ve sürede (2 yıl olarak belirlenir) iki ilacın kullanılmasına rağmen nöbetleri yılda 2 veya daha fazla sıklıkta devam eden hastalar 'ilaca dirençli epilepsi' olarak tanımlanır.[6] Bu hastaların 3. ilaç denemelerinde başarı şansı çok azalmıştır ve mutlaka epilepsi cerrahisi düşünülmelidir. Birden fazla antiepileptik ilaç alan hastalarda politerapinin güvenli ve optimal bir kombinasyon oluşturduğundan emin olmak gerekir. Bu nedenle aynı gruptan ilaçlar (CBZ ve OXC gibi) allerjik duyarlılığı ve yan etki potansiyelini arttırdığı için kullanılmamalıdır. Sinerjistik etkileri olan ilaçlar (VPA ve LTG gibi) ve farklı mekanizmalarla farklı nöbet tiplerine etkili olan ilaçlar ise doz ayarlamaları dikkatli yapıldığında iyi kombinasyonlar oluştururlar. Yeni başlamış epilepsiler ve İlaca dirençli epilepsilerde ilaç tercihleri **Tablo 4**'de verilmiştir.[7]

Tablo 4: Yeni başlangıçlı ve dirençli epilepsilerde antiepileptik ilaç tercihi.[7]

Yeni başlangıçlı fokal epilepsi	Yeni başlangıçlı idiopatik jeneralize epilepsi	Dirençli fokal epilepsi	Dirençli idiopatik jeneralize epilepsi
CBZ	LTG	LCM	CLB
GBP	TPM	PGB	LEV
LTG	VPA	ZNS	
LEV	LEV	PER	
OXC		CLB	
TPM			
VPA			

Antiepileptik ilaçların farmakokinetik özellikleri

Pek çok antiepileptik ilacın benzer etkinliği olsa da güvenlik dereceleri ve tolerabiliteleri birbirinden farklıdır. Büyük bir kısmı karaciğerden veya hem karaciğer hem böbreklerden metabolize olur. GBP, PGB, Rufinamid ve VGB ise sadece böbrekler yoluyla metabolize/elimine olurlar. LEV önce karaciğerde hidrolize olur daha sonra böbrekler yoluyla atılır.

İlaç emilimi (absorbsiyon) biyoyararlanımı gösterir. Çoğu antiepileptik ilaç %100'e yakın olarak emilirler. GBP %60'dan az, CBZ %75-85 ve CZP %80 oranındaki biyoyararlanım ile istisnaları oluşturur. Yiyecekler, enterik beslenme olmadıkça genel kural olarak absorbsiyonu değiştirmezler. İlacın lipiddeki çözünürlüğüne, kompartmanlar arasında redistribüsyonuna bağlı olarak dağılım hacmi belirlenir. İlaçlar proteinlere farklı oranlarda bağlanırlar; serbest ve total ilaç düzeyleri, sırasıyla bağlı olmayan ve bağlı olan fraksiyonlarına işaret eder. Klirens eliminasyonu gösterir ve belli bir zaman aralığında vücuttan ilacın temizlendiği sıvı hacmidir. İlaç konsantrasyonunda %50 oranında azalma için geçen süre t ½ olarak hesaplanır. Farmakokinetik özellikleri ayrıntılı olarak çalışılmış antiepileptik ilaçların farmakokinetik özellikleri **Tablo 5**'de verilmiştir.

Tablo 5: Sık kullanılan antiepileptik ilaçların farmakokinetik özellikleri

İLAÇ	EMİLİM %	BAĞLANMA %	ELİMİNASYON %	t ½ SAAT	ETKİLEŞİM
CBZ	80	75-85	100 karaciğer	6-15	Yes
PB	100	50	75 karaciğer/25 böbrekler	72-124	Yes
PHT	95	90	100 karaciğer	12-60	Yes
VPA	100	75-95	100 karaciğer	6-18	Yes
GBP	£60	0	100 böbrekler	5-9	No
LTG	100	55	100 karaciğer	18-30	No
LEV	100	<10	66 böbrekler	4-8	No
TGB	100	96	100 karaciğer	5-13	No
TPM	³80	15	30-55 böbrekler	20-30	Yes/No
ZNS	80-100	40-60	50-75 karaciğer	50-80	No
OXC	100	40	100 karaciğer	5-11	Yes/No
LCM	100	<15	30 karaciğer/70 böbrekler	13	No

LTG dışında karaciğerde metabolize olan tüm antiepileptik ilaçlar p-450 enzim sistemini genel olarak indüklerler. Uridin difosfat Glukuronosil Transferaz (UGT) enzimleri ile metabolize olan iki ilaç VPA ve LTG'dir. VPA, UGT dışında ayrıca p-450 grubundan CYP2C9 ile metabolize olur. Antiepileptikler arasındaki ilaç etkileşimleri temel olarak değişik ilaçların farklı hepatik izoenzimleri uyarması veya inhibe etmesi nedeniyle birbirlerinin metabolizmalarını etkiledikleri için ortaya çıkarlar (**Tablo-6**). P-450 isoenzimleri üzerinde inhibitör veya indükleyici olmayan ilaçlar (GBP, LTG, PGB, TGB, LEV, ZNS, LCM) bu nedenle ilaç etkileşimine girmezler: TPM parsiyel indüktör olarak tanınır.

Çoğu antiepileptik p-450 enzimerini indüklerken, VPA UGT sisteminde ve bazı p-450 isoenzimlerinde kuvvetli inhibitördür. Bu nedenledir ki, VPA LTG kombinasyonlarında LTG düzeyi normalden daha kısa sürede ve fazla miktarda yükselir; LTG toksiditesinden kaçınmak için doz ayarlaması önemlidir. Karaciğer enzimleri yoluyla metabolize olan ve sistemik hastalıklarda kullanılan diğer ilaçların da antiepileptik ilaçlarla etkileşim yapacağı beklenmelidir (**Tablo 6**).[8] Bu nedenle yaşlı ve değişik nedenle çoklu ilaç tedavisinde olan hastaların antiepileptik ilaç seçimi dikkatli yapılmalı, mümkünse indükleyici veya inhibitör olmayan ilaçlardan biri seçilmelidir.

Tablo 6: Hepatik izoenzimler (p-450 sistemi ve UGT) ve ilaç etkileşimleri

	3A4	2C9	2C19	UGT
İNDÜKLEYİCİLER	CBZ OXC PHT PB FBM Rifampisin	CBZ PHT PB Rifampisin	CBZ PHT PB Rifampisin	CBZ OXC PHT PB
İNHİBİTÖRLER	Eritromisin Klaritromisin Ketakonazol Diltiazem Simetidin Propoksifen Greyfurt suyu	VPA Flukonazol Metronidazol Sertralin Paroksetin Trimetoprin/ sülfametaksazol	OXC FBM Omeprazol	VPA

İlaçların proteine bağlanma dereceleri ve affiniteleri de birlikte kullanılan ilacı etkilediği için etkileşim yaratabilir. Burada VPA'in CBZ'i bağlı olduğu proteinlerden ayırması ve serbest CBZ düzeyini yükseltmesi önemlidir. Böbrek klirensi yoluyla ilaçlar arası etkileşim bildirilmemiştir. Ancak böbrek yetmezliklerinde LEV gibi bazı ilaçların dozları ayarlanmalıdır.

Antiepileptik ilaçların serum düzeyleri, özellikle akut ve acil durumlarda ilaç dozlarının hedef dozlarda olup olmadığını anlamak için, nöbet tekrarının nedenini ve hasta uyumunu belirlemek için, ilaç etkileşimlerini değerlendirmek veya bir hastada nöbet kontrolü sağlanmış ise o hasta için spesifik düzeyi belirlemek için kullanılabilir. İlaç serum düzeyleri ile klinik yarar arasında her zaman birebir ilişki olması gerekmez; bu nedenle epilepsi hastalarının her poliklinik izlemlerinde veya kontrollerinde, beklenmeyen bir durum olmadığı sürece, rutin olarak ilaç serum düzeyi izlenmesine gerek yoktur. Her hasta için bireysel olarak toksik belirtilerin görüldüğü bir düzey ve benzer olarak da, her hasta için bireysel olarak tanımlanabilecek bir terapötik düzey vardır.

Antiepileptik ilaçlar ve özellikleri

1. Jenerasyon:

Fenobarbital (PB):

Hipnotik ilaç olarak test edilirken, tesadüfen antiepileptik etkisi fark edilmiştir. GABA A reseptörlerini uyararak GABA aracılı hızlı inhibitör akışı arttırır. Perisinaptik aralıkta, ekstrasinaptik bölgelerdeki GABA A reseptörlerini de etkileyerek tonik inhibitör bir ortam yaratır. GABA A reseptörleri pentamerik yapıda ve 19 subünitesi vardır. Bu reseptörler aynı zamanda Cl- iyon kanallarını da uyarır. Benzodiazepinler de GABA A resptörlerini uyararak etkili olurlar, ancak mekanizmaları farklıdır.[3]

PB, hem renal hem hepatik yolla elimine olur; ilacın %20-25'i böbreklerden değişmeden atılır. Serum eliminasyonu lineer kinetik gösterir; en uzun yarılanma ömrü olan ilaçtır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaşa bağlı olarak değişir; yenidoğanlarda 100 saatin üzerindeyken 1-5 yaşında 69 saate iner; erişkinlerde yine 80-100 saattir. Erişkinlerde idame dozu 1.5-4 mg/kg; çocuklarda 2-8 mg/kg olup, yeni doğanlarda bazen bu dozun üzerine de çıkmak gerekebilir. Status epileptikusda yükleme dozları 10-30 mg/kg arasında değişir.[1]

PB absans dışında çoğu nöbet tipine etkilidir. Fenitoinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda etkinlik olarak fark bulunmamış ama özellikle sedasyon, irritabilite ve hiperaktivite, depresyon gibi yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanımı zor olmuştur. Çocuklarda sedasyon etkisi daha azdır. Kronik kullanımda yan etkileri yumuşak doku fibrosisi (Dupuytren kontraktürü), donuk omuz sendromu, eklem ağrıları sayılabilir. Yüksek (%6.5) teratojenik etkisi vardır.

Neonatal nöbetlerde, status epileptikusda IV formu ile kullanılırlar ancak ilacın hızlı sonlandırılması kesilme nöbetlerine yol açabilir.

Fenitoin (PHT):

En çok kullanılan, status epileptikusda en çok çalışılmış ilaçtır. Aktif sodyum kanallarına bağlanarak, onun hızlı inaktivasyon durumunu uzatır ve böylece nöbet sırasındaki hızlı ateşlemeyi azaltır.[9] Ayrıca bazı nöronlarda epileptik aktivite oluşturabilecek ateşlemeleri de sürekli olan sodyum akımını düzenleyerek engeller.[3] Normal aksiyon potansiyelini engellemez. Oral veya IV formları vardır ve ön ilaç olan Fosfenitoin IM olarak da kullanılabilir. Kalsiyum alımı emilimi azaltır. Greyfurt suyu ile emilim artar. PHT, %90 oranında proteinlere bağlanır ve hipoalbüminemi durumlarında serbest ilaç düzeyleri ile kontrol edilmesi gerekir. Ayrıca gebelikte, VPA ile birlikte kullanıldığında olduğu gibi iki ilacın proteine bağlanmak için yarıştıkları durumlarda daima serbest ilaç düzeylerine bakılmalıdır.

PHT karaciğer p-450 enzimleri ile metabolize olur; non-lineer kinetik gösterir ve doyurulabilir metabolizması vardır. Serumda terapötik düzeye geldikten sonra yarılanma ömrü artmaya başlar. Bundan sonra yapılan doz artışlarında serum düzeyi orantısız olarak artar. Bu nedenle özellikle status epileptikus tedavisinde istenen serum düzeyine ulaşmak için idame dozlarında değil, yükleme dozlarında eklemeler yapmak gerekir.

PHT karaciğer enzimleri üzerinde potent indükleyicidir ve karaciğerden metabolize olan her ilaçla etkileşir. Bununla birlikte, metabolizmasını azaltan ilaçlarla (amiadoron, fluoksetin, INAH, azol grubu antifungaller gibi) birlikte kullanıldığında serum düzeyleri artar.[9]

PHT fokal ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Jeneralize absans ve jeneralize myoklonik nöbetlerde etkili değildir ve bu tipte nöbetleri arttırabilir. Bu nedenle de idiopatik jeneralize epilepsi sendromlarında kullanılmamalıdır. Genellikle yükleme gerektirmeyen durumlarda başlangıç dozu günlük 200-400 mg ve önce gece dozu ile başlanır. Titrasyon sırasında sık serum düzeyi kontrol etmek gerekir. Terapötik düzey bağlı fraksiyonu için 10-20 mg/L ve serbest fraksiyonu için 1-2 mg/L'dir. Çoğu durumda ilacın yüklenme si gerekir; oral yükleme 18 mg/kg 2-3 saat arayla verilebilir. IV PHT 20 mg/kg hesaplanarak yavaş infüzyonla izotonik sıvı içinde verilir. IV infüzyonlarda damar etrafında yanma, flebit, sellülit ve sık olmasa da mor eldiven sendromu ('purple glove syndrome') görülebilir. Bu yan etkiler, suda çözünen formu olan Fosfenitoin preparatlarında daha azdır. İnfüzyon hızı PHT'de 50 mg/dakika; Fosfenitoin'de 150 mg/dakika olarak hesaplanır. Yavaş infüzyon, PHT'nin hemodinamik ve kardiak yan etkilerinden dolayı önemlidir. Hipotansiyon ve kardiak aritmiler açısından hastanın iyi değerlendirilmesi, ilacın uygulanmasına kontrendikasyon durumunun olmaması ve sıkı takip edilmesi gerekir. Fosfenitoin ile kardiak ve hemodinamik etkiler daha az görülür. PHT'in sedasyon etkisi azdır; alerjik reaksiyonlar deri belirtileri yanında hepatit lenfoid hiperplazi veya serum hastalığı şeklinde ortaya çıkabilir. Yüksek serum düzeylerinde ataksi, nistagmus, diplopi görülür ve bazen bu klinik bulgular ile toksidite erken yakalanır. Serum düzeyi 30 mg/L'i aştığında paradoksikal olarak nöbetlerde artış olduğu bildirilmiştir.[9] Kronik kullanımı kısıtlayan en önemli yan etkiler, diş eti hiperplazisi, hirsutismus, lökopeni, makrositoz, osteoporoz, lupus reaksiyonu, serebellar atrofi ve nöropatidir.

Pirimidon (PRM):

PB analoğudur ve hayvan deneylerinde antiepileptik etkisiyle hipnotik etki dozları arasında büyük fark olması nedeniyle daha düşük toksiditesi ve yan etkisi olur. Pirimidon aslında PB ve Fenil-etil-malonamid (PEMA) için bir ön ilaçtır; bu metabolitlerin ikisinin de antiepileptik etkisi vardır ancak PRM'un kendisinin serumdaki metabolitlerinden bağımsız minör antiepileptik etkisi de olabilir. PRM, GABA reseptörlerine etki etmez. İlacın asıl antiepileptik etkisi PB üzerinden ortaya çıkarken, PEMA'nın daha çok toksik etkilerden sorumlu olduğu düşünülür. PRM de PB gibi potent enzim indükleyicidir ve monoterapi veya kombinasyonlarda enzim indükleyici olmayan bir antiepileptikle birlikte kullanılmalıdır. Monoterapide PRM'nun ¼'ü PB'e döner; yarılanma ömrü 10-15 saattir ama politerapide bu 6.5-8.3 saate düşer.[9]

PRM, fokal ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkilidir. Ayrıca myoklonik nöbetlerde ve esansiyel tremorda da başarıyla kullanılır. Günlük idame dozu 10-20 mg/kg olup, sadece yeni doğanda doz 15-25 mg/kg olabilir. Yarılanma ömrü daha kısa olduğu için günde 2-3 kez kullanılır. Serum ilaç düzeyi PB düzeyi ile takip edilir.[1] Genellikle 50 mg gece dozuyla başlanır ve 3-7 günde bir 50-125 mg artışlarla 3x250 mg dozuna çıkılır.

Yan etkileri PB'e benzer; çocuklarda farklı olarak sedasyon etkisi daha belirgindir. Başlangıç dozunun düşük olması kullanımı kısıtlayan sedasyon, sersemlik ataksi, bulantı, kusma gibi yan etkilerin ortaya çıkmaması için çok önemlidir. Dozun hızlı çıkılması durumunda ilk doz PB olarak verilebilir. Genel olarak diğer antiepileptiklere göre daha zor tolere edilir ve bu nedenle kullanımı kısıtlıdır.

Etosüksimid (ESM):

Süksimid grubundan suda çözünen bir etanol molekülüdür. 1940'lı yıllarda absans nöbetlerin tedavisi için geliştirilen Trimetadion ve Parametadiondan sonra 1954 yılında Etosüksimid kullanıma girmiş ve yan etki profilinin çok iyi olması nedeniyle absans epilepsilerin tedavisinde çığır açmıştır. T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek etkili olur. Oral biyoyararlanımı %90 'ın üzerinde, proteine bağlanması çok azdır. Karaciğerde metabolize olur ve yarılanma ömrü uzundur (30-60 saat).

Sadece jeneralize absans nöbetlerde ilk tercih edilecek ilaç olabilir. Yaşa göre doz ayarlaması yapılır; 3-6 yaş arasında günde 250 mg, 6 yaşından sonra 2x250 mg olarak başlanır ve haftada 250 mg arttırılabilir. Günlük 1500 mg'ı geçmemelidir.

Genellıkle tolere edilebilir gastrointestinal yan etkileri olur; karın ağrısı, anoreksi, kusma diare, gibi. Ayrıca çoğu doza bağımlı olarak, uykusuzluk veya uyku hali, halsizlik, ataksi ve davranış değişiklikleri görülebilir. Bölünmüş dozlarla bu etkiler giderilebilir. Alerjik döküntüler, nadiren daha ciddi Steven Johnson sendromu, SLE, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositosis ve otoimmun tiroiditis bildirilmiştir.

Karbamazepin (CBZ):

Kullanım endikasyonları ve etki mekanizması açısından PHT'e benzer. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eder, yüksek frekanslı nöronal ateşlemeyi azaltır. Şimdilik ülkemizde sadece oral formu kullanıma açıktır. Proteine %75 oranında bağlanır, yine p-450 karaciğer enzimleri ile metabolize olur ve aktif metaboliti olan 10-11 epoksid bazı yan etkilerden sorumludur. Karaciğerde metabolize olan başka ilaçların metabolizmasını indüklerken, kendi metabolizmasını da arttırır (otoindüksiyon). Azitromisin dışındaki diğer makrolid antibiyotikler ve Eritromisin, fluoksetin ve greyfurt suyu ile birlikte alındığında serum düzeyleri artar (**Tablo 6**). VPA ve FBM gibi karaciğer enzimlerini inhibe eden ilaçlar da epoksid düzeylerini arttırırlar.[9]

Fokal nöbetler ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere etkilidir; PHT gibi idiopatik jeneralize epilepsilerde kullanımı önerilmez. Epilepsi dışında trigeminal nevralji ve bipolar bozukluk tedavisinde tercih edilen ilaçlardan biridir.

CBZ uzun salınımlı tabletleri daha stabil serum düzeyi sağlamaları tolerabilitenin ve etkinliğin daha iyi olması nedeniyle özellikle nöbet tedavisinde tercih edilirler. Başlangıç dozları düşük tutularak 3-5 günde 1 olacak şekilde arttırılır. Günlük doz genellikle yaşa ve kiloya bağlı olarak 200-600 mg veya daha yüksek olabilir; serum terapötik düzeyi 4-12 mg/L arasında tutulur. Hızlı doz artışlarında bulantı, baş dönmesi, halsizlik ve sedasyon sıktır. Uzun kullanımda kognitif yan etkiler, kilo alımı, hiponatremi ve osteoporoz ortaya çıkabilir. Alerjik yan etkileri, deri döküntüleri, hepatit ve aplastik anemidir. Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz nadir olsa da Güney Asya kökenli hastalarda HLA-B15.02 alleli nedeniyle sık görülür ve bu hastalarda tedaviden önce HLA-B polimorfizmini göstermek için genetik test yapılmalıdır.[2] Teratojenik etkisi monoterapide PHT gibi %3 olarak bildirilir, ancak politerapi içindeyse spina bifida oluşturma riski yüksektir.[9]

CBZ fokal epilepsilerin tedavisinde uzun salınımlı tabletlerin kullanılmasıyla yan etki profili ve etkinliği nedeniyle uzun yıllar en yaygın kullanılan ilaç olma özelliğini korumuştu. Ancak farmakokinetik dezavantajları nedeniyle günümüzde LTG, LEV, ZNS gibi enzim indükleyici olmayan ilaçlar daha çok tercih edilmektedir.

Benzodiazepinler (BDZ):

Klobazam dışındaki tüm BDZ'ler 1,4 benzodiazepinlerdir. Sadece Klobazam'ın yapısında değişiklik vardır ve Klonazepam ile birlikte kronik epilepsi tedavisinde kullanılabilir. Bütün BDZ'lerin etki mekanizması GABA A reseptörleri üzerinden Cl^- kanallarının açılmasını sağlayarak olur. BDZ'lerin bu reseptörler üzerinde özel bağlanma bölgeleri vardır ve bağlandıktan sonra GABA A reseptörlerinde yapısal bir değişiklik oluşturarak GABA'nın reseptörlere duyarlılığını arttırır. Bu da Klor kanallarının açılma frekansında artışa neden olur; bu mekanizma Barbitüratların ateşleme süresinde yaptıkları değişiklikten farklıdır.[3]

Klonazepam (CLN) ve Klobazam'ın (CLB) oral biyoyararlanımı iyidir; proteinlere yüksek oranda bağlanır ama metabolizmaları değişkenlik gösterir: Klonazepam inaktif metabolitine dönüşürken, Klobazam karaciğerde aktif metabolitine (N-Desmetil-klobazam) döner. Klobazam ve aktif metaboliti, sitokrom p-450 enzimlerinden CYP3A4 ve 2C19 aktivitesinden etkilenir. Bu nedenle bu enzimlerin inhibitörü veya indükleyicisi ilaçlarla veya genetik olarak 2C19 defekti var ise, CLB aktif metabolitinin etkinliği artar.[1] İki ilacın da yarılanma ömrü uzun (CLB'da aktif metabolit nedeniyle daha uzun ve 36 saat) olduğu için günde tek doz kullanılabilirler.

İki BDZ de geniş spektrumlu antiepileptik olmalarına rağmen, yan etkileri nedeniyle sadece jeneralize nöbet tiplerinde endikasyon oluştururlar. CLB, 2011 yılında ABD'de Lennox-Gastaut Sendromunda yardımcı ilaç olarak onay almış ve aslında 3. Jenerasyon antiepileptik olarak kullanıma sokulmuştur. Dirençli fokal nöbetlerin tedavisinde, özellikle sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetleri varsa daha başarılı bulunmuştur.[2]

Sedasyon etkisi tüm BDZ'lerde ortaktır ve zamanla tolerans gelişir. Klobazam da bu etki daha azdır ve tedavinin ilk ayından sonra kaybolur. Tüm BDZ'lerde olduğu gibi, CLB'da da yüksek dozlarda nistagmus, koordinasyon bozukluğu, dengesizlik ve dizartri görülebilir. BDZ 'in tedavi etkisine zamanla tolerans gelişebilir ve daha yüksek doz ihtiyacı belirebilir; bu durum da CLB'da daha az görülür. Ayrıca CLB'da kesilme belirtileri doz azaltılarak, kademeli olarak yapıldığında ortaya çıkmaz.

Valproik asit (VPA):

Tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan, dallanmış yağ asiti yapısında, değişik formülasyonlarda hazırlanabilen VPA, hala primer jeneralize epilepsilerde ilk tercih tedaviyi oluşturur. Birden fazla antiepileptik etki mekanizması vardır:

T-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder (absans nöbetlerin tedavisinde bu etkisi rol oynar); voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke eder ve GABA etkisini arttırır. GABA etkisinin artışına neden olan mekanizma tam olarak bilinmiyor.

Oral biyoyararlanım tama yakındır. Tablet veya IV formlarda kullanılabilir. Proteine yüksek oranda bağlanır (%90). PHT ile proteine bağlanmak için yarışır ve birlikte kullanıldığında VPA serbest serum düzeyi artar.[9] Büyük oranda karaciğerde konjugasyon ve oksidasyon yoluyla metabolize olur. Yarılanma ömrü yetişkinlerde 13-16 saattir. Karaciğer üzerinde potent inhibitör olarak çalışır ve PB, LTG, CBZ, Rufinamid düzeylerini arttırır.

VPA, fokal veya jeneralize tüm nöbet tiplerinde etkilidir. Migren proflaksisisnde ve bipolar bozuklukta da kullanılır. Uzun salınımlı tabletleri günde 1 kez verilebilir. Doz titrasyonu 250 mg veya 500 mg 1x1 ile başlayabilir. Serum terapötik düzeyi 50-100 mg/L'dir ancak yüksek dozlarda kullanıldığında veya hipoalbuminemi durumlarında serbest ilaç düzeyi değerlendirilmelidir.

İdiosenkratik alerjik reaksiyonlar içinde en önemlisi akut hepatik yetmezlik ve akut pankreatitdir. Özellikle çocuk ve genç hastalar sıkı takip edilmelidir. Uzun süreli kullanımda değişik gastroenterolojik şikâyetlerle birlikte halsizlik, kilo artışı, periferik ödem, reversible Parkinsonizm, trombositopeni, kognitif bozukluklar, beyin atrofisi ve demans bulgularına neden olabilir. Yaşlı ve kognitif bozukluğu olan hastalarda kaçınılmalıdır. Özellikle politerapide amonyak yüksekliği gelişebilir ve konfüzyon veya ensefalopati durumlarında karaciğer enzimleri ile birlikte amonyak düzeyleri kontrol edilmelidir. Çalışmalarda 1100 mg'dan fazla VPA alan hastalarda teratojenite riskinin %30'dan daha yüksek olduğu bulunmuştur.[10] Ayrıca gebelikte VPA kullanımı, çocuklarda doza bağımlı olarak zekâ testlerinde düşmeye neden olmuştur.[11,12]

2. Jenerasyon:

Felbamat (FBM):

İkinci jenerasyonun ilk ilacı olan FBM, 1993 yılında ABD'de onay almasıyla tedaviye girmiştir. Dikarbamat grubundan ve sedatif etkili Meprobamat ile ilişkilidir. Birden fazla etki mekanizması olduğu deneysel olarak gösterilmiştir: Hem eksitatuar NMDA reseptörlerine hem de inhibitör GABAA reseptörlerine etkisi vardır. Bu nedenle FBM, NMDA reseptörlerine etkili olan tek antiepileptik ilaç olma özelliği taşır ve bu klinik etkinliğine katkıda bulunur. Ayrıca voltaj bağımlı sodyum kanallarında da etkisi olduğu bildirilmiştir.[3]

Oral emilimi çok iyidir ve proteine bağlanması çok düşüktür. Karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşerek metabolize olur; yarılanma ömrü 20-23 saattir. Pek çok p-450 enzim sistemi üzerinde inhibitör etkili olduğu için PB, PHT, VPA, CBZ epoksitleri ve Warfarin serum düzeylerini arttırır. CYP3A4 üzerinde zayıf indükleyici etkisi nedeniyle CBZ düzeyini azaltabilir; oral kontraseptif etkinliğini düşürür.[9]

Fokal ve jeneralize nöbet tedavisinde, özellikle Lennox-Gastaut Sendromunda kullanılan geniş spektrumlu bir antiepileptik olmasına rağmen kullanımı yan etkileri ve takip zorluğu nedeniyle kısıtlıdır. Başlangıç dozu 600 mg günde 2 kez; haftalık 600 mg artışlarla günde 3 kez 1200 mg'a kadar çıkılabilir.

En sık görülen yan etkisi bulantı, kusma gibi gastarointestinal irritasyon bulgularıdır ve yiyecek alımı ile azaltılabilir; uykusuzluk, baş ağrısı, kilo kaybına da neden olabilir. En ciddi yan etkisi letal aplastik anermi oluşturma potansiyeli (tahmini olarak 5000-8000'de 1) ve karaciğer yetmezliğidir. Hepatik yetmezlik riski daha azdır ama her ikisi için de sıkı takip gerekir. Başlangıç kan ve karaciğer fonksiyonları, ilaç başlandıktan sonra ilk 6 ay her 2 haftada 1 tekrar edilerek değerlendirilmelidir. 1 yıllık tedaviden sonra takip sıklığı duruma göre azaltılabilir.[9]

Gabapentin (GBP):

Yapısal olarak GABA'ya benzeyen ancak GABA sistemi üzerine etkisi olmayan, antiepileptik potansiyeli düşük olarak bilinen bir ilaçtır. Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının α-2 δ alt ünitesine bağlanarak, aşırı uyarılabilirlik durumlarındaki kalsiyum salınımını ve dolayısıyla nörotransmitter akışını azaltır.[9]

GBP biyoyararlanımı düşüktür ve bireyden bireye değişkenlik gösterir. Bağırsaklardan doyurabilir bir transport sistemi ile kana karışır bu nedenle biyoyararlanım doz artışı ile azalabilir. Proteine bağlanması az ve eliminasyonu böbrekler yoluyla değişmeden atılarak olur. İlaç etkileşimi yoktur ve yarılanma ömrü 5-7 saattir.

GBP dar spektrumlu bir antiepileptiktir; yalnız fokal epilepsilerde kullanılmalıdır. Etkinliği karşılaştırmalı geniş randomize çalışmada lamotrijinden daha düşük bulunmuştur[13], ayrıca myoklonik nöbetleri arttırdığı bildirilmiştir.[14] Post-herpetik nevraljide de endikasyonu vardır. Uzun salınımlı tabletleri Huzursuz Bacak Sendromunda, baş ağrısı ve kronik ağrı tedavisinde de kullanılabilir. Günlük 300mg doz ile başlanıp günde 300 mg artışla en fazla 4800 mg total doza kadar çıkılabilir. Yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle tam etki için günde 3 kez alınmalıdır.

En önemli yan etkileri uyku ve sersemlik hali, ataksi ve kilo artışı olarak bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda ve periferik ödeme ve kognitif yavaşlamaya, çocuklarda ise emosyonel labiliteye yol açabilir.

Lamotrijin (LTG):

Tersiyer amin derivesi olan bir feniltriazindir; suda ve alkolde çözünürlüğü azdır. PHT ve CBZ gibi voltaj bağımlı Na^+ kanalları üzerinden etkili olur. Bu etki, tekrarlayıcı aktivasyonlar (deşarjlar) sırasında nöronlardaki Na^+ kanallarının bloke edilmesi şeklindedir. Ayrıca yüksek voltajlı kalsiyum akışını da doza bağımlı olarak inhibe eder. Bu etkisi, muhtemelen presinaptik N tipi Ca^{+2} kanallarının inhibe olmasıyla ortaya çıkar. Bu etkiler PHT antiepileptik etkisine benzer ama LTG, Glutamat ve GABA salınım inhibisyonunu Glutamat lehine 2 kat daha fazla yaparak, PHT'deki eksitatör inhibisyon etkisinden daha güçlü bir etki ortaya çıkarır. LTG, NMDA reseptör antagonisti olmamasına rağmen, iskemi ile indüklenen Glutamat ve Aspartat gibi eksitatuar nörotransmitterlerin salınımını da bloke eder; tekrarlayıcı ateşlemeleri önler. Potasyumun hücre dışına çıkışını, Nitrik Oksit salınımını ve Serotonin geri alınımını modüle eder ve bu etkileri de epilepsi ve affektif bozukluk tedavisinde kullanılır.[1]

Oral biyoyararlanımı çok iyidir; proteine bağlanması klinik olarak önemsiz kabul edilir. Karaciğerde glukouronidasyon ile metabolize edilerek idrar yoluyla atılır. Monoterapide yarılanma ömrü 24 saate uzar. VPA ile birlikte kullanılırsa bu süre 2 katına çıkar, enzim indükleyicilerle birlikte kullanılırsa yarıya düşer. Östrojen ve gebelik LTG klirensini arttırır.

1994 yılından beri ABD'de fokal ve jeneralize nöbetlerin tedavisinde ilk tercih olmasa da monoterapi endikasyonu almış geniş spektrumlu bir antiepileptiktir ve nöbet tipi belirlenemeyen epilepsilerde de kullanılabilir.[2] Daha az sedasyon ve daha az olumsuz kognitif etkileri yan etkileri nedeniyle tercih nedeni olur. Jeneralize absans epilepsilerde VPA ve ETX'den daha az etkilidir ancak, genç bayan hastalarda, bu iki ilacın yüksek teratojenik etkilerinden dolayı absans nöbetlerin hâkim olduğu jeneralize

epilepsilerde öncelikle tercih edilmelidir. Myoklonik epilepsilere etkili olabilir ama bazı hastalarda myoklonusu arttırabilir. Bipolar bozukluğun idame tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlardan biridir. Kullanımdaki en önemli özellik alerjik deri döküntülerine yol açmamak için yavaş titrasyon yapılması gereğidir. Genellikle 2 haftada bir toplamda 50 mg artışlarla doz arttırılır. Başlangıç dozu günde 25 mg'dan fazla olmamalıdır. VPA ile birlikte kullanıldığında doz artışları bunun yarısı kadar, enzim indükleyicilerle birlikte kullanılırsa daha hızlı doz artışı veya 2 kat fazla doza ihtiyaç olabilir. Serum düzeyleri kontrol edilerek günlük 600 mg veya daha yüksek dozlara çıkılabilir. Terapötik pencere 2-20 mg/L arasındadır. Uzun salınımlı preparatları günde tek doz kullanılır ve toksiditeyi azaltır. Dirençli hastalarda günde 2 kez verilirse ilaç etkinliği artar.

Doza bağımlı yan etkileri sersemlik, bulanık görme, diplopi, dengesizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı ve tremor olabilir. Hastaların %3'ünde deri döküntüleri olur. Çocuklarda daha fazla olmak üzere, hızlı titrasyon, VPA ile birlikte doz aşımına dikkat edilmemesi gibi durumlarda Steven-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz ve hipersensitivte sendromları gibi ciddi idiosenkronik yan etkiler (1/4000) görülebilir.[9]

Levatirasetam (LEV):

Pirasetamın etil analoğudur ve etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, nöronal hiperaktivasyon döneminde sinaptik vezikül proteini SV2A'ya bağlanarak, nörotransmitter salınımında nonspesifik azalmaya neden olduğu düşünülür.[9] Oral ve IV formları vardır ve oral emilimi çok iyidir. Proteinlere çok az bağlanır; karaciğerde metabolize olmaz. İdrarla %66'sı atılır, geri kalanı hidrolize olarak inaktif bileşiklere döner. Bilinen ilaç etkileşimi yoktur ve yarılanma ömrü 6-8 saattir.

Geniş spektrumlu, fokal ve jeneralize epilepsilerde kullanılır ve jeneralize myoklonik nöbetlerde etkinliği 1. dereceden (Class I) kanıtla gösterilmiş tek antiepileptik ilaçtır. 500 mg günlük dozla başlanarak arttırılır. Doz artışı kademeli ve hastaya göre yapılır; günde 2 kez verilir ve günlük 4000mg'a kadar dosa bağlı etkinliği gösterilmiştir.

En sık görülen yan etkisi sersemlik, baş dönmesi, uyku hali ve halsizliktir Çocuklarda ve gençlerde daha fazla olmak üzere, irritabilite, öfke kontrol bozukluğu veya depresyon görülebilir. Allerjik reaksiyon bildirilmemiştir. Yan etki profilinin nispeten iyi olması ve geniş kullanım alanı ile başlangıç monoterapilerde ilk seçilen antiepileptik olmuştur (**Tablo 4**). Ayrıca IV formu ve IV dozların oral dozlarla eşdeğer olması acil durumlarda kullanım kolaylığı sağlar; status epileptikusda çok merkezli randomize çalışmalar olmasa da çoğu zaman IV fenitoin ile birlikte veya sonra yardımcı tedavi olarak başlanabilir.[9]

Okskarbamazepin (OXC):

Yapısal olarak CBZ analoğudur. Etki mekanizması PHT ve CBZ ile aynıdır ama CBZ gibi epoksitlere metabolize olmaz; '***Likarbazepin***' adı verilen aktif metabolitine dönüşür. Oral yoldan biyoyararlanımı çok iyidir ve hemen aktif metabolitine çevrilir. Lizarkapin antiepileptik etkiden sorumludur; proteine az (%40) bağlanır. OXC yarılanma ömrü 1-3.7 saat ancak Likarbazepin yarılanma ömrü 8-10 saattir.[1,9]

OXC, Karaciğer enzimleri üzerine indüksiyon etkisi hafiftir; daha çok östrojen metabolizmasını etkileyen enzimleri uyarır. Bu nedenle yüksek dozlarda OXC, oral kontraseptif alan hastaların ilaç etkinliğini azaltır. CBZ aksine PHT üzerinde ters etkilidir. Yüksek dozlarda, PHT metabolizmasına karışan enzimleri inhibe ederek PHT'nin serum düzeyini arttırabilir. Otoindüksiyonu yoktur ve p-450 enzimi (CYP 3A4) inhibitörlerinin etkisi altında kalmaz; dolayısıyla Eritromisin, Fluoksetin, Proksifen ve Greyfurt suyu ile ilacın serum düzeyinde yükselme olmaz.[9]

OXC kullanım endikasyonları PHT ve CBZ ile eşdeğerdir. Günde 2 kez düşük dozdan başlanarak titrasyon yapılır. Maksimum doz genellikle 2400 mg/gün olarak çalışılmıştır. OXC CBZ dönüşümleri 3'e 2 oranında ve hızlı yapılabilir. CBZ dozu 800 mg'dan yüksekse bu oran maksimum günlük doz (2400 mg) aşılmadan OXC lehine artar.

Yan etki profili CBZ'e benzer. Allerjik deri döküntüleri olabilir ve CBZ ile en az %25 cross-reaksiyon gösterir. OXC ile hiponatremi daha sıktır. Özellikle yaşlılarda ve diüretik kullananlarda bu etki görülür. Kendisi gibi voltaj kanallarına etkili başka bir antiepileptik ile kombinasyonu ilacın yan etkilerini arttırır ve kullanımı kısıtlar.

Pregabalin (PGB):

3-İsobutil GABA'nın S-enantiomeri ve bir GBP analoğudur; benzer etki mekanizmasına sahiptir.[1] Sadece oral formu bulunur; GBP aksine oral emilimi daha iyidir. Proteine bağlanmaz ve ilaç etkileşimi olmaz. Yarılanma ömrü 6 saattir; idrardan değişmeden atılır.

GBP gibi dar spektrumlu ve sadece fokal epilepsilerde kullanılır; jeneralize myoklonik ve absans nöbetleri arttırabilir (**Tablo 3**). Diabetik polinöropati ile birlikte olan nöropatik ağrıda, post-herpetik nevraljide ve fibromyaljide endikasyonu vardır. 75 mg günde bir kez akşamları veya ikiye bölünmüş dozlarda kullanılır. Haftalık 75 mg veya 150 mg artışlarla günde 900 mg'a kadar tolere edilir.

Uyku hali, sersemlik, iştah artışı ve periferik ödem gibi yan etkileri olabilir; yüksek dozlarda bazı hastalarda myokloni (subkortikal) ortaya çıkarabilir.

Tiagabin (TGB):

Nipekotik asitin alifatik bir zincirle lipofilik bir moleküle bağlanmasıyla oluşur. Nipekotik asit nöbeti engelleyen güçlü bir moleküldür ancak kan-beyin bariyerini geçemez; lipofilik bir molekülle birleşince sentral sinir sistemine geçer ve kendine özel spesifik bir mekanizma ile nöron ve gliaların GABA geri alınımını (re-uptake) inhibe eder. Böylece sentral sinir sisteminde GABA aracılı inhibisyonu arttırır. TGB etki mekanizması, son yıllarda deneysel çalışmaların özellikle astrositik GABA transportuna yoğunlaşmasına neden olmuş ve bu durum yeni antiepileptik ilaç keşifleri için bir alan oluşturmuştur.[15] TGB, sodyum veya kalsiyum kanalları üzerine etkili değildir.

Oral emilimi çok iyidir. Proteine bağlanması yüksek olsa da serum konsantrasyonu çok düşüktür. Karaciğerde metabolize olur ve yarılanma ömrü monoterapide 7-9 saattir; enzim indükleyicilerle bu süre düşer.

1997 yılında fokal epilepsiler için 12 yaş ve üstü hastalarda adjuvan tedavi olarak kullanılmaya başlanmış, sadece fokal epilepsilerde endikasyon bulmuştur. Myoklonik ve absans nöbetleri arttırabilir. Kanıta dayalı olmasa da spastisite tedavisinde, alkol ve kokain bağımlılık tedavisinde ve derin uykuyu arttırmak için kullanılabilir.[16] TGB fokal ve sekonder jeneralize nöbetlerin tedavisinde gece 4 mg dozunda başlanıp, günde 3 kez 8 mg olacak şekilde arttırılabilir.

Yan etkilerinin çoğu sentral sinir sistemi ile ilişkili sersemlik, uyku hali, halsizlik tremor, irritabilite, depresyon, emosyonel labilite şeklindedir ve dozun yavaş titrasyonu ile azaltılabilir. Bunun dışında önemli ve kullanımı kısıtlayan diğer etkisi, doza bağımlı olarak non-konvulsif status epileptikus oluşturabilme potansiyelidir.[17] TGB tedavisi altında ensefalopatik olduğu düşünülen hastalar hospitalize edilerek, uzun süreli video/EEG monitorizasyonu altında tedavi edilmelidir.

Topiramat (TPM):

Yapısı diğer antikonvulsanlardan farklı, sülfamatla yer yeğiştirmiş bir monosakkariddir. Kesin olarak bilinmemekle beraber, etkinliğinden birden fazla mekanizma sorumlu tutulur. a-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit (AMPA)/Kainik asit reseptörleri antagonizması, GABA aracılı inhibisyonda Cl^- geçişini arttırması ve voltaj bağımlı Na^+ kanallarını bloke etmesi, önemli etki mekanizmalarıdır.

Oral formda, biyoyararlanımı çok iyidir ve proteine bağlanması klinik olarak önemsizdir. Karaciğerde kısmen metabolize olur; %70'i değişmeden idrarla atılır. Yarılanma ömrü yaklaşık 21 saattir. Karaciğer enzimlerinden CYP3A4 için zayıf zayıf indükleyicidir.

Geniş spektrumlu, fokal ve jeneralize nöbetlere etkilidir ama jeneralize absansda etkili bulunmamıştır.[18] Migren profilaksisinde onay almış, obesite tedavisinde fentermin ile kombine edilerek kulla-

nılabilir. Bipolar bozukluklarda endikasyon dışı kullanımı vardır.[9] Kognitif yan etkilerini minimalize etmek için titre edilmesi gerekir. Genellikle 25 mg günlük doz ile başlanır ve haftada 25 mg olacak şekilde arttırılarak 2'ye bölünmüş dozda toplam 400 mg'a kadar çıkılabilir.

Kognitif yan etkilerinden dolayı LTG'den daha az tolere edilir. Kognitif yan etkiler, düşüncede yavaşlama, dikkatte ve hafızada azalma, yürütücü-yönetici işlevlerde bozulma, kelime bulma zorlukları ve sözel akıcılıkta azalma şeklindedir. Hasta bunların farkında olmayabilir. Ayrıca sedasyon, halsizlik, sersemlik, ataksi ve depresyon da görülebilir. Böbrek taşı hastaların %1-2'sinde problem olabilir. El ve ayaklarda paresteziler karbonik anhidraz inhibisyonuna bağlıdır. Çocuklarda hipertermiye, metabolik asidoza neden olabilir; hidrasyon çok önemlidir. VPA ile birlikte kullanıldığında amonyak artışı gelişebilir. Teratojenik etkisi, özellikle yarık damak/dudak şeklinde olabilir. Başlangıç monoterapisi için kullanılabilir ise de kognitif yan etkileri nedeniyle ilk tercih edilecek ilaç olmazlar. Adjuvan tedavide ve Lennox-Gastaut sendromunda kullanılabilirler.

Zonisamid (ZNS):

Yapısal olarak sülfonamidlere benzer; benzisoksazol halkası ile birlikte bir sülfonamid zincirinden oluşur. 1989 yılında Japonya'da geliştirilmiş ve epilepsi tedavisine sunulmuştur.[1] Sülfür içeren tek antiepileptik ilaçtır ve yapısal özellikleri ve benzerliği nedeniyle karbonik anhidraz inhibisyonu etkisi vardır. TPM ve ZNS, kilo kaybı, oligohidrosis ve nadiren böbrek taşına neden olabilir; bu etkiler her iki ilaçta ortak olan sülfamat grubuna bağlı olabilir.[3] Birden fazla olan etki mekanizmaları içinde Na^{+} ve T-tipi Ca^{+2} kanallarını bloke etmesi ve zayıf karbonik anhidraz inhibitörü olması önemlidir.

Oral biyoyararlanımı çok iyi, proteinlere bağlanması önemsiz derecede (%40-60) ve yarılanma ömrü 50-70 saattir. Eritrositlerde doyurulabilir bir şekilde birikir ve bu nedenle doz ve kan düzeyleri ile arasında ilişki kurulamaz. Tam kan yerine serum düzeylerine bakılmalıdır; yine de etkinlik, yan etkiler ile serum düzeyleri arasında her zaman tutarlı bir ilişki kurulamaz.[1] Karaciğerde CYP 3A4 enzimi ile metabolize olur ama kendisi indükleyici veya enzim inhibitörü değildir.

Hem fokal hem jeneralize tip epilepsilerde, myoklonik nöbetlerde, infantil spazmlarda, Lennox-Gastaut Sendromunda ve çoğu antiepileptiğe dirençli olan progresif myoklonik epilepsi sendromlarında kullanılabilir. Çalışmalarda, ZNS'in dopamin düzeylerini arttırdığı ve bu nedenle Parkinson tedavisinde etkili olduğu.[19,20], ayrıca basal monoamin düzeylerinde oluşan artışın bipolar bozuklukların tedavisinde rol oynadığı düşünülmüştür.[21] Başlangıç dozu gece 100 mg günde tek doz ve her 2 haftada 1 100 mg arttırılarak 600 mg'a kadar çıkılabilir. Günlük tek doz ve 2'ye bölünmüş olarak alınabilir.

En önemli yan etkileri bulantı, sedasyon, ataksi, sersemlik, irritabilite ve anoreksi olup, bazı hastalarda özellikle yüksek dozlarda kognitif yavaşlama görülebilir ama TPM'da olduğu kadar ciddi olmaz. Böbrek taşı %4 kadar bildirilmiştir, hipertermi, oligo hidroz ve metabolik asidoz nadirdir. İlaç kullanımı sırasında TPM gibi hidrasyona dikkat edilmelidir. Ciddi alerjik reaksiyonlar nadir olarak rapor edilir.

3. Jenerasyon:

Vigabatrin (VGB):

VGB (γ-vinyl-GABA) GABA transaminazın tek 'irreversible' inhibitörüdür; GABA'nın birikmesine neden olur. Nöbet önleyici etkisi GABA transaminazın inaktivasyonuna bağlıdır ama bunun nasıl ve hangi mekanizma ile nöbet koruyucu olduğu açık değildir. Çünkü VGB, GABA A reseptör aracılı sinaptik yanıtı arttırmaz. Aksine, spontan ve uyarılmış sinaptik akımları inhibe eder ve bu etki nedeniyle nöbetlerin supresyonundan çok artışı beklenir. Bu nedenle VGB etki mekanizması hala tartışmalı ve alternatif mekanizmalar için araştırmalar devam etmektedir.

VGB'in oral emilimi çok iyidir. Proteine bağlanmaz. Önemli oranda metabolize edilmez ve idrarla değişmeden atılır. Yarılanma ömrü gençlerde 10,5 saat, infantlarda 5-6 saattir ama etkisi serumda bulunduğu sürece devam eder; mutlaka terapötik konsantrasyonda olması gerekmez.

Dar spektrumlu, sadece fokal epilepsilerde kullanımı kabul edilmiş bir antiepileptiktir. İdiopatik jeneralize epilepsilerdeki myoklonik ve absans nöbetleri arttırabilir, ama infantil spazma etkili olur. Özellikle tuberosklerozlu hastalarda tercih edilir. Yetişkinde başlangıç dozu günde 2 kez 500 mg; haftada 500 mg arttırılarak toplam 3000 mg'a kadar çıkılabilir. Ancak yüksek dozlar, yan etki riskini arttırmakla beraber, tedavi şansını da arttırmaz.

En çok düşündüren ve kullanımı kısıtlayan yan etki, progresif ve kalıcı bilateral konsantrik görme alanı defektleri oluşturabilmesidir ki bu durum ilacı kullananların %30-40 gibi büyük kısmında görülebilir. Bu problem, ilaç dozu ve kullanım süresinin uzunluğu ile direk olarak ilişkilidir. Her 3 ayda bir görme alanı muayenesi gereklidir. Bunun dışında en sık görülen yan etkiler çoğu antiepileptiklerde olduğu gibi, sedasyon, halsizlik, sersemlik ve ataksidir. Hastalarda irritabilite, davranış değişiklikleri, psikoz ve depresyon da gelişebilir.

Lakosamid (LCM):

Asetamidoproprionamid çekirdeği içeren fonksiyon kazanmış küçük bir aminoasit molekülüdür. İlk olarak farelerde maksimal elektroşok epilepsi modellerinde stereoselektif koruyucu etkisi bulunmuş ve 2009 yılında ABD'de kullanılmaya başlanmıştır. LCM etkinliği ve kullanım alanları diğer voltaj kanal blokürlerine benzese de kendine özgü farklı bir mekanizma ile antiepileptik etkide bulunur. Sodyum kanalları tekrarlayıcı ateşlemeler sırasındayken diğer kanal blokürlerinin aksine LCM, hızlı inaktivasyon değil yavaş inaktivasyon yapar: Bu yavaş inaktivasyon eğrisi daha fazla hiperpolarize potansiyellere dönüşür ve dolayısıyla yavaş inaktivasyon döneminde olan kanalların oranı artmış olur.[22]

LCM, oral biyoyararlanımı çok iyi ve proteinelere bağlanması önemsizdir. Gıda alımından etkilenmez ve oral alımdan 1-2 saat içinde doruk konsantrasyona ulaşır; yarılanma ömrü 13 saattir. IV preperatları 30 dk içinde verilir ve doruk konsantrsyona infüzyonun sonunda ulaşır. İkiye bölünmüş dozda verilir ve serum kararlı durumuna 3 günde gelir. Primer olarak böbreklerden değişmeden atılır. %30'dan azı karaciğerde inaktif metabolite dönüşerek metabolize olur ama enzim indükleyiciler LCM farmakokinetiğinde belirgin bir etki yapmazlar.[23,9]

Dar spektrumlu, fokal nöbetlere etkili bir antiepileptiktir; eldeki verilere göre myoklonik veya absans nöbetleri arttırmaz. Genellikle ikiye bölünmüş dozda ve günlük 100 mg olarak başlanır. Titrasyon haftalık 100 mg artış şeklinde olabilir. Toksik yan etkiler günlük 600 mg'a çıkıldığında görülmeye başlar. IV formlarının dozu oral tabletlerle eşdeğerdir. Status epileptikusda kullanımına ve etkinliğine dair örnekler, yakın gelecekte LCM'in tedavi algoritmasında 2. sırada kullanılacak ilaç olacağını göstermektedir.[24]

En sık yan etki sersemlik ve uyku halidir; kardiak açıdan ciddi bir sorun oluşturmazlar, çalışmalarda LCM alındıktan sonra ortaya çıkan PR intervalindeki uzamanın diğer antiepileptiklerden farklı ve klinik olarak önemli olmadığını göstermiştir.[25]

Rufinamid (RFN):

Yapısal olarak özgün bir triazol derivesidir; 2009 yılında Lennox-Gastaut Sendromunda (LGS) yardımcı tedavi olarak onay almıştır. Etki mekanizması çok iyi bilinmemekle birlikte, antiepileptik etkisinin sodyum kanallarının blokajı ve yüksek frekanslı aksiyon potansiyel patlamalarının baskılanması yoluyla olduğu düşünülmektedir.

Oral emilimi yiyeceklerle çok iyi, açken daha azdır. Proteine çok az bağlanır; enzimatik hidrolizle inaktif metabolite dönerek idrarla atılır ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez.[25] Yarılanma ömrü 6-10 saattir. Karaciğer enzimleri üzerine zayıf inhibitör ve indükleyici özelliği vardır (örneğin CYP3A4 ve UDP-glukuronil transferaz için indükleyici, CYP E1 için inhibitördür). Valproik asit ile birlikte kullanıldığında RFN klirensi azalır ve düzeyi %70 artabilir.[9]

RFN, geniş spektrumlu antiepileptiktir ve özellikle LGS'daki jeneralize nöbetlerde etkinliği onaylanmıştır. İlaca dirençli fokal epilepsiler ve bazı jeneralize epilepsilerde de etkinliği gösterilmiştir.[26,27] Başlangıç dozu günlük 400 mg olup, gün aşırı 400 mg'lık artışlarla 2'ye bölünmüş olarak günlük toplam 3200 mg'a kadar çıkılabilir.

Sersemlik, halsizlik, baş ağrısı ve uyku hali şeklinde yan etkileri olabilir. Çocuklarda kusma daha sık olur. Doza ve serum konsantrasyonuna bağımlı olarak EKG'de QT kısalmasına neden olabilir ama ani ölüm veya ventriküler aritmi bildirilmemiştir. Nedeni bilinmeyen bu etki nedeniyle QT aralığını kısaltabilecek ilaçlarla (Pirimidon, lamotrijin gibi) birlikte kullanılmamalıdır; ailesel kısa QT sendromunda kontrendikedir.[23]

Ezogabin (EZG):

EZG veya Avrupa'da kullanılan adıyla Retigabin, yapısı diğer anticonvulsanlarla ilşkili olmayan bir karbamik etil esteridir. Bu jenerasyonda birçok deneysel epilepsi modelinde etkinliği gösterilmiş ilk ilaç olmuştur. ***Ancak ciddi ve geri dönüşümsüz olabilecek yan etkileri nedeniyle 2017 yılından beri kullanılmamaktadır.*** Yine de ilaçla ilgili deneysel çalışmalar devam ettiği ve kısa süre de olsa ABD ve Avrupa kullanılmış olduğu için, ilacın bazı temel özelliklerinin bilinmesi doğru olur.

EZG, asıl etkisini membran hiperpolarizasyonunu sağlayan voltaj bağımlı potasyum kanallarını aktive ederek ve böylece hücreyi hiperpolarizasyonda bırakarak yapar; Deneysel olarak, yüksek konsantrasyonlarda inhibitör GABAerjik sinapsları arttırdığı ve Na^{+2} ve Ca^{+2} kanalları üzerinde zayıf bloke edici etkisi olduğu da bildirilmiştir.[28]

EZG, hızlı emilir ama ilk geçiş metabolizması nedeniyle biyoyararlanımı %60'dır. Yarılanma ömrü 7-11 saat; Proteinlere %80'den fazla bağlanmaz. Çoğu, glukuronidasyon ile metabolize olur; kendi metabolizmasını etkilemez. CYP enzimleri ile metabolize olan ilaçlar üzerinde ciddi bir etkisi yoktur. Primer olarak böbrekler yoluyla elimine olur; orta veya ciddi dereceli böbrek veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir.[28]

EZG, sadece fokal nöbetlere etkili bulunmuş; günlük 3'e bölünmüş dozlarda 600-1200 mg kullanılmıştır. En sık görülen yan etkiler (sersemlik, uyku hali, bulantı, konfüzyon, bulanık görme, tremor) genellikle ilk haftada ve doz artışları sırasında olur. Bu dönemlerde psikoz ve intihar düşünceleri de olabilir. Uzun süreli kullanımı kısıtlayan en önemli yan etki deride, tırnaklarda ve retinada mavimsi pigmentasyon oluşturmasıdır ve genellikle 4 yıllık kullanımda ortaya çıkar. Bu renk değişikliğinin geri dönüşümlü olup olmadığı bilinmiyor. EZG başlanmadan önce ve sonrasında 6 aylık periodik retina muayenesi gereklidir. Genel olarak kalp kasındaki K^+ kanallarını etkilemese de metabolitinin zayıf etkileri nedeniyle QT uzaması olan hastalarda dikkat gerektirir. Ayrıca GABA aracılı etkileri nedeniyle sedatif hipnotik ilaç grubundan sayılır ve bağımlılık oluşturma potansiyeli nedeniyle kontrollü ilaç olarak verilmiştir.[28]

Brivara**setam (BRV):**

Levetirasetamın n-propil analoğudur ve LEV gibi sinaptik vezikül proteini SV2A'ya bağlanarak etkili olur. SVA2, bir integral transmembran glikoproteinidir ve nöron ve endokrin hücrelerde vezikül eksositozunun modülasyonunu ve nörotransmitter salınımını kontrol eder. Ayrıca SVA2 epileptogenezin kendisinde de rol oynayabilir. Brivarasetamın bu veziküllere bağlanma affinitesi LEV'dan 15-30 kat daha fazladır ve vezikül mobilizasyonunu yavaşlatır. Ayrıca voltaj bağımlı sodyum kanallarını da CBZ etkisinden daha az olmak üzere inhibe eder; bu etkinin antikonvulsan etkisine katkısı olup olmadığı bilinmiyor. BRV, kan-beyin bariyerini LEV'dan çok daha hızlı geçer ve IV verildikten sonra maksimum beyin konsantrasyonuna dakikalar içinde ulaşır.[29] Bu üstünlük, deneysel çalışmalarda status epileptikusdaki gibi tekrarlayıcı spontan veya uzamış nöbetlerde BDZ ile birlikte kullanılarak araştırılmaktadır.[30]

İlacın farmokinetik özellikleri sağlıklı yetişkinlerde araştırılmış ve oral emilimi hızlı ve yiyeceklerden etkilenmediği gösterilmiştir. Yarılanma ömrü 7-8 saat ve proteinlere bağlanması önemsizdir. Temel metabolizma yolu asetamid grubunun hidrolizidir; ikinci yol p-450 ernzimleri (CYP2C19) ile hidroksilasyondur. Glukuronik asit yolu minör metabolizma yoludur. İlaç etkileşimleri açısından düşük potansiyeli olan bir ilaçtır. CBZ, PHT ve PB gibi enzim indükleyiciler BRV'nin serum düzeylerini hafif düşürse de doz ayarlaması gerekmez. BRV'nin tüm metabolitleri inaktiftir. Metabolitlerin çoğu böbreklerle elimine edilir. Karaciğer enzim indüksiyonu gösterilmemiştir. Ciddi hepatik bozukluklar-

da yarılanma ömrü 17 saatin üzerine çıkabilir. Bu durumda günlük dozun 1/3'ü verilmelidir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez; bununla birlikte dializ hastalarıyla ilgili veriler eksiktir.

BRV, Avrupa ve ABD'de fokal ve sekonder jeneralize nöbetlerde yardımcı ilaç olarak onay almıştır. Monoterapide ve genetik epilepsilerde kullanımı için çalışmalar devam etmektedir. Günlük 2'ye bölünmüş dozlarda 50 mg total doz olarak başlanıp, maksimum 200 mg olacak şekilde yavaş titrasyon yapılmalıdır. Çocuklarda 2 mg/kg günlük doz ikiye bölünür.[29,31]

En sık yan etkileri diğer antikonvulsanlardaki gibi, sersemlik, uyku hali, bulantı ve halsizliktir. Özellikle LEV ile psikiyatrik belirtiler gösteren hastalarda irritabilite, ajitasyon, anksiyete, uykusuzluk, agresyon ve depresyon gibi belirtiler BRV ile de görülebilir ancak daha az sıklıkta ve olasılıkla daha az şiddette olur.

Eslikarbazepin (ESL):

ESL, CBZ ve OXC gibi dibenzazepin karboksamid grubundan bir molekül olup 10. pozisyonda -OH grubu içerir ve bu özelliği ile farklı bir stereoseleftif metabolizmaya sahip olur. CBZ gibi 10, 11 epokside dönüşmez ve dolayısıyla bu aktif metabolitin yan etkilerini, enzim indüksiyonunu ve otoindüksiyonu göstermez. ESL, hızla aktif metaboliti ***'S-likarbazepin'*** e çevrilir. Normalde OXC alındıktan sonra ortaya çıkan S ve R-likarbazepinlerin içinde 4/1 oranı varken, ESL alındıktan sonra sadece S-likarbazepin metaboliti ortaya çıkar. S-likarbzepin ise OXC'e döner. S-likarbazepin bu nedenle R formuna göre daha efektif, daha az toksik ve kan-beyin bariyerini daha kolay geçer.

ESL, özellikle hızlı ateşleyen nöronlarda voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe eder. Dinlenim halindeki sodyum kanallarına affinitesi CBZ ve OXC'den daha azdır. ESL, voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu da arttırır ki, bu kanalların uyarılabilirliğini düzenleyebilir. ESL ayrıca, T-tipi Ca^{+2} kanallarını inhibe eder ve bu kanalların inhibisyonu spontan nöbetlerin azalmasında önemlidir.[32]

ESL, oral olarak kullanılır; biyoyararlanımı çok iyidir ve plasma proteinlerine sadece %30 oranında bağlanır. Yaklaşık %50'si idrarla değişmeden vücuttan atılır. Yarılanma ömrü 13-20 saattir ama sentral sinir sisteminde 24 saat kalabilir. Çoğu karaciğerde, bir kısmı bağırsaklarda metabolize olur; CYP3A4 üzerinde zayıf indükleyicidir, oral kontraseptiflerin etkisini azaltır. CYP2C19 üzerine de zayıf inhibitördür ve PHT serum düzeyini arttırır. Orta dereceli karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez ama orta-ağır dereceli böbrek yetmezliklerinde doz ayarlaması yapılmalıdır.[32,9]

ESL, erişkinlerde ilaca dirençli fokal epilepsilerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak veya monoterapide efektif ve güvenli bulunmuştur. CBZ'den daha az etkili değildir. Çocukluk yaş grubunda ise faz III çalışması devam etmektedir.[32,33] ESL, 400 mg 1x1 dozunda başlanır; 1 hafta sonra doz 800 mg 1x1 yapılır. 1200 mg'a kadar arttırılabilir. Günlük tek doz kullanımı hasta uyumunu arttırır. İdiopatik jeneralize epilepsilerde kullanımından kaçınılmalıdır. OXC'den titrasyon yapılmadan ESL'ye geçilebilir ve bu yan etkileri azaltabilir.[34]

Yan etkileri OXC'e benzer. Sersemlik, halsizlik, baş ağrısı ve diplopi en sık görğlen etkilerdir. Uyku hali, kusma, bulanık görme olabilir ama çoğu hafif-orta düzeydedir. Hiponatremi sık görülse de OXC veya CBZ'e göre daha az bildirilmiştir. 1200mg ESL alan hastaların ancak %1.4'ünde ilacı bırakacak kadar ciddi hiponatremi olabilir. Daha düşük dozlarda ciddi hiponatremi bildirilmemiştir. Allerjik deri reaksiyonları nadirdir.[9,32]

Perampanel (PER):

Yapısal olarak diğer antiepileptiklerden farklı özel bir Mono Amin Oksidaz türevidir ve daha önce Parkinson hastalığı için yapılan klinik deneyimlerde denenmiş bir ilaçtır.[23] AMPA tipi Glutamat reseptörlerini bloke ederek etkisini gösterir. AMPA, beyin korteksinde glutaminerjik transmisyona aracılık eden NMDA ve kainat gibi iyonotropik reseptörlerden biridir. AMPA reseptörleri kalsiyum akışı ile epileptik nöbet patogenezinde rol oynar ve PER'in yüksek reseptör antagonizması bu akışı bozarak eksitatör uyarımları azaltır. PER, NMDA ve kainik asit reseptörlerine de düşük afinite gösterir.[29]

Oral olarak hızla emilir ve 1 saatte doruk konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü uzundur (52-129 saat; ortalama 105 saat); günde tek doz kullanılabilir. Plazma proteinlerine %95 oranında bağlanır ve büyük oranda karaciğerde oksidasyon, arkasından glukuronidasyon ile metabolize olur. Enzim indükleyicilerle metabolizması ve klirensi %50 artabilir. CBZ'in PER üzerindeki etkisi güçlüdür ve yarılanma ömrünü 25 saate kadar azaltabilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Ketokanazol gibi potent CYP3A enzim inbitörleri PER konsantrasyonlarında hafif yükselmeye neden olurlar. Bunun yanında yüksek dozlarda PER, progesteron içeren oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.[35] PER, ilaca dirençli fokal epilepsilerde ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde 12 yaş ve üzerindeki hastalar için yardımcı ilaç olarak ABD'de onay almıştır.[28] Tedaviye 2 veya 4mg günlük doz ile başlanarak 12 mg'a kadar çıkılabilir. PER kullanımı, postherpetik nevralji ve ağrılı diyabetik nöropatide de denenmektedir.[29]

Genel olarak yan etkiler doza bağımlı olarak gelişir ve sersemlik, uyku hali ve halsizlik görülebilir. Şimdilik ciddi bir yan etki rapor edilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Silanpaa ML, Bourgeois BFD, GlauserTA, Graves NM, Homan RW, Rosenberg HC et.al. Section B: Specific Antiepileptik Medications and Other Therapies. In: The Tretment of Epilepsy Prınciples and Practice ED: Elaine Wyllie. Lippincott Williams &Wilkins Third Edition. 2001; 821- 985.
2. Sankareneni R, Lachhwani D. Antiepileptic Drugs-Review. Pediatr Ann. 2015; 44 (2): 36-42.
3- Porter RJ, Dhir A, Macdonald RL, Rogawski. Mechanisms of action of antiseizure drugs. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 108 (3rd series) Epilepsy, Part II. H. Stefan and W.H. Theodore, Editors. 2012 Elsevier B.V. Chapter 39: 663-681.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; Feb 3;342(5):314-9.
5. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C et. al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47(7):1094–1120.
6. Kwan P, Arzimanoglu, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et. al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commision on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51(6); 1069-1077.
7. Schmidt D, Schachter S. Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ 2014; Feb 28: 348g254.
8. Anderson GD. A Mechanistic Approach to Antiepileptic Drug Interactions. Ann Pharmacother. 1998 May;32(5): 554-63.
9. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. Continuum 2016;22(1) Feb:132-156.
10. Vajda FJ, O'brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, et. Al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. J Clin Neurosci. 2004; Nov; 11(8):854-8.
11. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et. al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013 Apr 24;309(16):1696-703.
12. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et. al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013 Mar;12(3):244-52.
13. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et. al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007; Mar 24;369(9566):1000-15.
14. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia. 1998 Jan;39(1):5-17.
15. Schousboe A, Wellendorph P, Frølund B, Clausen RP, Krogsgaard-Larsen P. Astrocytic GABA Transporters: Pharmacological Properties and Targets for Antiepileptic Drugs. Adv Neurobiol. 2017; 16:283-296.
16. Morgan PT, Malison RT. Pilot study of lorazepam and tiagabine effects on sleep, motor learning, and impulsivity in cocaine abstinence. Am J Drug Alcohol Abuse. 2008;34(6):692-702.
17. Cock HR. Drug-induced status epilepticus. Epilepsy Behav. 2015; Aug; 49:76-82.
18. Piña-Garza JE, Schwarzman L, Wiegand F, Hulihan J. A pilot study of topiramate in childhood absence epilepsy. Acta Neurol Scand. 2011 Jan;123(1):54-9.
19. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. Clin Neuropharmacol. 2007 Jul-Aug;30(4):230-40.
20- Fox SH. Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease. Drugs. 2013 Sep;73(13):1405-15.
21. Ketter TA, Wang PW, Becker OV, Nowakowska C, Yang YS. The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorders. Ann Clin Psychiatry. 2003 Jun;15(2):95-108.
22. Rogawski MA, Tofighy A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. Epilepsy Res. 2015 Feb; 110:189-205.
23. Chung SS, Kelly K, Schusse C. New and emerging treatments for epilepsy: review of clinical studies of lacosamide, eslicarbazepine acetate, ezogabine, rufinamide, perampanel, and electrical stimulation therapy. J Epilepsy Res. 2011 Dec 30;1(2):35-46.

24. Lawton B, Davis T, Goldstein H, Tagg A. An update in the initial management of paediatric status epilepticus. Curr Opin Pediatr. 2018 Feb 22. [Epub ahead of print]
25. Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, Doty P. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. Expert Rev Neurother. 2009 Jan;9(1):33-42.
26. Jaraba S, Santamarina E, Miró J, Toledo M, Molins A, Burcet J. et.al. Rufinamide in children and adults in routine clinical practice. Acta Neurol Scand. 2017 Jan;135(1):122-128.
27. Brodie MJ1, Rosenfeld WE, Vazquez B, Sachdeo R, Perdomo C, Mann A. et.al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. Epilepsia. 2009 Aug;50(8):1899-909.
28. Rudzinski LA, Vélez-Ruiz NJ, Gedzelman ER, Mauricio EA, Shih JJ, Karakis I. New antiepileptic drugs: focus on ezogabine, clobazam, and perampanel. J Investig Med. 2016 Aug;64(6):1087-101.
29. Stephen LJ, Brodie MJ. Brivaracetam: a novel antiepileptic drug for focal-onset seizures. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Nov 23;11: 1-10.
30. Niquet J, Suchomelova L, Thompson K, Klitgaard H, Matagne A, Wasterlain C. Acute and long-term effects of brivaracetam and brivaracetam-diazepam combinations in an experimental model of status epilepticus. Epilepsia. 2017 Jul;58(7):1199-1207.
31. Klein P, Diaz A, Gasalla T, Whitesides J. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. Clin Pharmacol. 2018 Jan 19; 10:1-22.
32. Galiana GL, Gauthier AC, Mattson RH. Eslicarbazepine Acetate: A New Improvement on a Classic Drug Family for the Treatment of Partial-Onset Seizures. Drugs R D. 2017 Sep;17(3):329-339.
33. Sperling MR, French J, Jacobson MP, Pazdera L, Gough M, Cheng H. Conversion to eslicarbazepine acetate monotherapy: A pooled analysis of 2 phase III studies. Neurology. 2016 Mar 22;86(12):1095-102.
34. Willems LM, Zöllner JP, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Strzelczyk A. Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalised seizures: systematic review of current evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Mar;11(3):309-324.
35. Brodie MJ. Practical Use of Newer Antiepileptic Drugs as Adjunctive Therapy in Focal Epilepsy. CNS Drugs. 2015 Nov;29(11):893-904.
36. Gastaut H, Caveness W, Landolt H, Lorentz de Haas AM, McNaughton FL, Magnus O, et. al. A proposed international classification of epileptik seizures. Epilepsia 1964; 5: 297-306.
37. Gastaut H. Classification of epilepsies. Proposal for an international classification. Epilepsia 1969; 10: 14-21.
38. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981; 22; 489-501.
39. ILAE (International League Against Epilepsy) Commision on Classification and Terminology 1985. Proposal for classificationof epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 26: 268-278.
40. ILAE (International League Against Epilepsy) Commision on Classification and Terminology 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30 (4): 389-399.
41. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et. al. Epileptic seizures and epilepsy; definition proposed by International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005;46: 470-472.
42. Berg Ati Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. Neurology 1991;41:965-972.
43. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. New Engl J Med 1998;338:429-434.
44. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, et. al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14.
45. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et.al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017; 58 (4); 531-542.
46. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et. al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy; position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Epilepsia 2017; 58 (4); 522-530.
47. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Conolly MB, French J, Guilhoto L, et. al. 2017 ILAE classification of the epilepsies position paper of the ILAE Commision for Classification and Terminology. Epilepsia 58; 512-521.
48. Falco-Water JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Res. 2018; 139: 73-79.
49. Fisher RS. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. Epilepsy & Behavior. 2017; 70: 271-273.
50. Luders HO, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R. Semiological Seizure Classification. Epilepsia 1998; 39(9): 1006-1013.
51. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, Luders HO. Epileptic Disord. 2005; 7: 308-20
52. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Ovalle A, Devereaux M, et. al. 2012; 53 (3): 405-11

174

Epilepsi Cerrahisinde Hasta Seçimi ve Preoperatif Değerlendirme

Övünç Özön, Erhan Bilir

Epilepsi cerrahisi 19. yüzyılın sonlarından itibaren uygulanmakta olup aslında yeni bir tedavi stratejisi değildir.[1] Ancak son yıllarda beyin görüntüleme ve EEG teknolojisindeki gelişmeler, invaziv ve noninvaziv video-EEG monitorizasyon uygulamaları ile cerrahi odağın belirlenmesi ve multidisipliner yaklaşım ile başarı oranının giderek artması epilepsi tedavisine farklı bir bakış açısı sağlamıştır. Yapılan bir araştırmada preoperatif epilepsi süresinin 20 yılın üzerinde ve epilepsi cerrahisi yaşının 30'un üzerinde olmasının postoperatif nöbet nüksü riskini artırmakta olduğuna dikkat çekilmiştir.[2] Erken cerrahi müdahale dirençli epilepsili çocukların gelişmekte olan beyinlerinde nöbetlerin yıkıcı etkisini azaltırken, yaşam kalitelerinin de artmasını sağlar. Bu aşamada öncelikle hangi hastaların cerrahi tedaviden faydalanabileceğinin aydınlatılması gereklidir.

Epilepsi cerrahisi için inceleme ve karar aşamasında multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Nöroloji, nöroşirurji, radyoloji, nükleer tıp, nöropsikoloji, psikiyatri, patoloji bölümlerinin katıldığı bir ekip hastayı ele almalı ve incelemelidir.

Hasta seçimi: Epilepsi hastalarının yaklaşık %10-30'u ilaca dirençli olarak kabul edilmektedir. %5-10 hasta da iyi epilepsi cerrahi adayı olarak kabul edilebilir. Bu hastaların önemli bir kısmını temporal lob epilepsili (TLE) hastalar oluşturmaktadır. Öncelikle dirençli epilepsi tanımını yapmak gerekir ki ILAE 2010'da yeni tanım şu şekilde yapılmıştır; uygun olarak seçilmiş iki ilacın tolere edilebilecek dozlarda kullanılmalarına rağmen (ister monoterapi, ister kombine tedavi şeklinde olsun) devamlı nöbet kontrolünün sağlanamaması durumudur. Bir ilacın etkin olup olmadığına karar vermek için ise şöyle bir tanım yapılmıştır; Hasta ilaç tedavisi ile en az 1 yıl nöbetsizse veya önceki "en uzun nöbetsizlik süresinin" 3 misli sürede nöbetsiz ise tedavi etkindir. En uzun 3 ay nöbetsiz kalabilen hasta, yeni ilaçla 10'ncu ayda 1 nöbet geçirmişse "belirsiz", 1 yıl dolmadan 2 nöbet geçirmişse tedavi " başarısız" olarak kabul edilir.[3]

İlaç tedavisine rağmen nöbetler devam ediyorsa ve nöbetler nedeniyle yaşam kalitesi (YK) düşmüşse bu hastalarda cerrahi düşünülebilir. Nöbetlerin bilinç bozukluğu ile seyretmesi, tolere edilemeyen davranışlar içermesi, sık olması, postiktal dönemin uzun sürmesi ve tekrarlayan travmalara neden

olması durumunda yaşam kalitesi düşüklüğünden bahsedilebilir. Hastanın iş olanaklarının sınırlanması, her an nöbet geçirme korkusu yaşaması, toplum içine girememe, özgür olma duygusunun kaybı cerrahi karar aldırabilir. Nöbet sıklığı cerrahiye aday hasta için katı bir kural olmamalı, her hasta için bireysel değerlendirilmelidir. Kimi hastada hergün nöbet geçirmek yaşam kalitesini etkilemezken, kimi hastada yılda 2 nöbet bile yaşam kalitesini etkileyebilir. Eğer hastanın nöbetleri çok sık ve hastanın yaşam kalitesi de çok etkileniyorsa cerrahi tedavi ilk 1 yıl içinde de düşünülebilir. Daha önceleri bir hastanın nöbet kontrolünde fenitoin, valproat ve karbamazepin başarısız ise ilaca dirençli olarak tanımlanabilirken[4] son yıllarda yeni antiepileptik ilaçlarla yüz güldürücü sonuçlar alınıp nöbet kontrolü sağlanabilmesi durumunda cerrahi tedaviden vazgeçilebilir. Cerrahi tedavinin amacı sadece nöbet kontrolü değildir. Aynı zamanda ilaç yan etkilerinden kurtulmak, yaşam kalitesini artırmak ve hastanın psikolojik, sosyal statüsünü korumaktır. Yeni tanı almış epilepsi hastalarının prognozlarını tahmin etmek ve antiepileptik ilaçlara olası direnci ön görmek önemlidir. İlk başlanan ilaca ve erken dönemde alınan yanıt iyi prognoz için gösterge iken[5] tanı aldığı sırada çok sayıda nöbeti olan, febril konvulziyon, ailede epilepsi öyküsü ve psikiyatrik komorbiditesi olan hastalarda dirençli epilepsi görülme sıklığı artmıştır.[6] Epilepsi cerrahisine aday hastaların ileri merkezlere uygun şekilde refere edilebilmeleri için mutlak ve relatif kontrendikasyonların da öngörülmesi gerekmektedir. Eskiden 10 yaş altı ve 50 yaş üstü hastalara cerrahi önerilmezken günümüzde gerektiğinde her yaşta uygulanabilmektedir. Eğer yaşam kalitesi artacaksa ve morbidite relatif düşükse her yaşta cerrahi düşünülebilir. Primer jeneralize epilepsiler ve yaşam kalitesini bozmayan minör nöbetler için cerrahi mutlak kontrendike iken relatif kontrendikasyonlar hastaya göre karar verilmesi gereken durumları içerir.[7] Cerrahi öncesi hasta ile kooperasyon kurulamıyorsa, preoperatif değerlendirmeler sırasında cerrahi sonrası ciddi bellek sorunu yaşayacağı düşünülüyorsa, malignitesi varsa, nöbetlere bağlı olmaksızın aktif kronik psikozu olan hastalarda cerrahiden vazgeçilebilir. Diğer taraftan ağır psikozlar, suisid içerikli ağır depresyonlar, ağır kişilik bozuklukları, beraberinde sık psödonöbetleri olan hastalar da relatif kontrendikasyon kapsamındaki hastalardır. Sık nöbetler psikozu ve depresyonu alevlendirebileceğinden aktif psikiyatrik bozukluğu olanlarda yarar riskden fazla ise cerrahi düşünülebilir. Özellikle postiktal psikozların cerrahiden yararlanması daha iyi olabilir. Zeka düzeyi düşük (IQ:70 'in altı) hastalarda daha önceleri rezektif cerrahi önerilmezken son yıllarda geniş hasta serilerinde yapılan araştırmalarda cerrahi sonuçların normal zekalı insanlardakine benzer olduğu kabul görmeye başlamıştır.[8] Hastanın cerrahiye motivasyonu da çok önemlidir. Hasta kendisi istekli olmalı, cerrahi incelemelere dayanabilmeli ve yapılacak işlemler detaylı anlatılmalıdır. İncelemeler sonucunda kontrendikasyon bulunursa cerrahiden vazgeçilebileceğini bilmeli ve hatta cerrahi sonucunun da başarısız olabileceği ihtimalini göz önüne almalıdır.

Cerrahi öncesi incelemeler: Cerrahi adayı her hasta cerrahi öncesi incelemelere alınır. Epilepsi merkezine sevk edilen hastanın uygun olup olmadığı ve kontrendikasyon varlığı araştırılmalıdır. İlk aşamada çok ayrıntılı anamnez alınmalı, aura ve iktal semiyoloji hakkında ayrıntılı bilgi toplanmalıdır. Sonraki aşamalar nöbet odağının kesin saptanması, cerrahi sonrası doğabilecek bazı riskleri ortaya çıkarmak ve en uygun cerrahi yöntemini belirlemektir. Cerrahi öncesi incelemeler non-invaziv ve invaziv olarak ayrılır.

Non-invaziv incelemeler;

- Detaylı öykü ve nörolojik muayene
- Yapısal görüntüleme (Kranial MRG) (*Epilepsi protokolüne göre MRI-T1-T2 ağırlıklı transvers, T1 ağırlıklı sagital, FLAIR koronal,T1 ağırlıklı, 1 mm volumetrik koronal, T2 ağırlıklı koronal, IR koronal,gerekirse üç boyutlu)*
- Skalp elektrotlarla uzun süreli video EEG monitorizasyon (LTVEM) (*İnteriktal EEG, iktal EEG, Postiktal EEG ile nöbet semiyolojisi)*
- Diğer görüntüleme yöntemleri (*PET, fMRI, MRS, SPECT -tercihen iktal)*
- Nöropsikolojik testler (*gerektiğinde WADA testi)*
- Psikiyatrik muayene

Epilepsi merkezine yönlendirilen hastada ilk yaklaşımda tanı ve sınıflama doğrulanmalı, kullandığı ilaçların dozları ve uygunluğu değerlendirilmelidir. Komplians problemi olup olmadığı, presipite edici faktörlerin varlığı sorgulanır. Psödonöbet birlikteliği %10 hastada görülebilir. Nöbetin detaylı öyküsünde; başlama yaşı, erken dönemdeki özellikleri, kaç tip nöbet geçirdiği, nöbet sırasında bilinç durumu ve dış uyaranlara yanıtı, sıklık ve şiddeti, nöbet sonrası davranış değişiklikleri öğrenilir. Özgeçmişinde doğum öyküsü, kafa travması, febril konvulziyon, geçirilmiş SSS enfeksiyonu olup olmadığı, aile öyküsü, ebeveyn akrabalığı sorgulanır. Eski hastane kayıtları, daha önceki EEG'leri incelenip nörolojik muayenesi yapılır.

Nörogörüntüleme (Kranial MRG)

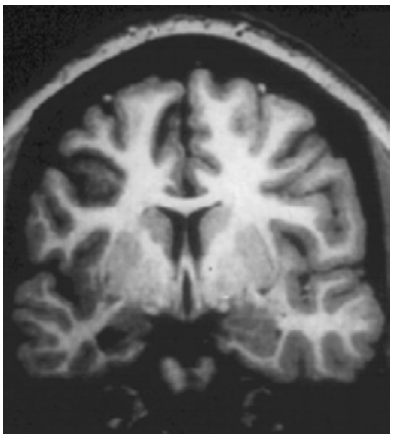
Cerrahi öncesi değerlendirmede cerrahi için altı farklı bölge tanımlanmıştır;

- Semptomatojenik bölge: Nöbet sırasında semptomlara neden olan alan
- Nöbet başlangıç bölgesi: Nöbetlerin başladığı alan
- İrritatif bölge: İnteriktal deşarjların üretildiği alan
- Epileptojenik lezyon: Nöbetlere olasılıkla neden olan lezyon
- Fonksiyonel defisit bölge: Nöbetler arası nörolojik defisite neden olan kortikal alan
- Epileptojenik bölge: Hastayı nöbetsiz hale getirmek için çıkarılması gereken alan

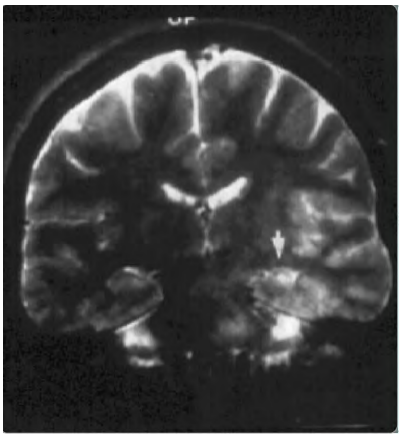
Epilepsi cerrahisinde amaç epileptojenik zonun tamamen çıkarılmasıdır. İlk üç zon; uzun süreli Video EEG monitorizasyon ile tanımlanırken beşinci zon nörolojik muayene ve PET-CT ile tanımlanır. Diğer zonların aksine, epileptojenik zon bir hipotetik zondur ve diğer zonlardan bilgi integrasyonu ile tanımlanır.[9]

Büyük çoğunluğunu parsiyel başlangıçlı epilepsilerin oluşturduğu cerrahi olarak tedavi edilebilir epilepsi hastaları son yıllarda oldukça iyi tanımlanmıştır. Mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) dirençli parsiyel epilepsilerin en sık görülen ve cerrahiye en elverişli tipidir. Cerrahi rezeksiyonun erken yapıldığı olgularda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir.[10] MR görüntüleme, epilepside primer radyolojik görüntüleme yöntemi olup özellikle temporal lob epilepsilerinde yol göstericidir. Uygun protokol ve sekanslarla yapıldığında sensitivitesi artacaktır. Epilepsi protokolündeki MR görüntüleme, dirençli epilepsilerin etyolojisinde en çok saptanan hipokampal skleroz ve fokal kortikal displaziyi saptamak amaçlı yapılır **(Şekil 1 ve 2)**. Hipokampal sklerozu saptamak, ekstrahipokampal epileptojenik lezyonla birlikte olabilmesinden (dual patoloji) dolayı önemlidir. Dual patoloji durumunda, sklerotik hipokampus ile birlikte diğer lezyonun rezeksiyonu nöbetsiz hale gelme şansını maksimum düzeyde artırmaktadır.[11] Hipokampal skleroz; hacim kaybı ve artmış T2 sinyali ile karakterizedir. Fakat patolojik hipokampal sklerozun %5-10 kadarı MR görüntülemede atrofi göstermez.[12] Cerrahi olarak tedavi edilebilen ikinci büyük hasta grubunu "lezyonel parsiyel epilepsiler" oluşturur. Bu grupta sıklıkla görüntüleme yöntemleri ile ortaya konabilen ancak diğer preoperatif inceleme yöntemleri ile nöbetlerle ilişkilendirilmesi gereken neoplazm, kavernöz hemanjiom, vasküler malformasyon, travmatik skar veya kortikal migrasyon anomalileri yer alır. Bunlarda rezektif cerrahi sonrası en sık izlenen patolojik bulgular; düşük gradeli glial neoplazmlar, kavernöz hemanjiom ve fokal kortikal displazilerdir. Fokal kortikal displazi MR görüntülemede genellikle hemen göze çarpmayan anomalilerdir. T1 ve T2 ağırlıklı hacim belirleme ve flair görüntülerle anormal kalınlaşmış korteks ve gri-beyaz cevher madde bulanıklığı görülebilir. Voksel temelli morfometri ve sulkal patern analizi objektif ve otomatik olarak fokal kortikal displaziyi saptamak için geliştirilmiştir.[13]

Parsiyel başlangıçlı epilepsilerin cerrahi açıdan en güç değerlendirilen ve cerrahi başarısı en az yüz güldürücü olanı MR görüntüleri normal olanlardır. Epileptojenik alanın anatomik lokalizasyonu sıklıkla neokorteks, ekstrahipokampal alanlar ve en sık olarak da frontal lobdur. Son yıllarda iyi seçilmiş olgularda ekstratemporal epilepsi cerrahisinin başarı oranları artmıştır.



Şekil 1: Sağ hipokampal atrofi



Şekil 2: Sol hipokampal skleroz

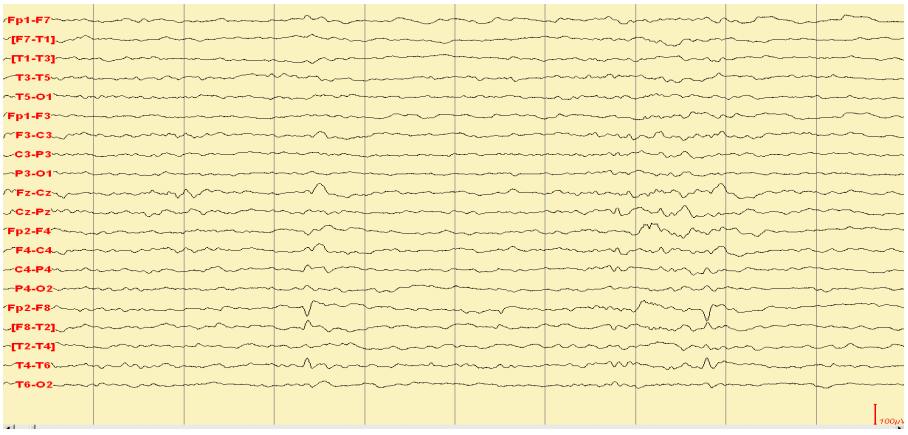
Uzun süreli video EEG monitorizasyonu

Uzun süreli Video EEG monitorizasyonun amacı epileptik olmayan nöbetleri dışlamak ve iktal semiyoloji ve EEG'yi analiz etmektir. Hastada kesin olarak epilepsi tanısı olsa bile eşlik eden psödonöbeti olup olmadığını dikkatle değerlendirmek gerekir. Medikal ilaç direncinin önemli bir oranı epileptik olmayan nöbetlere yanlış tanı konmasıdır. Ancak dirençli epilepsi hastalarının %10-30'unda epileptik ve psödonöbet birlikteliği görülebilmektedir.

- Skalp elektrotların uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre hesaplanarak yerleştirilmesi ve T1-T2, EKG gibi ek elektrotların da eklenmesi gerekir. T1-T2 elektrotlarla ilk iktal kayıtlamalarda lateralizasyon net değilse temporal lob epilepsi olgularında sfenoidal elektrotlar gerekirse sonradan eklenebilir.
- Kaç nöbet kaydı yapılacağı başlangıçta alınan hikayeye göre planlanabilir. Hastanın tek tip nöbeti var ve ailenin de evdeki olan nöbetlerinden olduğunu söylediği iyi kalitede kaydedilmiş nöbeti varsa yeterli olabilir. İdeali her nöbet tipinden en az 3 nöbet kaydetmektir. Ama bilateral bağımsız odaklar varsa ve değişik tipte nöbetlerden bahsediliyorsa karar vermek için olabildiğince fazla nöbet görmek gerekli olabilir.
- Monitorizasyon süresini kısaltmak için yatan hastalarda ilaçları azaltmak hatta tamamen kesmek sıkça uygulanan yöntemlerdendir. Nadiren hızlı ilaç kesimi durumunda status epileptikus riskine karşı uyanık olunmalıdır. Hastaların az bir kısmında yattıkları sırada nöbet olmayabilir. Özellikle temporal lob epilepsilerinde bazı iktal ve postiktal davranışların lateralizasyon değeri vardır; El otomatizması ve distonik postür, baş ve gözlerin deviasyonu, iktal konuşma, iktal kusma, postiktal disfazi, bilincin korunduğu otomatizmalı nöbetler, iktal tükürme, başın versif dönmesi ve postiktal burun silme gibi… Örneğin; iktal konuşma ve kusma, bilincin korunduğu otomatizmalı nöbetlerde daha çok dominant olmayan hemisfer, postiktal disfazi ise dominant hemisferin nöbetlerden sorumlu olduğunu düşündürmektedir.[14] İnteriktal EEG'ler uyku kayıtlarından ve gündüzleri uyanık ama hareketsiz dönemdeki kayıtlardan elde edilir **(Şekil 3 ve 4)**. Hergün düzenli olarak EEG kayıtları gözden geçirilmelidir. Genellikle postiktal dönemdeki interiktal EEG ' lerde patoloji yakalama olasılığı artar. Parietal ve oksipital epilepsilerde ise bazen frontal bazen de temporal loblarda epileptik aktivite saptanabilir. Semiyolojik özellikler mezial temporal epilepsilerde iyi dokümente edilmişken frontal ve parietal bölge, orbito-frontal ve insüler korteks orjinli nöbetlerde iyi tanımlanmamıştır. Stereotaktik intrakranial EEG ile ilgili son çalışmalar bu alanlardan kaynaklanan nöbetlerin elektroklinik korelasyonunu açıklar.[15] Frontal lob nöbetlerinde anterior lateral ve medial prefrontal alanlar gestural motor davranışlar ile ilişkilendirilmiştir. Medial prefrontal nöbetler basit motor ve özellikle de hiperkinetik davranışlarla karakterize değildir.[16] İnsüler lezyonlardan kaynaklanan nöbetler semptom çeşitliliği nedeniyle temporal veya frontal lob nöbetlerini taklit edebilir. İnsüler nöbetlerin spesifik özellikleri otono-

mik, visero ve somatosensitif semptomlar, laringeal daralma hissi ve parestezi olabilir.[17] Posterior singülat girustan kaynaklanan nöbetler elektroklinik olarak temporal lob epilepsisine benzerken, anterior singulat girustan kaynaklanan nöbetler korku veya kahkaha semptomlarının da eşlik ettiği hiperkinetik davranışlarla karakterize olabilir.[18]

Monitorizasyon sırasında hastanın ilaçları azaltılıp kesilebildiğinden status epileptikus, tuvalette nöbet geçirme, aspire etme, kendini yaralama gibi istenmeyen istenmeyen olaylar olabileceğinden hastalar yattığında bilgilendirme ve onam formları imzalatılmalı ve yattıkları süre içinde sürekli izlenmelidirler.



Şekil 3: İnteriktal EEG'de sağ temporal keskin dalga aktivitesi

Şekil 4: İktal EEG'de sağ temporal ritmik keskin teta şeklinde nöbet başlangıcı

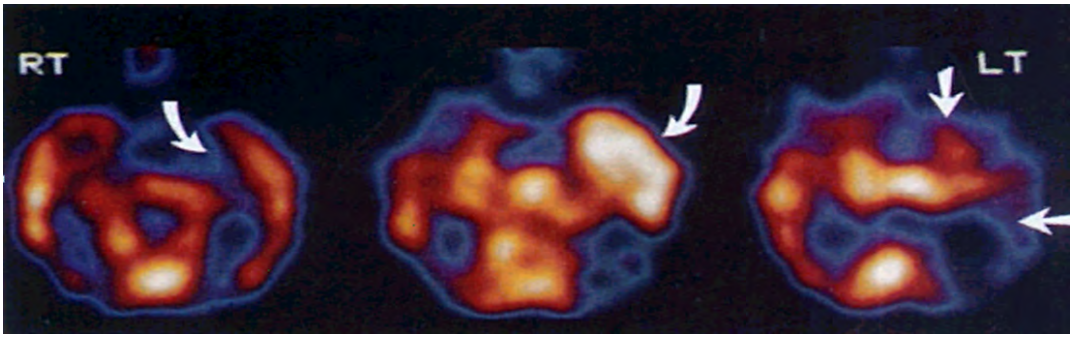
Diğer görüntüleme yöntemleri;

SPECT:

İnteriktal SPECT; Sık nöbet geçirenlerde epileptojenik bölgede serebral kan akışında azalma gözlenir. Frontal lob epilepsisi (FLE) ve ekstratemporal lob epilepsisi olanlarda diğer testlerle lokalizasyon yapılamıyorsa yararlanılabilir.

İktal SPECT; epileptik nöbetin tetiklediği serebral kan akımında artışın gözlendiği alanı gösterir. Sık nöbeti olan hastalarda uygulanması daha kolay olmasına rağmen olası epileptojenik zonun lokalizasyonu için zor bir yöntemdir. En ideali iktal ve interiktal SPECT'i yapıp, bu görüntüleri birbirinden çıkararak, kalan görüntüyü MR görüntüsüyle birleştirmektir.[19] İktal SPECT'in başarısı maddeyi

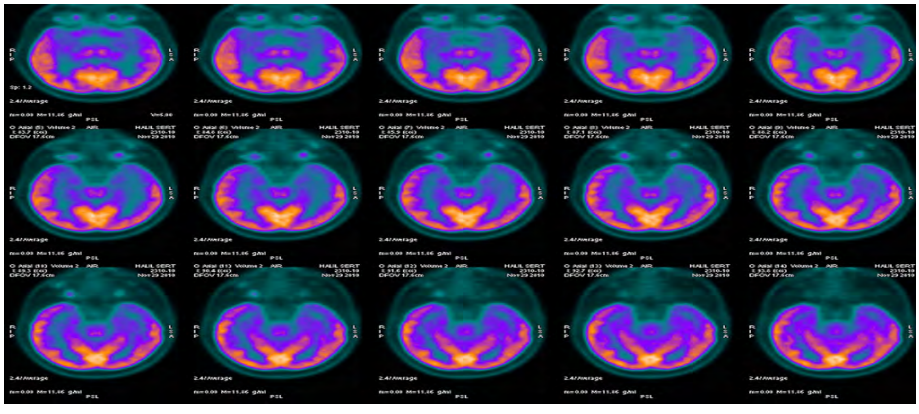
doğru zamanda (nöbet olduğu anda) enjekte etmeyle bağlantılı olarak artar **(Şekil 5).** Eğer madde geç enjekte edilirse nöbet sonrası sekonder hiperperfüzyona bağlı dağılım nedeniyle yaygın ve lokalize edilemeyen bulgular elde edilebilir. Daha iyi lokalizasyon için maddenin erken enjeksiyonu önemli bir faktördür.[20]



Şekil 5: İnteriktal İktal Postiktal

FDG-PET/CT: Bu tetkikin amacı dirençli epilepsi hastasında interiktal beyin glukoz metabolizmasının fonkiyonel görüntülemesini elde etmektir. Bir çok çalışma göstermiştir ki interiktal FDG PET/CT, interiktal SPECT'den daha duyarlıdır. Kronik nöbet aktivitesi nöronal kayba yola açmakta ve sinaps yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır. Özellikle MR görüntülemede yapısal lezyon saptanmadıysa ve EEG net bilgi vermiyorsa FDG-PET endikedir. Kesin yorum için 3 boyutlu MR ile birlikte kayıt yapılabilir. Salamon ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada MR negatif Tip I fokal kortikal displazinin saptanmasında FDG-PET ve MR kaydı birlikte yapılmış ve PET pozitif lezyonun çıkarılmasıyla nöbetsiz gidiş başarısının yüksek olduğu gösterilmiştir.[21]

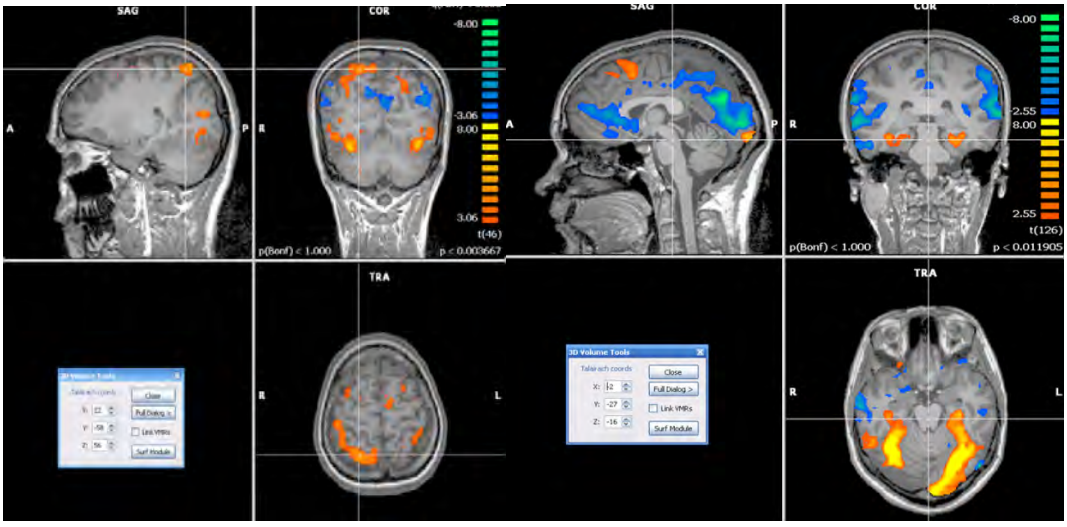
FDG-PET /CT, cerrahiye aday MR negatif temporal lob epilepsi hastalarının saptanmasında da kullanılır. Anterior temporal bölgede glukoz hipometabolizması non lezyonel mezial TLE ve "MR negatif PET pozitif TLE" olarak tanımlanmıştır.[22] Özellikle temporal lob epilepsisinde MR normal ancak semiyoloji ve iktal-interiktal EEG tek bir lobu gösteriyorsa ve PET'de de aynı lobu işaret eden hipometabolizma saptanıyorsa invaziv incelemelere gerek kalmadan cerrahiye verilebilir (**Şekil 6**). FDG-PET/CT taraması genellikle interiktal fazda yapılır. İktal tarama daha sensitif olmakla birlikte nöbet başlangıç zamanı tahmin edilebilirliği güç olması, medikal personel ve işaretleyici madde temininin her zaman mümkün olmamaması nedeniyle zordur. Postiktal faz taramaları ise çok karmaşık veriler elde edilmesine neden olabilir. FDG enjeksiyonunun nöbet başlangıcından sonra uygulanma zamanına bağlı olarak hipo ya da hipermetabolizmayla sonuçlanabilir. Son yıllarda FDG 'nin PET için aslında çok da ideal bir işaretleyici olmadığı, benzodiazepin reseptör görüntülemenin epileptojenik odak görüntülemede ümit verici bir alternatif olabileceği gündeme gelmiştir. C-FMZ; yarı ömrü kısalığı üretiminde siklotron gerektirdiğinden çok uygun değilken F-FMZ (Flumazenil) daha duyarlı ve daha iyi anatomik kararlılık gösterir.[23]



Şekil 6: Sol mezial ve anterior temporal kortekste hipometabolizma

Fonksiyonel MRG (fMRG):

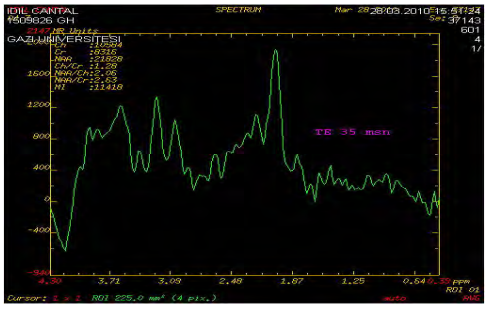
Fonksiyonel MRG, uyarılara verilen hemodinamik cevapların bölgesel kan akımında oluşturduğu farklılıkları tespit etmeye dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik ile beyindeki motor korteks, dil haritası, **düşünce merkezi**, hafıza merkezi, görme merkezi vb fonksiyon alanları işaretlenebilir. Lisan için dominant hemisfer belirlenmesinde de kullanılmaktadır **(Şekil 7 ve 8).** Bu sayede beynin kritik alanlarına yerleşmiş lezyonların cerrahi öncesi değerlendirmesinde ve operasyon planlanmasında WADA testine göre daha ucuz ve invaziv olmayan alternatif bir yöntemdir.



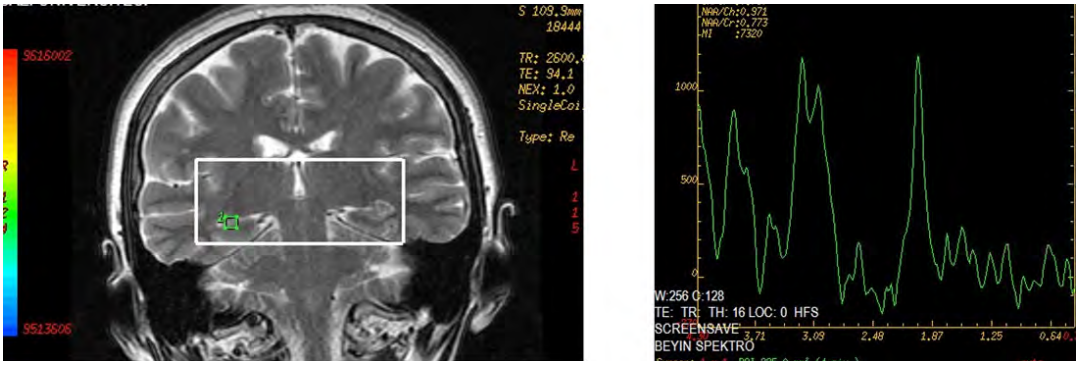
Şekil 7: Sağ motor alan

Şekil 8: Verbal bellek-kelime

MRS (MR spektroskopi): Patolojik dokunun biyokimyasal değişikliklerini göstermede yardımcıdır **(Şekil 9).** Epilepsi hastalarında azalmış NAA, artmış Cho, Cr sinyalleri alınır. Dirençli TLE'sinde NAA/Cr oranında azalma görülür **(Şekil 10).**



Şekil 9: Normal MRS



Şekil 10: Sağ hipokampus anormalliği olan bir hasta

Magnetoensefalografi (MEG):

MEG olanağı henüz Türkiye'de bulunmamaktadır. Rutin EEG'den daha fazla bigi vermektedir. MEG ve iktal SPECT, ileri değerlendirmelerle kesin sonuca ulaşılamayan hastalarda epileptojenik zonun lokalizasyonunu saptamada önemlidirler. İnteriktal dikenlerin kaynağını saptamada MEG'de eşit akım kutup modeli (ECD) kullanılır. MR görüntüleri ECD görüntüleri ile birlikte kayıt edilince (magnetic source imaging) MSI olarak adlandırılır. MSI yönteminin özellikle mekansal yakınlık açısından yetersiz olması ve interiktal kayıtlamada interiktal epileptik dikenlerin epileptojenik zondan uzakta kaydedilmesi gibi kısıtlılıkları vardır.

WADA testi:

Hastanın dil ve bellek işlevlerinin sağ ve sol hemisferdeki yerleşimini ve lateralizasyonunu belirler. Bu testin amacı serebral dil dominansını ve her bir serebral hemisferin bellek kapasitesini belirlemek ve hemisferik disfonksiyonun lateralizasyonunu saptamaktır.[24] Temporal lobektomi kararı alınan hastalarda yapılır. Sodyum amital, femoral arterden yapılan anjiografi ile karotis artere girilerek verilir. İlacı verildiği tarafın karşı tarafının performansı test edilir. İlaç verildiğinde hastanın konuşması durduğunda o taraf dominanttır. WADA testi günümüzde yerini fonksiyonel MRG'ye bırakmıştır. Ancak bilateral odak olduğunda, kararsız kalınan vakalarda WADA'ya ihtiyaç olabilir.

Nöropsikolojik testler ve psikiyatri konsültasyonu

Hastanın kognitif durumunun nöropsikolojik değerlendirmesi epilepsi cerrahisi öncesi ve sonrası gereklidir. Nöropsikolojik olarak saptanan defisit sadece epileptogenik zonu lateralize yada lokalize etmeye yardımcı olmakla kalmaz kognitif düşüşün postoperatif risklerini tahmin eder. Operasyon sonrası kognitif bozukluk riski çıkarılan dokuların fonksiyonel yeterliliği ve rezerv kapasitesine bağlıdır. Örneğin; dil dominant hemisferde atrofik olmayan hipokampusun çıkarılması sözel bellek için yüksek risk oluştururken tam tersine atrofik hipokampusun çıkarılması operasyon sonrası kognitif düşüş için daha düşük risk taşır. Başlıca nöropsiklojik testler; Wechsler Zeka Ölçekleri (WAIS, WAIS-R, WISC-R), Boston isimlendirme testi, California Sözel öğrenme testi, Benton yüz tanıma testi, Stroop test, Wisconsin Kart eşleme testi, İşaretleme testi, WMS-R görsel bellek uzamı alt testi, WAİS aritmetik testidir.

Epilepsi hastalarında, psikiyatrik problemler normal popülasyona göre biraz daha sık görülür. Operasyon sonrası dönemde de yeni psikiyatrik problemler görülebilir. İdeali bu konuda özelleşmiş bir psikiyatristin hastayı cerrahi öncesi ve sonrası değerlendirmesidir. Psikiyatrist hastanın emosyonel durumu, motivasyonu ve cerrahi anlayışını, cerrahi öncesi araştırmalara karşı dayanma gücünü, reaksiyonunu ve cerrahi sonrasında rehabilitasyona yardımcı olup olmayacağını değerlendirir.[25]

Cerrahi karar konseyi:

Hastalar tüm bu invaziv olmayan incelemeler sonucunda multidisipliner hekimlerce tetkikleriyle birlikte değerlendirilir; klinik bulgular, iktal ve interiktal EEG, görüntüleme yöntemleri ve nöropsikolojik testler uyumluysa, tek odağı işaret ediyorsa cerrahi kararı alınır ve teknik belirlenir. Ancak bilateral tutulum varsa ya da birbirinden uyumsuz bulgular varsa invaziv incelemelere geçmek gerekir.

Klinik semiyoloji bir temporal lob başlangıcı ile uyumlu ise,

- İktal EEG unilateral temporal lob başlangıcını gösteriyorsa,
- İnteriktal EEG deşarjları en az %80 oranında aynı temporal lobda ise,
- Kranial MRG'da hipokampus atrofisi veya yapısal anormallik aynı temporal alanda ise veya nükleer tıp yöntemleri ile konkordans varsa,
- Nöropsikolojik sonuçlar zıtlık göstermiyorsa,
- WADA testi veya fMR testleri ile rezeksiyon sonrasında belleğin intakt kalacağı gösterilmişse anterior temporal lobektomi önerilebilir.

Lezyonlu olgularda eğer lezyon çıkarıldığında defisit yaratacak fonksiyonel bölgelerde değilse, tüm incelemeler lezyonun bulunduğu lobu ya da hemisferi gösteriyorsa hastaya lezyonektomi yapılır. Lezyonlu hastaların incelenmesi de diğer hastalar gibi epilepsi cerrahisi protokolünde yapılır.

Nöbet başlangıcı skalp elektrotlarla iyi lokalize edilemediyse, uyumsuz bulgular varsa, bilateral EEG değişiklikleri saptandıysa, dual ve multipl lezyonlar varsa ve önemli kortikal alanlarla ilişkisini saptamak amacıyla invaziv inceleme önerilir. İntrakranial elektrotlarla monitorizasyonun çeşitli üstünlükleri vardır; kas ve harekat artefaktı olmaması, düşük amplitüdlü hızlı frekansların kaydedilebilmesi, nöbet başlangıcı, yayılım paterni ve postiktal değişikliklerin daha net bir şekilde görülebilmesi gibi. Zaman alıcı ve pahalı olması, enfeksiyon ve intraserebral kanama riski olması dezavantajlarıdır. İnvaziv incelemeler uygun şartlarda yapılırsa odak saptamada ve cerrahi sonuçlarda başarıyı artıracaktır. Lokalize edilemeyen ancak cerrahi girişim yapılamayan hastalara ise korpus kallozotomi veya vagal sinir stimulasyonu gibi palyatif cerrahi seçenekleri uygulanabilir. Palyatif cerrahi yöntemleri hastaların nöbetlerinin sıklık ve şiddetinin azaltılması amacıyla uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Diehl B, Lüders HO. Temporal lobe epilepy: When are invasing recordings needed? Epilepsia, 2000; (suppl.3): 74-7.
2. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. Neurology, 2003; Aug 26;61(4):445-50. PubMed PMID: 12939415.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, Epilepsia. 2010 Apr;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26.
4. Engel J, Jr. Surgery for seizures.N Eng J Med, 1996; 334: 647-52.
5. Brodie MJ. Diagnosis and predicting refractory epilepsy. Acta Neurol Scand, 2005;112(Suppl.181):36-9.
6. Kwan P; Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med, 2000; 342: 314-9.
7. Bilir E. Epilepsi cerrahisi tedavisinde gelişmeler. Türk Nörol Derg, 1998;1-2:26-33.
8. Gleissner U, Johanson K, Helmstaedter C, Elger CE. Surgical outcome in a group of low -IQ patients with focal epilepsy. Epilepsia, 1999; 40: 553-9.
9. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evalution of epilepsy. Brain, 2001;124(Pt 9):1683-700
10. Jeong SW, Lee SK, Hong KS. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lob epilepsy: Longutidunal analysis.Epilepsia, 2005; 46: 1273-9.
11. Kim DW, Lee SK, Nam H, Chu K, Chung CK, Lee SY, Choe G, Kim HK. Epilepsy with dual pathology: Surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis. Epilepsia, 2010 Aug;51(8):1429-35. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02403.x. Epub 2009 Nov16
12. Jackson GD, Kuzniecky RI, Cascino GD: Hippocampal sklerosis without detectable hippocampal atrophy. Neurology, 1994;44:42-46.
13. Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz HJ: Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. Brain,2011; 134: 2844-2854.
14. Ebner A,Dinner DS,Noachtar S,ve ark. Automatisms with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. Neurology, 1995; 45:61-64.
15. Bonini F, McGonical A, Trebuchon A, Gavaret M, Bartolomei F, Giusiano B, Chauvel P:Frontal lobe seizures:from clinical semiology to localization. Epilepsia, 2014; 55: 264-277.
16. Leung H, Schindler K, Clusmann H, Bien CG, Pöpel A, SchrammJ, KwanP, Wong LK Elger CE:Mesial frontal epilepsy and ictal body turnign along the horizontal body axis,Arch Neurology, 2008; 65:71 -77.
17. Isnard J, Guenot M, Sndou M, Mauguiere F: Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo –electroencephalographic study. Epilepsia, 2004; 45:1079-1090.
18. Alkadawri R, So NK,Van Ness PC, Alexopoulos AV: Cingulate epilepsy: report of 3 elektroclinical subtypes with surgical outcomes. JAMA Neurol, 2013; 70:1-8.
19. Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, Kameyama S, Masuda H, Otsuki T, Nakama H,Shamoto H, Nakazato N et. al.: Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: a multicenter study. Ann Nucl Med, 2009; 23: 283-291.
20. Lee JY, Joo EY, Park HS, Song P, Young Byun S, Seo DW, Hong SB: repeated ictal SPECT in partial epilepsy patients: SISCOM analysis. Epilepsia, 2011; 52: 2249-2256.
21. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, Sankar R, Shields WD, Engel J Jr, Fried I, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW: FDG-PET /MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. Neurology; 2008;71: 1594-1601.
22. Capraz IY, Kurt G, Akdemir Ö, Hirfanoğlu T, Oner Y, Sengezer T, Kapucu LO, Serdaroglu A, Bilir E: Surgical outcome in PET –positive, MRI negative patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2012; 53:342-348.
23. Marina Hodolic, Raffi Topakian, Robert Pichler; F-FDG and F-FMZ- PET in patients with refractory epilepsy. Radiol oncol, 2016; Sep 1; 50(3): 247-253.
24. Spencer DC, Morrell MJ,Risinger MW. The role of the intracarotid amobarbital procedure in evaluation of patients for epilepsy surgery. Epilepsia, 2000; 41; 320-5.
25. Cankurtaran ES, Uluğ B, Saygı S, ve ark. Psychiatric morbiditiy, quality of life, and disability in mesial temporal lobe epilepsy patients before and after anterior temporal lobectomy. Epilepsy and Behaviour, 2005; 7 (1); 116-122.

175

Epilepsi Tedavisinde İnvaziv Elektrofizyolojik Değerlendirme

Emrah Çeltikçi, Erkut Baha Bulduk

1. Giriş; Neden daha yakın ölçüm?

Epilepsi cerrahisinde, özellikle rezeksiyon uygulanacaksa beyi ve sinir cerrahları için en önemli konulardan biri endikasyonun varlığıdır. Hastalar cerrahiye aday olup olmadıkları konusunda değerlendirilirken her ne kadar günümüzde elimizde pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), uzun süreli video EEG gibi yöntemler olsa da bazen nöbet odağı olan kortikal bölgeyi saptamak çok zor olabilir.

Bu bölümde her ne kadar yalnızca subdural elektrot kullanımından bahsedecek olsak da, elektroensefalografinin (EEG) basitçe nasıl çalıştığını anlamadan subdural elektrot kullanımının niye gerekebildiğini anlamak zor olacaktır.

Beyindeki nöronal aktivitenin tamamı elektrokimyasal deşarjlar şeklindedir. Membran transport proteinleri dinlenme fazında ve aksiyon potansiyeli fazlarında deşarj olurken memran içi ile dışında belirli bir potansiyel fark mevcuttur. Ancak her ne kadar in vitro şartlarda bu potansiyel fark ölçülebilse de canlı bireylerde mümkün değildir.

Deşarj olan nöronlar, deşarj anlarında membran potansiyellerini değiştirirler. Yani deşarj olan nöron ile dinlenme fazındaki nöronların membran potansiyelleri arasında bir elektriksel potansiyel fark olur. İşte EEG'nin en temel çalışma prensibi bu potansiyel farkı ölçmektir.

Bir iletkenin İki noktası arasındaki elektriksel potansiyel fark volt olarak ölçülür. İletkenin üzerinde bu potansiyel farkı ölçerseniz bahsi geçen iki nokta arasındaki voltaj farkını en az hata payı ile ölçersiniz. Ancak, bu potansiyel farkını ölçmek için referans noktalarınızdan uzaklaştığınızda, yerçekimi ya da manyetizma kanunlarında olduğu gibi uzaklığın karesi ile orantılı olarak ölçümlerinizde hata payı artar. Teorik olarak kafa derisine hiç temas etmeden de EEG veya magnetoensefalografi (MEG) ölçümlerinin yapılması mümkündür, ancak mesafeden dolayı ölçümle ilişkili veri kaybı çok fazla olacaktır.

Bu bölümde kısaca epilepsi cerrahisi öncesinde ve cerrahisi esnasında subdural elektrotların gelişim sürecinden, endikasyonlarından, kullanımlarından ve komplikasyon oranlarından bahsetmeye çalışacağız.

2. Tarihçe

1912 yılında Ukrayna'lı fizyolog Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky ilk defa hayvanlarda (köpeklerde) yapılan EEG çalışmasını ve uyarılmış potansiyeller ile ilgili sonuçlarını yayınladı.[22] Takiben alman fizyolog Hans Berger il defa insanlarda alınmış EEG kayıtları ile ilgili makalesini 1924 yılında yayınladı.[8]

Zaman içerisinde EEG ile ilgili gelişmeler devam etti. 1935 yılında ilk defa kortikal elektrokortikografi (ECoG) amacıyla subdural elektrot kullanımı Foerster ve Altenburger tarafından uygulandı.[4] Sonrasında Penfield ve Jasper bu yöntemi geliştirecek büyük aşamalar kaydettiler.[6,21]

Epilepsi cerrahisi ile ilgili teknik ve endikasyonların tanımlandıkça, düzenlendikçe ve genişletildikçe subdural kayıt elektrotları da bu endikasyonlar içerisindeki yerini aldı. Şu anda pek çok çeşitte grid ve strip elektrotları, tekrar kullanılabilen ECoG yüzey elektrotları mevcuttur.[7,17,18]

3. Endikasyonlar

İntrakranial elektrot yerleştirilmesinde en sık ve temel endikasyon ilaca direçli epilepsi tanısıdır. İlaca direçli epilepsi tanısı olan tüm hastaların mutlaka girişimsel yöntemler uygulanmadan önce diğer yöntemler ile değerlendirilmiş olması gereklidir. Bu yöntemler PET, MRG, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), MEG ve uzun süreli video-EEG'dir.[15,24]

Birden fazla patolojisi olan hastalar, lezyona bağlı olmayan epilepsisi olmayan hastalar, ekstratemporal epilepsi hastaları ve lateral temporal epilepsi tanısı olan hastaların değerlendirilmesinde sıklıkla ECoG ile görüntüleme ve ilişkili fonksiyonel korteksin kortikal stimülasyon ile değerlendirilmesi gerekmektedir.[3] Bilateral bağımsız temporal lob diken dalga formasyonlarının varlığı veya bilateral mezial skleroz izlenmesi durumlarında post operatif faydayı en yüksek düzeye çıkarmak için intrakranial elektrot kaydı gerekebilir.[10] İlaveten girişimsel olmayan yöntemler ile incelenmiş ancak değerlendirme aşamasında şüphede kalınan hastalarda da Epileptojenik bölgenin tayini için subdural elektrot kullanılabilir.

Grid ve strip elektrotlar gümüş, platin veya paslanmaz çelikten yapılırlar. Pek çok ebat ve çeşitte ticari formları mevcuttur. Strip elektrotlar 1 x 4 elektrot kadar küçük olabilecekleri gibi 2 x 8 elektrot boyutunda da olabilirler. Gridler 4 x 4 boyutu ile 8 x 8 boyutu arasında değişiklik gösterirler. Elektrot açık uçları sıklıkla birbirlerinden 5-10 mm aralıklarla yerleştirilir.[17]

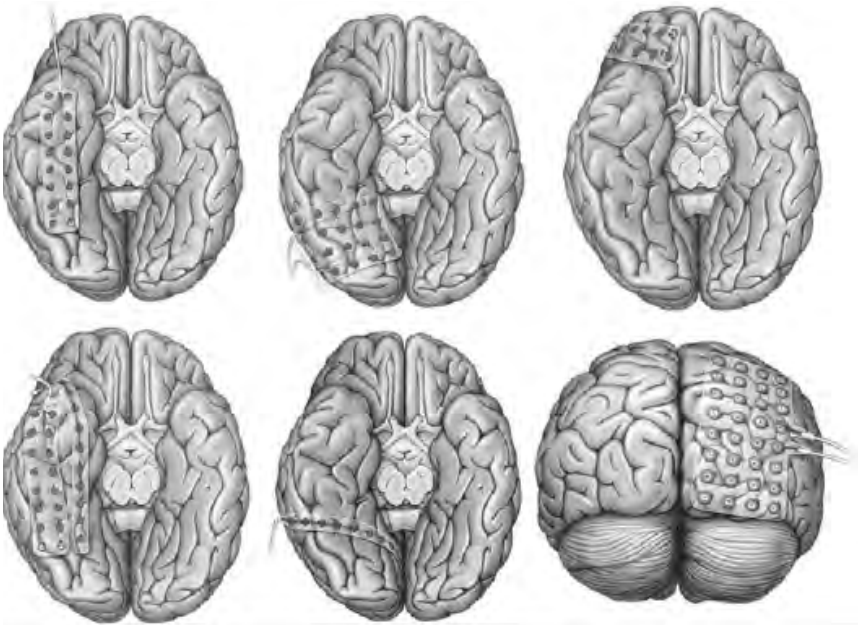
İntrakranial elektrot yerleştirilmesi planlanan hastalar seçiminde endikasyon kadar hasta uyumu da çok büyük önem arz etmektedir. Şiddete eğilimli hastalar veya post-iktal dönemde şiddet eğilimi öyküsü olan hastalar bu tip çalışmalar için uygun aday değillerdir. Cerrahiden 24 saat önce serum anti-epileptik ilaç seviyeleri kontrol edilmeli ve post-operatif dönemde çok şiddetli nöbetlerden kaçınılmalıdır. Ayrıca cerrahi sırasında kaybedilen kan ve vücut sıvıları ve cerrahide uygulanan hidrasyon ile serum ilaç seviyeleri düşeceğinden cerrahiden 24 saat önce ilaç dozları iki katı olacak şekilde uygulanabilir.

4. Cerrahi teknik

İntrakranial grid veya strip uygulamalarında kullanılan kraniotomi ve yerleştirme tekniği ülkemizdeki pek çok beyin ve sinir cerrahı için görece basit bir işlemdir. Ancak akılda bulundurulması gereken ve sonraki dönemde hastanın cerrahi adayı olup olmayacağını belirlemede kilit rol oynayacak, elektrotların *nereye* yerleştirileceği sorusunun cevabı mutlak şekilde deneyimli nörolog ile verilmelidir. Beynin tüm yüzeyini elektrotlar ile kaplamak teorik olarak mümkün olsa da ne pratik ne de güvenlidir. Dolayısı ile nörolog ile birlikte karar verilmiş şekilde *beklenen* epileptojenik bölge tayini yapılmalı, sonuç itibarı ile hedeflenen kortikal bölge alanı daraltılmalıdır.

Ameliyat öncesi muhtemel lokalizasyon çalışmaları yapıldıktan sonra bu çalışmaların ışığında kraniotomi tanımlanabilir. Doğal olarak cerrahın, elektrot kablolarını tünelledikten sonra çıkış noktalarını rahat şekilde uygulayabileceği şekilde çivili başlık planlamasını da yapması gereklidir.

Strip uygulamaları için yalnızca bir burr-hole açılması yeterli iken grid uygulanacak hastalarda sıklıkla kraniotomi dönülmesi gerekebilir. **Şekil 1**'de Voorhies ve Cohen-Gadol'e göre grid uygulaması örnekleri görülmektedir.[26]

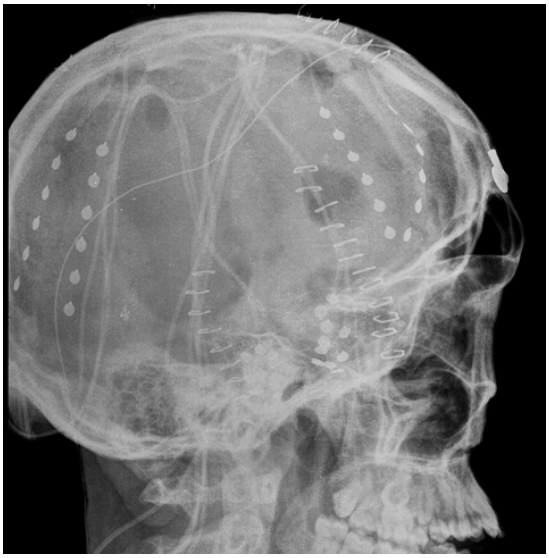


Şekil 1: Voorhies ve Cohen-Gadol'e göre grid uygulaması örnekleri.[26]

Grid uygulamalarında cerrahi açıdan görece daha zorlayıcı bölgelerden biri inter-hemisferik mesafedir. Bu bölgeye grid elektrot yerleştirilirken mutlak surette köprü venlerine dikkat edilmelidir. Mesafeye elektrotların kör yerleştirilmesi köprü ven hasarına ve cerrahi hemorajik komplikasyonlara neden olabilir.

Hipokampal ve parahipokampal bölgenin değerlendirilmesinde 1 x 10 elektrotlar kullanılabilirken aynı elektrot boyutu posterior temporal lob değerlendirilmesi için de kullanılabilir. Ancak mezial temporal yapıları incelemek için subdural elektrotlar yerine bu bölümün konusu olmayan derin elektrotlar gerekebilir.

Grid elektrotlar uygulandıktan sonra cerrahların mümkünse fotoğraf çekerek kayıt almaları önerilir. Post-operatif dönemde ise elektrotların konumlarına göre elde olunmuş direkt kafa grafileri ile bu fotoğraflar karşılaştırılmalıdır. **Şekil 2**'de tarafımızca grid elektrot uygulanmış bir hastanın post-operatif direkt kafa grafisi görülmektedir. Ayrıca grid elektrotlar uygulandığında eğer imkan varsa ECoG kayıtları kontrol edilmelidir. ECoG kayıtlarının uygun ya da yetersiz olması kortekse yeterli temas olmaması veya elektrotun altında büyük kortikal venler varlığında oluşabilir.



Şekil 2: Tarafımızca grid elektrot uygulanmış bir hastanın erken dönemde elde olunmuş post-operatif direkt kafa grafisi.

Daha öncesinde bahsettiğimiz gibi strip elektrot uygulamaları için burr-hole sıklıkla yeterli gelmektedir. Özellikle ameliyat öncesi epileptojenik odak konusundaki şüpheler çok fazla değilse veya parsial epilepsi durumlarında epilepsi odağı *lob* belirlenemedi ise strip uygulaması yapılabilir. Ancak takdir edileceği üzere strip uygulaması interhemisferik bölge için pek uygun değildir. Strip uygulamasının bir diğer avantajı da seçilmiş hastalarda yatak başında çıkarılabilir.

Elektrotların yerlerinden oynaması ihtimalini azaltmak amacı ile kapatırken elektrotlar dura kenarlarına dikkatlice ve elektrotlara zarar vermeden sütüre edilebilir. Dura mümkün olduğunca sıkı kapatılmaya çalışılsa da bazı hastalarda post-operatif dönemde beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı görülmektedir. Dolayısı ile cerrahın deneyimine göre cilt altı dren kolleksiyonu önlemek amacıyla yerleştirilebilir.

Yeterli miktarda saç kesimi yapılması tünel açarken ve sonrasında enfeksiyon riskini azaltacaktır. İnsizyondan 2,5-4 cm uzaklığa elektrot kablolarını tünellemek post-operatif enfeksiyon riskini düşürür. Elektrotların düzenli steril pansumanı ve tünel ağızlarının çok geniş olmaması da enfeksiyon riskini azaltmada yardımcıdır.

Cerrahi esnasında mutlaka hangi elektrotun nerede olduğu işaretlenmeli yada renkli elektrotlar kullanılmalı ve not edilmelidir. Cerrahi sonrası dönemde herhangi bir elektrotun yer değiştirdiği-yerinden oynadığı düşünülürse yeniden direkt kafa grafisi çekilmeli ve intra-operatif fotoğraflar ve erken post-operatif direkt grafilerle karşılaştırılmalıdır.

Cerrahi esnasında ECoG kaydı alabilmek için anestezi ajanı seçiminde de dikkatli olunmalıdır. Benzodiazepinler ve yüksek doz inhale halojenler ECoG ölçümlerini değiştirebilir.[12] Kurita 1,5 minimal alveolar konsantrasyondaki (MAC) sevofluranın ECoG kaydında kullanılabileceğini göstermiştir.[13] 1,5 MAC sevofluran ile birlikte deksmedetomidinin ECoG aktivitesini izlemede kullanılabileceği de gösterilmiştir.[19] Alfentanil, sufentanil, remifentanil, fentanil ve methoheksidalin ECoG aktivitesini artırdığına dair raporlar mevcuttur.[11,12,14,29] İlaveten remifentanil seçilmiş hastalarda kullanışlı olabilir çünkü normal korteksin aktivitesini azaltırken epileptik korteksin aktivitesini artırdığı bilinmektedir.[27]

Post-operatif erken dönem hemorajik komplikasyonların ekartasyonu için bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi önemlidir. Bizim deneyimimizde en uzun süre elektrot ile takip edilen hasta 2 hafta takip edilmiş olsa da literatürde 6 haftaya kadar elektrot ile takip edilmiş hastalar mevcuttur.[26] Ancak uzamış sürenin artmış enfeksiyon ihtimali ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Enfeksiyon ile ilgili en ufak ihtimal veya ateş, yara yeri akıntısı, bozulmuş bilinç durumu gibi semptomların varlığında elektrotlar çıkarılmalıdır. Biz bölüm yazarları olarak elektrotlar durduğu sürece profilaktik antibiyotik kullanımını tavsiye ediyoruz.

Bölümün en başında özetlediğimiz gibi kortekste elektrokimyasal aktiviteler mevcuttur. Elektrotlar gibi iletken yapıların beyin korteksi üzerine yerleştirilmesi, kortikal aktiviteyi az da olsa değiştirecektir. Elektrot yerleştirilen hastalar sıklıkla video-EEG şeklinde takip edileceğinden ve video-EEG'nin temel amacı EEG ile nöbet semiyolojisini incelemek olduğundan, elektrot varlığında semiyolojide değişiklikler olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca elektrotların kenar kısımlarında kalabilecek nöbet odaklarını değerlendirmek sağlıklı olmayacaktır.

Literatürde özellikle pediatrik hastalarda aşamalı sub-pial rezeksiyonları takip eden aşamalı elektrot yerleştirilmesini savunan raporlar mevcuttur.[20] Ancak bu uygulama tarafımızca enfeksiyon ve morbidite riskleri nedeniyle çok kabul görmemektedir.

5. Komplikasyonlar

Literatürde girişimsel intrakranial elektrot yerleştirilmesi ile ilişkili komplikasyon oranları %3 ile %17 arasında değişiklik göstermektedir.[1,2,5,9,16,25,28] Schimdt ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı hem derin hem subdural elektrotlar ile ilişkili komplikasyon oranlarında yalnızca subdural elektrotlar ile ilgili olanlara bakacak olursak klinik olarak anlamlı komlikasyon oranının %9,1 olduğunu görürüz.[23] Post-operatif komplikasyonlar içerisinde takdir edileceği gibi hemorajik komplikasyonlar, enfek-

siyon, beyin ödemi, parankimal kontüzyon, BOS kaçakları, elektrotun yerinden oynaması veya çıkması mevcuttur. En sık görülen komplikasyon ekstra-aksial kolleksiyondur. Bunu, hemorajik, enfeksiyon ve kontüzyon takip eder. Nadir de olsa özellikle burr hole tekniği ile uygulanan strip elektrotların parankim içine gittiği de rapor edilmiştir.[23]

Komplikasyon oranları her cerrahide olduğu gibi cerrahın deneyimi ile ters orantılıdır. Dolayısı ile cerrah her cerrahide olduğu gibi subdural elektrot yerleştirilmesi cerrahisinde de öğrenme sürecinde daha fazla komplikasyon ile karşılaşacaktır.

6. Sonuç

İlaca dirençli epilepsi hastalarında %50'den fazla Engel Sınıf 1a başarı oranlarına ulaşmanın temeli epileptik odağın rezeksiyonudur ancak cerrahi uygulanmadığı takdirde bu oran %10'un altında kalacaktır.[16,25] Girişimsel intrakranial elektrot yerleştirilmesi işlemi cerrahi adayı hastalarda cerrahinin başarısını, eğer elektrot planlaması doğru yapıldı ise, büyük oranda artıracaktır. Cerrahi tekniğe ve anatomiye hakim beyin ve sinir cerrahları ile nöbet semiyolojisi, EEG ve ECoG'a hakim nörologların birlikte çalışmaları beklenildiği üzere cerrahiden fayda görme oranlarını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia 54: 828-39, 2013.
2. Burneo JG, Steven DA, McLachlan RS, Parrent AG. Morbidity associated with the use of intracranial electrodes for epilepsy surgery. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol 33: 223-7, 2006.
3. Fauser S, Schulze-Bonhage A. Epileptogenicity of cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrophysiological study with invasive recordings. Brain J Neurol 129: 82-95, 2006.
4. Foerster O, Altenburger H. Elektrobiologische Vorgange an der menschlichen Hirrinde. Dtsch Z Nervenheilk 277-88, 1935.
5. Fountas KN. Implanted subdural electrodes: safety issues and complication avoidance. Neurosurg Clin N Am 22: 519-531, vii, 2011.
6. Gallentine WB, Mikati MA. Intraoperative electrocorticography and cortical stimulation in children. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc 26: 95-108, 2009.
7. Gloor P. Contributions of electroencephalography and electrocorticography to the neurosurgical treatment of the epilepsies. Adv Neurol 8: 59-105, 1975.
8. Haas LF. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 9, 2003.
9. Hedegärd E, Bjellvi J, Edelvik A, Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: a prospective population-based observational study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 85: 716-20, 2014.
10. Jenssen S, Liporace J, Nei M, O'connor MJ, Sperling MR. Value of non-invasive testing when there are independent bitemporal seizures in the scalp EEG. Epilepsy Res 68: 115-22, 2006.
11. Keene DL, Roberts D, Splinter WM, Higgins M, Ventureyra E. Alfentanil mediated activation of epileptiform activity in the electrocorticogram during resection of epileptogenic foci. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol 24: 37-9, 1997.
12. Keene DL, Whiting S, Ventureyra EC. Electrocorticography. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape 2: 57-63, 2000.
13. Kurita N, Kawaguchi M, Hoshida T, Nakase H, Sakaki T, Furuya H. The effects of sevoflurane and hyperventilation on electrocorticogram spike activity in patients with refractory epilepsy. Anesth Analg 101: 517-523, table of contents, 2005.
14. Kuruvilla A, Flink R. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not? Seizure 12: 577-84, 2003.
15. Maehara T. [Intraoperative Monitoring of epileptic foci: usefulness of multimodality image-guided epilepsy surgery performed in combination with electrocorticography]. Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo 63: 321-9, 2011.
16. Morace R, Di Gennaro G, Picardi A, Quarato PP, Sparano A, Mascia A, et al. Surgery after intracranial investigation with subdural electrodes in patients with drug-resistant focal epilepsy: outcome and complications. Neurosurg Rev 35: 519-526; discussion 526, 2012.
17. Nuwer MR. Intraoperative electroencephalography. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc 10: 437-44, 1993.
18. Nuwer MR. Measuring outcomes for neurophysiological intraoperative monitoring. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol 127: 3-4, 2016.
19. Oda Y, Toriyama S, Tanaka K, Matsuura T, Hamaoka N, Morino M, et al. The effect of dexmedetomidine on electrocorticography in patients with temporal lobe epilepsy under sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 105: 1272-1277, table of contents, 2007.
20. Orbach D, Romanelli P, Devinsky O, Doyle W. Late seizure recurrence after multiple subpial transections. Epilepsia 42: 1316-9, 2001.
21. Penfield W, Jasper H. Automatism, amnesia and mental disturbance. In: Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.Boston:.

22. Pravdich-Neminsky VV. Ein versuch der registrierung der elektrischen gehirnerscheinungen. Zbl Physiol 951-60, 1913.
23. Schmidt RF, Wu C, Lang MJ, Soni P, Williams KA, Boorman DW, et al. Complications of subdural and depth electrodes in 269 patients undergoing 317 procedures for invasive monitoring in epilepsy. Epilepsia 57: 1697-708, 2016.
24. Tang L, Mantle M, Ferrari P, Schiffbauer H, Rowley HA, Barbaro NM, et al. Consistency of interictal and ictal onset localization using magnetoencephalography in patients with partial epilepsy. J Neurosurg 98: 837-45, 2003.
25. Van Gompel JJ, Worrell GA, Bell ML, Patrick TA, Cascino GD, Raffel C, et al. Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: techniques, complications, and outcomes. Neurosurgery 63: 498-505-506, 2008.
26. Voorhies JM, Cohen-Gadol A. Techniques for placement of grid and strip electrodes for intracranial epilepsy surgery monitoring: Pearls and pitfalls. Surg Neurol Int 4, 2013.Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740610/
27. Wass CT, Grady RE, Fessler AJ, Cascino GD, Lozada L, Bechtle PS, et al. The effects of remifentanil on epileptiform discharges during intraoperative electrocorticography in patients undergoing epilepsy surgery. Epilepsia 42: 1340-4, 2001.
28. Wellmer J, von der Groeben F, Klarmann U, Weber C, Elger CE, Urbach H, et al. Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. Epilepsia 53: 1322-32, 2012.
29. Wilder BJ, Musella L, Van Horn G, Schmidt RP. Activation of spike and wave discharge in patients with generalized seizures. Neurology 21: 517-27, 1971.

176

Ekstra-Temporal Epilepsi Cerrahisi

Özgür Öcal, Emrah Çeltikçi

Giriş

Ekstratemporal lob epilepsilerinde (ETLE) cerrahi, nöroşirurjikal pratiğin iyi ve yetkin kullanımının yanı sıra, cerrahi öncesi ve sonrası değerlendirmeler, nöbet odağının tespiti için uygulanacak girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler nedeniyle, bir takım işidir. Nöroloji, nükleer tıp, radyoloji ve nöroşirurjinin ortak çalışması ile yapılan cerrahilerde, hastaların maksimum fayda gördüğü bilinmektedir. Bu bölümde okuyucuya ekstratemporal lob epilepsilerinde cerrahi kadar, cerrahinin planlanması ve nöbet semiyolojisinin önemi ile de ilgili kısa ve öz bilgiler vermeyi amaçladık.

Cerrahi öncesi değerlendirme

Değerlendirmede amaç hastanın epilepsisinin fokal ve temporal olup olmadığını ayırt etmektir. İyi bir öykü, semiyoloji ve iktal skalp elektroansefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ETLE değerlendirilmesinde araştırma başlangıcı için primer cihazlardır.[11,14] Tanı için sensitif ve spesifik tek bir yöntem yoktur. Bu yüzden son karar pek çok farklı diyagnostik modalite sonuçlarının birlikte değerlendirilmesiyle verilir.

Ekstratemporal lob epilepsilerde cerrahi tedavi

Ekstratemporal lob epilepsisi (ETLE) temporal lob dışındaki bir beyin alanından kaynaklanan kronik nöbet bozukluğudur. ETLE insidansı temporal lob epilepsilerine göre daha düşüktür ve erişkinlere kıyasla çocuklarda daha sık görülür.[1,2,3] Hastaların yaklaşık %30'unda medikal tedaviye direnç gelişip cerrahi tedavi kararı alınmaktadır.[4] Bunların çoğunluğunda nöbetler anteromedial temporal lob kaynaklıdır. Kalanı ektratemporal lob (veya neokortikal) epilepsili heterojen bir grup hastadan oluşmaktadır. Geniş serilerde rezeksiyonların yaklaşık %30-40'ı ekstratemporaldir.[5] Bunlar fokal lezyonektomiden geniş trilobar rezeksiyona kadar değişmektedir. Tek loba sınırlı rezeksiyonlar arsında en sık yapılanı frontal rezeksiyonlardır. Onu neokortikal temporal, paryetal ve oksipital rezeksiyonlar takip etmektedir.[6,7,8] Medial temporal lob epilepsilerinde kaldırılması gereken çekirdek yapılar bir hastadan diğerine değişmez (örneğin hipokampus, parahipokampal girus, uncus ve bazolateral amigdala). Neo-

kortikal epilepsilerde böyle değildir. Epileptojenik zon korteksin herhangi bir yerinde olabilir ve sınırları her hasta için özeldir. Bu demek oluyor ki sınırları belirlemek için bizim kullandığımız anatomik ve fizyolojik ölçümler her hasta için test edilmelidir.[5] ETLE'de patoloji genellikle kortikal displazi gibi bir konjenital malformasyonu içerir ve bu nedenle de daha diffüz epileptik odak vardır.[9] Temporal lob epilepsisi için yapılan cerrahiler ETLE cerrahilerine göre daha yüz güldürücüdür.[10] ETLE tedavisinin komplike olmasının nedeni tanının konması ve temporal lob epilepsileri ya da diğer medikal durumlardan ayrımındaki zorluktur.[11,12] ETLE olan çocuk ve yetişkinlerde postoperatif sonuçlar TLE lerine göre daha kötüdür çünkü frontal, parietal ve oksipital loblar konuşma, sensorimotor alan, görme alanı ve diğer yüksek fonksiyon alanlarını içermektedir.[13] Bu önemli kortikal alanların korunması gerektiğinden odağın tam olarak çıkarılması genellikle mümkün olmamaktadır.

Öykü ve semiyoloji ETLE'lerini temporal lob epilepsilerinden ayırmada oldukça faydalıdır. Paryetel lob nöbetleri tat auraları, yutma hareketleri veya tonik posturla, frontal lob epilepsileri psikolojik bozukluklarla (yanlışlıkla nöbet yerine psikolojik hastalık tanısı alabilir) veya kompleks motor hareketlerle prezente olur.[15-18] Frontal lob nöbetleri genellikle kısa süreli, gece olmaya meyilli, aniden gelişen ve minimal postiktal konfüzyon görülen ya da postiktal konfüzyon olmayan nöbetlerdir. Bilinç kaybı ve başın ters yöne çevrilmesi sık görülen başlangıç belirtileridir. Bundan sonra genellikle tonik-klonik nöbet görülür. Tamamlayıcı motor alan kaynaklı nöbetler genellikle bilinç kaybı olmaksızın kompleks tonik postürle karakterizedir (karşı taraf omzun kalkması, elbileğinde fileksiyon ve kolda abduksiyon); bu alanda konuşmanın durması da sık görülür. Singulat girus nöbetlerinde absans veya jeneralize tonik-klonik nöbetler ve limbik otomatizmalar (vokalizasyon veya üriner inkontinans gibi) görülür. Parieto-oksipital junktiondan kaynaklanan nöbetlerde tinnitus, vertigo veya işitsel halüsinasyonlar olabilir.[19,20]

Yüzeyel EEG epileptojenik odağın karakterizasyonu ve saptanmasında ana noninvaziv yöntemdir. Monitorizasyon peryodunda hastanın nöbetlerini provake etmek amacıyla kullandığı antiepileptik ilaç dozları azaltılır.[15] Ancak yüzeyel EEG ile odağın gerçek lokalizasyonu bazı durumlarda imkansız olabilmektedir; örneğin bazı frontal lob epilepsileri EEG'de hiçbir değişiklik göstermeyebilir. Ayrıca ekstratemporal lob epilepsileri beynin diğer bölümlerine hızlıca yayılarak EEG'deki odağı gizler. EEG'de eloquent alanlarla büyük bir "overlop" görülür ki bu da fokal alanın tamamen çıkarılmasını imkansız değilse bile daha zor hale getirir.[16]

Bir kez ETLE tanısı konduğunda cerrahi perspektif açısından temel hedefler anormal ve normal alanların belirlenmesi ve cerrahi rezeksiyon için bir planlama yapılmasıdır. MRG epilepside yapısal patolojinin saptanması ve tanımlanmasında önemlidir. Lezyonal epilepsiler nonlezyonal epilepsilere göre çok daha iyi cerrahi sonuçlara sahiptir. Tümörler, vasküler malformasyonlar ve eski hasar veya strok alanları gibi yabancı doku lezyonları MRG ile oldukça başarılı şekilde görüntülenebilmektedir.

Dil, hafıza, görme alanı ve motor becerinin değerlendirilebilmesi için fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) oldukça önemlidir. Bununla beraber eloquan beyin bölgelerine yakın odakların cerrahisinde fMRG önem taşır. Pozitron emisyon tomografi (PET) ve iktal single photon emission computed tomography (SPECT) ve MEG (magnetoencephalography) diğer non invaziv yöntemlerdir. Yapısal bir lezyon saptamak için yapılan tüm girişimlere rağmen ETLE'li bazı olgularda MRG normal olabilmektedir. Şayet EEG ve MRI kullanılarak yeterli bilgi sağlanamazsa PET (positron emission tomography) taraması kullanılabilir. PET kortikal displazi ve tüberosklerozun kortikal tuberlerinde faydalıdır. İnteriktal dönemde PET taramada epileptojenik alanda glukoz metabolizmasında azalmış aktivite saptanır (2-(18f) floro-2-deoksiglukoz veya ^{18} FDG kullanılır). SPECT hem iktal hem interiktal dönemde kullanışlıdır (Tc-99 m heksametilpropilenamin-oksim (HM-PAO) kullanılarak beyindeki kan akımı görüntülenir). İktal SPECT yalnızca nöbetin başlar başlamaz saniyeler içinde radyoizotop enjekte edilebilirse faydalı olur. İzotop nöbetin olduğu alanda konsantre olacaktır.[15] Böylece nöbetten kısa zaman sonra artmış kan akımı olan alan saptanır. Keun-Sık Hong ve ark. ETLE hastalarında SPECT'in başarı oranını düşük bulurken, başka bir çalışmada tanısal duyarlılık oranı %81 bulunmuştur.[19,21] Başka bir çalışmada SPECT'in bilgisayar destekli çıkarımının (SISCOM) SPECT'in klinik kullanımını art-

tırdığı bildirilmiştir.[22] İnvaziv bir çalışma planlandığında PET ve iktal SPECT'in tanısal duyarlılığının iktal skalp EEG'sinden daha az olduğu düşünülse de yararlı destekleyici bilgiler sunarlar. Ancak bazen yanlış lokalizasyon gösterebilirler. Bu nedenle test sonuçları yorumlanırken dikkatli olunmalıdır.[21] Magnetoensefalografi (MEG)'de bazı merkezlerce kullanılan diğer bir önemli yöntemdir. Bu teknikte beyindeki interiktal aktivitenin monitorizasyonu için elektiriksel yerine magnetik kaynaklar kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin avantajlarına rağmen bazı hastalarda epileptojenik odağın daha doğru tanımlanabilmesi için invaziv yöntemlere gerek duyulmaktadır. İnvaziv görüntüleme ETLE'lerinde temporal lob epilepsilerine göre daha sık kullanılmaktadır. MRG'de lezyon saptanmayan hastalar genellikle invaziv subdural grid ve derinlik elektrotları ile monitorizasyona gerek duyar ve ameliyat olan ETLE hastalarının hemen hemen %75'inde iyi sonuçlara eşlik eder.[23] Subdural elektrodların derin elektrodlara major üstünlüğü serebral dokuya penetre olmaması ve geniş bir kortikal yüzey alanından kayıt alınabilmesidir. Aynı zamanda beynin fonksiyonel alanlarının haritalanmasında da ekstraoperatif kortikal stimülasyon için kullanılabilirler.

Tek puls elektrik uyarısı da kortikal fonksiyonları değerlendirmede ve elektrot yerleştirirken rehberlik etmede faydalı bulunmuştur.[24] Cerrahiye aday olarak düşünülen hastalarda nöbet odağını değerlendirmede önemli bir yöntem invaziv video-EEG monitorizasyonudur. İnvaziv video-EEG monitorizasyonu sayesinde nöbet semiyolojisi ile birlikte değerlendirme yapılarak odak tespiti mümkün olabilir. Ekstratemporal nonlezyonel epilepsisi olan hastalar subdural grid/strip kullanılarak yapılan invaziv monitorizasyon için sıklıkla uygun adaylardır.

Operatif prosedür

Cerrahide amaç epileptojenik olduğu düşünülen alanın çıkarılmasıdır. İki temel cerrahi strateji komşu korteksle birlikte rezeksiyonu içeren lezyonektomi ve kortikoektomidir. En kolay olgular EEG aktivitesi ve nöbet semiyolojisiyle tanı konmuş ve eloquen korteks dışında yer alan olgulardır. Kavernöz anjiom gibi benign vasküler malformasyonlar, gangliomalar ve disembriyolastik nöroepitelial tümörler gibi düşük gradeli epileptojenik tümörler ve düşük gradeli astrositoma ve oligodendrogliomalar, eski strok alanı veya travmatik hasar bu lezyonlardandır.[9] Bu lezyonların çoğunda lezyonun komşu korteksten de alınarak tamamen çıkarılmasıyla mükemmel sonuçlara ulaşılabilir.

Bu spesifik teknikler lezyonun tipine ve lokalizasyona göre değişmektedir. Kortikal displazi bu kuralın dışındadır. Kortikal displazi cerrahilerinin başarı oranı diğer lezyonlara göre daha düşüktür. Bu muhtemelen yapısal anomalinin sınırlarının belirlenmesindeki zorluktan kaynaklanmaktadır. Ayrıca kortikal displazi sıklıkla rezeke edilemeyecek eloquen beyin bölgelerine yakındır. Lezyon saptanamayan durumlarda fizyolojik ve metabolik data kaynaklı topektomi yapılabilir. Spesifik yaklaşım epileptojenik zonun lokalizasyonuna göre değişir. Ama bu rezeksiyonlar için bazı genel kurallar vardır. Normal beyin dokusunu besleyen ve epileptojenik zondan geçen arter ve venlerin korunması bunlardan biridir. Bu önemli kural silvian fissür etrafındaki operkular korteksi içeren rezeksiyonlarda açıkça görülmektedir. Bu alanlardaki rezeksiyonlarda gyrusun tepesi açılıp gri madde komşu sulkusun bazalinde subpial olarak uzaklaştırılır. Çünkü korteksin major kan damarı sulkus içindedir. Aynı zamanda rezeksiyonun korteksin altında uzanan beyaz maddeye kadar derinleşmemesi de önemlidir. Bu komşu eloquent kortekste defisitle sonuçlanabilir. Ancak sulkusun anormal bir şekilde derin ve sulkusun tabanındaki heterotopik nöronların gri ve beyaz cevherin sınırlarını belirsizleştirebildiği kortikal gelişim malformasyonlarında bu durum zor olabilir. Bu durumlarda intraoperatif stereotaksi gerekebilir. Şayet rezeksiyon eloquen korteks varlığı nedeniyle sınırlandırılmıyorsa genel bir kural olarak elektiriksel ve yapısal/metabolik alanlar mükemmel bir şekilde overlap yapmıyorsa tüm olası anormal korteksin çıkarılması en iyisidir.[4]

Çevre kortekste epileptojenik değişiklikler olup olmadığı konusunda belirsizlikler olduğundan rezeksiyona dahil edilecek kortikal sınır hala tartışmalıdır. Muhtemelen nöbetler lezyonun kendinden değil hemen yakınından kaynaklanmaktadır. Her ne kadar bazıları daha geniş rezeksiyon önerse de pek çok otör bu olgularda 0.5-1 cm'lik gri cevher eklenmesini yeterli görmektedir.[25,26] Bu durumlarda intraoperatif navigasyon lezyon lokalizasyonunda faydalı olmaktadır. Ayrıca bu lezyonlar eloquen

kortekse yakınsa intraoperatif monitorizasyon sensorimotor korteksin belirlenmesine yardımcı olarak nörolojik defisitleri minimuma indirir. Böyle kortikotomilerin genişliğinin belirlenmesinde noninvaziv ve invaziv monitorizasyonla kaydedilen iktal ve interiktal aktivite ve SPECT ve MEG gibi noninvaziv görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. İntraoperatif ECOG da anormal interiktal aktivite gösteren komşu korteksin saptanmasında önemli bir rol oynar.[8,27,28] Mikrocerrahi teknik, subpial diseksiyon ve ultrasonografik aspirasyon kullanılmaktadır. Eğer konuşma risk altındaysa maksimum güvenlik için uyanık cerrahi tercih edilebilir.[15]

Preoperatif görüntüleme yöntemleriyle lezyon saptanmayan durumlarda başarı oranı belirgin olarak düşüktür. Nonlezyonal epilepsi için frontal rezeksiyon yapılan hastaların %30-40'ında nöbetsizlik ve yaklaşık %70'inde kısmi düzelme saptanmıştır.[29,30] İnsular rezeksiyonlar %60-80 iyileşme sağlamaktadır.[31] Parietal ve oksipital lob rezeksiyonları belirgin nörolojik morbiditeye yol açtığından ve seyrek görüldüğünden nadir olarak bildirilmiştir.[32,33] Bu prosedürler sırasında komşu vasküler yapılar ve rezeksiyon genişliğine bağlı nörolojik defisitler açısından dikkatli olunmalıdır. Fokal rezeksiyon yapılamayan dirençli nöbetleri olan veya lokalize edilemeyen frontal lob nöbetleri olan hastalarda postoperatif nöbet sıklığını azalttığı gösterilmiş olan kallozotomi palyatif bir seçenek sunmaktadır.[34] 1940 yılında tanımlanan korpus kallozotominin arkasındaki teoriye göre prosedür hemisferler arasındaki birbiriyle temas halindeki lifleri hedef almakta ve böylece nöbet aktivitesinin yayılmasını engellemektedir.[35] Korpus kallozotomi çoğunlukla atonik düşme atakları ve jeneralize tonik-klonik nöbetler için endikedir ve nöbet aktivite sıklığında düzelmeyle sonuçlanmaktadır.[36,37] Genellikle, nöbet semiyolojisi ve kaydedilen EEG aktivitesi, epileptojenik bölgenin görüntüleme yöntemleriyle tanımlanan lezyonun ötesine uzandığını düşündürmektedir. Bu olgularda komşu korteks alanıyla birlikte lezyonun cerrahi rezeksiyonu nöbet prognozu için en iyi sonucu sağlar.

Son olarak, epileptojenik bölgenin, eloquen korteks ile çakıştığı varsayılırsa, bu bölgenin tam rezeksiyonu imkansız olmaktadır. Bu klinik çıkmaz için multiple subpial transection (MSTs) adı verilen cerrahi teknik tanımlanmıştır.[38] Bu durumda, ameliyatın amacı artık epileptojenik bölgenin rezeksiyonu değil, nöbet oluşturan korteksin bitişik alanlarının birbirlerinden koparılması ve dolayısıyla nöbet başlatmak için gerekli olan aktivitenin senkronizasyonunu önlemektir. MST daha çok primer dil alanı ve motor korteks dışından kaynaklanan epilepsilerin cerrahi yönetiminde kullanılmaktadır ve teorik olarak benzer bir teknik eloquen korteksin tüm alanlarında kullanılabilir. Ancak cerrahi sonuçları lezyonektomiyle kombine edildiğinde daha iyi olsa da rezektif cerrahiye göre başarı oranı düşüktür.[39]

Bu prosedürde neokorteks minimal fonksiyonel alanlara ayrılmaktadır. Gyral hatta transvers ve kortikal yüzeye dik olan bölmeler her 5 mm'de bir epileptojenik zondaki eloquen alan boyunca tekrarlanır. MST için çeşitli teknikler ve keskin ve künt enstrümanlar tanımlanmıştır.

Cerrahi teknik

Hasta masaya supin pozisyonda yerleştiririlir. Kafa standart üç nokta fiksasyonundadır. Hasta standart kraniotomi gibi hazırlanır ve örtülür. Frontal lob eksizyonları motor strip ve Broca alanının yeterince eksplore edilebilmesi için geniş bir kraniotomi flebi gerektirir. Başarılı bir tedavi için gyrus tam kat rezeke edilmelidir. Total frontal lobektomi için lateral konveksite üzerindeki superior, middle ve inferior frontal gyrus enblok rezeke edilmelidir. Nondominant hemisferde geniş frontal rezeksiyonlar güvenle yapılabilir. Şayet dominant hemisferde rezeksiyon yapılıyorsa işlem orta frontal girusun yarısında durdurulmalıdır. İnferior frontal girusun arka 2.5 cm'lik kısımı konuşma fonksiyonunda bozulma olmaması için bırakılmalıdır. Rezeksiyon boyunca dil haritalaması da yapılabilir böylece kişinin konuşma fonksiyonunda bozukluk ihtimali en aza indirilir. Haritalama sırasında nöbet oluşumunu uyarmamak için dikkatli olunmalıdır ve oluşursa soğuk irrigasyon yapılmalıdır. Anterior-frontal eksizyonlar veya frontal pol eksizyonları genellikle önceki frontal lob kontüzyolarına sekonder posttravmatik veya orbital frontal korteksteki kortikal displaziye bağlı epilepsilerde yapılır.

Medial frontal rezeksiyonlar singulat girusu korpus kallosum üzerine yer değiştirerek yapılabilir. Venöz direnaja çok dikkat edilmelidir. Venöz komplikasyonlara bağlı postoperatif geçici disfazi olabilir.

Perirolandik korteks kaynaklı nöbetlerin cerrahi tedavisi zordur. Santral lobül postoperatif nörolojik defisitler nedeniyle inoperabıl kabul edildir. Şayet hastanın fokal motor veya duyusal nöbetleri baskınsa pre ve postsantral gyrusun alt santral alanları rezeke edilebilir. Rezeksiyon silvian fissürün 2.5-3 cm yukarısına genişletilmelidir. Bu ameliyatta postoperatif nörolojik morbiditeyi en aza indirebilmek için intraoperatif dil, dudak ve el fonksiyonlarının haritalanması çok önemlidir. Zaten ilgilenilen alanın kenarında zaten nörolojik defisiti olanlarda daha agresif rezeksiyon yapılabilir.

İzole paryetal lob epilepsileri az görülür. Genellikle yapısal veya neoplastik lezyonlara eşlik eder. Nöbetler kontrlateral veya bazen bilateral, tüm duyu modalitelerini içeren duyular şeklinde olabilir. Kollarda veya yüzde karıncalanma, hissizlik, elektriklenme veya elektirik şoku gibi semptomlar görülebilir. Paryetal lezyon rezeksiyonlarında postsantral girus haritalaması yapılmalıdır. Postop duyusal defisiti önlemek için dominant hemisfer kortikal rezeksiyonları eğer mümkünse dikkatli intraoperatif elektrokortikografiyle birlikte lokal anestezi altında yapılmalıdır. Nondominant hemisfer paryetal rezeksiyonları postsantral girus sağlam olmak koşuluyla daha rahat yapılabilir. Her iki taraf rezeksiyonlarından sonra da parsial görme alanı defisitleri beklenebilir.

Oksipital lob epilepsileri seyrek görülür ve yapısal veya neoplastik lezyonlarla birliktedir. Paryetal ve oksipital lobların reseptif fonksiyonunu içeren uyaranlarla iktal aktivite provoke edilebilir. En sık kaynak fotik uyarandır. Işık veya renk çakmaları veya körlük ile karakterizedir. Nöbetler hızlıca yayılabilir ve motor aktivite veya dil disfonksiyonu şeklinde olabilir. Oksipital lob rezeksiyonları prone pozisyonunda ve uyanıkken elektrokortikografi altında yapılır.[15]

Multiple Subpial Transeksiyon (MST)

Pre ve postsantral girus, Broca ve Wernicke alanları gibi inoperatif kabul edilen alanlarda epileptik odak saptanan hastalar için uygun bir cerrahi seçenektir. Serebral korteksin fonksiyonel birimi vertikal bir sütundur. Ayrıca horizontal uzanan liflerin kesilmesi serebral kortekste o alanın fizyolojik fonksiyonlarını etkilemez. Aslında bu horizontal iletişim epileptik deşarjların oluşması için gereklidir. Dahası epileptik spike oluşması için 12-25 mm^2'lik serebral korteks alanının aynı anda ateşlenmesi gerekmektedir. Burada amaç vertikal kolumnar düzeni sağlam tutarken nöbet oluşması için gerekli nöral doku topluluğunu bozmaktır. Birbirinden 5 mm'lik aralarda pial yüzeye dik küçük kesiklerle sağlanmaktadır. Bu teknikte vertikal kolumnar düzen sağlam kalır horizontal yönde yayılan nöbet deşarjını önler.

Hasta standart kraniotomideki gibi hazırlanır. Serebral korteks elektrokortikografiyle haritalandıktan sonra transeksiyon başlayabilir. Piada küçük bir delik açılarak transeksiyona başlanır.[15]

Cerrahinin başarısını etkileyen faktörler

1. Preoperatif değerlendirmede lezyon olup olmaması: ETLE ile prezente olan hastalar içinde lezyon saptananlara kıyasla iyi tanımlanmış bir lezyonu olmayan ya da normal MRG'si olanlarda epileptiform zonun lokalizasyonu ve rezeksiyonu zor olduğundan başarı şansı düşüktür.[40-43]
2. Nöbet tipi ve histopatoloji: jeneralize tonik-klonik nöbetlerin varlığı epilepsi için geçirilmiş cerrahi öyküsü ve patolojik incelemede kortikal displazi saptanması negatif sonuçları gösterebilir. Ancak yapılan araştırmalar epileptojenik odağın histopatolojisinin ve nöbet tipinin postoperatif sonuçları öngörmede kullanılamayacığını göstermiştir.[40]
3. Odak lokalizasyonu: Frontal lob rezeksiyonu olan hastalarda posterior kortikal rezeksiyon geçirenlere oranla sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir. Fokal odakların diffüz odaklardan daha fazla fayda gördüğü bulunmuştur.[40]
4. Cerrahi sonrası nöbetsizlik süresi: nöbet rekürrens riski postoperatif 1-2 yılda en yüksektir.[44] Unifokal interiktal epileptiform deşarjlar, skalp ya da intrakranial EEG'de fokal bir beta frekanslı iktal deşarj ve lokalize bir SPECT anormalliği mükemmel cerrahi sonuçları öngören faktörlerdir.[45]
5. Epileptojenik lezyonun rezeksiyonu: iyi cerrahi sonuçlar için en önemli faktördür. Total rezeksiyon subtotal rezeksiyondan daha faydalıdır.[46]

6. Cerrahinin zamanlaması: cerrahi zamanlamasının daha iyi sonuçlarla korele olabileceği düşünülse de hala epilepsi süresinin (nöbetlerin ortaya çıkmasından cerrahiye kadar geçen zaman) kısa olmasının daha iyi sonulçları öngöreceğine dair belirgin bir bilgi yoktur.[40,44,47-51]
7. Hastalık yaşı ve cerrahinin yapıldığı yaş: epilepsinin oluş yaşı ve epilepsi cerrahisinin yapıldığı yaş ile postoperatif sonuçlar arasında ilişki yoktur.[40]

Postoperatif değerlendirme

Engel sınıflaması postoperatif epilepsi cerrahisinin sonuçlarını değerlendirmede kullanılagelen bir skorlama yöntemidir. ETLE hastalarının cerrahi sonrası prognozlarının TLE hastalarına oranla daha kötü olduğu ve bu hastalarda cerrahi sonrası nöbetsizlik oranının %25-50 olduğu bilinmektedir. Frontal lob epilepsi cerrahisi lobar epileptik odaklar içerisinde en başarılı olanıdır.

KAYNAKLAR

1. Cahan LD, Sutherling W, McCullough MA, Rausch R, Engel J Jr, Crandall PH. Review of the 20-year UCLA experience with surgery for epilepsy. Cleve Clin Q. 1984;51:313-318.
2. Pomata HB, Gonzalez R, Bartuluchi M, Petre CA, Ciraolo C, Caraballo R, Cersocimo R, Tenembaum S, Soprano AM, Medina CS, Rabinowicz A, Waisburg H, Taratuto AL, Monges J. Ekstratemporal episepsy in children:candidate selection and surgical treatment. Childs Nerv Syst. 2000;16:842-850.
3. Prats AR, Morrison G, Wolf AL. Focal cortical resections for treatment of extratemporal epilepsy in children. Neurosurg Clin N Am. 1995;6:533-540.
4. Roper SN. Surgical treatment of the extratemporal epilepsies. Epilepsia. 2009; 50: 69-74.
5. Williamson PD, Van Ness P, Wieser HG, Quesney LF. Surgically remediable extratemporal syndromes. In Engel J (Ed). Surgical treatment of the epilepsies, 2nd Ed. Raven Press, New york, pp. 65-76.
6. Hosking PG. Surgery for frontal lobe epilepsy. Seizure. 2003;12:160-166.
7. Janszky J, Jokeit H, Schulz R, Hoppe M, Ebner A. EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. Neurology. 2000;54:1470-1476.
8. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Luders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. Brain. 2007;130:574-584.
9. Frater JL, Prayson RA, Morris IH, Bingaman WE. Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy: a study of 133 consecutive resections. Arch Pathol Lab Med.2000;124:545-549.
10. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. Epilepsia.2008;49:1296-1307.
11. Ramey WL, Martirosyan NL, Lieu CM, Hasham HA, Lemole GM JR, Weinand ME. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. Clin Neurol Neurosurg. 2013:115;2411-2418.
12. Roper SN. Surgical treatment of the extratemporal epilepsies. Epilepsia. 2009;50:69-74.
13. Shukla G, Bhatia M, Singh VP, Jaiswal A, Tripathi M, Gaikwad S, Bal CS, Sarker C, Jain S: Successful selection of patients with intractable extratemporal epilepsy using non-invasive investigations. Seizure. 2003;12:573-576.
14. Öcal Ö, Çeltikçi E, Seçen AE, Bulduk EB, Kurt G. Ekstratemporal epilepsilerde cerrahi. Türk Nöroşirürji Derneği.2014;24:124-129.
15. Starr PA, Barbaro NM, Larson PS. Neurosurgical Operative Atlas, second Ed, functional neurosurgery. Thieme medical publishers, New York, pp 42-48.
16. Haglund MM, Ojemann GA. Ekstratemporal resective surgery for epilepsy. Neurosurg Clin N Am. 1993;4:283-292.
17. Luat AF, Asona E, Rothermel R, Sood S, Chugani HT. Psychosis as a manifestation of frontal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 2008;12:200-204.
18. Pomata HB, Gonzalez R, Bartuluchi M, Petre CA, Ciraolo C, Caraballo R, Cersocimo R, Tenembaum S, Soprano AM, Medina CS, Rabinowicz A, Waisburg H, Taratuto AL, Monges J. Ekstratemporal epilepsy in children: Candidate selection and surgical treatment. Childs Nerv Syst. 2000;16:842-850.
19. Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. Epilepsia. 1994;35:72-89.
20. Salanova V, Andermann F, Olivier A, Rasmussen T. Quesney LF. Occipital lobe epilepsy: Electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. Brain. 1992;1655-1680.
21. Hong K, Lee SK, Kim J, Lee D, Chung C: Presurgical evaluation and surgical outcome of 41 patients with non-lesional neocortical epilepsy. Seizure. 2002;11:184-192.
22. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP. Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. Neurology. 1998;50:445-454.
23. Von Gompel JJ, Worrell GA, Bell ML, Patrick TA, Cascino GD, Raff el C. Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: Techniques, complications, and outcomes. 2008;63:498-505.
24. Kokkinos V, Alarcon G, Selway RP, Valentin A. Role of single pulse electrical stimulation (SPES) to guide electrode implantation under general anaesthesiain presurgical assessment of epilepsy. Seizure.2013;22:198-204.
25. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection. J Neurosurg. 2009; 111: 1275-1282.
26. Okonma S, Blount J. Planning extent of resection in epilepsy: limited versus large resections. Epilepsy Behav. 2011; 20: 233-240.

27. Kuruvilla A. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not? Seizure . 2003;12: 577-584.
28. Tran T, Spencer S, Javidan M et al. Significance of spikes recorded on intraoperative electrocorticography in patients with brain tumor and epilepsy. Epilepsia. 1997; 38: 1132-1139.
29. Chapman K, Wyllie E, Najm I et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. J Neurol. 2005; 76: 710-713.
30. Smith J, Lee M, King D. Results of lesional vs. nonlesional frontal lobe epilepsy surgery. Stereotact Funct Neurosurg. 1997; 69: 202-209.
31. Von Lehe M, Wellmer J, Urbach H et al. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. Brain 2008; 132: 1048-1056.
32. Binder DK, Von Lehe M, Kral T et al. Surgical treatment of occipital lobe epilepsy. J Neurosurg. 2008; 109: 57-69. 33.
33. Binder DK, PodlogarM,ClusmannHet al. Surgical treatment of parietal lobe epilepsy. J Neurosurg. 2009; 110: 1170-1178.
34. Asadi-Pooya A, Sharan A, Nei M et al. Corpus callosotomy. Epilepsy Behav. 2008; 13: 271-278.
35. Van Wagenen W, Herren R. Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum: relation to spread of an epileptic attack. Arch Neurol Psychiatry. 1940; 44: 740-759.
36. Nei M, O'Connor M, Liporace J et al. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. Epilepsia. 2006; 47: 115-122.
37. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N et al. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients. J Neurosurg. 2009; 110: 334-342.
38. Morrell F, Whisler W. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. J Neurosurg.1989; 70: 1454-1463.
39. Spencer S. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. Lancet Neurol. 2008;7: 525-537.
40. Ansari SF, Tubbs RS, Terry CL, Cohen-Gadol AA. Surgery for extratemporal nonlesional epilepsy in adults: an outcome meta-analysis. Acta Neurochir. 2010;152:1299-1305.
41. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE. MRI in the presurgical evaluation of patients with frontal lobe epilepsy and children with temporal lobe epilepsy: Pathologic correlation and prognostic importance. Epilepsy Res.1992; 11: 51-59.
42. Engel J Jr: Surgical Treatment of the Epilepsies. New York: Raven Press, 1987.
43. Romanelli P, Barbarisi M, Coppola G, Anschel DJ. Nonresective surgery and radiosurgery for treatment of drugresistant epilepsy. Epilepsy Res 2013; 99: 193-201.
44. Elsharkawy AE, Pannek H, Schulz R, Hoppe M, Pahs G, Gyimesi C, Nayel M, Issa A, Ebner A. Outcome of extratemporal epilepsy surgery experience of a single center. Neurosurgery. 2008; 63:516-525.
45. Englot DJ, Breshears JD, Sun PP, Chang EF, Auguste KI. Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients. J Neurosurg Pediatrics. 2013; 12: 126-133.
46. See SJ, Jehi LE, Vadera S, Bulacio J, Najm I, Bingaman W. Surgical outcomes in patients with extratemporal epilepsy and subtle or normal magnetic resonance imaging findings. Neurosurgery. 2013; 73:68-77.
47. Adler J, Erba G, Winston KR, Welch K, Lombroso CT. Results of surgery for extratemporal partial epilepsy that began in childhood. Arch Neurol. 1991; 48:133-140.
48. Siegel AM, Cascino GD, Meyer FB, Marsh WR, Scheithauer BW, Sharbrough FW. Surgical outcome and predictive factors in adult patients with intractable epilepsy and focal cortical dysplasia. Acta Neurol Scand 2006; 113:65-71.
49. Swartz BE, Halgren E, Delgado-Escueta AV, Feldstein P, Maldonado H, Walsh GO. Multidisciplinary analysis of patients with extratemporal complex partial seizures. II. Predictive value of semiology. Epilepsy Res. 1990; 5:146-154.
50. Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Inuzuka LM, Velasco TR, Alexandre V Jr, Wichert-Ana L, Funayama S, Garzon E, Santos AC, Araujo D, Walz R, Assirati JA, Machado HR, Sakamoto AC. Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: Clinical, imaging, electrophysiological, and post-surgical outcome data. Childs Nerv Syst. 2005; 21: 546-551.
51. Dlugos DJ: The early identification of candidates for epilepsy surgery. Arch Neurol. 2001; 58: 1543-1546.

177

Temporal Lob Epilepsisi Cerrahisi

Ahmet Eren Seçen, Gökhan Kurt

Epileptik nöbet, kompleks davranışsal yanıt oluşturan elektriksel bir olaydır. Nöbet odağının yerleşimine bağlı olarak klinik özellikleri ve tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir. Epilepsi prevalansı, gelişmiş ülkelerde yaklaşık olarak %0,4-1 iken, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde %1-5 arasındadır.[1] Temporal lob epilepsisi (TLE) için epidemiyolojik çalışmalar kısıtlı sayıda yapılmış olsa da, literatürde prevelansı %0.01-0,1 arasında belirtilmiştir.[2] Ayrıca, epilepsi hastalarının %66'sında nöbet tipi TLE olup, cerrahi rezeksiyon adaylarının %53-76 kadarında nöbet odağı temporal lob olmaktadır.[3-8] Temporal lob kaynaklı epilepsiler sık görüldüğü kadar, farmakolojik tedaviye de sıklıkla dirençli olmaktadır. Medikal dirençli epilepsi bulunan ve nöbet odağı gösterilebilen hastaların yaklaşık %80'ninde nöbet odağı anterior temporal lob olmaktadır. Ayrıca, çoğu hastada mesial temporal yapılarında (amigdala ve hipokampus) nöronal kayıp ve gliosis bulunmaktadır.[23]

Temporal lob epilepsisi (TLE) diğer nöbet odağı lokalizasyonlarından daha fazla oranda cerrahiden fayda görmektedir.[9] Bu bölümde ele alınan TLE cerrahisinde standart rezeksiyon sınırları içerisinde, nöbet odağı olan anterior temporal lob ve mesial temporal lob yapıları yer almaktadır.[23] TLE cerrahisinde hedef, fonksiyonel bozukluğa yol açmaksızın, hastaları antiepileptik ilaç kullanımından kurtarmak ve tam nöbetsizlik durumu sağlamaktır. TLE cerrahisinin başarısı daha çok nöbetin etyolojisine veya lezyonektomi olup olmamasına bağlıdır.

TLE cerrahisinde temporal lobun fonksiyonel ve yapısal anatomisinin anlaşılması, cerrahi endikasyonların doğru şekilde belirlenmesi, preoperatif cerrahi sınırların dikkatlice planlanması, intraoperatif ve postoperatif doğru yönetim çok önemlidir. Bu bölümde, konu bütünlüğünün sağlanması açısından, temporal lobun fonksiyonel ve cerrahi anatomisi ile preoperatif değerlendirme yöntemleri kısaca hatırlatıldıktan sonra cerrahi teknikler ve postoperatif takip üzerinde durulacaktır.

1. TLE cerrahisinin tarihçesi

Epilepsi cerrahisinin geçmişi aslında, günümüzdeki haliyle olmasa da çok eskilere dayanmaktadır. Tarih öncesi çağlarda yapılan trepanasyon (kafatasında bir parçanın çıkarılıp alınması), epilepsinin en

eski cerrahi tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Modern anlamda epilepsi cerrahisi, ilk kez Horsley tarafından 1886'da tanımlanmış ve bu amaçla ilk kraniotomiyi yapmıştır. Ayrıca Osler, Krause, Cushing, Foerster ve Penfield de epilepsi cerrahisinin öncüleri olmuşlardır.[10,11] Penfield, 1928'de ilk temporal lobektomiyi yapmış ve cerrahi sonrasında nöbetlerde azalma not etmiştir. 1940'lar ve 1950'lerde, lezyonun yerinin elektrofizyolojik çalışmalarla tespit edilmesiyle epilepsinin cerrahi tedavisinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Penfield tekniğinde anterolateral temporal korteks çıkartılırken, mesial temporal bölge aspire ediliyordu. Patoloji incelemelerinde anterolateral kortekste değişiklik bulunamadığı fark edilince, 1953'te Falconer, hipokampus ve amigdalanın en-blok rezeksiyonu tekniğini geliştirmiştir. Küçük modifikasyonlarla birlikte Falconer'in lateral temporal lobta 5-6 cm'lik kısım ile medial yapıları çıkartma yöntemi, 1950'lerden 1980'lere kadar standart cerrahi yöntem olarak kalmıştır. Son 50 yıl içerisinde, Spencer, Yaşargil, Wieser ve Niemeyer gibi öncü epilepsi cerrahları bu teknikte bazı modifikasyonlar yaparak, etyolojiye spesifik cerrahi olanakları ve medial temporal yapılara farklı ulaşım yolları sağlamışlardır.[10]

2. TLE cerrahisinin endikasyonları

TLE'de epileptojenik odağın cerrahi ile çıkartılması (temporal lobektomi), doğru seçilmiş hastalarda nöbet kontrolünü önemli derecede sağlamakta ve hayat kalitesini yükseltmektedir. Temporal lobektomi adayının, bu tedaviden fayda görebilmesi için üç önemli kriteri taşıması gerekmektedir: parsial nöbetleri olmalı, nöbetleri medikal tedaviye dirençli olmalı ve ilerleyici veya diffüz bir beyin hastalığı bulunmamalıdır.[12,13]

TLE cerrahisinin sonuçları, nöbet odağının tam olarak nereye yerleştiğine bağlı olup, rezeksiyon cerrahisi ancak odağın kesin olarak yerinin belirlenmesinden sonra yapılabilir. Epilepsi cerrahisi etyolojilerinde en sık karşılaşılan patolojiler arasında başta mesial temporal skleroz (MTS), bunun içinde de en sık hipokampal skleroz olmak üzere, fokal kortikal displazi gibi kortikal gelişimsel malformasyonlar, fokal neokortikal (inme, posttravmatik) epilepsiler, gangliogliома veya disembriyoblastik nöroepitelial tümör (DNET) gibi düşük dereceli beyin tümörleri yer almaktadır. Tümör ilişkili epilepside, geleneksel cerrahi strateji lezyonektomi olsa da, tümör temporal lob içerisinde yerleşmişse rezeksiyon sınırları standart ATL'ye genişletilebilir.[14]

3. TLE'de cerrahi sınırların belirlenmesi

Temporal lobun yapısal, fonksiyonel ve vasküler anatomisini anlamak cerrahi rezeksiyon planının belirlenmesi açısından önemlidir. TLE cerrahisinde çıkartılması gereken tumör, vasküler malformasyon ve kortikal displazi durumlarının normal beyin dokusundan ayırt edilmesi için, cerrahın temporal loba ait normal gri ve ak madde yapılarının kıvam, renk ve damarlanma paternlerini iyi tanıyor olması gerekmektedir. Bazen, cerrah için bu ayrım düşünüldüğü kadar kolay olmayabilir. Bu bölümde, temporal lob ile ilişki gri ve beyaz cevher oluşumlarının yapısal, fonksiyonel ve vasküler anatomisi kısaca hatırlatılacaktır

a. Temporal lobun yapısal anatomisi

Temporal neokorteks

TLE'nin yayılımında anahtar rol oynayan ve temporal polü barındıran anterior temporal lob, bazı durumlarda epileptik odak olabilmektedir (neokortikal temporal lob epilepsisi).[(24,25)] Temporal lobun korteks yapısını oluşturan gri madde, önemli sulkus ve girusları içerir. *Lateral Yüzey,* birbirine paralel iki ana sulkus olan **superior** ve **inferior temporal sulkus** tarafından 3 adet girusa bölünmüştür: **superior, orta** ve **inferior temporal girus.** Serebrumun lateral ve basal yüzeyinin bir kısmını oluşturan inferior temporal girus, anteriora doğru superior temporal girusa yaklaşarak superior temporal girusla birlikte **temporal polü** oluşturur. Temporal lobun *superior yüzeyi* **sylvian fissure** bakar ve **inferior limitan sulkus** ile insuladan ayrılır. Superior temporal girusun medialinde sylvian fissür içerisinde saklı olan **Heschl girusu** (**transvers temporal girus** olarak da bilinir) bu yüzeydedir. Bu girus, temporal lobun **primer işitme korteksini** (**Brodman 41**) içerir ve işitsel bilgilerin işlenmesiyle ilgili bölgedir. *Bazal (inferior) yüzeyi,* lateralden mediale doğru inferior temporal girus, oksipitotemporal sulkus, fusiform

(oksipitotemporal) girus, kollateral sulkus, parahipokampal girus ve unkus yapar. Temporal lobun inferior yüzeyindeki **fusiform girus**, medialde **kollateral sulkus** ile parahipokampal girustan, lateralde **oksipitotemporal sulkus** ile inferior temporal girustan ayrılır.[11,26]

Hipokampus

Mesial temporal lob yapılarından olan ve TLE cerrahisinde çıkarılması hedeflenen hipokampus, temporal hornun tabanının medial bölümünü yapar. 3 parçası vardır: **baş, gövde** ve **kuyruk**. Hipokampus başı, en ön ve en büyük parçası olup, önce anterior ve inferiora, sonra mediale doğru yönlenir. Temporal hornun anteromedialinde vertikale doğru döner ve laterale doğru katlanarak temporal horn medial duvarının koroidal fissüre gelmeden önceki bölümünü yapar. Hipokampus başı koroid pleksus bulundurmaz.[11] Posterior sınırı, fimbrianın başlangıç segmentiyle koroidal fissürdür. Hipokampus başının posteriorunda, temporal hornun medial duvarını koroidal fissür yapar. Hipokampus başı, superiorda amigdalanın posteroinferior parçasıyla ilişkili olup, arkaya ve yukarı doğru hipokampusun gövdesi ile devam eder. Hipokampusun gövdesi, önden arkaya ve aşağıdan yukarı doğru uzanır ve lateral ventrikülün atriumuna doğru giderken daralır ve hipokampusun kuyruğu başlar. Hipokampal kuyruk daha incedir ve lateral ventrikül atriumunun tabanının medialini yapar.[14,27]

Erişkinlerde en sık epilepsi tipi olan TLE'de en sık görülen patolojik süreç hipkampal sklerozdur. Bu durum, nöbetin etyolojisi olabildiği kadar, tekrarlayan nöbetlerin sonucunda da oluşabilmektedir. Tekrarlayan nöbetlerden sonra kümülatif nöronal kayıp, hipokampusun en sık CA1 ve CA3 alt bölgelerinde görülebilir.[11] Nöbet etyolojisinde hipokampal skleroz saptanan ve cerrahi rezeksiyonla tedavi edilen vakalar, cerrahi başarı (nöbetsizlik) oranının en yüksek olduğu vakalardır.[28]

TLE'nin en sık nedeni hipokampal skleroz olduğu için, cerrahide hipokampus başının eksizyonu şarttır.

TLE cerrahisinde koroid pleksus, fimbria ve koroidal fissürün ortaya çıkması hipokampusun gövdesinin başladığını gösteren işarettir. Kollateral sulkus, fusiform girus ve parahipokampal girusu ayırır ve temporal hornu bulmak için referans noktasıdır.

Amigdala

Temporal amigdala, üç ana gri madde grubundan oluşur: basolateral, kortikomedial ve santral. Nöroşirurjikal açıdan temporal amigdala, unkusun sınırları içinde lokalize olup; superiorda globus pallidusun içerisine karışır; inferiorda temporal hornun tavanının en ön kısmına, hipokampal başın üzerine doğru uzanır; medialde ise unkusun anterior ve posterior segmentleriyle ilişkilidir. Amigdala, temporal hornun ön duvarını yapar.[14,26]

Amigdala beynin elektriksel olarak en kolay uyarılabilen bölgesidir. Amigdaladan başlayan ateşlemeler, hipokampustan başlayanlarla benzer özelliklerde olmakla birlikte onlardan daha hızlıdır.[14]

Parahipokampal girus

Temporal lobun mesial parçasında bulunan parahipokampal girus, mesial yüzün büyük kısmını oluşturur. Parahipokampal girus önden arkaya uzanır; mediale deviye olan ön bacağı posteriora doğru bükülerek unkusu oluşturur; posteriorda kollateral sulkus, anteriorda rhinal sulkus ile sınırlanır. Parahipokampal girusun mediale yönelerek posteriora doğru yaptığı katlantı olan **unkus**, iki segmentten oluşur: **amigdalayı** içeren ön segment ve **hipokampus** başını içeren arka segment. Unkusun mediobasal parçası normalde tentorial kenara doğru sarkmış durumdadır. Unkusun anteriolateral kenarını oluşturan **rhinal sulkus**, basal yüzeyde unkusu lateraldeki temporal polden ayırır ve çoğunlukla kollateral sulkusla devamlılık göstermez.[29]

Hipokampusla yakın komşuluğunda yer alan parahipokampal girusun, MRG-negatif TLE'de nöbet odağı olabileceğinden, temporal lobektomi sırasında çıkartılması önerilir. Ochoa ve ark.[24] yaptığı bir çalışmada, MRG'de bulgusu olmayan ve histopatolojik olarak mesial temporal skleroz saptanmayan 5 TLE hastasının nöropatoloji incelemelerinde parahipokampal girusta fokal kortikal displazi olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, etyolojisi bilinmeyen TLE'de gizli patolojik değişiklikler, parahipokampal epileptik zonla ilişkili olabilir.[24]

Temporal neokorteks aynı zamanda adlandırma, yüz tanıma ve sosyal işlevlerde görev alır. Dil bölgesi, genellikle dominant temporal lobun anterior ilk 3 cm'den sonra ve sıklıkla superior temporal girusta saptanır. Genellikle sol hemisfer, bütün hastalarda dil için dominant olmaktadır.[12] *Superior temporal girus, işitsel bilgilerin işlenmesi ile ilgili bölgedir. Hipokampus, parahipokampal girus ve entorhinal korteks belirli görsel uyarılarla uyarılır ve bu uyarıların uygun şekilde öğrenilmesi ve hafızaya alınmasında bu medial temporal alt bölgeleri rol alır. Aynı zamanda uzaysal yönelimde de görevlidirler. Amigdala ve hipokampus limbik sistemin esas parçaları olup, hafıza ve hatırlamada rol alırlar. Ayrıca, amigdalanın uyarılması insanda korku hissine neden olur.*[14,27]

Lateral ventrikülün temporal hornu

Lateral ventrikülün temporal lob ve epilepsi cerrahisiyle ilişkili bölümü **temporal hornu**dur. Temporal horn, temporal lobun medial kısmında, lateral bakış açısından orta temporal girusun derininde yer alır. Temporal hornun *tavanını* tapetum, kaudat nukleusun kuyruğu, internal kapsülün retrolentiform (optik radyasyonu içerir) ve sublentiform (esas olarak akustik radyasyonu içerir) komponentleri, amigdaloid nukleus ve stria terminalis oluşturur. Lateral genikülat nukleustan gelen optik radyasyonun lifleri nedeniyle temporal hornun tavanı ile talamus arasında net bir sınır yoktur. Dolayısıyla, temporal hornun tavanı talamusun lateral uzantısı olarak düşünülebilir. Amigdala, tavanının en ön kısmına ek olarak temporal hornun *anterior duvarını* oluşturur. Temporal hornun *tabanı*, medialde hipokampus, lateralde kollateral eminens tarafından oluşturulur. Hipokampus başı *medial duvarın ön üçte birini*; koroidal fissür *medial duvarın arka üçte ikisini*; tapetum ve optik radyasyon *lateral duvarı* oluşturur. Vetrikülün en derin tabakasını **ependim** yapar. İntraventriküler taraftan ependimal tabakanın ve tapetumun disseksiyonu, temporal horn ile Meyer's loop ilişkisini açığa çıkartır.[26,29,30] "C" şeklinde bir yarık olan ve foramen monrodan başlayıp temporal horna kadar uzanan **koroidal fissür**ün bölümümüzle ilgili temporal parçası, forniksin (ana efferent hipokampal yolak) fimbriası ile talamusun stria terminalisi (ana amigdalar efferent yolak) arasında bulunur ve önemli bir cerrahi belirteçtir.[14,27]

Cerrahi sırasında koroid pleksusun yapışma yeri, talamusu temporal hornun tavanından ayırt etmede belirteç olarak kullanılır.

b. Temporal lobun fonksiyonel anatomisi

TLE cerrahisinde cerrahın, epilepsi odağı olan temporal lob ile beynin diğer yapıları arasındaki fonksiyonel ilişkileri bilmesi, hastanın cerrahi öncesi ve sonrası semptomlarını anlayabilmesi açısından çok önemlidir. Bu ilişkiler, büyük oranda ak madde lifleriyle sağlanmaktadır. Ak madde liflerinin birbirleriyle ve gri madde ile olan ilişkilerinin anlaşılması aynı zamanda, TLE cerrahisinde fonksiyonların korunduğu maksimal rezeksiyon sınırlarının preoperatif belirlenmesinde yardımcıdır. Bu bölümde kısaca temporal lob yapılarının fonksiyonları ve bunları sağlayan ak madde yolları hatırlanacaktır.

TLE cerrahisinde karşılaşılabilecek, temporal lob yapılarıyla ilişkili olan ana fasiküller; superior longitudinal fasikülün temporoparietal (arka temporal ve parietal lobu bağlar) ve frontotemporal (arkuat) segmentleri (frontal lob ve arka temporal bölgeyi bağlar), unsinat (limen insulanın altında, frontobasal bölgeyi temporal loba bağlar), inferior oksipitofrontal (unsinat fasikül ile yakın komşulukta, esas olarak frontal ve oksipital lobları, ayrıca temporal ve parietal lobların da posteriorunu bağlar), singulat fasikül (singulum, korpus kallosumun rostrumundan parahipokampal girusa uzanır) ve fornikstir (hipokampustan başlayıp mammiller cisimcikte sonlanan ana efferent hipokampal yolak).

Hemisferin lateral yüzeyinin diseksiyonu sırasında, temporal lobla ilişkili olarak karşılaşılan ilk fasikül, ters "C" şeklinde, insulayı çevreleyerek frontal ve temporal lobu birbirine bağlayan **superior longitudinal fasikül** veya diğer adıyla **arkuat fasikül**dür. Bu fasikül, assosiasyon tipte bir fasikül olup, çeşitli segmentler halinde frontal, temporal ve parietal operkuladan başlar; inferior parietal lobül, superior ve orta temporal girusa ulaşır. Temporoparietal bileşke alanında, kortikal yüzeyden 20-25 mm derinde, inferior parietal lobül ile superior ve orta temporal girusun posterior parçası arasında vertikal uzanımlı lifler mevcuttur. Bunlar, **superior longitudinal fasikülün vertikal segmentini**, yani **temporoparietal fasikülü** oluşturur. Fasikülün temporoparietal segmenti, inferior parietal lobülü superior temporal girusa bağlar. Temporoparietal alanda daha derin seviyede, posterosuperior insular

sınırın çevresinden kabaran bir grup lifin, prefrontal alanla posterior temporal bölge arasında uzandığı görülür. Bu lifler, **superior longitudinal fasikülün frontotemporal** veya diğer adıyla **arkuat segmenti**dir.[29,30]

Cerrahi uygulamalar sırasında ak madde liflerinin lokalizasyonuna önem verildiği kadar yönelimlerine de dikkat edilmelidir. Fasiküllerin yönelimlerine paralel olarak kesilmeleri durumunda, dik olarak kesilmelerinden daha az hasar oluşacaktır.

Superior longitudinal fasikülün sağladığı ilişkilendirme sistemi, genel olarak nondominant hemisferde işitsel-görsel-uzaysal farkındalığı, dominant hemisferde dil fonksiyonlarını sağlar.[29]

Dominant posterosuperior temporal sulkus ve girus, Wernicke bölgesi olarak da bilinen dilin işitsel anlayışıyla ilgili bölgedir. Dominant hemisferde, superior longitudinal fasikülün temporoparietal segmentinin, anlamanın işitsel algı komponentinde rolü olabilir ve lezyonunda anlama fonksiyonu bozulabilir, ***anlama (Wernicke) afazisi*** *görülebilir. Superior longitudinal fasikülün frontotemporal (arkuat) segmenti, tekrarlama gibi fonolojik fonksiyonlarla ilgilidir. Bu segmentin diskonneksiyonunda, parafazik hatalar ve tekrarlama bozuklukları ile giden transkortikal veya iletim tipi afazi ortaya çıkar.[29]*

Lobun inferolateral yüzünün diseksiyonunda, superior longitudinal fasikülün temporoparietal segmentinin derininde, anterobasal temporal bölgeden arkada oksipital loba doğru uzanan bir grup lifle karşılaşılır. Bu lif grubu, **inferior longitudinal fasikülü** veya diğer adıyla **temporo-oksipital fasikülü** oluşturmaktadır. Bu fasikül, assosiasyon tipi fasikül olup, optik radyasyonun lateralinde yerleşmiştir.[29,30]

İnferior longitudinal fasikül, prestriatal oksipital korteks ile medial temporal yapıları (hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala) birbirine bağlar. Bu fasikül objeleri tanımlama, ayırt etme ve tanımayı sağlar. Diskonneksiyonunda visual agnosi ve prosopagnosi (yüz körlüğü, yüzlerin tanınmasında bozukluk) görülür.[29]

Limen insulanın kortikal yüzeyinin altında fronto-orbital bölge ile temporopolar bölge arasında uzanan **unsinat fasikül**, kalın, çengel şeklinde olup, frontotemporal geçişin (diğer adıyla temporal sapın) anterior parçasını oluşturur. Assosiasyon tipi bir fasiküldür. Fasikülün lateral lifleri fronto-orbital bölgeyi temporal pole; medial lifleri, frontomesial (girus rektus, subkallosal bölge) ve temporomesial (amigdala, anterior parahipokampal girus) bölgeleri birbirine bağlar.

Unsinat fasikül, anterior temporal lob ile orbitofrontal bölgeyi birbirine bağlar ve ventral limbik yolakta rol alır. Anterior temporal lob, işitsel (rostral superotemporal girus), görsel (rostral inferotemporal bölge), somatosensorial ve tat (rostral insular operküler korteks), hafıza (parahipokampal girus) ve emosyonel bilgi (amigdala) gibi spesifik algı modalitelerinin işlenmesinde görevlidir. Orbitofrontal alan ise davranışların ve duyguların düzenlenmesi, karar verme ve oto-kontrolde rol alır. Unsinat fasikül, ventral limbik yolakta duygusal ve bilişsel fonksiyonlar arasında bağlantı kurar. Lezyonunda kesin olmamakla birlikte davranış bozuklukları oluşabilir. Literatürde, unsinat fasikülün şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolü henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Ancak, dirençli medial temporal lob epilepsilerinde yapılan anteromedial temporal lobektomi veya transsylvian transinsular selektif amigdalohipokampektomi sırasında unsinat fasikülün kesilmesinin, bu ameliyatlardan sonra hastaların psikososyal olarak iyileşmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bu ilişki, muhtemelen patolojik bilgilerin temporal lobtan orbitofrontal kortekste karar verme bölgesine geçişinin engellenmesine bağlı ortaya çıkmaktadır.[29]

Limen insulanın ak maddesinin kaldırılmasıyla ayrıca, presentral ve temporo-oksipital bölgeleri bağlayan **inferior oksipitofrontal fasikül** de açığa çıkmaktadır. Bu fasikül de, unsinat fasikül gibi assosiasyon tipindedir. Prefrontal bölgeden çıkıp, unsinat fasikülün frontal liflerini arkadan çaprazlar, frontotemporal geçiş zonunda daralır ve putamenin alt dış tarafı etrafında tekrar genişleyerek, orta ve posterior temporal bölgeye doğru uzanır.[29,30]

İnferior oksipitofrontal fasikül, anterior temporal lobta semantik (anlama) işlemlerin olduğu alanla ilişkili olup, ventral semantik yolakta (primer işitsel alanla konuşma-motor sahasını birbirine bağlar) rol alır. Lezyonunda, parafazik hatalar ve tekrarlama bozukluğu ile karakterize iletim afazisi görülür (superior longitudinal fasikülün arkuat segment hasarında olduğu gibi).[29]

İnternal kapsülün sublentiform parçasından (lentiform nukleusun -putamen ve globus pallidus- altında kalan parça) başlayıp superior temporal ve transvers temporal girusa uzanan **temporopontin lifler, akustik radyasyon** (medial genikulat nukleustan başlar, işitsel lifleri taşır) ve **optik radyasyonun anterior komponenti (Meyer's loop)** (lateral genikulat nukleustan başlar, görsel lifleri taşır) TLE cerrahisinde önemlidir. İnferior oksipitofrontal fasikül, unsinat fasikül ve inferior longitudinal fasikül liflerinin kaldırılmasıyla Meyer's loop görünür. Optik radyasyonun ön parçasını oluşturan bu lifler, lateral genikulat nukleustan (temporal hornun tavanının medialinde yerleşir) çıkar; temporal hornun tavanı ve lateral duvarı boyunca öne ve laterale 8-16 mm ilerler; temporal hornun tavanının ön kenarına ulaşınca geriye doğru U-dönüşü yaparak laterale ve inferiora kavis çizer ve temporal hornun lateral duvarı boyunca ilerleyerek medial oksipital lobta kalkarin sulkusun inferior parçasında sonlanır. Temporal lobektomiden etkilenebilen Meyer's loopun ön sınırı, temporal polün 28-34 mm (ortalama 31 mm) posteriorunda yer almakta olup, temporal hornun anterior sınırına ulaşmaktadır. Optik radyasyonun orta parçası ise, başlangıçta temporal hornun tavanı boyunca laterale doğru yönelir, daha sonra posteriora dönerek oksipital horna doğru uzanır ve medial oksipital lobta kalkarin sulkusun superior parçasında sonlanır. Bu orta parça, maküler lifleri içerir.[29,30]

Meyer's loop, kontralateral görme alanının üst kadranı ile ilişkilidir. Temporal lobektomi sırasında etkilenmesi durumunda kontralateral superior kuadranopsi görülür.[12,29)]

Unsinat fasikülün medial liflerinin kaldırılmasıyla **amigdala** açığa çıkar. Amigdala, temporal hornun anterior duvarını ve tavanının en ön kısmını meydana getirir. Amigdala, hipokampus başının üzerinde ve önünde, inferior koroidal noktanın (koroid pleksusun temporal horna yapıştığı en ön nokta) anteriorunda, Meyer's loopun da anterior ve medialinde yer alır. Ana amigdalar efferent yolak olan **stria terminalis**, amigdaladan başlayarak, temporal hornun tavanında kaudat nukleusun kuyruğunun medialinde seyreder ve septal bölgede sonlanır. Amigdala ve septal bölge arasında **Broca'nın diagonal bandı** uzanır[(29,30)].

Ana efferent hipokampal yolak olan **fornix**in (lateral ventrikülün duvarında talamusun etrafında dönen "C" şeklindeki yapı) ilk parçası **fimbria** olup, temporal hornun tabanında hipokampal allokorteksin subkortikal ak maddesinden (alveus) başlar ve **fornixin bacağını (crus fornix,** hipokampal allokorteksin subkortikal ışınları) oluşturmak üzere posteriora doğru ilerler. Crus fornix, talamusun pulvinar yüzeyinin posteriorundan dolanarak superomediale doğru uzanır. Lateral ventrikülün atrium ve gövde kısmının bileşkesinde, çift olan crus fronixler birleşerek **fornixin gövdesini** oluştururlar. Lateral ventrikülün medial duvarında, korpus kallosumun altında, talamusların superomedial sınırı boyunca ilerleyen fornixin gövdesi, lateral ventrikül içerisindeki foramen monro açıklıklarının anterior kenarlarını oluşturmak üzere tekrar iki kolona ayrılır. Her bir **fornix kolonu** daha sonra mamillar cisimcikte sonlanır **(mammilohipokampal devre)**.[29,30]

Parahipokampal girusun gri maddesinin uzaklaştırılmasıyla, **singulum**un (singulat fasikül, korpus kallozumun üzerinde singulat girus boyunca longitudinal olarak uzanan ve assosiasyon tipindeki bir fasikül) anterior parahipokampal bölgeye doğru uzandığı ve hipokampusa yapışık presubiculum ve entorhinal kortekste sonlandığı görülür.

Singulum, duygu ve hafıza fonksiyonlarında kritik rolü olan Papez'in limbik devresinin eksternal halkasını (singulat korteks ile parahipokampal girusu birbirine bağlar) oluştururken; fornix, internal halkasını (hipokampus ile mamillar cisimciği bağlar) yapar. Sigulat fasikül lezyonunda davranışsal bozukluklar, fornix hasarında hafıza bozuklukları oluşabilir.[29]

c. Temporal lobun vasküler anatomisi

Temporal lobun önemli arterial ve venöz yapılarla komşulukları olup, TLE cerrahisinde temporal lobun mikrovasküler anatomisini bilmek, cerrahi sırasında oryantasyonun sağlanması ve postoperatif komplikasyonlara neden olacak vasküler yaralanmalardan kaçınılması açısından önemlidir.

Arterial yapılar ve sulama alanları

Temporal lobun değişik bölümlerinin cerrahisi sırasında internal karotid arter (ICA), anterior choroidal arter (AChA), middle serebral arter (MCA) ve posterior serebral arter (PCA) ile karşılaşılabilir.

Temporal lobun pial yüzeyi, temporal parankimi ICA, MCA, AChA, PCA, optik sinir, kiazma, okulomotor sinir, beyinsapı ve talamusun lateral genikülat nukleusundan ayırır.

ICA'nın supraklinoid segmentinin posterolateral veya posterior yüzünden çıkan AChA, optik traktın altından choroidal fissürü geçerek posteriora temporal horna doğru yönelir **(inferior choroidal nokta)**. AChA unkusa dallar gönderir ve optik radyasyon ve internal kapsülün retrolentiküler parçasını sular. Unkusun perforan arterlerinin çoğunluğu ICA'nın choroidal segmentinden gelir.[14,26]

Temporal lobun ana arterial besleyicilerinin kaynağı olan MCA'nın dört segmentinden (M1-M4) M1 segmentinin (sfenoidal segment, bifürkasyon öncesi segment) proksimal yarısı, posterior ve inferiorda unkusun anteromedial yüzeyiyle; M3 segmenti (operküler segment) sylvian fissürün operküler kompartmanının inferiorunda temporal operkülum ile yakın komşuluğu vardır. M1 segmentin iki dalından erken olanı temporal polü beslemek üzere temporal loba doğru ilerler. MCA bifürkasyonu genellikle limen insuladan önce olur. M3 segmentin en posteriorda sylvian fissürden çıkarken yaptığı dönüş, M noktası veya sylvian noktası olarak bilinir. Sylvian noktası anatomik olarak insulanın arkasında ve Heschl (transvers temporal) girusunun medial kenarının üzerinde yer alır. MCA'nın dördüncü segmenti olan M4 veya kortikal segment, serebrumun lateral yüzeyi boyunca dağılır.[14,26,31]

İnferior choroidal nokta (koroid pleksusun temporal hornda başladığı yer) unkusun posterior ve superiorunda yer alır, AChA'in temporal horna girdiği ve inferior ventriküler venin temporal hornu koroidal fissür boyunca terk ettiği bölgeye tekabül eder. Amigdala, inferior choroidal nokta ile MCA bifurkasyonu arasındaki hayali çizginin altında yer alır.[4]

Unkusun posteromedial yüzeyinde PCA'nın P2-anterior (P2A) segmenti, parahipokampal girusun medialinde de P2-posterior (P2P) segmenti yer alır ve buradan quadrigeminal sisterne girmek üzere ilerler.[14,26,31]

Temporal horndaki koroid pleksusun beslenmesini, koroidal fissür içerisinde ilerleyen, daha sıklıkla P2P'den, nadiren de P2A'dan çıkan lateral posterior choroidal arterler (LPChA) sağlar. Bunlar, AChA ile anastomoz yaparlar.[14,26,31]

PCA'nın dallarından inferior temporal arterler, temporal ve oksipital lobun basal yüzeyi boyunca dağılır. Bu arter dalları, hipokampal arteri ve üç grup temporal arteri (anterior, orta ve posterior temporal arterler) içerir. Anterior temporal arter, esas olarak P2A'dan çıkarken, orta ve posterior temporal arterler sıklıkla P2P segmentinden çıkar.[14,26]

Venöz yapılar ve drenaj alanları

Yüzeyel venöz sistem, serebrum kalınlığının yüzeyel beşte birini, derin venöz sistem ise diğer beşte dörtlük kalınlığını drene eder. Yüzeyel venöz sistemi, serebrumun lateral yüzeyinde loblarla ilişkili olan venöz kanallar sayesinde olur. Temporal lob yüzeyindeki venlerin, superiorda superfisial sylvian venine doğru veya inferiorda temporal lobun altındaki dural sinüslere doğru drenajı olabilir. Temporal lob epilepsisi cerrahisinde dikkat edilmesi gereken serebrumun lateral yüzeyinde yerleşen iki ana anastomotik ven vardır: **superfisial sylvian ven** ve **Labbe'nin veni (inferior anastomotik ven)**. Temporal lob epilepsisi cerrahisi sırasında bu iki yüzeyel büyük venin zarar görmemesi önemlidir. Superfisial sylvian ven, sylvian fissürün posterior ramusunun posterior parçasından başlar, sıklıkla Trolard ve Labbe'nin venleriyle anastomoz yapar. Fissür boyunca aşağıya ve öne doğru ilerler ve so-

nunda basilar sinüs ve inferior petrosal sinüse drene olur. Labbe'nin veni veya inferior anastomotik ven, sylvian fissür ile transvers sinüs arasında temporal lobu çaprazlayan en büyük anastomotik vendir. Genellikle sylvian fissürün orta parçasından çıkar ve posteroinferiora doğru preoksipital çentik seviyesindeki transvers sinüsün ön parçasına uzanır. Lateral temporal lob rezeksiyonunu planlamada dikkate alınan bu venin varyasyonel durumları, bazen lateral temporal korteksin retraksiyonunu ve hipokampal kuyruğa ulaşımı sınırlar[12,14,26].

Temporal lobun basal yüzeyi inferior temporal venler tarafından drene edilir. Basal yüzeyin en önemli toplayıcı derin venöz kanalı **Rosenthal'in basal veni**dir. Anterior perforan maddeden başlayan basal ven üç segmente ayrılır. Birinci (anterior veya striat) segment, basal venin en inferior parçası olup, unkusun apeksinin lateralinde yer alır. İkinci (orta veya pedünküler) segment, unkusun posteromedial yüzeyinin üst kısmı ile krus serebrinin üst kısmı arasında uzanır. Temporal loba ait ana toplayıcı venleri inferior ventriküler, inferior choroidal, hipkampal ve anterior hipokampal venlerdir. Üçüncü (posterior veya posterior mesensefalik) segment, lateral mesensefalik sulkustan quadrigeminal sistern boyunca Galen venine drene olmak için uzanır. Temporal lobtaki ana toplayıcı venleri posterior longitudinal hipokampal ve medial temporal venlerdir. Mesial temporal bölgenin derin venöz sistemi, Rosenthal'in basal venine drene olur.[14,26]

4. TLE cerrahisinde preoperatif değerlendirme ve hazırlık

Dirençli epilepsi hastalarının, preoperatif dönemde nöbet özellikleri, nörolojik durumu ve beynin anatomik bozuklukları açısından klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik olarak ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bölümde, TLE cerrahisi öncesi değerlendirme aşamaları kısaca hatırlatılacaktır.

a. Öykü

Hastanın öyküsü, açık ve kapsamlı olmalıdır. TLE cerrahisine karar vermeden önce, nöbetlerin başlama zamanı, sıklığı, zaman içerisindeki değişimi, önceki medikal ve cerrahi tedavileri, tekli veya çoklu antiepileptik ilaç kullanımı ve bu tedavilere yanıtı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bunun yanında, cerrahi adaylar belirlenirken, hastanın aile ve sosyal statüsü de önem kazanmaktadır.

b. Nörolojik ve psikiatrik muayene

Tam nörolojik muayene mental durum, konuşma ve anlama işlevleri, kranial sinir, motor ve duyusal fonksiyonları, refleks ve serebeller testleri içermelidir. Birçok nöroşirurjikal girişim öncesinde ve sonrasında yapılması önemli olan **nöropsikolojik test**, epilepsi cerrahisinin de vazgeçilmez bir parçasıdır. Nöropsikolojik muayenede kişilik tahlili, hafıza testleri, dil fonksiyonları, zeka ve akıl sağlığı (mental retardasyon gibi) değerlendirilir.[15] Bu değerlendirme, hastaya ve cerraha uygun tedavi seçenekleri, tedavi planı ve prognoz hakkında fikir verir; cerrahi için risk altındaki hastaların tespit edilmesini, cerrahi müdahale öncesi ve sonrası performanstaki değişimin anlaşılmasını ve hasta ile ailesinin mümkün olan en yüksek fonksiyonel sonuçları elde etmesini sağlar.[16]

c. Elektrofizyolojik değerlendirme

Günümüzde skalp elektroensefalografisi (EEG), nöbet odağının lokalizasyonunda kullanılan standart tetkiktir. Antiepileptik tedaviyle engellenemeyen nöbet durumlarında, 24 saat sürekli işitsel-görsel EEG izlemi (video-EEG) yapılır.[17] Bunların dışında, standart yöntemlerle ve görüntüleme teknikleriyle lateralizasyonu belirlenemeyen hastalarda subdural grid ve strip (intrakranial elektroensefalografi-iEEG) veya stereotaktik olarak takılan derin elektrod (stereo-EEG/SEEG) kayıtları gibi invaziv yöntemler kullanılabilir.[18] (Ayrıntılı bilgi için bakınız: VII. Epilepsi Cerrahisi-Epilepsi Cerrahisinde İnvaziv Elektrofizyolojik Değerlendirme)

d. Radyolojik değerlendirme

TLE olduğu anlaşılan hastaların cerrahi adayı olup olmadığına karar verilirken, görüntüleme tetkikleri eklenmelidir. Bu değerlendirmeler sırasında sırasıyla beyin magnetik resonans görüntüleme (MRG) ile temporal lob anatomisinin değerlendirilmesi ve lezyon varlığının araştırılması, pozitron

emisyon tomografide (PET) interiktal hipometabolizma, tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografide (single photon emission computed tomography-SPECT) iktal veya interiktal hipometabolizma, magnetik resonans spektroskopide (MRS) nöronal kayıp veya gliosis bulgularının araştırılması veya önceki tetkiklerde lateralizasyonun anlaşılamadığı durumlarda magnetoensefalografi (MEG) yapılması gerekmektedir.[19,20]

Birçok TLE hastasının MRG'sinde, hipokampal atrofi, T2-ağırlıklı görüntülerde anormal hipokampal hiperintensite ve hipokampal internal mimarinin bozukluğu gibi mesial temporal skleroz örnekleri gözlenmiştir. Mesial temporal lobun görüntülenmesi, en etkili olarak T1-, T2-ağırlıklı ve FLAIR sekansında, 1 mm'den 20 mm'ye kadar aralıklarla, koronal veya hipokampusun anteroposterior aksına dik olarak alınan modifiye koronal planda mümkündür.[21] MTS varlığını tespit etmede, T2-ağırlıklı ve FLAIR koronal görüntülerde gözle görünen bir asimetri ve anormal artmış sinyal varlığı, azalmış hipokampal hacim ve ipsilateral temporal lobta lateral ventrikülün normalden büyük temporal hornunun olması gibi niteliksel bazı parametreler kullanılabilir. Bunların yanında, MRS'de nöronal beliteçlerden N-asetil aspartat (NAA)'ın azalması nöronal kaybı ve glial doku belirteçlerinden kolin ve kreatin artışı ise gliosisi düşündürür. Son zamanlarda, fonksiyonel MRG (fMRG) ve iki veya üç boyutlu olarak ak madde traktografilerinin ortaya konduğu difüzyon tensör görüntüleme (DTI, diffusion tensor imaging) de özelikle temporal lob epilepsilerinde preoperatif değerlendirme ve cerrahi planlamaların bir parçası olarak yapılmaktadır.[21] fMRG, herhangi bir uyarana karşı serebral kandaki oksihemoglobinin deoksihemoglobine oranındaki değişikliğin görüntülenmesi prensibine dayanır. Bu değişikliğin, kortikal aktivasyona ve lokal metabolizmadaki artışa bağlı oluştuğu düşünülmektedir. Bu görüntüleme tekniği, epilepsi hastalarında dominant hemisferin ve dilin lateralizasyonunun belirlenmesini ve böylece cerrahi sınırlara doğru şekilde karar verilmesini, ayrıca olası cerrahi sonuçların ön görülmesini sağlar.[16] Özellikle, rezeksiyonun dominant hemisferde 3 cm'nin gerisine uzanması veya superior temporal girusun dahil edilmesi zorunluysa preoperatif veya intraoperatif dil haritalaması yapılması önerilir.[12]

MRG'de epilepsi odağına ait lateralizasyon bulgusunun olması, medikal tedaviye dirençli TLE cerrahisinin önemli bir prognostik faktörüdür. Preoperatif lateralize edici MRG bulgusu (sinyal değişikliği, atrofi gibi) olan hastaların, hipokampal rezeksiyon ve parsial temporal lobektomi sonrası, lateralizasyon göstermeyenlere göre anlamlı derecede daha fazla oranda nöbetsiz hale geldikleri görülmüştür.[21,47]

Preoperatif görüntülemede, MRG'nin epileptojenik odağı göstermede yetersiz kaldığı olgularda PET düşünülmelidir. FDG-PET çalışmaları, yapısal değişiklikler olmaksızın kortikal displazi gibi fokal nöbet anormalliklerini göstermektedir. Parsial nöbetlerde iktal glukoz metabolizması ve kan akımı epileptik odakta artar. Daha sonra, hiperperfüzyon giderek kaybolurken, glukoz hipermetabolizması nöbetten sonra 24-48 saate kadar devam eder ve sonrasında interiktal hipometabolizma oluşur. Nöbet odağında saptanan interiktal hipometabolizmanın nedeni için bugün en çok kabul gören hipotez, nöbet sonrası oluşan nöron kaybıdır. Hipokampal atrofinin olduğu durumlarda nöronal kayıp özellikle CA1 ve CA3 alt bölgesinde oluşmaktadır.[21,22]

Son zamanlarda, reseptör ligandları aracılığıyla (teknesyum-99 m heksametil propilen amin oxime) moleküler görüntüleme sağlayan SPECT, henüz herhangi bir yapısal değişikliği bulunmayan epileptojenik odakta serebral kan akımı artışını (hiperperfüzyon) göstererek yerini lokalize edebilmektedir. FDG-PET'ten üstün olarak SPECT, interiktal değişiklikler yanında, tek-foton yayıcılarının yarılanma ömrünün (6 saat) FDG'ye (110 dakika) göre daha uzun olması nedeniyle iktal nöbetin de görüntülenmesini sağlayabilmektedir.[21]

Son dönemlerde yerini daha az invaziv testlerin aldığı, ancak geniş rezeksiyon adaylarında konuşma ve bellek işlevleri açısından dominant hemisfer tarafını belirlemek için nadiren yapılan Wada Testinde (intrakarotid amytal testi), selektif karotis kateterizasyonu ve kısa etkili barbitürat enjeksiyonu ile ayrı olarak baskılanır. Bu test, konuşma işlevi açısından dominant tarafı lokalize eder ve lezyonsuz hemisferin belleği koruma açısından yeterliliğini değerlendirir.[23]

5. TLE'de intraoperatif yönetim ve cerrahi teknikler

Bu bölümde, TLE'nin cerrahi tedavisinin intraoperatif aşaması, diğer nöroşirurjikal girişimlerle ortak olan bazı özelliklerinin yanında, kendine özgü yönleri de vurgulanarak anlatılacaktır.

a. Anestezi

Epilepsi cerrahisinde hastaların, anestezi öncesinde işlem ile ilgili aydınlatılması ve endişelerinin giderilmesi gerekmektedir. Anestezistlerin, preoperatif hazırlık döneminde hastaların kullandıkları entiepileptik ilaçları öğrenmesi ve havayolunu değerlendirmesi ayrıca önem taşımaktadır. Çeşitli epilepsi cerrahileri, hastalar genel anestezi veya minimum intravenöz sedasyonlu lokal anestezi altındayken yapılabilir. Eğer intraoperatif elektrokortikografi (ECoG) yapılması planlanıyorsa iki tür anestezi kullanılabilir.[23]

- Lokal anestezi: Sadece narkotikler (genellikle fentanil) ve droperidol kullanılabilir.
- Genel anestezi: Benzodiazepin ve barbitüratlar kullanılmamalıdır.

Uyanık kraniotomi, sedasyon altında koopere olan hastayla cerrahın iletişim kurabilmesini ve rezeksiyon yerini ve genişliğini doğru olarak belirlemesini mümkün kılar. Propofolün kullanımıyla, ağrılı işlemler sırasında hastanın kooperasyonundan tamamen vazgeçmeye gerek kalmadan kısa süreli derin anestezi dönemleri oluşturulabilmektedir. İntraoperatif elektrokortikografi, yüksek doz propofolün nöbete yol açmadığını göstermiştir. İntraoperatif haritalama yapılması planlanan epilepsi cerrahilerinde, yeni anestetik ilaçlar elektrokortikograma etkilerinin minimal olması ve haritalamayı etkilemediği için güvenle kullanılabilmektedir. Bütün epileptik hastalarda, fenitoinin hastaları nondepolarizan nöromusküler bloke eden ilaçlara karşı daha dirençli hale getirdiği ve opioid ihtiyacını arttırdığı bilinmelidir. Stereotaktik çerçeve ile yapılacak bir cerrahide, anestezistlerin ventilasyon ve entübasyonla ilgili potansiyel zorluklara karşı hazırlıklı olmaları gerekmektedir.[14]

Özetle, bazı özel durumlar haricinde TLE cerrahisinde, hastalar preoperatif intravenöz antibiyotik uygulaması sonrası, stereotaktik çerçeve olmaksızın genel anestezi altında alınmaktadır. Kafa traşı yapıldıktan sonra kranial müdahalelere bağlı ani kan basıncı değişimlerini önlemek amacıyla önde supraorbital sinirlere, zigoma ve posterior auriküler bölgelere lokal anestezi uygulanarak blok yapılır.

b. Pozisyon

Anestezistler havayolu güvenliğini sağladıktan ve monitorizasyonu tamamladıktan sonra hastaya uygun pozisyon verilebilir. Hastaya sıvı dengesinin takibi amacıyla foley katater takılır. Hastanın başının operasyon süresince belli bir pozisyonda sabit tutulması için Mayfield üç çivili başlık kullanılabilir. İkili çiviler arkada oksipital/suboksipital bölgede aksial planda, tekli çivi ise önde kontrlateral midpupiller çizgide orbital rimin yaklaşık 2 cm üzerine yerleştirilir.

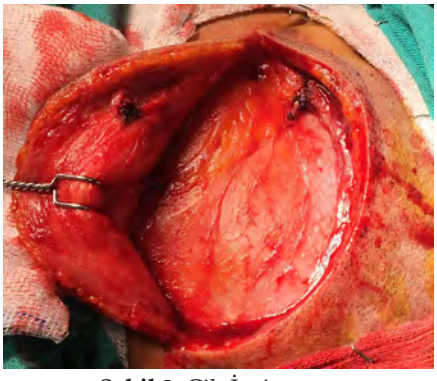
Temporal lob epilepsisi cerrahisinde hasta supin pozisyonda, kanamanın daha az olması için baş kalp seviyesinin hafifçe üstünde, optimal görüşü sağlayacak şekilde baş nöbet odağının kontralateraline 30-45 derece dönük, sylvian fissür masaya paralel olacak şekilde boyun hafif ekstansiyonda (yaklaşık 50 derece) ve temporal bölge yere paralel olacak şekilde başın verteksi yere doğru eğimli (yaklaşık 10 derece) olarak alınır. Bu pozisyonla beraber malar eminens, operasyon sahası içerisinde en yüksek nokta olarak görünür. Servikal omurganın gerilmemesi ve boyun venöz drenajının engellenmemesi amacıyla ipsilateral omuz altının rulo yastıkla desteklenmesi gerekebilir **(Şekil 1)**.[14,32]

Şekil 1: Pozisyon

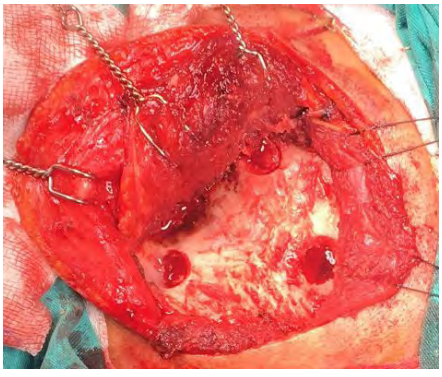
c. Cilt insizyonu ve kraniotomi

Temporal lob epilepsisi cerrahisinde, tragusun 1 cm önünden başlayan "ters soru işareti" ya da "C"şeklinde bir frontotemporal cilt insizyonu tercih edilir. Cilt insizyonunun frontotemporal saç çizgisi içerisinde gizli kalmasına özen gösterilmelidir.

Skalpin en dış üç tabakası, dıştan içe doğru **epidermis**, **dermis** ve **subkütanöz yağ tabakası**dır. Subkütanöz doku altında yer alan **galea (galea aponörotika)**, **superfisial temporal fasya** (**temporoparietal fasya** olarak da bilinir) olup, ince, yoğun vasküler bir tabakadır. Bu fasya, superfisial temporal arter ve veni bulundurduğundan, lateral tabanlı sklap fleplerinin canlılığını koruyabilmesinde çok önemlidir. Superfisial temporal fasya, zigomanın periostuyla ve aşağı doğru yüzün superfisial muskuloaponörotik sistemiyle devam eder. Temporoparietal fasyanın altında yer alan **subgaleal fasya (gevşek areolar doku)**, üzerindeki temporoparietal fasyaya sıkıca yapışırken, altındaki derin temporal fasyaya (temporalis m. fascia) kolay diseke olabilecek şekilde yapışır. **Derin temporal faysa**, kalın bir tabaka olup temporalis kasını örter ve içerisinde orta temporal arteri bulundurur. Temporal kas, derin temporal arteri içerir. Temporal kasın kaldırılmasından sonra altında **perikranium** ve **kranium** görülür **(Şekil 2)**.



Şekil 2: Cilt İnsizyonu



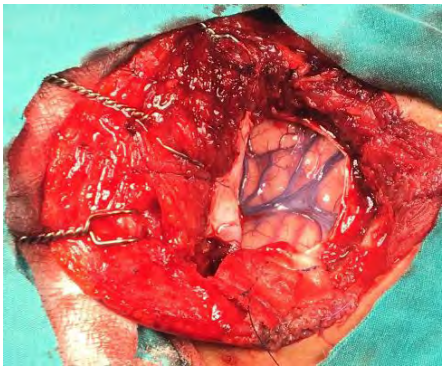
Şekil 3: Kraniotomi

Skalpin kanlanması, zengin anastomotik bir ağ sistemi ile sağlanmasıyla birlikte, varyasyonların olabileceği göz önünde bulundurularak mümkün olduğunca ana damarların geçiş yerlerine dik geçen kesi yapılmamasına veya damar bütünlüklerinin korunmasına özen gösterilmelidir. Damar yönüne paralel olarak kesi yapılması ve flep kaldırılması tercih edilmelidir. Temporal skalpin ana besleyici arterleri, eksternal karotid arterin uç dalı olan **superfisial temporal arterin frontal** ve **parietal dallarıdır**. Superfisial temporal arter, parotid bezinin yüzeyel parçasının altından başladıktan sonra, auditor kanalın 1 cm önünden yukarı dik olarak çıkar ve zigomanın 2-3 cm üzerinde frontal ve parietal dallarına ayrılır. Superfisial temporal arter, zigomatik ark hizasında veya öncesinde temporal kası ve derin temporal fasyayı besleyen orta temporal arter dalını verir. Bu nedenle, proksimal superfisial temporal arterin kesilmesi durumunda bu kasın beslenmesinin bozulur. Bu bölgenin ikinci olarak önemli besle-

yicisi **posterior auriküler arter** olup, posterolateralde (postauriküler bölgede) vertekse doğru seyreder. Temporal skalp, superfisial temporal arter ve posterior auriküler arterin fasiokütanöz perforan dalları ve aralarındaki zengin anastomoz yapılarıyla beslenir. Bu ana arterlerin korunması, skalp flebinin kanlanmasının devam etmesini sağlar.

Temporal skalpin sinir dağılımı da cerrahi açılım sırasında önem taşımaktadır. Temporal skalpin preauriküler bölgesinin ön yarısını, trigeminal sinirin maksiller dalına (V2) ait zigomatikotemporal sinir; arka yarısını, superfisial temporal arterin arkasında seyreden ve trigeminal sinirin mandibuler dalına (V3) ait olan aurikülotemporal sinir; postauriküler bölgesini (posterolateral alan) V3'ün küçük oksipital siniri (lesser occipital nevre) innerve eder. Ayrıca, zigomatik ark seviyesinde fasial sinirin frontal dalı superfisial temporal arter ve venin arkasında, derin temporal fasyanın iki yaprağı arasında uzanır. Bu sinir, tragusun yaklaşık 2,5 cm önünde ve orbital rimin 1,5 cm lateralinde izlenir ve temporoparietal bölgede superfisial temporal fasyanın derininde subgaleal doku içerisinde seyrine devam eder. Sonrasında, lateral taraftan frontal kasın alt yüzeyini delerek frontal bölgeye ilerler. Temporal bölgede yapılacak bir cerrahi sırasında, bu dalın korunmasına dikkat edilmelidir. Temporal kasın skalp flebiyle birlikte kaldırılması frontal sinirin korunmasını sağlar ve cerrahi sonrası temporal kasta zayıflama, aşağı sarkma gibi sorunların oluşmasını önler. Kapanışta temporal kası rekostrükte etmenin bazı yolları, kemik üzerinde kas parçası bırakarak disseke edilen kası kalan parçaya veya perikraniuma dikmek veya kemik vidalarıyla tutturmaktır.

Temporal kalvariumun kanlanması derin temporal arter ile olurken, superfisial temporal arter frontoparietal kemiğin periostununun kanlanmasına katılır. Anterior temporal loba hakim olabilmek için, kraniotomi flebinin mümkün olduğunca anterior ve inferiora uzanması için çalışılır. Önerimiz, kraniotomi sırasında dura hasarı riskini azaltmak için 3 adet bur-hole açılmasıdır. Bir tanesi, zigomanın hemen üzerinde temporal kemiğin inferioruna (keyhole), diğeri posterosuperiorda temporal kasın yapıştığı yerin 2-3 cm üzerine (frontal lobun inferior parçasına hakim olunur) ve üçüncüsü önde sfenoid kanat, frontal kemik ve temporal kemiğin birleştiği diğer anahtar noktaya (keyhole) koyulur **(Şekil 3)**. Bur-hollerden epidural diseksiyonu takiben, üç burholü birleştiren bir kraniotomi yapılır. Kemik kenarlarından kanama varsa bonewax sürülerek durdurulur. Sonraki aşamada, dura 15 numara bistüri ve doku makasıyla açılır. Dura, farklı cerrahlar tarafından farklı şekillerde açılabilse de, kliniğimizde insizyona posteriordan başlayarak, superiora ve inferiora doğru genişletilir; anteriordaki tabanı ise, orta meningeal arterden beslenmeye devam etmesi amacıyla pediküllü flep olarak intakt bırakılır **(Şekil 4)**. Mevcut kraniotomi ve dura açılışı ile ile frontal lobun anteroinferioru, sylvian sistern ve venler ile temporal lobun anterior, superior, orta ve inferior parçaları görünür hale gelir. Hedef anterior temporal polün ön sınırı, kraniotominin ön kenarının 1-2 cm anteriorunda kalabilir. Aralarında daha fazla mesafe olması durumunda, ronjur ile frontobazale doğru ilave kemik çıkartılır. Bu sırada epidural venlerden ve orta meningeal arterden kanamalar olabilir, bu durumda arterin uygun şekilde koagülasyonu ve venöz kanamaların hemostatik ajanlar ile bastırılarak durdurulması gerekir.



Şekil 4: Dura açılışı

d. Temporal lezyonektomi

Temporal pol ile sınırlı ve epilepsi odağı olduğu kesin olan lezyonlarda medial yapıların rezeksiyonuna gerek olmadan tek başına lezyonektomi yapılabilir. Özellikle bu durum temporal lob kavernomlarında geçerli olup, kavernomların etrafındaki gliosis ve hemosiderin ile birlikte rezeksiyonu konusunda farklı görüşler olsa da; dil ve hafıza kayıpları oluşmayacak şekilde, lezyonun gliosis ve hemosiderin tabakasıyla birlikte çıkartılmasının daha iyi sonuçlar sağladığını savunan birçok çalışma bulunmaktadır. Benzer şekilde lezyonektomi, fokal kortikal displazilerde ve DNET (disembriyoblastik nöroepitelial tümör) gibi tümörlerde epilepsi tedavisini sağlayabilmektedir.[22]

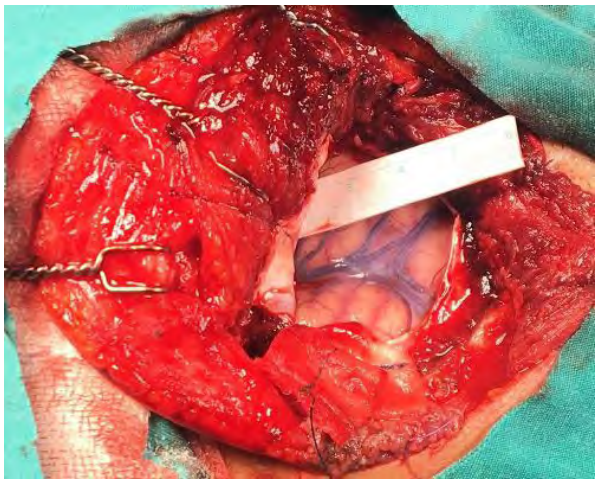
e. Standart anterior temporal lobektomi (ATL)

Standart ATL (anteromedial temporal lobektomi adı da verilir), günümüzde anterior lateral ve medial temporal yapıların rezeksiyonunu içermektedir. Bu yaklaşımda, kortikal rezeksiyon sınırları dominant lob eksizyonunda 4-5 cm posteriora, nondominant tarafta 6-7 cm posteriora kadardır **(Şekil 5).** [11,23] Dominant lobta daha sınırlı rezeksiyon yapılması, dil bölgesinin bu tarafta yerleşmesine bağlıdır. TLE tedavisinde bu sınırlarda rezeksiyon yapılmasının, medikal tedaviye göre üstünlüğünün olduğu gösterilmiştir. İzole olarak mesial temporal skleroza bağlı TLE'de, mesial temporal yapılara (hipokampus ve amigdala) ulaşırken lateral temporal korteksin hasar görmesi nedeniyle, daha az invaziv yaklaşımlar üzerine çalışmalar yapılsa da, hiçbir yaklaşımın standart ATL'ye üstünlüğü kesin olarak gösterilememiş olup, standart ATL halen medial temporal lob cerrahisinde en popüler yaklaşımdır.[36]

Şekil 5: Amigdalahipokampektomi materyali

Temporal neokorteksin çıkartılması

Rezeksiyona posteriorda belirlenen sınırdan lateral temporal giruslar üzerinde pial koagulasyonla başlanarak orta fossa tabanına doğru derinleşilir. Cerrahi ölçümler (dominant tarafta 4-5 cm, nondominant tarafta 6-7 cm) orta temporal girus üzerinden ölçülmüş olup, kortikal rezeksiyona superior temporal girus dahil edilebilir veya edilmeyebilir.[23,33] Bazı merkezler superior temporal girusu korurken, kliniğimizde superior temporal girusun bir kısmı (inferior parçası) dahil edilmektedir **(Şekil 6)**. Bipolar ve aspiratör yardımıyla koagulasyon ve subpial aspirasyon yapılarak orta fossa tabanına ulaşıldıktan sonra fusiform girusa doğru mediale dönülür. Rezeksiyonun inferior bölümünde, fusiform girusun araknoidi takip edilir; temporal horn bulunduktan sonra, hipokampus ve kollateral eminens görülür. Temporal hornun girişi ufak bir pamuk parçası ile kapatılmak suretiyle içine girmeden, horizontalde kollateral eminensin medialinden superior temporal girusun ak maddesine kadar ilerlenir. Basal temporal lobta fusiform girus çıkartılır, böylece basalde kollateral sulkusa kadar olan kısım çıkartılmış olur. Daha sonra anteriora doğru diseksiyona devam edilir; superior temporal girusun inferior parçası boyunca uzanan pial plan, anteriorda temporal polün ucuna ulaşana kadar takip edilir. Superior temporal girusun sylvian fissure bakan yüzü, penfiel dissektör ve aspiratör yardımıyla MCA ile arasındaki araknoid zar korunarak nazikçe disseke edilir. Tercihen, ilk olarak lateral temporal pol, temporal horna girilmeden en blok olarak çıkartılır. Bunun amacı, ventrikül içerisine kanama olmasının engellenmesi ve aşırı beyin-omurilik sıvısının (BOS) aspirasyonunun engellenmesidir.[11,12,33]



Şekil 6: Temporal korteks ölçümü

Mesial temporal yapıların çıkartılması

Bazı cerrahlar tarafından hipokampus ve amigdala farklı sıralamada ayrı ayrı çıkarılabilse de veya ultrasonik aspiratörle rezeke edilebilse de, kliniğimizde histopatolojik korelasyon amacıyla ikisinin birlikte en blok olarak çıkartılması tercih edilmektedir. Ayrıca mesial yapıların görüş açıklığını sağlamak amacıyla bazen korteksin retraktörlerle ekartasyonu kullanılabilse de, parankim hasarına neden olabildiği için kliniğimizde retraktör kullanımı tercih edilmemektedir. Kliniğimizde, rezeksiyona önce hipokampusun diseksiyonu ile başlamakta, sonra parahipokampal girusun ve amigdalanın diseksiyonu ile devam etmekte ve üç bölümü aynı anda çıkartarak rezeksiyonu tamamlamaktayız.

Temporal hornun ependimal yüzü ortaya çıktıktan sonra bazolateralde kollateral sulkus, anteromedialde hipokampus başı, posteromedialde koroidal fissür ve ona yapışan koroid pleksus ortaya konur. Koroidal fissür, talamus ile forniks (ana efferent hipokampal yolak) arasında yer alan bir yarık olup, aynı zamanda lateral ventrikül boyunca koroid pleksusun yapışma yeridir. Koroidal fissürün bulunması hipokampusun başının, gövdesinin ve kuyruğunun ortaya konulmasını sağlar. Hipokampusun serbestleştirilmesi için koroidal fissür, koroidal pleksusun fimbriaya (forniksin ilk parçası, temporal hornun tabanında ve posteriorunda yer alır) bağlandığı yerden (tenia fimbria) ayrılarak açılır. Koroidal fissürün anterior bölümü açılınca, içerisinde PCA'nın dallarının yer aldığı ambient sisternin araknoidi çıkar. Koroidal fissürün posterior bölümü açıldığında, hipokampusun gövdesinin medialinde bulunan parahipokampal girusun üzerindeki araknoid zar görünür. Koroidal fissürün talamus tarafındaki çıkıntı pulvinardır. Koroidal fissürün lateralindeki yapılar çıkarılabilirken, medialindeki yapılar korunmalıdır. Koroidal fissür açılıp ortaya konduktan sonra anterior diskonneksiyonla hipokampus başı, önde ve basalde unkal resesten ve temporal hornun medial duvarından ayrılır. Hipokampusun ne kadarının çıkartılması gerektiği konusunda ortak bir görüş bulunmamakla birlikte, biz kliniğimizde hipokampusun başı, gövdesi ve kuyruğunun birlikte çıkartmaktayız. Eğer bütün hipokampus çıkartılacaksa hipokampusun medial ve posterior diskonneksiyonuna, talamusun pulvinarının altından mediale dönen kuyruğa kadar devam edilir. Hipokampusun kuyruğunun sonuna gelindiğini işaret eden bulgu, lateral ventrikülün atriumunun medial duvarındaki inferior prominenstir (hipokampusun kuyruğunun kalkar avise karıştığı yerdir). Lateral diskonneksiyon ise, lateral korteks rezeksiyonu sırasında yapılmıştır. Bu sırada, PCA'dan çıkan hipokampal ve temporal arterlere dikkat edilmeli; diğer dalların daha geniş alanı beslemesi nedeniyle, hipokampal arterin koagülasyonundan önce kendisi olduğundan emin olunmalıdır. Kollateral sulkus boyunca basal araknoid koagülasyon yapılır, ancak bu sırada Labbé'nin veni ve diğer büyük drenaj venleri korunmaya çalışılmalıdır. Hipokampusun gövdesinin ve kuyruğunun yukarı kaldırılması görünen parahipokampal girusun üzerindeki araknoid zar açılır ve parahipokampal girus da diseke edilir.[12,33]

Çıkartılması hedeflenen diğer yapı olan temporal amigdala, unkusun sınırları içinde yer alır ve hipokampal rezeksiyon sırasında lateralden subpial olarak yaklaşılır. Rezeksiyon sınırlarını, unkusun çıkartılmasıyla komşu araknoid altında görünür hale gelen yapılar belirler: anteromedialde IKA ve M1 segmentin proksimal yarısı, posteromedialde PCA'nın P2A segmenti, inferiorda okulomotor sinir. Superiorda ise amigdala ile globus pallidus arasında belli bir sınır olmaması nedeniyle, genellikle superior sınır en zor belirlenen bölümdür. Ancak, burada da güvenli rezeksiyon sınırını sağlamak için Wen ve ark.[31], inferior koroidal nokta (AChA'in temporal horna girdiği nokta) ile proksimal MCA arasında çizilen hayali çizginin (koroidal-MCA çizgisi), amigdalanın rezeksiyonunun superior sınırı olarak kabul edilebileceğini bulmuşlardır. Benzer şekilde başka bir çalışmada, amigdalanın çıkartılması için üst sınır olarak belirlenen AChA ile MCA bifurkasyonu arasındaki çizginin altında yapılan rezeksiyonda, striatumun hasarlanmadığı raporlanmıştır.[11] Özetle, bu çizgilerin altında ve inferior koroidal noktanın önünde kalarak, araknoid zarın bütünlüğü bozulmadan diseksiyon yapılmalıdır. Rezeksiyon, superiora ve mediale doğru fazla ilerletilecek olursa globus pallidusun içerisine girilecektir. Amigdalanın superior sınırına kadar çıkartıldığının en güzel göstergesi optik trakttır.[11,12,33]

Anterior (lateral temporal giruslar -superior, orta, inferior temporal girus- ile basal temporal giruslar) ve mesial temporal yapıların (hipokampus ve amigdala) rezeksiyon sınırları konusunda literatürde farklı görüşler yer almaktadır. Feindel ve ark.[10] anterior kortikal ve amigdala rezeksiyon sınırlarını resimlemiş ve hipokampusun 2-4 cm'nin dahil edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bazı yayınlarda, hipokampusun geniş rezeksiyonunun daha iyi nöbet kontrolü sağladığı yönünde bulgular yer almaktadır. Wayler ve ark.[34], hipokampusun anterior sınırından serebral pedinküle kadar yapılan rezeksiyonunda (parsial hipokampektomi) bir yılın sonunda %38 oranında nöbetsizlik sağlanırken, superior kollikulusa kadar yapılan rezeksiyonda (genişletilmiş rezeksiyon) bu oranın %69'a çıktığını göstermiştir. Benzer şekilde, Joo ve ark.[35], standart ATL yapılan 68 mesial TLE hastalarından postoperatif nöbetsiz hale gelenlere, nöbetsiz hale gelmeyenlere göre anlamlı derecede daha geniş hipokampal rezeksiyon yapılmış olduğunu ortaya koymuşlardır (hipokampus rezeksiyon uzunluğu nöbetsiz grupta 32,7 mm, nöbetli grupta 25,1 mm). Ayrıca, bu hastalarda geniş hipokampal rezeksiyon genel postoperatif sözel ve görsel hafıza sonuçları açısından farklılık oluşturmamıştır. Aynı çalışmada, postoperatif nöbetli ve nöbetsiz grup arasında lateral temporal girusların rezeksiyon uzunluğu açısından farklılık bulunmazken; nöbetsiz hale gelen sol TLE hastaları arasında, inferior veya basal temporal girusun rezeksiyon uzunluğu ile postoperatif sözel hafızada azalma arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmaların yanında, Schramm ve ark.[36] mesial yapıların 2,5 cm rezeksiyonu ile 3,5 cm rezeksiyonu arasında bir yıllık nöbet kontrol sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulamamıştır (sırasıyla %74 ve %72,8 oranlarında engel sınıf I sonuç).

Lateral temporal korteksin (özellikle superior temporal girusun) fonksiyonlarının daha fazla korunması amacıyla, 1984'te Spencer temporal horna lateral yaklaşımda anteromedial temporal lobektomi tekniğini tanımlamıştır. Bu yaklaşımda superior temporal girus korunurken, orta temporal girus üzerinde temporal uçtan 3-3,5 cm posteriorundan başlayan kortikal insizyon inferior ve basal temporal giruslara doğru uzatılır. Temporal ucun çıkartılmasıyla lateralden görünen temporal horn boyunca mesial temporal (amigdala, unkus, hipokampus ve parahipokampal girus) çıkartılır. Bu yaklaşımın avantajları arasında medial temporal yapılara posterior ulaşımı sağlaması ve inferior temporal pol için gerekli lateral rezeksiyonu azaltması yer alırken; dezavantajları olarak standart yaklaşımda olduğu gibi, unsinat fasikül ve anterior kommissürün temporal uzanımını keser ve inferior longitudinal fasikül, superior longitudinal fasikülün temporoparietal segmenti ve Meyer's loopun öndeki uzanımlarını hasarlayabilir.[11]

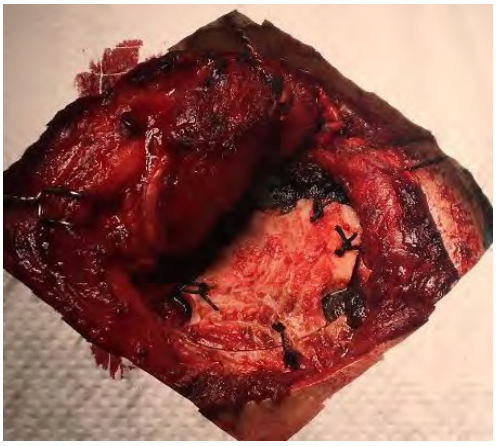
Sonuç olarak, ATL'de rezeksiyon miktarları konusunda ortak bir görüş olmasa da önerimiz, orta ve inferior temporal korteksin rezeksiyon sınırının dominant tarafta anteriordan 3-4 cm, nondominant tarafta 5-6 cm olması; kanıtlanmış bir nöbet odağı olmadığı sürece cerrahi taraf gözetmeksizin superior temporal girusun superior ve posterior parçasının korunmaya çalışılması ve mesial yapıların rezeksiyon uzunluğunun 3,5 cm'de tutulmasıdır. Rezeksiyonun tamamlanmasının ardından operasyon

lojunun bolca ılık serum fizyolojik ile irrige edilmesi, ventriküler sistemde kan kalmaması açısından önemlidir.

Lateral temporal korteks (orta ve inferior temporal girus ile superior temporal girusun bir parçası) ile mesial temporal yapılar (hipokampus, amigdala ve parahipokampal girus) çıkartıldığında araknoid tabakanın altında görülebilen yapılar: tentoriumun anterior kenarı, PCA, üçüncü sinir, dördüncü sinir, tegmentum, lateral genikülat nukleus, Rosenthal'in bazal veni, posteriorda quadrigeminal sistern ve orta beyindir.

1. *Hasta preoperatif intravenöz antibiyotik uygulaması sonrası ameliyathaneye alınır.*
2. *Anestezi bölümünce sedatize edilerek entübe edilir. Korneal abrazyondan korumak için her iki göz merhemlenerek bantlanır. Supraorbital sinirlere, zigoma ve posterior auriküler bölgelere lokal anestezi uygulanarak blok yapılır (isteğe bağlı). Bir adet foley sonda yerleştirilir.*
3. *Mayfield çivili başlık ile baş 30-45 kontralaterale dönük, 50 derece ekstansiyonda, verteks 10 derece aşağı pozisyonunda, uygun saha temizliği ve örtünmeyi takiben sağ/sol frontotemporal insizyon hattına isteğe bağlı olarak lokal anestezi uygulanır.*
4. *20 numara bistüri ile cilt insizyonu sonrası flep, musculus temporalis ile birlikte devrilerek yaylara tutturulur.*
5. *3 adet burr-hole açılıp elektrikli drill ile frontotemporal kraniotomi yapılır. Sfenoid kanat Leksell ve elektrikli tur ile eksize edilir.*
6. *Dura, 15 numara bistüri ve Metzenbaum makas ile ters-C şeklinde açılır.*
7. *Anterior temporal polden yaklaşık 4-6 cm ölçülüp, bipolar elektrokoter ve aspiratör yardımıyla sağ/sol anterior temporal (orta ve inferior temporal girus) lobektomi yapılır. Sağ/sol lateral ventrikül temporal hornu bulunup posterioruna doğru ilerlenir. Koroid pleksus ve koroidal nokta bulunur, MCA ile koroidal nokta arasında çizilen hayali çizgi posterior sınır olarak kabul edilir. Temporal hornun mediobasalindeki hipokampusun gövdesi ve mediale dönen kuyruğu kollateral eminens boyunca kaldırılır. Koroidal nokta-MCA çizgisi altında kalarak amigdala, medialde karotid arter ve sylvian fissürdeki MCA'dan subpial diseksiyonla ayrılır. Posteriorda temporooksipital fasikül kesilir. Parahipokampus üzerindeki araknoid ayrılır. İnferiorda, orta beyinle ayrımı sağlayan ve tentorium üzerindeki araknoid korunarak diseksiyon ile amigdalohippokampektomi yapılır.*
8. *Lojda hemostazı takiben bolca irrige edilerek dura 4/0 keskin vikril ile primer sütüre edilir.*
9. *Kemik flep sağlam kemiğe serbest ipek/plak-vida/kranial loop ile tutturulur. 1 adet hemovak dren yerleştirilip musculus temporalise 2/0 keskin vikril ile devamlı sütür uygulanır.*
10. *Cilt altı 2/0 ve cilt stapler ile sütüre edilerek yaraya pansuman yapılır.*

Bipolar koagulasyonu ve hemostatik materyallerle lojda hemostaz sağlandıktan sonra loj mutlaka hava kalmayacak şekilde serum fizyolojikle doldurulmalı ve dura su geçirmez şekilde dikilmelidir. Duranın altında oluşan potansiyel boşluk göz önünde bulundurularak, postoperatif epidural hematomun önüne geçebilmek için duranın birkaç yerden sağlam kemik kenarlarına asılması önerilir. Daha sonra kraniotomi flebi, özellikle frontobasalde kozmetik defekti önleyecek şekilde yerine yerleştirilmelidir. Kraniotomi flebi ipekle veya kranial mini plak-vida ile sağlam kemiğe tutturulabilir. İsteğe bağlı olarak kas altına bir adet hemovak dren yerleştirildikten sonra kas flebi, sağlam kemikte bırakılan ucu ile birleştirilir ve cilt insizyonu anatomik katlarına uygun şekilde primer kapatılır **(Şekil 7, Şekil 8)**.



Şekil 7: Kemik flep kapanış

Şekil 8: Cilt kapanış

f. Selektif amigdalohipokampektomi (SAH)

Daha az lateral rezeksiyonun daha fazla fayda göstereceği yönünde henüz herhangi bir kontrollü çalışma bulunmamasına karşın, son yıllarda mesial yapıların nöbetin odağı olduğu TLE'lerin cerrahisinde, lateral temporal korteksin en az şekilde kesilmesi gerektiği yönünde bir görüş yayılmıştır. Lateral temporal neokorteksin, sözel hafıza ve görsel adlandırmada rol aldığı düşünülerek bu korteksin korunduğu selektif amigdalohipokampektomi (SAH), daha çok 2005 yılından sonra yapılmaya başlanmıştır. Bu korteksin özellikle dominant temporal lob cerrahisinde SAH ile korunmasının faydaları araştırılmış ve dominant ATL yapılan hastalarda SAH yapılan hastalara göre sözel hafıza ve kelime bulmayla ilgili daha fazla kalıcı defisit oluşma eğilimi olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, birçok çalışmada kognitif sonuçların SAH'ta ATL'ye göre biraz daha iyi olduğu; bununla birlikte postoperatif nöbetsizlik oranlarının benzer olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalar ise, iki operayon tekniği arasında hiçbir farklılık bulunmadığına dikkat çekmektedir.[49] Schramm ve ark.[36], yaptıkları randomize kontrollü bir çalışma sonucunda, standart ATL'nin nöbet kontrolü sağlaması yönünden SAH'a göre üstünlüğü olduğunu açıklamışlardır.

Transsulkal (transkortikal), transsylvian ve subtemporal yaklaşımlarla medial yapıların selektif çıkartılması sırasında, temporal horna ulaşmak için temporal ak maddenin çeşitli şekillerde kat edilmesi gerekmektedir.

Transkortikal SAH

Transkortikal SAH, 1958'de Niemeyer tarafından tanımlanmış olup, ilk olarak "transventriküler amigdalohipokampektomi" olarak tanıtılmıştır. Bu yaklaşımda, temporal uçtan 4 cm posterorda, orta temporal girus üzerinde 2-3 cm'lik longitudinal bir insizyondan mediale doğru ilerlenir.[11,23] Bu yaklaşım daha sonra Olivier tarafından bir miktar modifiye edilmiş ve superior temporal girusun ön parçası da rezeksiyona dahil edilmiştir.[11,23]

Transsylvian SAH

Wieser ve Yaşargil'in ilk kez uyguladığı transsyulvian SAH'ta, mesial temporal yapılara sylvian fissür koridorundan ilerleyerek ulaşıldığı için temporal neokortekse herhangi bir zarar verilmemektedir. Bu yaklaşımda unsinat fasikülün ana sapı ve anterior kommissür kesilmesine rağmen, inferior longitudinal fasikül, superior longitudinal fasikülün temporoparietal segmenti ve Meyer's loop korunur. Transsylvian SAH daha sınırlı olup, daha iyi nöro-psikolojik sonuçlar raporlanmakla birlikte, sylvian fissür içinde MCA'nın M1 segmentinin hasar görme olasılığı yüksektir.[11,23]

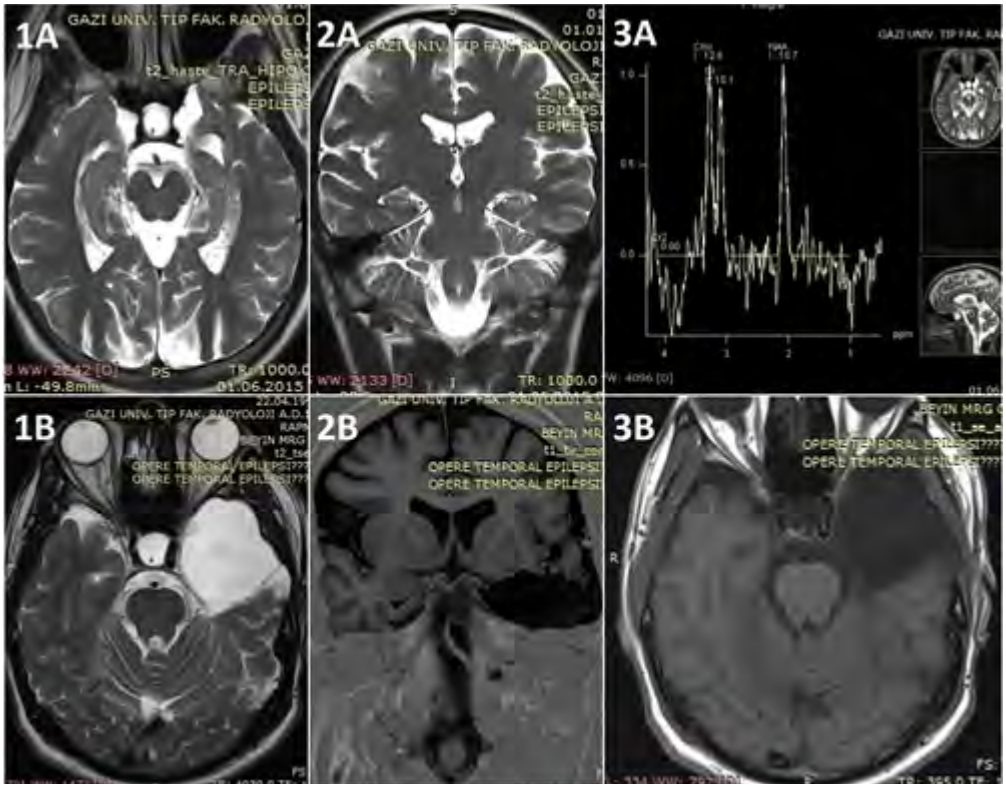
Subtemporal SAH

Üçüncü bir yöntem olarak 1993'te Hori ve ark.[37] tarafından tanımlanan selektif subtemporal amigdalohipokampektomide, temporal horna fusiform girusun medial yarısının çıkartılması sonrasında kollateral sulkus boyunca yaklaşılır ve bu yöntemde unsinat fasikül ve Meyer's loop parsial korunurken, inferior longitudinal fasikül hasar görür.[11] Bazı yazarlar unsinat fasikülün kesilmesinin daha iyi postoperatif nöbet kontrolü sağlayacağını vurgularken, bazıları ise unsinat fasikülün lateral parçasının (temporal neokorteksle ilişkili olan) korunmasının benzer nöbet kontrolüyle birlikte verbal hafızada daha iyi sonuçlar alınacağını savunmaktadır.[30]

6. TLE'de postoperatif değerlendirme ve sonuçlar

a. Postoperatif erken dönem değerlendirme ve sonuçlar

TLE cerrahisinden sonra, diğer kranial cerrahilerde olduğu gibi postoperatif takip çok önemli olmaktadır. İlk birkaç saat içerisinde ve belli aralıklarla hastanın metabolik ve elektrolit değerlerinin kan tetkikleriyle takip edilmesi gereklidir. Beyin perfüzyonunun önemli olduğu bu dönemde, ani kan basıncı değişikliklerinden, hipotansiyon ve hipertansiyondan kaçınılması, hastanın mümkün olduğunda normotansif takibi önerilir. Cerrahiden sonraki ilk 24 saatte, erken dönem oluşabilecek hemoraji, ödem gibi komplikasyonlara karşı bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme yapılmalıdır. Rezeksiyon sınırlarının ayrıntılı değerlendirilmesi veya postoperatif klinik sonuçların radyolojik görüntülerle korele edilmesi amacıyla MRG tercih edilebilir. Ancak, MRG genellikle postoperatif 3. ayda cerrahi rezeksiyon genişliğini değerlendirmek için çalışılmaktadır **(Şekil 9)**.



Şekil 9: Sol ATL adayı epilepsi hastasının preoperatif T2-ağırlıklı aksial (1A) ve T2-ağırlıklı koronal MRG (2A), MR-spekstroskopi (3A) ile postoperatif T2-ağırlıklı aksial (1B), T1-ağırlıklı koronal (2B) ve T1-ağırlıklı aksial (3B) kesitleri.

Epilepsi cerrahisinde genel görüş, postoperatif erken dönemde görülen nöbetlerin herhangi bir öneminin olmadığı, kısa süreli tek jeneralize nöbetin herhangi bir tedavi gerektirmeyeceği yönündedir.[23] Uzun süren nöbetlerde uygun şekilde fenitoin veya fenobarbital yüklemesi yapılabilir. Ayrıca, postoperatif erken dönemde operasyon lojunda hemoraji, ödem, enfarkt veya pnömosefalinin de nöbet

nedeni olabileceğini ve hasta stabil olur olmaz mümkün olan en kısa sürede görüntüleme yöntemlerinin (sıklıkla beyin tomografisi olmaktadır) çalışılması ve gerekli re-operasyon veya medikal tedavinin yapılması gerekir. Bunun dışında hipoglisemi, metabolik asidoz, hiperazotemi ve hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları ile hipertermi ve hipoksi gibi durumlar nöbet aktivitesi yaratabileceği akılda tutularak gerekli kan tetkikleri ivedilikle çalışılmalıdır.

Postoperatif bir hafta boyunca 4 mg deksametazonun 6 saatte bir verilmesi, bir hafta sonrasında azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.[23] Hasta taburcu edilmeden önce nöropsikiatrik değerlendirmenin, serum antikonvülzan düzeyinin ve EEG'nin tekrar edilmesi önerilir.

b. Postoperatif

TLE cerrahisinin uzun dönem sonuçları, iki önemli parametreye göre değerlendirilir: Nöbetsizlik durumu ve bilişsel fonksiyonlar. İdeal cerrahi, postoperatif önemsiz derecede bilişsel bir azalma ile optimum nöbet kontrolünü sağlar.

Nöbet sonuçları:

Epilepsi cerrahisinin en büyük etkisi, nöbet sıklığının azalması şeklinde olmaktadır. Nöbet kontrolü genellikle postoperatif 1, 3 ve 6. aylarda ve sonrasında yıllık olarak yapılır. Çoğu hasta antiepileptik ilaçları (AEİ) post operatif 2 yıl boyunca almaya devam eder ve sonrasında nöbetsiz hale gelmişse kesilebilir. Nöbeti tekrar eden olguların %90'nında bu durum ilk 2 yıl içerisinde görülmektedir.[23]

Cerrahinin nöbet sonuçları, günümüzde iki ana sınıflama sistemine göre değerlendirilmektedir: Engel ve ILAE sınıflamaları.[38,39] Engel sınıflaması **(Tablo 1 ve 2)** halen en yaygın şekilde kullanılmakla birlikte, farklı merkezler arasında karşılaştırılmasının zorluğu ve bazı kriterlerinin ölçümlerinde merkezler arasında farklılıklar oluşması nedeniyle Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE), nöbet sonuçlarının değerlendirilmesinde yeni bir sınıflama önerisi getirmiştir **(Tablo 3)**.[38] Engel sınıflaması dışında, nöbet sıklığının ve ciddiyetinin ölçüldüğü, antiepileptik ilaçların sistemik ve nörotoksik yan etkilerinin değerlendirildiği birçok gösterge çizelgesi mevcut olmakla birlikte bu bölümde değinilmeyecektir.[44]

Tablo 1: Engel epilepsi cerrahi sonuç skalası

Sınıf I: Özürlülük oluşturan nöbet yok
IA: Cerrahi sonrası tam nöbetsizlik (erken postoperatif nöbetler hariç)
IB: Sadece özürlülük oluşturmayan basit parsial nöbetler
IC: Cerrahi sonrası özürlülük oluşturan bazı nöbetler var, ancak son 2 yıldır özürlülük oluşturan nöbet yok
ID: Sadece antiepileptik ilaç kesimi sonrası jeneralize nöbetler
Sınıf II: Özürlülük oluşturan nadir nöbetler ("neredeyse nöbetsiz")
IIA: İlk dönem özürlülük oluşturan nöbet olmamasına rağmen, şimdi nadir olması
IIB: Cerrahiden bu yana nadiren özürlülük oluşturan nöbetlerin bulunması
IIC: Cerrahiden beri seyrekten daha sık özürlülük oluşturan nöbetler varken, son 2 yıldır seyrek olması
IID: Sadece nokturnal nöbetler
Sınıf III: Kayda değer iyileşme (niceliksel olarak)
IIIA: Nöbet sıklığında kayda değer azalma
IIIB: Nöbetsiz dönemlerin takip periyodunun yarısından daha uzun olması ve 2 yıldan az olmaması
Sınıf IV: Kayda değer iyileşme yok
IVA: Nöbet sıklığında belirgin azalma olması
IVB: Nöbet sıklığında belirgin fark olmaması
IVC: Nöbet sıklığında artış veya nöbetlerde kötüleşme olması

Tablo 2: Modifiye engel sınıflaması

Sınıf I	Nöbet yok, nadir, özürlülük oluşturmayan basit parsial nöbetler
Sınıf II	Nöbet sıklığında >%90 azalma, nadiren kompleks parsial nöbetler
Sınıf III	Nöbet sıklığında %50-90 azalma
Sınıf IV	Nöbet sıklığında <%50 azalma

Tablo 3: ILAE Cerrahi sonrası nöbet takibi sınıflandırması

1	Tamamen nöbetsiz, aura yok
	1a: Cerrahiden bu yana nöbetsiz
2	Nöbet yok, sadece aura var
3	1-3 nöbet/yıl, aura ±
4	4 nöbet/sene, %50 azalma, aura ±
5	%50'den daha az azalma - %100 artma; aura ±
6	%100'den fazla artma; aura ±

TLE cerrahisinin nöbet sonuçları sıklıkla engel sınıflamasına göre değerlendirilmekte olup, nöbetin sıklığı, cerrahi öncesi nöbetlerle aynı tip olup olmadığı, nöbetin şiddeti ve süresi, status epileptikus varlığı sorgulanmalıdır.[40] Cerrahide esas hedef, engel sınıf I sonuç yakalamaktır.[38] Birçok çalışma, cerrahiden sonra nöbetsiz hale gelme oranlarını %34-74 arasında (ortalama %62.4) raporlarken[9,22,23,41], yaklaşık %80 hastada nöbet sıklığında %50'den fazla azalma olmaktadır.[23] Téllez-Zenteno ve ark.[9] yaptıkları bir meta-analizde, temporal lob rezeksiyonu sonrası 5 yıllık nöbetsiz hale gelme oranı %66 olarak bulunmuştur. TLE'lerde hipokampal skleroz veya mesial temporal skleroz saptanması durumunda, cerrahi rezeksiyon sonrası nöbetsiz (engel sınıf I) hale gelme oranı yüksek olup, 5 yılda %60 kadardır.[28] Standart ATL ile 2.5-3.5 cm mesial rezeksiyon uygulanması, ilk yıl sonunda %72-74 oranında engel sınıf I nöbet sonucu sağlamaktadır.[42] Nöbetlerin tekrar ettiği hastaların yarısından fazlasında, nöbetler ilk 3 ayda, %90'nında ilk 2 yılda tekrar etmektedir.[23,43]

Nöropsikolojik sonuçlar:

TLE cerrahisi sonrası beyin fonksiyonları etkilenebileceğinden, nöropsikolojik testlerin bu tür cerrahilerden önce ve sonra yapılması, fonksiyonlardaki iyileşmenin ölçülmesi ve fonksiyonel prognozun belirlenmesi açısından gereklidir. Bu testlerle, cerrahinin kısa ve uzun dönem etkilerinin öngörülmesi ve cerrahi girişim gerektiren ilk durum ile cerrahi sonrası durum arasındaki değişimin ortaya konulması mümkün olmaktadır. Genel kural olarak bir performans eğrisinin ortaya çıkması açısından testin, postoperatif üç ayrı zamanda tekrarlanması gerekmektedir. Nöropsikolojik testler, aynı zamanda hastaların işe dönebilme, araba sürebilme ve sosyal kabiliyetlerinin ve olası belirli ailevi sorumlulukları alıp alamayacaklarının tahmin edilmesini sağlar.[22]

Nöropsikolojik test dışında, hastaların cerrahi sonrasında belirli kriterlere göre performanslarını anket ile araştıran *Epilepsi Cerrahisi Envanter 55 Araştırması (ESI-55)* bir skorlama sistemi oluşturmuştur. Bu skorlamada, 11 sağlık kavramı dahil edilmiştir: sağlık algısı; enerji/yorgunluk; genel sağlık kalitesi; sosyal işlevsellik; ruhsal iyilik hali; bilişsel fonksiyonlar; ruhsal problemler, hafıza problemleri veya fiziksel sağlık problemlerden ötürü rol kısıtlılıkları; fiziksel işlevsellik; ve ağrı.[45]

TLE'de yeterli ve güvenli sınırlarda yapılan rezeksiyon (ATL veya SAH), medikal tedaviden daha iyi nöropsikolojik sonuçlar vermektedir. Hastaların postoperatif dil fonksiyonlarında azalma olması, epilepsi başlangıcının geç yaşta olmasıyla ve preoperatif hipokampal sklerozun yokluğuyla ilişkili bulunmuştur.[42] Preoperatif dönemde dominant hipokampusta disfonksiyon olması, cerraha medial yapıları dil ve hafıza üzerine minimal bir etki yaparak çıkartma şansı verir. Preoperatif MRG'de lezyonu bulunan hastalarda, olmayanlara göre postoperatif hafıza kayıpları daha az oranda olmaktadır.[48] Sonuç olarak, cerrahi tekniklerden ziyade TLE etyolojisi, cerrahinin dil ve hafıza üzerindeki yan etkisinde belirleyici olmaktadır.

7. TLE cerrahisinin komplikasyonları

a. İntraoperatif komplikasyonlar

Pozisyonla ilişkili komplikasyonlar

Pozisyonla ilişkili oluşabilecek komplikasyonların çoğu, uygun protokollerin uygulanmasıyla önlenebilir. Dikkatli pozisyon verme teknikleri yanında, pozisyon verilmeden önce ve verildikten sonra bakılan çeşitli elektrofizyolojik monitorizasyon çalışmaları (motor uyarılmış potansiyeller, somatosensorial uyarılmış potansiyeller, intraoperatif elektromiyografik cevaplar, sinir aksiyon potansiyelleri gibi), özellikle servikal kord hasarına bağlı oluşabilecek önemli nörolojik defisitlerin olasılığını azaltır.[14]

Temporal lob epilepsisi cerrahisinde supin pozisyonda yatan hastanın topukları, gluteal bölge ve omuzları bası altında kalabilir, bu nedenle yumuşak petlerle desteklenmelidir. Her iki dizin altına rulo koyularak hafif fleksiyona getirilmeli, baldırların altı desteklenerek topukların ve aşil tendonunun baskı altında kalması önlenmeli.[14]

Görüş açıklığının yetersiz olması, kanama ve hava embolisi gibi komplikasyonlar başın operasyon sahası ve hastanın kalp seviyesi ile olan ilişkisine bağlıdır. Kalp seviyesinin altında olan operasyon sahasında venöz dönüş zorlanacağı için kanama riski; başın kalp seviyesinin çok üzerinde olduğu ameliyatlarda ise hava embolisi riski artar. Laterale aşırı döndürülmüş veya fleksiyona getirilmiş bir boyunda, endotrakeal tüp farinkste bükülebilir veya juguler ven obstruksüyonu (kafada venöz basıncı yükseltebilir, kanamayı artırabilir veya perfüzyonu bozabilir) oluşabilir.[14]

Başın fiksasyon komplikasyonları

Birçok komplikasyon, başın fiksasyonu ile ilişkili olup, başın tutturulmasında daha çok Mayfield çivili başlık kullanılmaktadır. Bu başlıkta, kafatası üç noktadan çivilenir ve boyunla birlikte baş masaya göre hareketsiz hale getirilir. Çivi bölgesiyle ilişkili komplikasyonlar arasında laserasyonlar, kafatası fraktürleri, ilişkili intrakranial hemorajiler (epidural, subdural veya subaraknoid kanamalar) ve osteomiyelite kadar varabilen enfeksiyonlar yer alır. Temporal lob epilepsisi cerrahisi sırasında, çivili başlığın ikili döner parçasındaki iki çivi oksipital kemiğe, tekli parçadaki çivi ise frontal kemiğe yerleştirilir. Çivilerin, en sık kırılmaya eğilimli yerler olmaları nedeniyle koronal sütürün ve temporal skuamozal kemiğin üzerine yerleştirilmemesine özen gösterilmelidir. Çiviler, erişkinlerde 60-80 pound, 15 yaşından küçük çocuklarda 40-60 pounda kadar sıkılmalıdır. Genellikle, 2 yaşından küçük çocuklarda çivili başlık kullanılmaz.

b. Postoperatif komplikasyonlar

Mortalite

Standat ATL'nin, güvenilir epilepsi cerrahları tarafından yapıldığında perioperatif mortalite oranı günümüzde oldukça düşüktür (%0.1-0.5).[33,41] Hader ve ark.'nın[46] literatürde yaptığı sistematik derleme çalışmasında, TLE cerrahisini takiben mortalite oranı ortalama %0.4 olarak bulunmuştur.

Lokalize beyin ödemi

TLE cerrahisi sonrasında görülen komplikasyonlar sıklıkla geçici olup, erken dönem görülen lokalize beyin ödemi ile ilişkili olabilir. Lokalize beyin ödemi, TLE cerrahisinde medial temporal yapılara ulaşma sırasında çıkartılmayan lateral korteks yapılarının retraksiyonunu sonucunda oluşan parankimal mikrohemorajilere bağlı olarak görülebilmektedir. Kliniğimizde, standart ATL sırasında lateral temporal korteksin çıkartılması sonrası medial temporal yapılara ulaşmada beyin dokusunun direkt manipulasyonundan kaçınılmakta ve böylece buna bağlı oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmektedir.

Bunun dışında postoperatif ödem, rezeksiyon alanındaki arterial yapıların koagülasyonuna bağlı iskemik hasar sonrası da görülebilmekte ve bu durum daha çok temporal lobektomi sırasında MCA'nın veya sylvian dalların hasarında ve amigdalohippokampektomi sırasında AChA'in hasarında görülebilir.[23]

Temporal lobun venöz drenajının bozulması ve lokal konjesyonuna bağlı da lokalize beyin ödemi oluşabilir. Bu durum, özellikle Labbé'nin veni, sylvian ana venleri ve diğer büyük drenaj venlerinin koagülasyonuna bağlı oluşabilir. Uzun süren venöz hipertansiyon, enfarkta ve peteşial kanamalara, nadir de olsa ciddi olgularda kafa içi basınç artışına ve herniasyonlara yol açabilir.[14]

Lokalize beyin ödemi mental durumun bozulması, nöbet, kranial sinir defisitleri ile motor ve sensorial disfonksiyonlar, hatta ciddi olgularda ölümle kendini gösterebilir. Tanıda, kontrastsız beyin tomografisi (BT) yardımcı olup, gri-beyaz cevher ayrımının bozulduğu hipodensite, sulkal silinme ve sisternlerde kapanma görülebilir.

Cerrahi sırasında çıkartılmayacak dokunun arterial ve venöz yapılarının koagülasyonundan kaçınılması ve dokuların nazikçe tutulması, postoperatif komplikasyon riskini azaltacaktır. Postoperatif dönemde, yatak başının 30-45 derece yükseltilmesi venöz dönüşü destekler ve yüksek doz deksametazon verilmesi vazojenik ödemi azaltabilir. Daha ciddi vakalarda diüretikler, mannitol ve hipertonik salin solusyonları kafa içi basıncını düşürmek için verilebilir.

Medikal Komplikasyonlar

Literatürde, TLE cerrahisi sonrası minör (cerrahiden sonraki 3 ay içerisinde tamamen düzelen) ve major (3 aydan uzun süren) komplikasyon oranları sırasıyla ortalama %5.4 ve %1.6 olarak raporlanmıştır.[46] Minör medikal komplikasyonlar arasında en sık olarak BOS kaçağı (%5.8) görülmekle birlikte, aseptik menenjit (%2.7), bakteriyel enfeksiyonlar (%3.3), intrakranial hematomlar (%1.5), derin ven trombozu (DVT)/pulmoner embolizm (PE) (%0.7), ekstrakranial enfeksiyonlar (%0.4) ve hidrosefali (%1.4) de görülebilir.[46]

Nörolojik komplikasyonlar

TLE cerrahisi sonrası görülebilen nörolojik komplikasyonlar da, minör (3 ay içerisinde düzelen) ve major (3 aydan uzun süren) nörolojik komplikasyolar olarak sınıflandırılabilir. Bu komplikasyonlar içinde kranial sinir defisitleri, disfazi, görme bozuklukları, hafıza bozuklukları, hemipareziler, psikiyatrik komplikasyonlar ve nöbet (status epileptikus gibi) yer alabilir.[40,46] ATL sonrası, genel olarak minör nörolojik komplikasyonlar hastaların %11,5'inde, major nörolojik komplikasyonlar ise %4,1'inde görülmüştür.[46] Nörolojik komplikasyon riski daha çok önemli korteks alanlarının rezeksiyonuyla veya kortikal rezeksiyon altındaki meduller özün (projeksiyon lifleri, assosiasyon lifleri ve kommissüral lifler) hasarlanmasıyla ilişkili olmaktadır.[23]

Nörolojik komplikasyonlar arasında en sık olanı minör görme alanı defisitleri (bir kadran veya daha az) olup, bu komplikasyon temporal lob rezeksiyonlarında (%17,9) ekstratemporal rezeksiyonlardan (%7,2) daha sık görülmektedir. Major görme alanı defisitleri (hemianopsi) ise TLE cerrahisi sonrası %2,3 oranında görülmekte olup, bu oran ekstratemporal rezeksiyondakiyle yaklaşık olarak aynıdır (%2,8).[46] Temporal lobektomi sonrası en sık görülen defisit olan **kontralateral (homonimus) superior quadrantanopsi** (pie-in-the-sky) defekti, optik radyasyonun superior görsel alanına ait Meyer's loopun, temporal ucun gerisine doğru dolandığı yerde hasarlanmasına bağlı oluşmaktadır.[23]

Yakın seyirli kranial sinirlerin hasarına bağlı minör ve majör kranial sinir defisitleri sırasıyla %2,3 ve %0,1'dir.[46] Bunlardan özellikle üçüncü kranial sinir, hipokampektomi sırasında tentoriumun medialinde uzandığı yerde hasarlanabilmektedir.[23]

Minör (geçici) ve major disfaziler %6-14 ve %0,9, minör ve major hafıza bozuklukları %5,6 ve %0,7-2 oranında, geçici ve kalıcı hemipareziler aynı oranda olup %1,8, minör psikiatrik komplikasyonlar %5,8, major psikiatrik komplikasyonlar %1,9 oranında görülmüştür.[23,46] İlginç olarak major (kalıcı) psikiyatrik problemler, sadece temporal lob epilepsisi cerrahisi sonrasında görülüp, ekstratemporal epilepsi cerrahisinden sonra görülmemiştir. TLE cerrahisi sonrası status epileptikus nadir olarak raporlanmıştır (%0,2).[46]

Status epileptikus:

Postoperatif status epileptikus, diğer supratentorial cerrahiler sonrasında da görülebilse de temporal lob epilepsisi cerrahisi sonrası görülmesi cerrahinin başarısı ve hastalığın prognozu için önemli belirleyici bir faktör olmaktadır. İlk 24 saatte nöbetin olması kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmekle birlikte, ilk 24 saatte tek bir kez olan jeneralize tonik klonik nöbetin prognozu etkilemeyeceği, ancak tekrarı durumunda kötü prognoz işareti olabileceği belirtilmektedir.[40,43] Preoperatif epilepsi öyküsünün varlığı, postoperatif nöbet olasılığını artıran en önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, nöbet odağının çıkartıldığı epilepsi cerrahisi sonrası nöbet görülmesi farklı nedenleri ve sonuçları düşündürmelidir. Diğer supratentorial kranial cerrahilerde olduğu gibi, antiepileptik ilaçların düzeyinin törapötik düzeylerinden düşük olması bu durumu yaratabilecek sebeplerden biridir. Epilepsi hastaları, istisnasız olarak ameliyat öncesinde en az bir veya daha fazla antiepileptik ilaç altında olup, bu ilaçların preoperatif veya postoperatif ani kesilmesinin postoperatif nöbet oluşturduğu bilinmektedir. Mümkünse, anti-epileptik ilaç kan düzeylerine preoperatif dönemde bakılmalı, düşükse cerrahi öncesi replasman tedavisi verilmelidir. Postoperatif nöbet durumunda, tekrar kan ilaç düzeyi çalışılarak nöbetin tekrar etme riskini azaltma yönünde ilaç düzenlemesi yapılmalıdır.[14]

Postoperatif status epileptikus varlığında, nöbetin lorazepam, diazepam veya midazolam ile durdurulmasının ardından kan ve görüntüleme tetkikleriyle altta yatan sebebin bulunarak uygun şekilde tedavisi yapılmalıdır. Dirençli olgularda, sebep ortadan kaldırılana kadar hastanın re-entübe edilmesi ve fenobarbital koması veya genel anestezi altında takip edilmesi gerekebilir. Daha önce nöbet öyküsü olan tüm hastalarda, antiepileptiklere cerrahiden sonra 3-6 ay devam edilmesi ve sonrasında aşamalı olarak azaltılması gerekmektedir.[14]

8. Sonuç

Nöbet odağının rezeksiyonunu gerektiren temporal lob epilepsisi (TLE) cerrahisi, üç aşamalı bir süreçtir. Birinci aşama, nöbet odağının non-invaziv tetkiklerle, nöbetin klinik belirtileri, skalp EEG bulguları ve görüntüleme bulgularına göre tespitini içerir. Skalp EEG, MRG volumetrik ve T2 relaksometrik bulguları ile uyumlu olarak FDG-PET'te interiktal hipometabolizma saptanması, genellikle odağın lateralizasyonunun belirlenmesinde yeterli olmaktadır. İkinci aşama, sadece ilk aşamada nöbet odağı tespit edilemezse yapılır ve strip, grid veya derin elektrotların stereotaktik olarak implante edildiği elektrokortikografi (ECoG) gibi invaziv EEG tetkiklerini içerir. Üçüncü aşamada, nöbet odağının çıkartılması yer alır.

Hastaları, antiepileptik ilaca bağımlı olmaksızın ve fonksiyonel bozukluk yaratmaksızın tam nöbetsiz hale getirmeyi hedefleyen TLE cerrahisinde preoperatif hasta seçimi, endikasyonların doğru belirlenmesi, intraoperatif cerrahi sınırların doğru çizilmesi ve postoperatif hasta yönetimi cerrahi risk ve başarıları açısından çok büyük önem taşımaktadır. TLE cerrahisinin komplikasyonları çoğunlukla minör veya geçici olup, kalıcı morbidite oranları (%1-2) kabul edilebilir düzeydedir.[33,41,46] Cerrahi sonrasında birçok hastada cerrahi hedeflere ulaşıldığı, antiepileptik ilaçların bırakılabildiği veya azaltılabildiği açıkça gözlenmiş olsa da, ilaçların bırakılması zor bir karar olmaya devam etmekte ve kararın hasta tabanlı dikkatle düşünülerek verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Téllez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. Epilepsy Research and Treatment Volume 2012, Article ID 630853, 5 pages.
2. Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, Sharan A. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. World Neurosurg. 2017 Mar;99:662-666.
3. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoğlu A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology, vol. 51, no. 5, 1998:1256-1262.
4. Wass CT, Rajala MM, Hughes JM, Sharbrough FW. Long-term follow-up of patients treated surgically for medically intractable epilepsy: results in 291 patients treated at mayo clinic rochester between july 1972 and march 1985. Mayo Clinic Proceedings, vol. 71, no. 11, 1996:1105-1113.
5. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical treatment for partial epilepsy among Norwegian children and adolescents. Epilepsia, vol. 35, no. 3, 1994:554-565.
6. Keene DL, Higgins MJ, Ventureyra ECG. Outcome and life prospects after surgical management of medically intractable epilepsy in patients under 18 years of age. Child's Nervous System, vol. 13, no. 10, 1997:530-535.
7. Rougier A, Dartigues JF, Commenges D, Claverie B, Loiseau P, Cohadon F. A longitudinal assessment of seizure outcome and overall benefit from 100 cortectomies for epilepsy. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, vol. 55, no. 9, 1992:762-767.
8. Daniel RT, Chandy MJ. Epilepsy surgery: overview of forty years experience. Neurology India, vol. 47, no. 2, 1999:98-103.
9. Tellez-Zenteno JF, Dhar1 R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Brain, 2005; 128:1188-1198
10. Feindel W, Leblanc R, De Almeida AN. Epilepsy Surgery: Historical Highlights 1909-2009. Epilepsia Volume 50, Issue s3, March 2009:131-151.
11. Al-Otaibi F, Baeesa SS, Parrent AG, Girvin JP, Steven D. Surgical Techniques for the Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. Epilepsy Res Treat. 2012
12. Torres-Reveron J, Spencer DD. Standard Temporal Lobectomy. In Youmans and Winn Neurological Surgery 7th ed 2017, Vol 1, Chapter 75:502-508.
13. Yeni SN, Gürses C.Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. Türk Nöroloji Derneği 2015
14. Moeller JJ, Hirsch LJ. Diagnosis and Classification Seizures and Epilepsy. In Youmans and Winn Neurological Surgery 7th ed 2017, Vol 1, Chapter 61:388-395.
15. Vogt VL, Aikia M, Del Barrio A, Boon P, Borbély C, Bran E, Braun K, Carette E, Clark M, Cross JH, Dimova P, Fabo D, Foroglou N, Franvione S, Gersamia A, Gil-Nagel A, Guekht A, Harrison S, Hecimovic H, Heminghyt E, Hirsch E, Javurkova A, Kalviainen R, Kavan N, Kelemen A, Kimikidis VK, Kirschner M, Kleitz C, Kobulashvili T, Kosmidis MH, Kurtish SY, Lesourd M, Ljunggren S, Lossius MI, Malmgren K, Mameniskiené R, Martin-Sanfilippo P, Marusic P, Miatton M, Özkara Ç, Pelle F, Rubboli G, Rudebeck S, Ryvlin P, van Schooneveld, Schmid E, Schmidt PM, Seeck M, Steinhoff BJ, Shavel-Jessop S, Tarta-Arsene O, Trinka E, Viggedal G, Wendling AS, Witt JA, Helmstaedter C, E-EPILEPSY consortium. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. Epilepsia. 2017 Mar;58(3):343-355.
16. Parra-Díaz P, García-Casares N. Memory assessment in patients with temporal lobe epilepsy to predict memory impairment after surgery: A systematic review. Neurologia. 2017 Apr 19.
17. Malter MP, Bahrenberg C, Niehusmann P, Elger CE, Surges R. Features of scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis: Determining factors and predictive value for epilepsy surgery. Clin Neurophysiol. 2016 Feb;127(2):1081-7.
18. Kubota Y, Ochiai T, Hori T, Kawamata T. Usefulness of StereoEEG-based tailored surgery for medial temporal lobe epilepsy. Preliminary results in 11 patients. Clin Neurol Neurosurg. 2017 May 1;158:67-71.
19. Baumgartner C, Pataraia E, Lindinger G, Deecke L. Magnetoencephalography in Focal Epilepsy. Epilepsia. 2000;41 Suppl 3:S39-47.
20. Assaf BA, Karkar KM, Laxer KD, Garcia PA, Austin EJ, Barbaro NM, Aminoff MJ.Magnetoencephalography source localization and surgical outcome in temporal lobe epilepsy. Clin Neurophysiol. 2004 Sep;115(9):2066-76
21. McGovern, McKhann GM, Fried Itzhak, McEvoy AW, Pacia SV, Spencer DD, Tandon N. Epilepsy Overview and Controversies. In Youmans and Winn Neurological Surgery 7th ed 2017, Vol 1, Chapter 57:379-384.
22. Pope RA. Neurosurgery for Temporal Lobe Epilepsy: Psychiatric Outcome and Relationship to Cognitive Function. Thesis submitted to University College London, 2014
23. Greenberg MS. Seizure Surgery. In Handbook of Neurosurgery, 7th Ed, 2010:420-427
24. Ochoa JG, Hentgarden D, Paulzak A, Ogden M, Pryson R, Lamle M, Rusyniak WG. Subtle pathological changes in neocortical temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 2017 Apr 22;71(Pt A):17-22.
25. Bercovici E, Kumar BS, Mirsattari SM. Neocortical Temporal Lobe Epilepsy. Epilepsy Research and Treatment Volume 2012.
26. Kucukyuruk B, Richardson RM, Hung TzuWen, Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL Jr. Microsurgical Anatomy of the Temporal Lobe and Its Implications on Temporal Lobe Epilepsy Surgery Epilepsy. Research and Treatment Volume 2012.
27. Kiernan JA. Anatomy of the Temporal Lobe Epilepsy. Research and Treatment Volume 2012.
28. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFJ, Sander JW, Duncan JS. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. Lancet. 2011;378:1388-1395.
29. Frernandez-Miranda JC, Rhoton AL Jr, Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, Oliveria EP. Three-Dimensional Microsurgical and Tractographic Anatomy of the White Matter of the Human Brain. Neurosurgery 2008 Jun;62(6 Suppl 3):989-1026; discussion 1026-8.
30. Akakın A, Şeker A, Rhoton AL Jr, Frernandez-Miranda JC. Lif Diseksiyon Tekniği. Türk Nöroşirurji Derneği Cerrahi Nöroanatomi Bülteni, Haziran 2009, Sayı 3.
31. Wen HT, Rhoton AL, de Oliveira E, Cardoso AC, Tedeschi H, Baccanelli M, Marino R Jr. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. Neurosurgery. 1999;45(3):549-592.
32. Crowley RW, Dumont AS, McKisic MS, Jane JA. Positioning for Cranial Surgery. Youmans Neurological Surgery, Chapter 26, Figure 26-1. Published on 13/03/2015.
33. Kazancı B, Erbaş YC, Nurhatı RH, Doğan İ, Erdem A, Erdoğan E. Epilepsi Cerrahisinde Temporal Lobektomi ve Amigdalohipokampektomi Tekniği. Türk Nöroşir Derg 2014, Cilt: 24, Sayı: 2, 115-120
34. Wyler A, Hermann B, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized pro¬spective study. Neurosurgery. 1995;37:982-991
35. Joo EY, Han HY, Lee EK, Choi S, Jin JH, Kim JH, Tae WS, Seo DW, Hong SC, Lee M, Hong SB. Resection extent versus postoperative outcomes of seizure and memory in mesial temporal lobe epilepsy. Seizure, 2005;14:541-551

36. Schramm J, Lehmann TN, Zentner J, Mueller CA, Scorzin J, Fimmers R, Meencke HJ, Schulze-Bonhage A, Elger CE. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy-part 2: volumetric resection extent and subgroup analyses. Acta Neurochir (Wien). 2011;153:221-228.
37. Hori T, Tabuchi S, Kurosaki M, Kondo S, Takenobu A, Watanabe T. Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy. Neurosurgery, 1993, vol. 33, no. 1:50-57.
38. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H. Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. Epilepsia, 2001;42(2):282-286.
39. Jehi L, Pilcher Webster H. Epilepsy Surgery: Outcome and Complications. In Youmans and Winn Neurological Surgery 7th ed 2017, Vol 1, Chapter 80:546-560.
40. Bebek N, Gürses C. Epilepsi Cerrahisi Sonrası İzlem. Epilepsi 2012;18(Ek 1):68-72
41. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy. JAMA. 2015;313:285-293.
42. Hermann B, Davies K, Foley K, Bell B. Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection of the superior temporal gyrus: a randomized pro¬spective clinical trial. Epilepsia. 1999;40:1070-1076.
43. Ghacibeh GA, Smith JD, Roper SN, Gilmore R, Eisenschenk S. Seizure recurrence following epilepsy surgery: is post-operative EEG helpful? Seizure 2009;18(3):193-6.
44. Cramer JA, French J. Quantitative Assessment of Seizure Severity for Clinical Trials: A Review of Approaches to Seizure Components. Epilepsia, 42(1):119-129, 2001
45. Wiebe S, Rose K, Derry P, McLachlan R. Outcome assessment in epilepsy: comparative responsiveness of quality of life and psychosocial instruments. Epilepsia. 1997 Apr;38(4):430-8.
46. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. Epilepsia. 2013;54:840-847.
47. Téllez-Zenteno JF, Hernandez RL, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a system¬atic review and meta-analysis. Epilepsy Res. 2010;89:310-318.
48. Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery-results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epi¬lepsy. Epilepsia. 2011;52:1402-1408.
49. McGovern RA, McKhann GM. Selective Approaches to the Mesial Temporal Lobe. In Youmans and Winn Neurological Surgery 7th ed 2017, Vol 1, Chapter 76:509-514.

178

Epilepside Diskonnektif Cerrahi

Serhat Pusat, Ersin Erdoğan

İlaca dirençli ve refrakter epilepsisi olan olgularda cerrahi tedavi sıklıkla denenmektedir. Lezyon yerine göre bir takım selektif yöntemler uygulanacağı gibi (lezyonektomi, temporal lobektomi …), beyin dokusunda yaygın doğumsal ya da edinsel hastalıklar sonucu oluşan ve tüm hemisferi etkileyen durumlarda (Rasmussen Ensefaliti…) kognitif ve mental kötüleşmeyi önlemek için Diskonnektif Cerrahi yapılmaktadır. Diskonnektif cerrahide sıklıkla hemisferektomi tekniği uygulanmaktadır.

Hemisferektomi ve hemisferotomi

Hemisferektomi bir serebral hemisferin alınması ya da iki serebral hemisferin bağlantısının kesilmesi anlamına gelmektedir. Özellikle bir hemisferi etkileyen ve ilaca dirençli epilepsisi olan olgularda kullanılan bir cerrahi tekniktir. Hemimegalonsefali, Rasmussen ensefaliti, Sturge Weber sendromu gibi hastalıklar sebebi ile ilerleyici kortikal hasarı olan ve bu nedenlerle ilaca dirençli epilepsisi olan hastalarda katastrofik bir cerrahi olarak yapılmaktadır. Bahsedilen hastalıklar erken yaşta bulgu verdiği için sıklıkla pediatrik popülasyonda cerrahi uygulanır.

Hemisferektomi yapılacak olan hastalarda aşağıdakilerden biri bulunmalıdır;

- İlaca dirençli epilepsi varlığı
- Epileptik atağın bir hemisferden diffüz olarak yayılması
- Hemipleji ve/veya homonim hemianopsi varlığı
- Psikomotor gerilik ve lisan fonksiyonlarının bozuk olması
- EEG anormalliğinin diffüz olarak bir hemisferde olması
- İlerleyici nörolojik defisitle karakterize hemisferik sendromlar (Sturge-Weber Sendromu, Rasmussen ensefaliti)
- Hemimegaloensefali (bir serebral hemisferdeki nöronal ve glial hücrelerdeki anormal çoğalmanın olduğu kortikal gelişim malformasyonudur)

- Hemisferik inme (genellikle perinatal periyodda oluşur)
- Bir hemisferi etkileyebilen geniş kranial travma.

Yukarıda belirtilen durumlardan bir veya birkaçı hemisferektomi için endikasyon oluşturmaktadır.

İlk başlarda iki çeşit hemisferektomi tekniği tanımlanmıştır;

1. Klasik anatomik hemisferektomi
2. Fonksiyonel hemisferektomi

İlk kez fonksiyonel hemisferektomi tekniğini kullanan Rasmussen'dir, bu işlemde temporal lob ve geniş frontopariyetal santral korteks çıkarılmış frontal lob ile oksipitotemporal lob diskonnekte edilip yerinde bırakılmıştır. Hemisferektomi uygulamaları 1960'dan sonra azalma göstermiştir bunun nedeni hastaların %33 kadarında görülen tıkayıcı hidrosefali, yüzeyel hemosiderozis ve intrakranial kanamalar olarak sayılabilir. Yeni yöntemlerde de komplikasyonlar görülmekle beraber hemisferotomide modifikasyon yapılması riskleri oldukça azaltmıştır.

Daha sonra görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile daha minimal invaziv yaklaşımlar ortaya konulmuştur.[1]

Modern hemisferektomi teknikleri:

1. Anatomik hemisferektomi
2. Modifiye hemisferektomi
3. Hemidekortikasyon
4. Hemikortikektomi
5. Fonksiyonel hemisferektomi
6. Hemisferotomi

Günümüzde kullanılan modern hemisferotomi tekniğinde ise temel prensip ventrikülün içinden kallozotomi uygulamaktır. Ventriküler sisteme girmek için silviyan fissür yolu ile veya frontoparyetal operkulumdan bir pencere açılarak veya operkuluma ilaveten altındaki yapılara pencere açılarak girilebilir.[2] Bu teknikleri kullanmak cerrahi süresini oldukça kısaltmıştır ve aynı zamanda hastanın transfüzyon ihtiyacında da belirgin azalma sağlamıştır. Modern teknikler bebekler ve küçük çocuklar için daha uygundur. Önceki serilerde ölüm oranı %2-5 arasında iken modern tekniklerde bu oran %0 veya %1'in altındadır.[2]

Modern hemisferotomi tekniklerine hemisferin küçük parçalarının da rezeksiyonu ilave edilebilir (anterior hipokampus, insular korteks veya frontal operkulum).

Nöbetsizlik başarısı genellikle etiyolojiye bağlıdır ve en iyi sonuçlar Sturge-Weber hastalığında elde edilirken daha zayıf sonuçlar sıklıkla hemimegalensefali'de elde edilmektedir. Yeni tekniklerin muhtemel dezavantajları tam olmayan diskonneksiyonlardır.[3,4]

1.Anatomik hemisferektomi

Anatomik Hemisferektomi tekniğini ilk olarak 1928 yılında Dandy dominant olmayan hemisferde infiltratif glioma eksizyonu yaparken tariflemiştir.[5] Dandy'nin uyguladığı operasyonda hemisfer ile beraber bazal ganglion ve internal carotis arter bifurkasyonundan hemen sonra eksize edilmiştir. Daha sonra Gardner tarafından cerrahi teknik modifiye edilmiş ve bazal ganglionlar korunmuş ve anterior ve middle serebral arter daha distal kısımlardan eksize edilmiştir.[5] Anatomik hemisferektomi tüm hemisferin bütün olarak çıkarılması ile yapılan en radikal epilepsi cerrahisi tekniğidir. Rezeksiyon parçalar halinde yapılıp bazal ganglion ve büyük vasküler yapılar korunur. Ne kadar radikal olursa olsun anatomik hemisferektomi tam diskonneksiyon olması sebebiyle bazı merkezlerde halen yapılmaktadır. Bazı kliniklerde vaka bazlı anatomik hemisferektomi yerine endovasküler embolizasyon ile iskemik enfarkt oluşturup epileptik odağın inaktiflenmesini amaçlayan çalışmalar yapılmıştır.[6]

Cerrahi tekniği özetlemek gerekirse, middle temporal girusdan 2 cm derine inilerek korteks ve beyaz cevher kesilir. C şeklinde lateral ventrikül takip edilerek diseksiyon yapılır bu esnada MCA dalları koagüle edilip kesilir. Distal MCA koagüle edilirken Labbe veni korunmalıdır. Sonrasında amigdalohipokampektomi yapılır. Daha sonra motor strip etrafından silvian fissüre doğru ve oradanda mediale sagittal sinüse ilerleyen frontal lobektomi yapılmaya başlanır, diseksiyon superior frontal girusdan anteriora doğru orbita kenarına kadar devam edilir. Daha sonra superior frontal girus laterale deviye edilip falksdan ayrılır. Aynı taraftaki anterior serebral arter klibe edilir ve lateralde bu seviyeden başlayarak silvian fissür ve posteromedialde parietal girusa uzanarak parietal lob çıkarılır. Splenium ortaya konulduktan sonra diseksiyon anteriora doğru sagittal sinüse paralel olarak devam edilir. Bunu takiben singülat girus subpial olarak çıkarılır. En son olarak oksipital lob çıkarılır. Anterior Serebral Arter, Orta Serebral Arter ve Posterior cerebral arter çıkış yerlerinden bağlanır. Parasagittal drenaj venleri kapatılır. Anatomik hemisferektomide bazal ganglion, talamus ve insuler korteks korunur. Korteks eksize edildikten sonra interhemisferik kallozotomi de yapılır. Özellikle pediatrik popülasyonda anatomik hemisferektomi esanasındaki kan kaybı nedeni ile mortal seyredebilir. Çoğu beyin cerrahi bu mortal komplikasyondan kaçınmak için 10 kg'dan az veya 6 haftadan küçük yenidoğanları opere etmemektedir.[6]

2. Modifiye hemisferektomi

Modifiye hemisferektomi anatomik hemisferektominin üzerine kurgulanmıştır. Burada temel amaç BOS dolaşım yollarını tek taraflı tıkayarak komplikasyonlarının önüne geçmektir. Bunun için anatomik hemisferektomi yapıldıktan sonra ipsilateral foramen monro tek taraflı olarak kapatılarak (sıklıklı fasia veya kas parçası kullanılmış) hemisferektomi kavitesi içerisine BOS girişi engellenmiştir. Böylece karşı hemisferde dokuların kayma riskinin azaltılması amaçlanmıştır.[1]

3. Hemidekortikasyon

Hoffman tarafından popularize edilmiştir.[7] Hemidekortikasyon tekniğinde etkilenen hemisferde korteks eksize edilmekte ve beyaz cevher korunmaktadır. Medial temporal bölgeye ulaşabilmek için dekortikasyonla beraber parsiyel medial temporal lobektomide yapılmaktadır. Bu teknikte ventriküler açılım yapılmamaktadır. Beyaz cevherde korunduğu için hemisferektomi kavitesi büyük değildir. [1]

4. Hemikortikektomi

Winston ve arkadaşları tarafından tariflenmiştir.[8] Bu cerrahi teknikte etkilenen hemisferde frontoparietal bölge eksize edilir. Bu teknikteki önemli nokta periventriküler beyaz cevher alanı korunmaktadır. Ventrikül açılmadığı için kan ve kan ürünlerinin BOS dolaşımına karışımı engellenmekte ve obstrüksiyonun önüne geçilmektedir.[1]

5. Fonksiyonel hemisferektomi

Yukarıda belirtildiği gibi fonksiyonel hemisferektomiyi ilk tanımlayan Rasmussen dir. Fonksiyonel Hemisferektomi anatomik hemisferektominin komplikasyonları nedeni ile alternatif olarak geliştirilmiştir. Özellikle yan etkilerin daha az olması sebebiyle tercih edilmektedir fakat epilepsi kontrolünün daha az olması sözkonusudur. Fonksiyonel hemisferektomide hemisferden subtotal çıkarma söz konusu olmasına rağmen diskonneksiyon total yapılmaktadır. Buradaki amaç anatomik hemisferektomiye nazaran daha az komplikasyon yaparken benzer epilepsi kontrolü sağlamaktır.

Cerrahi teknik olarak öncelikle temporal lobektomi yapılır. Sonrasında amigdala ve hipokampus eksize edilir. Sonrasında Presantral ve postsantral girus eksize edilir. Daha sonra frontobazal diskonneksiyon yapılır. Sonrasında operkulum ve insular korteks çıkarılır.

6. Hemisferotomi;

Hemisferotomi tekniği fonksiyonel hemisferektominin komplikasyonlarını azaltmak, cerrahi morbidite ve süreyi kısaltmak, daha az doku eksizyonu gerçekleştirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Sıklıkla sekonder jeneralize epilepsisi olan hastalarda denenmiştir. Bu sayede daha küçük kraniotomi, daha az kan kaybı ile veya Fonksiyonel hemisferektomideki başarılı sonuçlar daha az korteks çıkararak

beynin sağlam tarafı ile tam diskonneksiyon yapmayı sağlamıştır. Pekçok yöntem kullanılmıştır. Delalenda dorsal transkortikal subinsular santral hemisferomi tekniğini kullanmıştır.[9,10] Villemure perisilvian pencere açılması tekniğini kullanmıştır.[7]

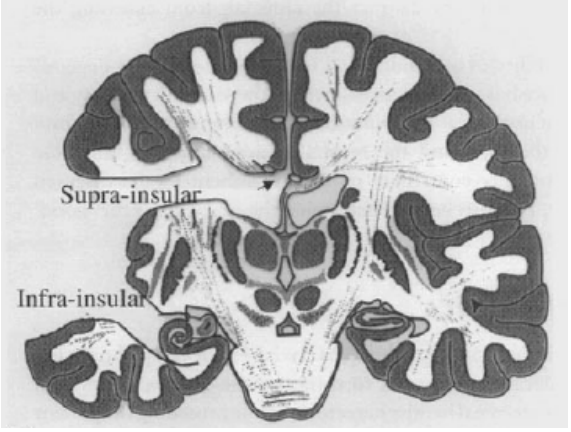
Günümüzde ise en sık en sık Peri-Insular hemisferotomi tekniği kullanılmaktadır. İlk olarak Villemure tarafından tanımlanmıştır. Burada bazı cerrahi basamaklar bulunmaktadır:

- Suprainsülar pencere açılması:

Silvian diseksiyon yapılır. ICA, MCA, A1 ve AcoA görülür ve korunur. Frontoparietal operkuler korteks kesilerek suprasilvian hemisfer bölümü ile diskonneksiyon sağlanır ve ventriküle girilerek corpus kallozum kesilebilir. Bu sayade frontobazal diskonneksiyon lateral ventriküller aracılığıyla sağlanmış olur.[1]

- İnfrainsülar pencere açılması:

Bu sayede temporal lob ile diskonneksiyon yapılabilir. Öncelikle temporal opercular korteks eksize edilir. Temporal horn görüldükten sonra amigdalohipokampektomi yapılır. Bu teknikle de daha az doku rezeksiyonu ile diskonneksiyon yapmak mümkün olmuştur. Cerrahi esnasında dikkat edilmesi gereken hususlardan birisi de silvian arter ve venler mutlaka korunmalıdır.[1] İnsular korteksin eksize edilip edilmemesi gerektiği konusunda halen tartışma vardır fakat çoğu yazar insular korteksin eksize edilmesi ya da diseksiyonunun epilepsi kontrolünde faydalı olacağı görüşündedir.



Şekil 1: Supra ve İnfrainsular hemisferotomi

Tekniğin zaman içerisinde modifikasyonları denenmiştir. Schramm tarafından tariflenen transslviyan key hole hemisferotomi tekniği ile transslviyan diseksiyonla korpus kallosuma ulaşılarak daha az doku eksizyonu sağlamak mümkündür.[12]

Cerrahi zamanlama

Hemisferektominin zamanlaması halen tartışmalıdır. Eğer hasta tedavi edilemezse epileptik deşarjların gün geçtikçe kontralateral sağlam hemisferi hasarlaması ve hastada entelektüel gelişme geriliği olması kaçınılmazdır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki erken cerrahinin hastanın psikolojik ve entelektüel gelişiminde önemli katkısı vardır. Bu sonuçlara göre, özellikle Rasmussen sendromunda tanı konulup epilepsi başladıktan sonra maksimal hemiparezi başlamadan hasta cerrahiye refere edilmelidir. Geri dönüşsüz entellektüel kötüleşmeyi engellemek amacıyla hastanın defisiti belirgin olmadan ve postoperatif ileri nörolojik defisit oluşmasını da göz önüne alarak hastaya cerrahi yapılmalıdır.[13]

Komplikasyonlar

Komplikasyonları **erken** ve **geç** komplikasyonlar olarak ayırmak mümkündür. **Erken** komplikasyonlar (anatomik hemisferektomide %6.6-10 arasında olup) ateş, hipotoni, aseptik menenjit, piyojenik menengit, diabetes insipitus, karşı hemisferde aşırı ödem, superior sagittal sinüs oklüzyonu, hidrosefali, karşı hemisferin yer değiştirmesine bağlı sıklıkla tentorial herniasyon, görme alanı defekti ve motor

disfonksiyon görülmektedir. Sıklıkla hastalar preoperatif dönemlerinden daha iyi motor ve entellektüel seviyeleri yakalamaktadırlar.

Hemisferektomide **geç** komplikasyonlar ise superfisial serebral hemosiderosis ve geç hidrosefalidir. Özellikle Anatomik hemisferektomide daha geniş doku rezeksiyonu yapıldığı için kan ve kan ürünlerinin yayıldığı alan artmakta ve reaksiyon gelişme olasılığı daha yüksek olmaktadır. [14] Superfisial serebral hemosiderozis cerrahiden uzun yıllar sonra (5-12 ortalama 8 yıl) ilerleyici nörolojik defisitle ortaya çıkar. Bu durum kan ve kan ürünlerinin subdural mesafeye dolması sonucu oluşur. Kronik subdural hematomda görülen membrana benzer membran oluşmakta ve sonuçta gliosis, epididimit ve obstruktif hidrosefali ve aquaduktal stenoz gelişmektedir. Geç hidrosefalide benzer mekanizmalarla oluşmaktadır. Ayrıca kan ürünlerinin yıkılması sonucu ortaya çıkan demir iyonu beyin omurilik sıvısına karışmakta ve 8. Kranial sinir hasarı ve sonuçta işitme kaybına sebep olmaktadır.[15]

Bütün hemisferektomilerin total mortalite oranı %1-3 arasındadır.[13]

Sonuçlar:

Hemisferektomi tekniği sonuçlarını patolojiye göre incelediğimizde;

Ramussen sendromlu hastalarda nöbetsizlik oranı %60 ile 94 arasındadır. Rasmussen ansefalitli çocuk serilerinde %89 hastada tam ve tama yakın nöbet kontrolü sağlanmıştır. Sturge-Weber ve perinatal inmesi olan hastalarda da %73 ile 93 arasında benzer iyi sonuçlar alınmıştır.[16] Hemimegalensefalideki ve kortikal displazideki sonuçlar %63-80 arasında nöbetsizlik oranı bildirilmektedir.[17] Nöbet kontrolü sağlanan hastalar hem zeka performanslarının artması hem de atak geçirmemeleri sebebi ile toplumla daha iyi ilişkiler kurabilmektedirler. Bu durumda sosyal ve psikolojik durumlarında da düzelmeler sağlamaktadır. Bir çalışmada hemisferektomi yapılmış hastalar uzun dönem takip edilmiş ve hastalar dil yetenekleri, sensorimotor cevaplar ve visual yetenekleri ölçülerek kaydedilmiş ve kalan beyin dokusunda fonksiyonel alanları görmek için fonksiyonel MRI ya da $H_2{}^{15}O$ PET çekilerek değerlendirilmiş. Elde edilen bulgulara göre kalan beyin dokusunda fonksiyonel alanların reorganize olduğu görülmüştür.[18]

Hemisferektomi ilaca dirençli epilepsisi olan hastalarda iyi bir alternatif tedavidir. İyi seçilmiş olgularda epilepsi kontrolü %70-80 lere kadar çıkmaktadır. Bunun için tam bir muayene, MR/fonksiyonel MR, EEG ile lezyonun bir hemisferde geniş bir tutulumunun olduğunun gösterilmesi gerekir.

Korpus kallozotomi

Korpus kallozum epileptik aktivitenin hemisferler arasında hızla yayılmasında en etkili yoldur.[19] Korpus Kallozotomi sayesinde hemisferler arasındaki bağlantılar kesilerek epilepsinin yayılması engellenecektir. Bir başka yorum ise hastanın nöbet geçirmesi için her iki hemisferdeki nöronların uyarılması gerekiyorsa bu durumda hastanın nöbet sayısında da belirgin azalma olacaktır. Korpus kallozotomideki amaç hastanın nöbetsizliğini sağlamak değildir, yapılan işlem palyatif bir cerrahidir. Nöbet kontrolü seçilmiş vakalarda %50-80 arasındadır. Bu cerrahinin endikasyonları ilaca dirençli ve rezektif cerrahiye aday olmayan hastalardır.Ayrıca korpus kallozotomi yapılan hastalarda aşağıda belirtilen durumlar da olmalıdır:

a. Yaralanmalara sebep olan düşme atakları

b. Tek taraflı hemisferik hasarı bulunan ve jeneralize nöbet geçirilmesi

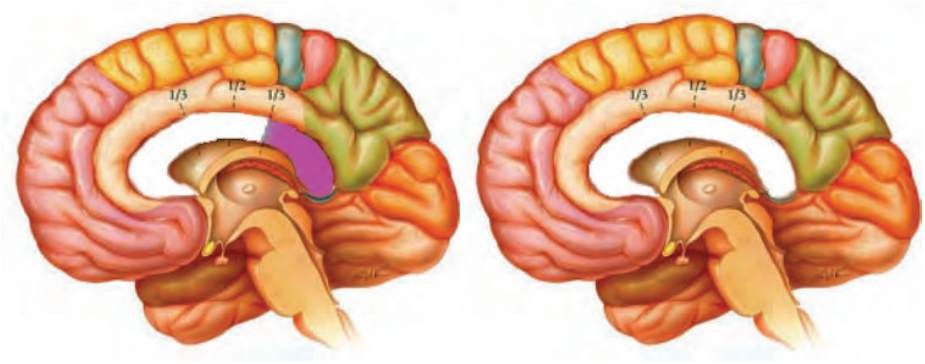
c. Jeneralize tonik-klonik nöbet olması fakat rezeke edilecek bir fokus tespit edilememesi.

Kompleks parsiyel nöbetler, myoklonik nöbetlerde de kallozotominin başarılı olduğunu bildirenler olmuştur.

Cerrahi teknik

Hasta supin pozisyonunda baş orta hatta olacak şekilde çivili başlığa alınarak bifrontal ya da tek taraflı orta hattı minimal geçen (sıklıkla non-dominant hemisferde) frontal kraniotomi yapılır. Sonrasında interhemisferik yol ile Korpus kallozuma ulaşılır ve 2/3 anterior ya da total kallozotomi yapıla-

bilir. Anterior kallozotomi yapılırken posterior corpus ve spleniuma gelindiğinde korpus kallosumun inceldiği ve rezeksiyon sınırına gelindiği unutulmamalıdır. Kallozotomi yapılırken her iki perikallozal arter görülür bu arterleri koruyarak kallozotomi yapılmalıdır. İşlem esnasında günümüzde sıklıkla nöronavigasyon kullanılmaktadır. Bazı merkezlerde endoskopik olarak aynı anatomik yolla kallozotomi yapılmıştır.[20]



Şekil 2: Parsiyel ve total kallozotomi temsili çizim

Sonuçlar:

Korpus kallozotomide nöbetsizlik oranı %10 kadardır. Bu işlemde hastaların ani düşmesine ve travma geçirmesine neden olan düşme ataklarının ortadan kaldırılması önemlidir. Bu nedenle prosedür palyatifdir. Hatta düşme atakları bile tamamen ortadan kalkmamaktadır yapılan bir çalışmada beş yıldan daha süre takip edilen hastalarda düşme ataklarının olmadığı hasta oranı %35 kadardır.[21]

Yapılan çalışmalar korpus kallozotominin aşağıdaki faydalarının olduğunu göstermektedir:

- Nöbet sayısında azalma
- Düşmeye bağlı yaralanmada azalma
- Günlük fonksiyonlarda iyileşme
- Ailenin memnun olması

Bunun yanında korpus kallozotomi cerrahisi morbiditesi düşük bir cerrahidir.

Düşme atakları, gerek klinik, gerek radyolojik ve gerekse EEG olarak tek taraflı lezyonu olan hastalarda daha başarılı tedavi edilmektedir. Gerçek jeneralize yavaş diken dalga aktivitesi ile olan Lennox-Gastaut sendromunda da iyi sonuçlar elde edilmektedir. Preoperatif olarak bağımsız bilateral diken dalga ve ağır mental retardasyon varlığı özellikle düşme atakları için korpus kallozotomi sonrası ne yazık ki başarısız sonuçlar doğuracaktır.

Şekil 3: Kliniğimizde korpus kallosotomi uygulanan hastanın postop MRG görüntüsü

Anterior korpus kallozotomi ile total korpus kallozotominin karşılaştırılması

2/3 anterior kallozotomi, splenium korunarak yapılan bir cerrahidir burada diskonneksiyon sendromu denilen hadisenin olmamasını sağlamak için bazı interhemisferik bağlantılar korunmuştur. Diskonneksiyon sendromu ile ilgili problemlerine rağmen kallozotomi hastaları postop belirgin yaşam kalitesi sağlamaktadır.[22] Pekçok çalışma anterior kallozotominin nöbet ataklarını %60-80 arasında azalttığını belirtirken bir çalışmada anterior kallozotomi ile %33 oranında başarı sağlandığı buna karşın total kallozotomi ile başarı oranının %77 olduğunu bildirmişlerdir.[23] Düşme ataklarının tamamen ortadan kalkması total kallozotomide %91 parsiyelde ise %67 oranındadır. Cerrahinin nörolojik komplikasyonlarına bakıldığında sıklığı parsiyel ve totalde birbirine yakınken total kallozotomide komplikasyonlar daha ağır seyreder.[24] Pilcher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada total ve totale yakın kallozotomi yapılan hastalarda diskonneksiyon sendromu görülme olasılığı %33 kadar olup bu yüzdenin %30'u geçici ve %3'ü kalıcı niteliktedir denmektedir.[25]

Korpus kallozotominin komplikasyonları:

1. Diskonneksiyon sendromu
2. Dil ve konuşmanın etkilenmesi ve geçici afazi
3. Geçici akinetik durum
4. Hafıza kayıpları
5. Hafif nöropsikolojik etkilenme
6. Yeni tip epilepsi görülmesi
7. Aseptik menenjit ve ventrikülit
8. Geçici nörolojik defisit, kalıcı nörolojik defisit
9. Ölüm

Diskonneksiyon sendromu

Diskonneksiyon sendromları total kallozotomilerde olabilir. Bu sendromlar tek hemisferdeki oluşan bilginin karşı hemisfere geçişinin yapılamamasıdır. Genelde ayrı hemisferler, oluşan stimulusun şekli büyüklüğü ve sıralanması konusunda bilgi akışına sahip olmaktadır.[23,25]

Yabancı-el sendromu denilen hadisede hastanın konuşması isimlendirmesi sol beyin yarısında olması durumunda sol eli ile bir objeyi tuttuğu zaman sağ hemisfer sayesinde tanımasına rağmen isimlendirmeyi yapamaması halidir. Klinik pratikte bu olay oldukça nadir görülmektedir fakat daha ağır kompleks nörolojik problemler daha sık görülür, bunlar: mutizm, ataksi, yarı-tarafı inkar, yürüme apraksisi ve üriner inkontinansdır.

Oluşan nörolojik defisit kallozal hangi liflerinin etkilendiğine bağlıdır. Yapılan anatomik çalışmalar anteriordan posteriora doğru frontal, pariyetal, temporal ve oksipital lobların bağlantı lifleri yer almaktadır. Korpus kallozumun istmus bölgesinin lezyonlarında yabancı-el sendromunun oluşmasına neden olur burada presentral girusdan kalkan uyarıların istemsiz motor hareketler üzerindeki inhibisyon kontrolünün bozulması söz konusudur.[26]

Diskoneksiyon sendromuyla ilgili tablo aşağıda yer almaktadır.

Tablo 1: Diskonnektif sendromların oluşumu ve mekanizmasi ile ilgili özet tablo

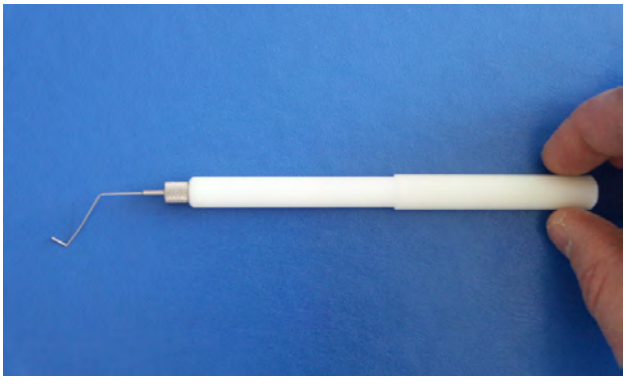
Zamanlama	Diskonneksiyon sendromu	Hemisferik diskonneksiyon tarafı	Kallozal lezyon tarafı
Akut	SMA sendromları	Premotor korteks	Bilinmiyor
Kronik	Yabancı-El sendromu	Presentral girus	Posterior 1/2
	Dikotik dinleme baskılanması	Sup. temporal girus	istmus
	Taktil disnomi	Postsentral girus	bilinmiyor
	Hemispatial inkar	Postsentral girus	bilinmiyor
	Nondominant el agrafisi	Parieto-oksipital lob	Splenium
	Takhistoskopik vizüel supresyon	Oksipital lob	Splenium
	Agrafi olmadan Aleksi	Parieto-oksipital lob	Splenium

Kallozotomi ile vagus sinir stimülatörü (VNS) karşılaştırılması

VNS deki gelişmeler ve epilepsideki etkileri kallozotominin sorgulanır hale gelmesini sağlamıştır. Kallozotomilerde %79 nöbet azalması sağlanırken VNS de %50 ya da fazla hastada %50 oranında nöbet azalması sağlanırken atonik nöbetlerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Komplikasyonlar karşılaştırıldığında %21 e %8 oranında VNS lehine fark gözlenmektedir. Yapılan bazı çalışmalar erken cerrahi komplikasyonları açısından VNS nin daha iyi olduğunu ortaya koyarken geç dönemi de içine alan tüm süre göz önüne alındığında morbiditenin kallozotomide daha az olduğu gösterilmiştir.[27] Son dekatta kallozotominin önemi Vagus sinir stimülasyonu (VNS) sebebi ile azalma göstermiştir.

Multipl subpial transrezeksiyon (MST)

MST tekniği epileptojenik odağın motor korteks, duyusal korteks, konuşma, hafıza gibi rezeksiyon yapılamayacak alanlarda ve lezyonektomi veya kortikektomiye ilave olarak diskonneksiyon sınırlarını arttırmak amacıyla yapılmaktadır.[28] MST genellikle rezektif prosedüre ilave olarak kullanmaktadır. Epileptik deşarjlar beyin korteksinde horizontal olarak seyrederken, cerebral kortekste fonksiyonel aktivite vertical olarak seyretmektedir.[28,29] Bu şekilde 5 mm ya da daha az aralıklarla yapılan subpial horizontal rezeksiyonlar epileptojenik odağın iletiminin kesilmesini sağlayacaktır.



Şekil 4: MST uygulamak için kullanılan alet

MST uygulanan hastalar:

- Sürekli olan parsiyel epileptik nöbet
- Sensorial ya da somatosensorial korteks kaynaklı fokal nöbetler
- Landau-Kleffner sendromu
- Rasmussen ensefaliti
- Status Epilepticusda da sık olarak kullanılmaktadır ve oldukça etkilidir. Cerrahi öncesi subdural elektrotlar ile korteks haritalaması yapılabilir. Böylece fonksiyonel kortekste transeksiyon daha

net yapılabilir. Transeksiyon öncelikle subpial çok ince doku rezeksiyonu ile yapılır. Elektrokortikografi ile epileptojenik odak kontrol edilir ve halen aktivite tespit edilirse 5 mm kadar derinlikte transeksiyonlar yapılabilir.[30] Transeksiyon esnasında gri cevhere giden vasküler yapıların korunmasına çok dikkat edilmeli ve vasküler yapılar transeksiyonu engelliyorsa o bölgede subpial rezeksiyon yapılmamalıdır. Komplikasyonlar transeksiyon yapılan bölge ile ilgilidir ve sıklıkla ödem ve mikrohemorajinin çözülmesi ile 2 ile 4 haftada düzelmektedir. Morrell ve arkadaşlarının yayınladığı 100 vakalık bir seride %5 oranında kalıcı defisit bildirilmiştir.[31] Pür MST olgularında Engel klas I ve II sonuç %10 hastada, %35 hastada Engel Klas III sonuç elde edilmiştir yani toplamda %45 hasta diğer palyatif veya ilaç tedavisine göre fayda sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sharvon S, Perucca E, Fish D, Radson E. The Treatment of Epilepsy. Massachusetts, Blackwell Press. 2004; 790-7.
2. Cook SW, Nguyen ST, Hu B, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, et al. Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: Comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. J Neurosurg 100 [Suppl]:125–141, 2004.
3. González-Martinez JA, Gupta A, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E, Lüders HO, et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. Epilepsia 46:1518–1525, 2005.,
4. Mani J, Gupta A, Mascha E, Lachhwani D, Prakash K, Bingaman W et al. Postoperative seizures after extratemporal resections and hemispherectomy in pediatric epilepsy. Neurology 66:1038–1043, 2006.).
5. Bahuleyan B, Robinson S, Nair AR, Sivanandapanicker JL, Cohen AR: Anatomic Hemispherectomy: Historical Perspective. World Neurosurgery 2013(8): 396-8.
6. Chima O, Monica SP, Tammy NT, Taeun C, Cheng YH, William DG: Endovascular embolic hemis pherectomy: a strategy for the initial managament of catastrophic holohemispheric epilepsy in the neonate. Childs Nervs Syst DOI: 10.1007/s00381-016-3289-6.
7. Villemure JG, Adams CBT, Hoffman HJ, Peacock WJ. Hemispherectomy. Surgical Treatment of the Epilepsies. New York: Paven Press,1993:511-18.
8. Winston KR, Welch K, Adler JR, Erba G. Cerebral hemicorticectomy for epilepsy. J.Neurosurg 1992;77:889-5.
9. Delalande O, Pinard JM, Basevant C. Hemispherotomy. A new procedure for central disconnection. Epilepsia 1992(33)(Supp 3): 99-0.
10. Çataltepe O. Epilepsi Cerrahisinde Hemisferotomi Tekniği. Türk Nöroşir Dergisi 2003 (13):221-6.
11. Hemispherotomy: description of surgical technique. Joseph RS, Kostas NF, Mark RL.Childs Nervous Syst (2005) 21: 466-2.
12. Schramm J, Kral T, Clusmann H: Transsilvian keyhole functional hemispherectomy. Neurosurgery (2001) 49:891-0.
13. Miller W, Silbergeld DL. Epilepsy surgery: principles and controversies. Neurological disease and therapy. New York, NY: Taylor & Francis; 2006: XXXIV, 838.)
14. ML Sean, Anne EM, Adam LH, Neil H, Post-Hemispherectomy hydrocephalus: Results of a comprehensive, multi-institutional review. Epilepsia 2013 February;54(2):383-9.
15. Falconer MA, Wilson PJ. Complications related to delayed hemorrhage after hemispherectomy. J Neurosurg. 1969 Apr;30(4):413-26.).
16. Vining EPG, Freeman JM, Pillas DJ, Uematsu S, Carson BS, Brandt J, et al. Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy-the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. Pediatrics. 1997 Aug;100(2 Pt 1):163-71.
17. Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, Fohlen M, Jalin C, Buret V, et al. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. Neurosurgery. 2007 Feb;60(2)(Suppl 1):ONS19-32.
18. Bernoscani A, Bernoscani N, Lassande M. Sensorimotor organization in patients who have undergone hemispherectomy: a study with O-water PET and somatosensory evoked potentials. Neuroreport 2000 (11):3085-90.
19. Wada J. Midline Subcortical Structures for Transhemispheric Ictal and Interictal Transmission. In Reeves A, Roberts D, eds. Epilepsy and the Corpus Callosum 2.nd Edition. New York NY: Springer; 1995:61-67.
20. Sood S, Marupudi NI, Asano E, Haridas A, Ham SD. Endoscopic corpus callosotomy and hemispherotomy. J Neurosurg Pediatric 2015 16(6); 681-6.
21. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. Brain. 2007 Feb;130(Pt 2):334-45. Epub 2006 Nov 22. Review.
22. Baltuch GH, Villemure J-G, eds. Operative Techniques in Epilepsy Surgery. 1ed. New York, NY: Thieme Medical Publishers;2009.
23. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Sass K, Novelly RA, Mattson RH. Corpus Callosotomy for epilepsy. Neurology 1988;38:19-24.
24. Spencer SS. Corpus Callosum section and other disconnection procedures for medically intractable epilepsy. Epilpesia. 1988;(29) (Suppl2): 85-99.
25. Pilcher WH, Rusyniak WG, Complications of epilepsy surgery. Neurosurg Clin N Am. 1993;4(2):311-25.
26. Gates J, Paola LD, Corpus Callosum in The treatment of epilepsy. Philadelphia, PA:Blackwell Sciences; 1996:722-39.
27. Baltuch GH, Villemure J-G, eds. Operative Techniques in Epilepsy Surgery. 1ed. New York, NY: Thieme Medical Publishers;2009.

28. Rao MB, Arivazhagon A, Sinho S, Bharoth RD, Mahodevan A, Bhat M, et al. Surgery for drug-resistent focal epilepsy. Ann Indian Acad Neurol 2014; 17 (Supp1):124-31.
29. Polkey C E.Alternative Surgical Procedures to help drug-resistant epilepsy-a review. Epileptic Disorder;2003 (5):63-75.
30. Winn H.R. Youmans &Winn Neurological Surgery.Elsevier. 7 th edition, New York; 2016. 2710-22.
31. Morrell F, Kanner A, Whisler W. Multiple subpial transection. Stefan H, Andermann F. Plasticity in Epilepsy. Lippincott-Raven: 3 rd edition, Philadelphia;1998.

179

Non-Neoplastik Lezyonlarda Epilepsi Cerrahisi

Mehmet Yiğit Akgün, Cihan İşler, Mustafa Uzan

Son yıllarda, manyetik rezonans görüntüsü (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi sofistike nörogörüntüleme teknolojilerinin geliştirilmesine bağlı olarak, ilaca dirençli epilepsinin cerrahi patolojisini değerlendirmek için artan sayıda fırsatlar karşımıza çıkmaktadır.

Epilepsi hastalığı sürecinin başında etyolojinin ortaya konması, prognozun belirlenmesine yardımcı olmakta, gelecekte cerrahi tedavi olasılığını veya gerekliliğini belirlemekte ve sürecin yönetiminde büyük avantaj sağlamaktadır. Potansiyel bir epileptojenik lezyonun nörogörüntüleme metodları ile tespit edilmesi, frontal ve temporal lob epilepsilerinde iyi cerrahi sonuçların oluşmasını sağlamaktadır.[1,2]

Epileptik hastaların görüntülenmesinde saptanan yapısal bir lezyon varlığı durumunda, genellikle epileptojenik bölgenin lezyonu içerdiği veya çok yakın çevresinde olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, saptanan lezyon ile epileptojenik bölge arasındaki ilişki her zaman bu kadar basit olmamaktadır. Kortikal gelişim malformasyonları ve postravmatik gliotik lezyonlar gibi patolojilerde epileptojenik lezyon sınırları dışına uzanan korteks MRG'de normal izlense dahi, mikroskopik düzeyde anormal görülebilir ve epileptojenik zonun bir parçası olabilir. Vasküler malformasyonlar gibi infiltratif olmayan lezyonlarda epileptojenik bölge sıklıkla komşu korteksi de içermektedir. Kavernöz hemanjiyomlarda, nöbet oluşumunun altında yatan temel mekanizma hemosiderin depositlerin birikimlerine bağlı olarak çevre dokuda oluşan patolojik değişikliklerdir. Öte yandan, MRG ile gösterilen postensefalitik lezyonlar sıklıkla nöbet başlangıç alanı ile uyumsuz olup oldukça yaygın bir alanda görülmektedir.[3] Nöbet başlangıç alanını barındıran, ancak lezyonun ötesine uzanan kortikal alanlar rezeksiyona dahil edilirse, basit lezyonektomi ile karşılaştırıldığında daha iyi bir postoperatif sonuç elde edildiği gösterilmiştir.[4] Bu da, saf lezyonektominin, çeşitli etiyolojilere bağlı olarak yapılan 'epilepsi cerrahisinden' daha kötü sonuçlar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaları onaylamaktadır.[5] Yani epilepsi cerrahisi saf lezyonektomi anlamına gelmemektedir.

Elektrofizyolojik incelemelerle birlikte yapısal görüntülemeler de hastalarının epileptojenik bölgelerini belirlemek için yararlı olabilmekte ve bu bulgular FDG-PET bulguları ile desteklenebilmektedir. Ancak, farklı görüntüleme teknikleri kullanılmasına rağmen, her lezyon her zaman saptanamayabilir. MRG normal olan, SEEG gerektiren veya non-lokalize iktal skalp EEG'ye sahip hastalarda dahi ipsilateral PET hipometabolizması görülmesi ilaca dirençli temporal lob epilepsisinin cerrahi öncesi değerlendirmesinde iyi postoperatif sonuçlar için bir gösterge olduğu bildirilmiştir.[2] FDG PET tarama sonuçlarının, epilepsi cerrahisinin önerilip önerilmeyeceğine karar vermede klinisyenin güvenini artırma potansiyeline sahip olduğu da bildirilmektedir. Epileptojenik alanı belirlemek için hastaların büyük çoğunluğunda FDG PET, diğer tanı yöntemlerini desteklemek için kullanılır ve ek bilgiler sağlayabilir.

Epilepsi hastalarının büyük çoğunluğunda nöbetler antiepileptik ilaçlarla (AEİ) kontrol altına alınmakla birlikte yaklaşık %5-10'unda ilaca direnç nedeniyle epilepsi cerrahisi uygulanması mümkündür. Tek başına veya kombinasyon halinde verilen, en az iki uygun AEİ denemesine rağmen uzun süreli nöbetsizlik durumuna ulaşamayan hastalar ILAE kriterlerine (2010) göre ilaç tedavisine dirençli olarak tanımlanır.[6] Tüm epilepsi hastalarının az bir kısmı cerrahi adayı olmakla birlikte, altta yatan etyoloji, tümörler ve çeşitli non-neoplastik lezyonlar da dahil olmak üzere oldukça geniş bir spektrumu oluşturmaktadır.

Avrupa Epilepsi Beyin Bankasında toplanan, ilaca dirençli epilepsisi bulunan hastalardan, cerrahi olarak rezeke edilen 5.392 epileptojenik beyin spesimenlerinin araştırılması ile çeşitli sayıda yapısal beyin lezyonları teyit edilmiştir. Bunlar, sıklıklarına göre azalan sırayla, hipokampal skleroz (%33.7), uzun dönem epilepsi ile ilişkili tümörler (%25.1), kortikal gelişim malformasyonları (%15.5), vasküler malformasyonlar (%5.7), ikili (dual) patolojiler (%5.2), glial skar-ensefalomalazi (%4.9), ensefalit (%1.6) ve lezyon görülmeyenler (%8) olarak sıralanabilir. Neoplastik lezyonlar ayrı tutulduğunda, hipokampal skleroz ve kortikal gelişim malformasyonları ilaca dirençli epilepsi cerrahisi olgularının yaklaşık %50'sini oluşturmakta ve bu katagoride en sık görülen non-neoplastik lezyonlar olmaktadırlar.[7]

Epilepside cerrahi tedavi

Epilepsinin tedavisinde son yıllarda oldukça fazla sayıda gelişmeler olması sebebiyle tedavi algoritmalarında sürekli olarak güncelleme yapılması ihtiyacı doğmaktadır. İlaca dirençli epilepsinin değerlendirilmesinde ana yöntem, invazif intrakranial monitörlemenin eşlik ettiği veya etmediği cerrahi öncesi değerlendirme yöntemlerini kullanma ve devamında terapötik uygulamaları gerçekleştirmektir. Teknolojideki gelişmeler ile beraber cerrahi seçenekler, invazif monitörizasyon, rezeksiyon ya da diskonneksiyonun ötesine geçmiştir. Minimal invazif tanısal ve ablatif uygulamaların gelişmesi, iyileştirilmesi ve nondestrüktif nörostimulasyon tekniklerinin ortaya konulması epilepsi cerrahisinin yeni dönem değişiklerinin başında gelmektedir.

Bu değişiklikler, aslında 1960'lı yıllardan itibaren tanıda kullanılan ve gelişen teknoloji ile beraber tekrar gündeme gelen stereotaktik elektroensefalografi (SEEG), lobar-multilobar rezeksiyonların ya da diskonneksiyonun yerine MRG eşliğinde yapılan lazer interstisyel termal tedavi, stereotaktik radiocerrahi, nöromodulasyon yöntemlerinden kapalı devre uyumlu nörostimulasyon (RNS), açık devre derin beyin stimulasyonu (DBS) ve açık veya kapalı devre olabilen vagal sinir stimulasyonu (VNS) olarak karşımıza çıkmaktadır.[8] Yeni cerrahi tekniklerin gelişmesi, hastalar için en iyi-uygun tanısal ve küratif tedavi yöntemlerini gerçekleştirmek için oldukça fazla sayıda yeni çalışmaların yapılmasına neden olmaktadır.

İlaç tedavisine dirençli epilepsi hastaları, deneyimli epilepsi merkezlerinde değerlendirilmelidir ve cerrahi kararlar, nörolog, beyin cerrahı, nöropsikolog ve nöroradyolog tarafından oluşan multidisipliner ekip tarafından verilmelidir. Mümkünse, epilepsi tedavisinde nihai hedef, yaşam kalitesinin güçlü göstergesi olan nöbetsizliği sağlayabilmektir.[9]

Multifokal-multilobar ya da jeneralize epilepsi sendromu olan hastalarda özellikle iyi lokalize edilememiş, hızla jeneralize olan, düşme atakları ile sonlanan tonik ve atonik nöbetlerde palyatif cerrahi

yöntemler olarak korpus kallozotomi ya da VNS ön plana çıkmaktadır. Sık düşme atakları olan çocuklarda çoğunlukla tedavi seçeneği olarak korpus kallozotomi uygun seçenekken, hızlı şekilde jeneralizasyon gösteren nöbetleri olan yetişkin hastalarda da uygulanabilir. Kallozotomi, korpus kallozomun 2/3'lük ön bölümünün diskonneksiyonu ile yapılmaktayken tamamının kesilmesini savunan farklı görüşlerde mevcuttur. Büyük bir hasta serisiyle yapılan çalışmada anterior korpus kallozotomi ile hastaların %67'sinde nöbet sayısında azalma olduğu gösterilmiştir.[10] Alternatif olarak, nöromodulasyon yaklaşımını temsil eden VNS, tonik veya atonik nöbetler geçiren hastalarda palyatif tedavi amacıyla kullanılmaktadır. VNS implantasyonundan 3 ay sonra hastalarda düşme ataklarında %43 oranında azalma olduğu gösterilmiştir.[11]

Katastrofik hemisferik epilepsi sendromu olan ve sık sık nöbet geçiren hastalarda, korpus kallozotomi ve VNS sonrası genellikle nöbetlerde anlamlı bir düşüş görülmemekte ancak anatomik veya fonksiyonel hemisferektomi sonrası başarılı sonuçlar alındığı görülmektedir. Bu hastalara, hemimegalensefali, Sturge-Weber sendromu (tipik olarak iskemiye sekonder olarak gelişen motor fonksiyon kaybı olduğu durumlarda, seçilmiş vakalarda), Rasmussen ensefaliti veya tek bir serebral hemisferde geniş iskemik, hemorajik, travmatik hasarı olanlar örnek olarak verilebilir. Yani bir hemisferde diffüz nöbet aktivitesinin görüldüğü durumlarda ya da bir hemisferin tamamına lateralize lezyon varlığında uygulanması gereken prosedür olarak bildirilmiştir. Anatomik hemisferektomi, subkortikal yapıları koruyarak lobun tamamındaki gri ve ak maddenin rezeksiyonunu gerektirirken geç dönemde superfisial serebral hemosiderozis ve eşlik eden nörolojik yıkım, hidrosefaliye sekonder uygulanan şant ameliyatları gibi komplikasyonları nedeniyle son yıllarda yerini fonksiyonel hemisferetomi tekniklerine bırakmıştır. Fonksiyonel hemisferektomi (veya hemisferetomi) tipik olarak, büyük bir santral rezeksiyon ve temporal lobektomi ile birlikte, frontal ve parieto-oksipital beyaz cevherin çıkarılması ile birlikte korpus kallozotomiyi içerir.[12] 170 hemisferektomi prosedürünün uygulandığı çocuk hastalarda 5 yılın sonunda hastaların 2/3'ünde nöbetsizlik halinin sağlandığı görülmüştür.[13] Hemisferektomi çoğunlukla bebeklik döneminde veya erken çocukluk döneminde, kontralateral hemiparezi, hemianopi ve belirgin nörokognitif bozukluğu olan, ciddi, ilerleyici ve ilaca dirençli epilepsi sendromu olan hastalar için yapılır.

Çoklu subpial transeksiyonlar esas olarak, kortikal hassas (eloquent) bölgelerden kaynaklanan parsial epilepsilerin tedavisinde kullanılan bir diskonneksiyon cerrahisi olup teknik olarak, hassas (eloquent) kortekste bulunan kolonlarının bağlantısını kesmeyi kapsamaktadır. Bu, nöbet aktivitesinin senkronizasyonunu ve yaygınlaşmasını engellemekte aynı zamanda fonksiyonel işlevleri üzerinde daha az yan etki olmasını sağlamaktadır.[14]

Yukarda bahsettiğimiz korpus kallozotomi de diskonnektif cerrahiler içerisinde yer almaktadır. Multipl ya da lateralizasyonu zayıf epileptojenik odaklara sahip hastalarda veya sık sekonder jeneralize tonik klonik nöbeti olan hastalar ile, tonik ve atonik nöbetlere bağlı olarak düşme atakları olan hastalarda yaygın olarak kullanıldığından bahsetmiştik. Yapılan çalışmalarda ise bu palyatif cerrahi yöntem ile hastaların %70'inde nöbetlerin %80'den fazla azaldığı bildirilmiştir.[15]

Talamusun anterior nükleusunun DBS'i, epileptojenik bölge (EZ) lokalizasyonu gerektirmeyen başka bir nörostimülasyon terapisini temsil eder, bu nedenle, tam olarak lokalize edilemeyen epilepsiler için uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Bununla birlikte pivotal bir çalışma olan SANTE 'Stimulation of the Anterior Nucleus of Thalamus for Epilepsy'de sadece fokal epilepsili 109 erişkin hasta üzerinde çalışma yapılmış olup, nöbet sıklığında %50'den fazla azalma görülen hasta oranının 1. yılın sonunda %43 iken 5. yılın sonunda %68'e çıktığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada nöbet sıklığındaki azalma miktarının ortanca değeri 1. yılın sonunda %41 iken 5. yılın sonunda %69 olarak saptanmış.[16] Boëx ve ark. yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise, amigdalohipokampektomi yapılamayan 5'i bilateral başlangıçlı, 3'ü ise verbal belleğin korunduğu ipsilateral hemisfer başlangıçlı nöbetleri olan toplam 8 TLE li hastada (2 HS, 6 non-lezyonel) nöbetlerin daha sık olarak başlangıç gösterdiği hemisfere tek taraflı DBS yerleştirilmesinden sonra 1 yıllık takiplerde %25 oranında hastada nöbetsizlik bildirilmiştir. Diğer hastalarda ise %50 oranında nöbet frekanslarında azalma olduğu gösterilmiştir.[17]

Bazı vakalarda EZ lokalizasyonunu tam olarak ortaya koyabilmek için, iktal ve interiktal elektriksel verilerin kayıt altına alındığı intrakranial EEG işlemi uygulamak gerekebilir. Epilepsi izleme ünitesinde günler ile haftalar arasında değişen sürelerle yatış yapılması gerekmektedir. İntrakranial EEG için; kraniotomi yapılarak subdural elektrot yerleştirilmesi veya kraniotomi yapılmadan nöronavigasyon/robot/stereotaksi eşliğinde SEEG, iki yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

EZ fokal kortikal bir bölgeye lokalize edildiğinde ve rezeksiyon nörolojik defisit yapmadan güvenli bir şekilde gerçekleştirilebildiğinde, rezeksiyon tercih edilen cerrahi tedavi yöntemidir. Hem erişkin hem de pediyatrik popülasyonlarda çok sayıda vaka serisi bildirilmiştir ve literatür incelemeleri, hastaların yaklaşık %40-60'ında postoperatif nöbetsizliğe ulaşılabileceğini göstermektedir. Sadece lezyon rezeksiyonu ile yapılan yöntem olan lezyonektomi veya lezyon ve etrafındaki epileptojenik korteksin beraber rezeksiyonu ile yapılan yöntem olan kortizektomi uygulanabilmektedir. Lezyonektomi mükemmel bir postoperatif nöbet kontrolü ile ilişkilendirilmiştir. Temporal lobektomiden farklı olarak, basit lezyonektomi için anatomik olarak standart bir operasyon yoktur. Bu işlemler temporal lezyonektomi ve ekstratemporal lezyonektomi olarak ikiye ayrılır. Dirençli epilepsisi olan ve temporal lezyonlu hastalarda mezial yapıların rezeke edilmeden tek başına lezyonektomi yapılan olguların sadece %20 ila 45'i arasında nöbet kontrolü sağlandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[18] Ekstratemporal lezyonel epilepside ise tek başına lezyon rezeksiyonu ile %65 ila %95 oranında nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmiştir.[19] Neoplazm veya vasküler malformasyon gibi tamamen eksize edilebilen radyografik olarak saptanabilen kortikal lezyonlu vakalarda sonuçlar daha olumludur ve başarısızlığın en yaygın nedeni olarak yetersiz rezeksiyon gösterilmektedir.[20] Ekstratemporal odakların stereotaktik ablasyon yöntemleri, rezeksiyona alternatif olarak tanımlanmıştır. Örneğin epileptojenik kavernöz malformasyon, hipotalamik hamartom ve fokal kortikal displazinin ablasyonu için MRG kılavuzluğunda lazer interstisial termoterapi (LITT), periventriküler heterotopi ile ilişkili epilepsiyi tedavi etmek için stereotaktik radyofrekans ablasyon tanımlanmıştır.[21] Postoperatif nöbet kontrolü sağlanan hastaların çoğu; genellikle daha düşük dozlarda ve az sayıda uzun vadeli antikonvülzan tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar.

EZ'nin total rezeksiyonu motor, dil ve görme ile ilgili hassas (eloquent) korteks ile çakıştığında, fonksiyonel korteks sınırına kadar olan rezeksiyon limitleri, kortikal stimulasyon eşliğinde ekstra veya intraoperatif haritalama yaparak belirlenebilmektedir.

Yapısal lezyonların cerrahi rezeksiyonunda lezyonun tek başına rezeksiyonu 'lezyonektomi' veya lezyonun ve etrafındaki epileptojenik korteksin birlikte rezeksiyonu 'kortizektomi' gerekebilir. Tek başına lezyonektomi ile kortizektominin karşılaştırıldığı çok sayıda meta analiz çalışmalarında tek başına lezyonektomi yapılan olgularda 2 yıllık takip süresince dirençli nöbetlerin 1.4-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.[22] Düşük dereceli gliomlar, gangliogliomlar ve vasküler malformasyonlar; lezyonektomi ve kortizektomiden en fazla fayda gören gruplar olarak karşımıza çıkmaktadır.[23] Öte yandan, prezente olmadan önce az sayıda nöbetleri olan hastalar, ameliyat öncesi nöbet öyküsü kısa olan veya antiepileptik ilaçlara cevap veren nöbetleri olan hastalarda, tek başına lezyonektomiden sonra nöbet geçirmeme oranları oldukça fazla olmaktadır.[24] Ayrıca özellikle dirençli nöbetlere sahip hastalarda nöbet kontrolü için lezyon eksizyonunun, tek başına her zaman yeterli olmayabileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Lezyon eksizyonunu takiben nöbetleri devam eden birçok hastada temporal lobda lezyonlar görülmektedir. İlk ameliyatta lezyona ek olarak epileptojenik parankimin de rezeksiyonu, hastayı ikinci bir cerrahi müdahaleden kurtararak nöbet kontrolünü sağlayabilir. Fakat rezeke edilecek parankimin fonksiyonel etkisi bu kararda dikkate alınmalıdır.[25]

Fonksiyonel rezeksiyon sınırını; cerrahi öncesinde yapılan görüntüleme modaliteleri ile, oluşturulacak asosiasyon, projeksiyon ve komissural yolakların cerrahi sırasında nöronavigasyon sistemi ile füze edilerek kullanılması ile, nöromonitörizasyon sisteminin kullanılması ile, kortikal mapping, kortikal ve subkortikal monopolar uyarım veya lezyonun yerine göre gerçekleştirilecek uyanık kraniotomiler ile belirlemek mümkün olmaktadır. Böylelikle hassas (eloquent) bölgelerde gerçekleştirilecek neoplastik ve non neoplastik lezyonların cerrahisinde maksimum rezeksiyona minimum defisit riski ile cerrahi girişim yapılabilmektedir.

Cerrahi rezeksiyon, ilaca dirençli mezial TLE'nin altın standart tedavisidir. En yaygın iki yaklaşım anterior temporal lobektomi (ATL)-hippokampus, amigdala, temporal pol ve anterolateral temporal korteksin çıkarılması- veya selektif amigdalohipokampektomi (SAH)'dir. SAH birkaç cerrahi strateji kullanılarak yapılabilir, en yaygın olanları transkortikal, trans-Sylvian veya subtemporal yaklaşımlardır. Buna ek olarak, mezial temporal yapıların ablasyonu, fokal rezeksiyona alternatif nispeten yeni bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır.

ATL'nin TLE'li hastalarda etkinliğini gösteren ve ATL ile medikal tedaviyi karşılaştıran 2 adet randomize kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır. İlk çalışmada 1. yıl takiplerinin sonunda nöbetsizlik oranları ATL'li hastalarda %58 iken medikal tedavi alan hastalarda %8 olarak bildirilmiştir. Yeni tanı almış ilaca dirençli epilepsili hastalar arasında yapılan diğer çalışmada ise 2 yıllık izlem sonunda cerrahi grupta %75 oranında nöbetsizlik sağlandığı medikal tedavi alan grupta ise nöbetsizlik sağlanan hasta bulunmadığı bildirilmiştir.[26]

Bununla birlikte, 14 araştırmadaki toplam 1203 hasta ile yapılan büyük bir meta-analiz çalışmasında, ATL'nin SAH'a kıyasla, hastalarda nöbetsizlik oranlarında %8'lik bir artış sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca literatürde, SAH'ın, ATL'ye göre özellikle adlandırma ve hafıza açısından, daha az nöropsikolojik bozulma riski taşıyıp taşımadığı konusunda fazla sayıda karşılıklı görüşler bildirilmiştir.

Hasta veya cerrah, daha az invaziv bir tedavi seçeneği izlemek isterse, MRG guided LITT, mezial TLE tedavisinde giderek popüler hale gelmiştir. LITT, fiberoptik bir lazer probu ile, hippokampusun uzun ekseni boyunca amigdala ve unkusa uzunlamasına bir yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilir. Ablasyonlu doku ve çevredeki kritik yapıların sıcaklıklarını izlemek için gerçek zamanlı MRG termografi kullanılarak seri ablasyonlar yapılabilmektedir. Yayınlanmış klinik seriler ablasyondan yaklaşık 1 yıl sonra nöbetsizlik oranını %41-54 olarak bildirmektedir ve bu oranların rezeksiyona kıyasla daha az olumlu olduğu görülse de alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.[27]

Son olarak, SRS (Stereotaxic Radio Surgery) cerrahiye alternatif bir metod olarak mezial TLE tedavisinde kullanılmaktadır. SRS, tipik olarak, gamma ışınları ile tek doz tedavi olarak mezial temporal yapıları hedef alarak gerçekleştirilir. Temporal lobektomi ile SRS'nin karşılaştırıldığı prospektif randomize kontrollü çalışma olan (Epilepsi İçin Radyocerrahi veya Açık Cerrahi [ROSE]) kısa süre önce tamamlanmıştır ve sonuçların yayınlanması beklenmektedir.

Non-neoplastik lezyonlar

I. Hippokampal skleroz

Mesial temporal lob epilepsisi (MTLE) erişkinlerde en sık görülen fokal epileptik sendromdur ve nöbetlerin çoğunluğu esas olarak hippokampustan köken alır. Rezeke edilen hippokampal doku sıklıkla hippokampal skleroz (HS) olarak adlandırılan bir durum olan ciddi nöron kaybı gösterir. MTLE'de hippokampal epileptogenezi anlamak için, etkilenen hastaların klinik ve patolojik özellikleri arasındaki farklılıkları açıklığa kavuşturmak önemlidir. MTLE'li hastalardan alınan canlı hippokampal dokular kullanılarak epileptiform aktivitelerinin ex vivo olarak değerlendirildiği çalışmada flavoprotein floresan görüntüleme ve lokal alan potansiyeli kayıtları, epileptiform aktivitelerin subikulumdan geliştiğini göstermiştir. Fizyolojik ve morfolojik deneyler, HS'den etkilenen subikülde K^+ klirensi bozukluğunu ortaya çıkarmıştır. Yosunlu liflerin uyarılması, dentat girusun granül hücre tabakasında reküren transsinaptik aktiviteye neden olmuş, bu da HS'de gelişen lifli fibrinin de epileptojenik mekanizmaya katkıda bulunduğunu düşündürmüştür. Bu sonuçlar subikulum ve dentat girusu içeren patofizyolojik değişikliklerin MTLE'li hastalarda epileptogenezden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Epilepsili hastalardan alınan hipokampal örneklerin incelenmesi, patoloji ve fonksiyonel anormallik arasındaki korelasyonu araştırmak için önemli bir avantaj sunmaktadır. Mevcut bulgular, epilepsiden sorumlu patofizyolojik mekanizmaların HS derecesine bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Mikro damarların proliferasyonu, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör ekspresyonu ve kan-beyin bariyeri bütünlüğünün kaybı gibi HS'de birden fazla anormallikler bildirilmiştir. IgG ve albümin dahil olmak üzere proteinlerin patolojik vasküler bariyerden sızması, epilepside nöronal disfonksiyona

katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca geç başlangıçlı HS'li epilepsi olgularında (son dönemde geçirilmiş ensefalitler de dahil olmak üzere) granül hücre membranında CD34 boyanması gösteren 'balon hücrelerinden' oluşan ve kortikal displaziyi taklit eden reaktif gliozis de görülebilmektedir.[7]

Hastane tabanlı 2,200 erişkin poliklinik hastası çalışmasında, TLE'li hastaların %25'inde hippokampal atrofiyi gösteren MRG bulguları bulunduğu bildirilmiştir. Tedaviye dirençli TLE'nin cerrahi değerlendirilmesi için üçüncü dereceden epilepsi merkezlerine başvuran hastalar düşünüldüğünde hippokampal atrofi hastalarının oranı yaklaşık %70'e yükselmektedir.[28] Cerrahi rezeksiyonla, ilaca dirençli TLE hastalarının %60-80'inde 2 yıllık takiplerde postoperatif nöbet görülmemektedir.[29] ILAE kritirlerine göre; ağırlıklı olarak CA1 ve CA4 bölgelerinde şiddetli nöronal hücre kaybı ve gliozis ile karakterize HS ILAE Tip 1, ağırlıklı olarak CA1 bölgelerinde şiddetli nöronal hücre kaybı ve gliozis ile karakterize HS ILAE Tip 2, ağırlıklı olarak CA4 bölgelerinde şiddetli nöronal hücre kaybı ve gliozis ile karakterize HS ILAE Tip 3 olarak sınıflandırılır.[30]

Hipokampal skleroz ile ilişkili temporal lob epilepsilerini araştıran çalışmalarda patolojik analizleri takiben ciddi hücre kaybı rapor edilmiştir. Ancak PET bulguları, MRG bulgularının veya PET hipometabolizmasının şiddeti ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Florodeoksiglukoz (FDG)-PET-pozitif ve MRG negatif TLE hastaları tipik olarak başarılı cerrahi sonuçlara sahip olmaktadırlar.[2]

HS ILAE Tip 1

Bu HS bildirilen serilerdeki tüm TLE-HS vakalarının yaklaşık %60-80'ni teşkil eder ve en yaygın tür olarak görülmektedir. CA1 ve CA4 segmenti etkilenmekte ancak tüm segmentlerde kayda değer nöronal hücre kaybı yaşanmaktadır. Genellikle dentat girusta %50-60 arasında granül hücre kayıpları görülmektedir.

HS ILAE Tip 2

Bu tip, piramidal hücrelerin neredeyse %80'ni etkileyerek histopatolojik olarak CA1'de baskın nöronal kayıp ile birlikte ortaya çıkar. Diğer segmentlerde oldukça az oranlarda nöronal kayıp görülmektedir. Bu patern, tüm TLE cerrahi olgularının yaklaşık %5-10'unda görülen nadir bir durumdur.[30]

HS ILAE Tip 3

ILAE tip 3'te baskın nöronal kayıp CA4'te (yaklaşık %50 hücre kaybı) ve dentat girusta da (%35 hücre kaybı) görülürken, CA3 (<%30), CA2 (<%25) ve CA1 (<%20)'de sadece orta derecede nöronal kayıp görülmektedir. Aynı zamanda, tüm TLE cerrahi olgularının yaklaşık %4-7.4'ünde saptanabilen nadir HS varyantıdır. Bu tipin, Rasmussen ensefaliti veya diğer lezyonlar gibi dual bir patoloji ile daha sık ilişkili olması muhtemeldir.[31]

Mezial temporal lobda intrakranial elektrod kullanarak saptanan, nöbetlerin oluşturduğu elektrofizyolojik kanıtlara rağmen histopatolojik olarak TLE vakalarının yaklaşık %20'sinde önemli nöronal hücre kaybı görülmemekte, sadece reaktif gliozis görülmektedir. Ayrıca hücre yoğunluğu ölçümlerinin yaşa uygun otopsi kontrollerinden farklı olmadığı gösterilmiştir. Hipokampal sklerozun görülmeyip sadece gliozisin görüldüğü bu grup 'no-HS' olarak adlandırılmıştır.[32]

Hippokampal skleroz tedavisi

Hippokampal sklerozla ilişkili temporal lob epilepsisinde (TLE/HS) antiepileptik ilaçlar birinci basamak tedavi olarak endikedir.[33] Medikal tedaviye dirençli epilepsi durumlarında ise erken dönemde cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilmelidir.[34] TLE olgularında yapılan cerrahi rezeksiyon ile medikal tedavinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, 1. yılda cerrahi grupta %42 oranında nöbetsizlik sağlanmışken (engel Ia) medikal grupta ise bu oran sadece %8 olarak kalmıştır. Cerrahi tedavi aynı zamanda epilepsili hastalarda meydana gelen ani ölüm (SUDEP) riskinde de azalmayı sağlamaktadır.[35] Yapılan bir başka çalışmada 5 yıllık takip sonrasında %62-83 hastada nöbetsiz halin (engel Ia) devam ettiği gösterilmiştir.[36] Pediatrik grupta yapılan çalışmalarda da benzer oranlar yakalanmıştır.[37]

Cerrahi sonuç TLE/HS ile TLE'nin diğer formları karşılaştırıldığı zaman farklı çıkmaktadır. MRG normal olan TLE olgularda nöbet kontrolü MRG de HS içeren TLE olgularına göre daha başarısız olmaktadır. 5 yıllık takip sonrasında MRG normal olup cerrahi olan hastaların %21'inde nöbetsizlik sağlanmaktayken, HS'li olgularda nöbet görülmeme oranı %50, kortikal lezyonu olan olgularda ise (kortikal displazi, DNET, gangliogliooma) %69 olarak bildirilmiştir.[38] Anterior temporal lobektomi (ATL) yapılan olgularda superior temporal girus rezeksiyonunun ek fayda sağlamadığı kanıtlanmış, eğer epileptojenik lezyon neokortekste lokalize değilse cerrahi rezeksiyonu laterale uzatmanın da post op cerrahi sonuçta iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir.[39] Hippokampus, amigdala ve parahippokampal girus rezeksiyonun ise TLE/HS'li olgularda mutlaka yapılması gerekmektedir. Schramm ve ark. yaptığı çalışmada 2.5 cm mesial temporal rezeksiyon ile 3.5 cm rezeksiyon karşılaştırılmış ve 2 grup arasında nöbet kontrolü karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.[40] TLE li hastalarda SAH ve ATL'nin etkinliğine 3 ana kritere bakılarak karar verilmektedir. Bunlar, nöbetsizlik oranları ve verbal bellek fonksiyonlarında artma ve/veya azalma oranlarıdır. Geniş retrospektif serilerde yapılan çalışmalarla selektif amigdalahipokampektomi (SAH) ile ATL arasında nöbet kontrolünü sağlamada anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.[41] Bunun dışında SAH yapılan olgularda kognitif etkilenmenin daha az olduğunu özellikle verbal bellekte kötüleşmenin daha az olduğunu gösteren yayınlar kadar bunun aksini bildiren yayınlar da mevcut olmakla birlikte bir çok çalışmada da iki yöntem arasında kognitif fonksiyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.[42,43]

TLE'nin psikiyatrik hastalıklarla yakın ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Psikiyatrik tablo TLE operasyonlarından sonra genellikle düzelmekte veya aynı şekilde devam etmektedir. Ameliyat sonrası meydana gelen nöbetsizlik ve preop psikiyatrik tablo ameliyat sonrası elde edilecek psikiyatrik sonuçları etkileyecek en önemli iki etkendir.[44] Çok merkezli bir çalışmada rezektif cerrahi sonrası yapılan 5 yıllık takiplerde depresyonda düzelme olduğu görülmüştür.[45]

Nöropsikolojik sonuçlara bakıldığında cerrahi sonrası global hafızanın çok fazla etkilenmediği (%1) gösterilmiş, bununla birlikte özellikle dominant hemisfer rezeksiyonlarından sonra meydana gelen verbal bellek defisitlerinin (%25-50) problem olarak karşımıza çıktığı bildirilmiştir.[46] Postoperatif verbal bellek düşüşünün belirleyicileri, nöbet başlangıç yaşı ve mezial temporal lobun fonksiyonel durumudur. Özellikle yapısal olarak intakt ve fonksiyonu iyi olan hipokampusun rezeksiyonlarından sonra verbal hafızada ciddi problemler ortaya çıkmaktadır.[47] Öte yandan, düşük preoperatif verbal bellek skorları olan hastalarda postoperatif dönemde iyileşme görülebilmektedir. Ameliyattan önce sağlam bellek fonksiyonları olan yüksek entelektüel katsayılı MTLE/HS'li hastaların, postoperatif bellek azalmasına karşı daha korunaklı olduğu bildirilmiştir. Non dominant hemisfer rezeksiyonlarından sonra %6-32 oranında vizuospasyal hafıza bozuklukları görülebilmektedir. Özetle, preoperatif dönemde hafıza fonksiyonu iyi olan tek taraflı MTLE/HS hastaları mezial temporal lob cerrahisi öncesinde bellek fonksiyonlarında belirgin düşüş olabileceği konusunda uyarılmalıdır.[48]

Post operatif dönemde konuşmada meydana gelen en sık sorun isimlendirme problemidir.[47] Genellikle temporal neokorteks rezeksiyonlarına sekonder meydana gelse de SAH tan sonra dahi görülebilmektedirler. Diğer yandan postoperatif dönemde nöbetsizlik sağlanması ile dil fonksiyonlarında ilerleme olduğu da gösterilmiştir.

Temporal lobektomi komplikasyonları genel anlamda az görülmektedir. Vakaların %1'inde hemiparezi ve 3. kranial sinir parezisi görülmektedir.[49] Mezial temporal lob yapılarına ulaşmaya çalışılırken optik radyasyon liflerine yapılan direkt travma sonucu kontralateral superior kadranopsi görülebilmektedir. SAH ve ATL sonrası görme alanı defektleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Meyer loopuna yönelik yapılacak preoperatif mr traktografiler ile özellikle sol taraflı temporal lob epilepsi ameliyatlarında görme alanı defisit riskini en aza indirmek mümkün olabilmektedir.[50]

Gamma Knife Stereotaktik Radyocerrahi (SRC), hassas (eloquent) bölgede lokalize olmuş epileptik alanlar için bir tedavi yöntemidir. İlk yapılan vaka 1995 yılında olsa da özellikle hipotalamik hamartomlu TLE olgularındaki başarısı ile dikkat çekmiş ve TLE/HS'li olgularda kullanılmaya başlamıştır.[51]

Avrupa'daki merkezlerde 24 Gy marjinal dozlarla 21 hastada, Kuzey Amerika da ise 20-24 Gy marjinal dozlarla 30 hastada yapılan çok merkezli çalışmalarda ciddi oranlarda nöbet sıklığında azalma olduğu ve 2 yıllık takipte %65 oranında hastada nöbetsiz dönem sağlandığı gösterilmiştir.[50] Bununla birlikte, diğer retrospektif serilerde sonuçlar arasında geniş farklar gözlemlenmektedir. Bu da doğru hasta seçiminin ve radyocerrahi konusunda deneyimli merkezlerin önemini vurgulamaktadır. Dominant temporal loba SRC uygulanmış hastalarda %15 oranda verbal hafızada kayıp görülebilirken bunun aksine %12 oranda verbal hafızada iyileşme olduğu da gösterilmiştir.[53] Diğer yan etkilere bakıldığında %70 oranla steroid tedavisi gereken baş ağrısı ilk sırada gelmektedir. Optik radyasyondan kaynaklanan lezyonlara uygulanan SRC sonrası %50-60 oranında kontrlateral superior quadranopsi görülmektedir. Bunun dışında progresif kognitif hastalıklara ve tümör genezisine neden olabileceği bildirilmiştir.[54] Radyocerrahi tedavinin geç dönemde görülen kognitif faydaları açık cerrahiye göre daha fazladır. Fakat açık cerrahi sonrasında nöbetlerin daha hızlı şekilde kesildiği ve SUDEP'i (epilepsili hastanın ani beklenmedik ölümü) önleme oranlarının daha fazla olduğu da bildirilmiştir.[55]

Rezektif ameliyat için aday olmayan, medikal tedaviye dirençli önemli sayıda TLE hastası bulunmaktadır. Bu hastalardan bazıları derin beyin stimülasyonu (DBS) veya kortikal stimülasyondan fayda sağlayabilmektedirler. Bu nedenle, elektriksel beyin uyarımı, rezektif cerrahiye ek bir seçenek olarak önerilmiştir. 1973 yılından bu yana, anterior talamus, sentromedian talamik çekirdek, subtalamik çekirdek, kaudat nükleus ve son zamanlarda amigdalohipokampal (AH) kompleks dahil olmak üzere derin beyin yapıları arasında çeşitli hedeflerin uyarılmasıyla, nöbet sıklığı üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir. Halen derin beyin stimülasyonu, TLE'nin palyatif tedavisinde güvenilir bir seçenek olarak düşünülmektedir.[56]

Stimülasyonla elde edilen sonuçlar oldukça değişkenlik göstermekte; bu da yapılan çalışma serilerinin küçük ve hasta gruplarının heterojen olmasına bağlanmaktadır. İlk kez Sramka ve ark. tarafından derin beyin stimülasyonun nöbet frekansında azalma sağladığı ortaya konmuştur. Diğer bir çalışmada ise 3 yıllık takipte 11 hastanın %90'ında nöbet sayısında azalma ve 3 hastada ise nöbetsizlik elde edildiği ortaya konmuştur.[57] Kognitif sonuçlarda ise, AH stimülasyonu sonrasında yapılan entelektüel ve nöropsikolojik değerlendirme ile, anlamlı bir değişim görülmemiştir. Enfeksiyon, epidural-subdural-parankimal hematom ise en önemli komplikasyonlar olarak öne çıkmaktadır.

II. Serebral kortikal gelişim malformasyonları

Korteks gelişiminin malformasyonları (SKGM'ler) farmakolojik olarak dirençli epilepsilerde sık görülen nedenlerden bir tanesidir. Beyin kortikal gelişiminde son derece karmaşık ve organize olaylar zinciri görülmekte ve bu nöral kök hücre proliferasyonu, göç ve nöronal farklılaşma aşamalarını kapsamaktadır. SKGM'ler, kortikal gelişimin spesifik aşamalarında meydana gelen yapısal beyin anormalliklerinden oluşur ve multifaktöryel bir patogeneze sahiptir. İlaca dirençli epilepsisi olan yetişkin hastalarda nörogörüntüleme metodları ile tanısı konabilen en sık ikinci neden SKGM'lerdir. Bu hastalarda rezektif cerrahi, potansiyel nöbetsizlik dönemi için tek tedavi yöntemi olmaktadır.[58,59] Hemisferin bir kısmını veya tamamını tutan SKGM tiplerinden rezektif epilepsi ameliyatı için aday olabilenler: Fokal kortikal displazi (FKD), periventriküler ve subkortikal nodüler heterotopi (PNH ve SNH), şizensefali, polimikrogri ve hemimegalensefalidir. 'Hücre çoğalması' aşamasında görülen anormalliklerde mikrosefali, megalensefali ve kortikal displazi, 'nöral migrasyon' aşamasında görülen anormalliklerde periventriküler heterotopi, 'geç migrasyon ve organizasyon' aşamasında görülen ve korteksin normal 6 katmanlı yapısını bozan anormalliklerde lizensefali ve subkortikal band heterotopi görülebilmektedir. Cerrahinin amacı, epileptojenik bölgenin rezeksiyonu veya diskonneksiyonunu sağlamak, bunun sonucunda hastanın nöbetsiz ve ek nörolojik defisitsiz olmasını sağlamaktır.[60] Kortikal gelişim aşamaları yukarda belirtilen şekilde ayrılmış olsa da aşamalar arasında önemli bir iletişim ağı bulunmakta ve görülen anormallikler birden fazla aşamada işlev bozukluğuna sebep olabilmektedir.

Normal kortikal gelişim

İnsan kortikal gelişim süreci bir dizi kompleks ve örtüşen süreçleri kapsamaktadır. Bunlar; ventriküler bölgede nöronal prekürsör hücre proliferasyonu, ventriküler bölgeden nöroblast ayrımı, nöroblast migrasyonu, migrasyon arresti ve nöronal organizasyondur. Nöronal progenitör hücreler periventriküler ve subventriküler bölgelerden kaynaklanmaktadır ve serebral korteksi oluşturmadan önce farklı gelişim ve geçiş yolları modellerinden geçmektedirler. Nöral prekürsor hücreler simetrik ve asimetrik paternde hücre bölünmesine uğrayabilir. Asimetrik paternde hücre bölünmesi, iki farklı hücre tipine yol açar: 1. hücre siklusuna yeniden girecek olan progenitör hücreler, 2. üstteki kortikal plakaya göç edecek olgunlaşmamış nöronal hücreler (nöroblastlar).[61]

Öncü bir işleme sahip olan eksitatör veya glutaminerjik kortikal nöronlar, radial glial liflere tutunarak ventriküler bölgeden beyin korteksine doğru radial olarak göç ederler. İnhibitör veya GABAerjik kortikal internöronlar, bazal ganglion ve ventriküler bölgenin germinal matriksinden kaynaklanmaktadır. Lateral, medial ve kaudal ganglionik eminensin immatür nöronları radial olarak göç etmek yerine önce tanjansiyel olarak daha sonra da radial olarak serebral kortekste çeşitli katmanlara göç ederler.[62]

Göç halindeki nöronlar, kortikal plakaya eriştikleri zaman uygun laminar konumda durmalıdırlar. Serebral korteks iç katmandan dış katmana doğru gelişmektedir. Başka bir deyişle, daha önce üretilen nöronlar daha derin katmanları (V/VI) oluştururken, daha sonra üretilen nöronlar yüzeyel katmanları oluşturmak için daha önce üretilmiş olan nöronları geçmektedirler (II/III). Pial yüzeydeki yapısal bariyerler ve moleküler sinyaller nöronal migrasyonun durdurulmasına aracılık etmektedirler.

Glial nöronal proliferasyon azalması apoptoz artışı ile ***mikrosefali***, proliferasyon artışı apoptoz azalması ile ***megalensefali***, nonneoplastik anormal proliferasyon ile ***tuberoskleroz-kortikal displazi***, neoplastik anormal proliferasyon ile ***DNET-gangliogliomа***, anormal nöronal migrasyon ile ***lizensefali-subkortikal ve periventriküler band heterotopi***, anormal kortikal organizasyon ile ***polimikrogri ve şizensefali*** malformasyonları görülebilmektedir.

Kortikal gelişim malformasyonlarında epilepsi cerrahisi: subtipleri ve sonuçlar

En kapsamlı ve güncel sınıflandırmaya göre, fokal kortikal displazi (FKD) artan sitolojik bozulmaya göre kategorize edilebilir: Anormal radial kortikal laminasyonu olan ***FKD tip 1a***; Anormal 6 katmanlı tanjansiyel kortikal laminasyonu olan ***FKD tip 1b***; ikisinin beraber bulunduğu ***FKD tip 1C***; Dismorfik nöronlara sahip ***FKD tip 2a*** ve balon hücreleriyle birlikte ***FKD tip 2b*** (Taylor Tip-FKD olarak bilinir); kortikal laminasyon anomalisine hipokampal sklerozun eşlik ettiği ***FKD tip 3a***; glial ya da glionöronal tümörün eşlik ettiği ***FKD tip 3b***; vasküler malformasyon anomalisinin eşlik ettiği ***FKD tip 3c*** ve travma-iskemik hasar gibi lezyonların da olduğu ***FKD tip 3d***.[63]

FKD çok heterojen bir kortikal lezyon grubu oluşturmaktadır. Literatürde, kortikal gelişim, kortikal displazi, kortikal disgenez veya nöronal göç bozukluğunun malformasyonu olarak tanımlanmaktadır. Balon hücreleri olmayan FKD tiplerinde, nöronal migrasyonun da dahil olduğu geç kortikal organizasyon safhasında anomali görülürken, balon hücreli FKD tiplerinde ise, anormal nöronal ve glial proliferasyon görülmektedir. Özetle; Histopatolojik açıdan FKD, kortikal nöronların düzensiz dizilimi, normal kortikal laminar organizasyonun kaybı, düzensiz nöronal kümeleşme ve düzensiz yönelim gösteren apikal dendritlerin görüldüğü (kısaca kortikal organizasyon ve laminasyon kusuru) bir gelişimsel anomali olarak tanımlanabilir. Tanımlanan diğer histopatolojik bulgular; yüzeydeki kortikal organizasyon bozukluğunun derinindeki ak maddede görülen dağınık nöron ya da nöron gruplarının varlığı, büyük boyutlara ulaşan ve düzensiz şekilli nöronların varlığı, pial yüzeyi bozan nöroglial doku varlığı, polimikrogri görülmesi, kümeleşmiş immatür nöronların varlığı, Chaslin gliozisi ile gri ve ak madde kalsifikasyonudur.

FKD, intralezyonel devrenin anormal düzenlenmesi nedeniyle intrinsik epileptojenisiteye sahiptir. Dismorfik nöronların epileptojenik özellikleri, FKD'li vakalarda yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır.

Ayrıca nöbetlerin, balon hücrelerinden değil, dismorfik nöronlar ile karakterize kortikal alandan başladığı, bildirilmiştir. Dismorfik nöronların lokalize olduğu alanlarda iktal deşarj ve interiktal spike uyarım yanıtlarının alındığı saptanmıştır. Sitomegalik nöronlar anormal elektrofizyolojik özellikler göstermektedir. Glutamerjik eksitatör ile GABAerjik inhibitör inputlar arasında da dengesizlik saptanmıştır. Ayrıca FKD'li alanda NR2A ve NR2B alt birimlerinde (N-metil-D-aspartate reseptör antagonist) artış olduğu saptanmıştır.

Görüntüleme modalitelerindeki son gelişmeler, FKD ile ilişkili epileptojenik bölgelerin tanımlanmasına önemli katkılar sağlamış ve cerrahiye aday hastaların daha düzgün değerlendirilmesini sağlayarak başarılı cerrahi sonuçların artmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, cerrahi öncesinde normal MRG bulguları olan bazı hastalarda histopatolojik değerlendirmeden sonra FKD tanısı konulmaktadır. Bu gibi durumlarda, fonksiyonel bir nörogörüntüleme yöntemi olan FDG-PET, tamamlayıcı bilgiler sağlayabilmektedir.[2]

Semptomatik ya da kriptojenik fokal epilepsilerde olduğu gibi FKD'nin doğal seyrinde medikal tedavi ile %60 oranında remisyon görülmektedir. FKD'li ve medikal tedaviye dirençli epilepsi hastaları için fokal lezyonların rezeksiyonu (veya en azından diskonneksiyonu), halen tercih edilen tedavi yöntemidir.[64]

Çoğunlukla MRG ile saptanan FKD'si olan olguları içeren cerrahi serilerde, hastaların nöbetsizlik oranı %50'den fazla olarak rapor edilmiştir. 53 hastadan oluşan bir seride, 50 aylık takip sonunda hastaların %72'sinde cerrahi sonrası nöbet görülmediği bildirilmiştir.[65] 39 çocuk hastada yapılan bir diğer çalışmada ise 42 aylık takip sonunda hastaların %54'ünde cerrahi sonrası nöbet görülmediği bildirilmiştir.[66] Kliniğimizde yapılan 80 hastadan oluşan (26 FKD Tip 1, 54 FKD Tip 2; 37 pediatrik, 43 erişkin) güncel seride ise 66 aylık takip sonunda hastaların %69 unda Engel I, %12,5 nda ise Engel II sonuç elde edilmiştir.[67]

Kliniğimizde yapılan bir diğer çalışmada, kortikal displazi hastaların PET bulguları değerlendirildiğinde 71 hastanın 53'ünde (%74,6'sında) hipometabolizma saptanmış olup, bu hastaların %56,6'sı tip II FKD, %43,4'ünde ise tip I FKD saptanmıştır. PET-pozitif ve PET negatif hastaların demografik özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamış olup, PET-pozitif hastalarda daha erken yaşlarda nöbet başlangıcı görülmüştür. MRG bulguları negatif olan 18 hastanın 10'unda (%55,5) PET-pozitiflik saptanmıştır. Bu vakaların %50'sinde lokalizasyon temporal lob iken; hastaların yarısı tip I FKD diğer yarısı ise tip II FKD olarak saptanmıştır.[2]

MRG ile saptanabilir lezyonlar yalnızca buzdağının görünen yüzü olmakla birlikte saptanan lezyonların, MRG ile saptanamayan komşu displastik bölgelere göre daha az epileptojenik olduğu gösterilmiştir.[68] Lezyonu, sadece MRG kriterlerine göre değil patolojik kriterlere göre de total olarak çıkartılmış olguların %92'sinde nöbetsizlik sağlanması da bunu desteklemektedir. Histopatolojik alt tipin cerrahi sonuçlar üzerine etkisi literatürde geniş ölçüde tartışılmıştır. Palmini sınıflamasını kullanan birçok çalışmada, FKD tip 2 hastalarında daha iyi cerrahi sonuç alındığı gösterilmiştir. FKD tip 2'nin daha yüksek oranda MRG pozitifliği gösterdiği ve bu nedenle MRG'de lezyonun sınırlarının daha iyi belirlenmesini ve intraoperatif olarak etkilenen dokunun daha iyi ayırt edilebileceği bildirilmiştir. Buna karşılık az sayıda çalışmada FKD tip 1 hastalarında daha iyi sonuçlar alındığı da bildirilmiştir. Bununla birlikte, kliniğimizde yapılan FKD tip 1 ve 2 olgularının sonuçlarına göre tek başına histopatolojik alt tipin, ameliyat sonrası nöbet kontrolü üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.[67] FKD'li 145 hasta üzerinde yapılan bir seride patoloji sonucu FKD tip 2b olan hastaların cerrahi başarı oranlarının en yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FKD Tip 2 olgularının FKD Tip 1'e kıyasla nöbet başlangıç dönemlerinin daha erken ortaya çıktığı ve daha genç yaşta ameliyat edildikleri gösterilmiştir. FKD Tip 2 olguları daha çok frontal lob lokalizasyonunda görülürken FKD Tip 1 olguları ise multilobar olarak görülmektedir. Cerrahi epilepsi merkezlerine, dirençli fokal epilepsi için gönderilen hastaların üçte biri optimize edilmiş görüntüleme protokollerine rağmen normal bir MR görüntüsüne sahiptir.[69] Bu hastaların önemli bir bölümünde patoloji sonucu FKD ile uyumlu gelmekte ve genellikle iyi bir cerrahi sonuç ile ilişkilendirilmektedir.[70] Kendi serimizde bulunan 36 MRG negatif

epilepsi hastasının değerlendirilip, otuz üçünün histopatolojik örneklerin incelendiği retrospektif çalışmamızda histopatolojik tanı sırasıyla 14 hastada FKD tip I, 12 hastada tip II, 2 hastada tip III, 3 hastada HS ve 2 hastada gliozis olarak saptanmıştır. 17 hastada, başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (Engel I ve II). Bu da ilaca dirençli MRG negatif epilepsili erişkin ve çocuk olgularında, rezektif cerrahinin faydalı olabildiğini göstermektedir.[71] Cerrahi sonrasında nöbetsizlik için en önemli faktörün, lezyonun tam rezeksiyonu olduğu bildirilmektedir. Tam rezeksiyon, radyolojik görüntüleme yönteminde saptanan lezyonun ya da invaziv monitorizasyonda saptanan iktal alanın rezeksiyonu olarak tariflenmektedir.

Nodüler heterotopi, ventrikül (PNH) veya beyaz cevher (SNH) boyunca düzensiz gri cevher kümeleri ile karakterize SKGM'leri temsil eder. Her iki SKGM tipinin de epileptik prevalansı yüksektir. Stereotaktik olarak çok sayıda yerleştirilmiş derinlik elektrodları kullanan iki yeni seride yazarlar tek taraflı heterotopi olan 11 hastanın tümünde nöbetler tam olarak sonlanırken bilateral nodülü olan 5 hastanın hiçbirinde tam bir nöbetsiz dönem sağlanamamıştır. Tek taraflı nöronal migrasyon bozuklukları periventriküler alanın (SNH) ötesine uzanan hastalarda heteretopi alanının ve etraf korteks dokusunun içinde sıklıkla simultane iktal başlangıç bölgesi görülmektedir. Bu hastalar, nodüler doku ve ilgili displastik korteks rezeksiyonundan fayda görmektedir.[72]

Ventriküler yüzeyle (PNH) sınırlı nodüler heterotopiler ile hippokampal skleroz birlikteliği oldukça fazla görülmekte ve derinlik elektrodu değerlendirmesi sırasında her iki yapı üzerinde veya sadece mezial temporal lob ile sınırlı eşzamanlı iktal başlangıç bölgesi eğilimi göstermektedir. Sadece mezial temporal lob ile sınırlı eş zamanlı iktal başlangıcı olan dual patolojili hastaların epileptojenisitesinde PNH'ın önemli bir rol oynamadığı ve bu hastalara yapılacak selektif amigdalahipokampektomi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.[73] Ayrıca sadece PNH'ın intrensek epileptojenikliğinin olduğu hastalarda yapılan selektif heterotopik doku rezeksiyonu ile iyi cerrahi sonuçlar bildirilmiştir.[74]

Şizensefali nadir görülen bir nöronal migrasyon bozukluğudur ve sıklıkla dirençli epilepsi ile ilişkilidir. Pial yüzeyden lateral ventriküle giden yarıklarla karakterize olup, anormal olarak laminalanmış, dört katmanlı, polimikrogrik kortekse sahiptir. SKGM'nin lateral frontal veya parietal lobda hassas (eloquent) kortekse olan yakınlığı, hastaların yarısında bilateral olarak görülmesi ve anomalinin oldukça geniş alanda olması sebebiyle bu olgularda yapılan cerrahi ile elde edilen sonuçlar pek yüz güldürücü değildir. Küçük vaka serilerinde cerrahinin az da olsa fayda sağladığı da bildirilmiştir.[75,76]

Şizensefali olmadan görülen polimikrogirili olguların da epilepsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Polimikrogrik SKGM'li hastalarda cerrahi tedavinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bu hastalarda genellikle bilateral hemisferde polimikrogri alanları gösterilmiş ve nöbetlere her iki hemisferin de katıldığı gösterilmiştir.[77] Lateralizasyon saptanabilen hastalar genellikle hemisferektomi veya multilobar rezeksiyonlar için iyi bir adaydır. Fakat rezeksiyon planlanması postoperatif defisit riskini arttırmayacak şekilde yapılmalıdır. Manyetoensefalografi ve EEG-fMRG polimikrogrik kortekste daha sınırlı bir epileptojenik bölge tanımlamak için kullanılmış fakat bu teknikler ile beklenen cerrahi sonuçlara ulaşılamamıştır.[78]

Hemimegalensefalisi olan çocukların çoğunda, doğumdan kısa süre sonra orta-ağır düzeyde gelişimsel gecikme, kontrlateral hemiparezi, görme alanı defisitleri ve ayrıca katastrofik epilepsi görülmektedir. Nöbetler genellikle günlük olarak görülmekte ve tedaviye dirençli olmaktadır. Zamanında cerrahi tedavi olmayan olgularda yüksek oranda mortalite de görülmektedir. Hemisferektomi veya hemisferetomi uygulanan hastaların yarısından fazlasında tam nöbetsizlik elde edilebilir, bununla birlikte çoğu çocukta preoperatif evrede mevcut olan gelişimsel, dil ve motor bozukluklar postoperatif evrede de devam etmektedir. Hemisferektomi yapılan 115 hastalı bir çalışmada hemimegalensefalisi olan hastaların %66'sında konuşma fonksiyonlarında kayıp görülmemiş ancak alt ekstremite motor kuvvetlerinde kayıp görülmüştür. Hemisferik kortikal displazisi olan olguların ise %40-50'sinde konuşma ve motor fonksiyonlarında bir kayıp görülmemiştir. Benzer oranlar rasmussen ensefalitli veya infarkt/iskemi sekelli hastalarda da görülmüştür.[79]

Sonuç olarak FKD'li hemisferik epilepsi olgularının cerrahi tedaviden en iyi fayda gördüğü ayrıca çok dikkatli olarak seçilen unilateral nodüler heterotopili ve polimikrogri/şizensefali olgularında da cerrahi tedavinin faydalı olduğu ortaya konulmuştur. Heterotopi, polimikrogri ve hemimagansefalili hastalarda yaşam kalitesi ve nöbet sonucu genellikle hastalığın kendi karakteristikleriyle ilişkilidir. Bilateralite ve genetik etyoloji, hemen her zaman, cerrahiye uygun olmayan yaygın bir epileptojenite durumu göstermektedir.

III. Vasküler malformasyonlar

Serebral vasküler malformasyonların nüfusun %2-4'ünü etkilediği ve yaşam boyu hemorajik inme ve epilepsi riski yarattığı bilinmektedir. Oldukça heterojen spektruma sahip bir lezyon grubu oluşturmaktadırlar.

Epilepsinin oluşum mekanizması ve risk oranı, farklı lezyon türleri arasında da değişkenlik göstermektedir. Tedavi kararları hem epilepsiyi hem de muhtemel hemoraji riskini ve potansiyel sekelini kontrol altına almak için verilmektedir.

Arteriovenöz malformasyonlar

Arteriovenöz malformasyonlar (AVM), arterler ve venler arasında doğrudan iletişimi olan olgun damar duvar elemanları içermektedir. Damar duvarındaki güçlü yapı, venöz yapıların arterializasyonu ve komşu beyin dokusunda ki gliozisden oluşan yapı yüksek bir kan akım profili oluşturmaktadır. Arterial besleyici, nidus ve venöz boşaltıcı olmak üzere 3 ana yapıdan oluşmaktadır. Arteriovenöz şanta ve venöz hipertansiyona bağlı olarak gelişen iskemi sebebiyle nidusta ve komşu parankimde gliozis ile ilişkilidirler.[80-82]

MRG ve DSA ile tanı konabilmekte, nidus boyutu, majör arterial besleyicileri ve venöz boşaltıcaları ortaya konulmaktadır. Ayrıca MRG ile komşu parankimde ki gliozis ve iskemi ile önceki kanama alanlarına bağlı olarak gelişen ensefalomalazik alanda görülmektedir. Herediter Hemorajik Talenjiektazi (HHT) ve Osler Weber Rendu sendromlarında görülen multifokal AVM'ların aksine tipik olarak soliter lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. AVM'lerin endoglin ve 5. kromozomun 3. geni üzerindeki Smad4 mutasyonu ile ilişkili olduğu ortaya konmuş ve mevcut mutasyonlar HHT'li hastalarda da gösterilmiştir.[83]

Kavernöz malformasyonlar

Kavernöz malformasyonlar (KM); araya giren parankim dokusu olmadan, endotelyum ile çevrelenmiş, içi kan ile dolu dilate sinuzoid kümelerinden oluşmaktadırlar. Tekrarlayan lezyonal hemorajiler ve vasküler kavern proliferasyonu ile büyümeye yatkın lezyonlardır. Olgun damar duvarı elemanlarından yoksun olduğu için oldukça frajil bir vasküler morfoloji görülmektedir. AVM'lerde görülenin aksine apopleptik hemoraji ve yüksek kan akım profili görülmemektedir.[84]

Etrafındaki hemosiderin birikimine bağlı olarak T2 ağırlıklı görüntülemelerde görülen hipointens halkası ve T1-T2'de kavernöz malformasyona spesifik olarak görülen mikst sinyal ile MRG'da tanı kolayca konabilmekte, eşlik eden vasküler-venöz anomaliler DSA ile ortaya konabilmektedir. Küçük kavernöz malformasyonların ise gradient echo ya da SWI MR sekansı ile tanısı konabilmektedir.[85]

%40-60 vakada soliter lezyon olarak karşımıza çıkmakta, geri kalanlarda ise ailesel otozomal dominant kalıtım paterni ile multifokal olarak karşımıza çıkmakta ve 3q, 7p, 7q genleri üzerinde kalıtımı görülmektedir.[86]

Kapiller malformasyonlar

Kapiller telenjiektazi olarak da bilinen kapiller vasküler malformasyonlar, normal komşu beyin parankimi ile genişlemiş kılcal damarlarların kolleksiyonunu içeren vasküler malformasyonlardır. En sık pons da yerleşim göstermektedirler.[87]

Tipik olarak otopsilerde insidental olarak saptanmaktadırlar. Bazı vakalarda semptomatik olabilirler ve MRG'de müphem noktasal kontrast tutan lezyonlar olarak saptanabilirler. Venöz malformasyon-

lar ve kavernöz malformasyonlarla birlikte veya soliter olarak saptanabilirler.[88] Mikroskopik olarak, tek bir vasküler endotel tabakası ile kaplı normal kılcal damarlara benzer şekilde görünmektedirler. Kavernöz malformasyonlarda olduğu gibi dilate kapillerler içermektedirler ancak hemorajinin beraberinde görülmemesi kavernöz malformasyonlardan ayırt etmede ana bulgusudur.[89]

Venöz malformasyonlar

Serebral vasküler malformasyonların en yaygın görüleni ise venöz anjioma veya venöz gelişimsel anomali olarakta bilinen venöz malformasyonlardır. Kavernöz malformasyonlarla beraber olmadığı sürece oldukça nadir hemoraji oluşturmaktadırlar. Normal nöral parankimle ayrılmış anormal olarak genişlemiş venöz kanallardan oluşmaktadırlar. Dilate bir santral venöz trunktan radial paternde uzanan ve daha derin veya yüzeyelde bulunan bir venöz sinüse drene olan bir yapı olarak görülmektedirler.[90]

Dural AVM lar vasküler malformasyonlar arasında ayrı bi kategoride yer almakta ve pakimeninkslerde arteriovenöz şant oluşmasına bağlı olarak, serebral sirkülasyonda retrograd leptomeningeal venöz drenajı arttıran bir patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu da beyin parankiminde venöz hipertansiyon oluşturarak klinikte nöbet ve fokal nörolojik defisitler ile karşımıza çıkabilmektedir.[91]

Vasküler malformasyonlarda epilepsinin mekanizması

Vasküler malformasyonlar anormal kan damarlarını içermekte ve tipik olarak fonksiyonel nöral dokuyu içermemektedirler. Bu sebeple aslen epileptojenik olmamakla birlikte etraf nöral parankime olan etkilerinden dolayı nöbete sebep olmaktadırlar. İskemi, venöz hipertansiyon, gliozis, kan yıkım ürünlerinin birikimi, hücresel inflamatuar yanıt oluşumu bu etkilerden bazılarıdır.

Neoplazmla ilişkili epilepsi ile vasküler malformasyonlara sekonder gelişen epilepsilerin başlangıç mekanizmalarının farklı olduğu ardışık olarak alınan hippokampal kesitler ile ortaya konmuştur.[92]

AVM'lerde ve KM'larda kanamaya sekonder olarak komşu parankimdeki ensefalomalazi ve skarlar primer lezyondan bağımsız olarak epileptojenik odak oluşturabilir. Gelişen fokal nörolojik defisitler ile ilişkili olmakla birlikte, bulgular genellikle MRG ile saptanır. Kan yıkım ürünlerinin kronik depolanması KM'lerde karakteristik görülen bulgular arasında olmakta, lezyona komşu hemosiderinin sebep olduğu gliotik parankim epileptojenik aktivitenin kaynağı olmaktadır. AVM'lerde arteriovenöz şanta sekonder olarak meydana gelen iskeminin oluşturduğu gliozis ya da venöz hipertansiyona bağlı olarak gelişen vasojenik ödem epileptojenik aktivite yaratabilmektedir. Venöz anjiomlar, bölgesel giral dismorfizm ve komşu parankimde nadiren oluşturdukları venöz hipertansiyon ile epileptik odak oluşturabildikleri bildirilmiştir.[93]

Primer epileptojenik lezyondan oldukça uzaktaki lezyonlar da beyin dokusunda sebep oldukları değişiklikler ile epilepsi sendromunun oluşmasına; hatta uzaktaki bağımsız epileptojenik odakların oluşmasına da katkıda bulunabilmektedir. Herhangi bir epileptojenik lezyondan kaynaklanan tekrarlayan nöbetler sonucunda, limbik korteks ve daha öz ölçüde neokorteks bağımsız bir şekilde nöbet aktivitesi oluşturmayı "öğrenebilmekte" ve sekonder epileptojenik odak haline gelebilmektedir. Zamanla bu ilişki iletişim ağında değişikliklere yol açabilmekte ve uzak kontrol bölgelerinde sekonder epileptogeneze yol açabilmektedir. Yapısal lezyonlara komşu mezial temporal yapılarda bu ilişki sıklıkla görülmektedir.[94]

Multifokal patolojilerde epilepsi patogenezinin anlaşılması ve cerrahi planlama oldukça önemlidir. Ameliyat öncesinde çok sayıda yapısal lezyonu olan hastalarda, epilepsi kontrolü için preoperatif daha detaylı bir araştırma ve kapsamlı bir müdahale gerekmektedir. KM'ler sıklıkla ve AVM'ler nadiren multifokal vasküler lezyonlarla ilişkilidir ve bu lezyonların herhangi biri epileptogenezise katkıda bulunabilmektedir. Lezyonun daha büyük olması, en yeni kanama odağına sahip olması ya da diğer klinik bulguları oluşturması, lezyonun muhtemel nöbet kaynağı olarak kabul edilmesini sağlamamaktadır. Yanlış lezyonun rezeksiyonu nöbetlerin kontrolünde başarısız olunmasına ve katastrofik fonksiyonel sekel oluşmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca epileptojenik lezyon kontrolateral temporal veya frontal lobda rezidüel olarak izlenebilmektedir. Bu sebeple tüm epileptojenik odakları ortaya koyabi-

lecek doğru bir metodu tercih etmek post operatif dönemde başarılı sonuçlar elde etmede çok önemli bir yere sahiptir. [95]

Vasküler malformasyonlarda tedavi seçenekleri

Medikal tedavi

Vasküler malformasyonlar ile ilişkili nöbetlerin ilk seçenek tedavisi her zaman medikal olmaktadır. Farklı antikonvulsan ajanlar, farklı nöbet tiplerinde farklı etkinliğe sahip olmaktadır. Ve yeni ilaçlarla beraber daha az yan etki görülmekte, potansiyel gebelik durumlarında daha güvenli kullanılabilinmektedir. İlk nöbetten sonra, antikonvülzan ilaç tedavisi başlatma kararı, nöbet nüksünün ve kronik antiepileptik tedavinin potansiyel riskleri üzerine kuruludur. Kortikal KM, AVM ve nöbet semiyolojisinin lezyon lokalizasyonuyla açıkça ilişkili olduğu ortamda, bu ilişkinin kurulması kolaydır. İnfratentorial veya subkortikal vasküler anomaliler varsa veya alkol-ilaçlar-travma tarafından presipite edilen nöbetin olduğu durumlarda insidental saptanabilecek bir lezyon olasılığı düşünülmelidir. Venöz malformasyonlar genel popülasyonda oldukça yaygın görülmekte ve nöbet de dahil olmak üzere çeşitli nörolojik semptomlara sebep olabilmektedir. Özellikle nöbet semiyolojisi ile lezyon lokalizasyonu uyuşmadığı durumlarda akılda tutulmalıdırlar. Bir vasküler malformasyonun nöbetin nedeni olduğu düşünülürse, nöbetlerin tekrarlama ve inatçı hal alma durumuna doğru progresyon riski olduğu için, uzun vadeli antikonvulsanlar ile tedavi gerekmektedir. Kortikal lokalizasyonlarda vasküler anomalilere sahip hastalar ömürleri boyunca potansiyel yeni nöbet riski altındadırlar. Bu risk en fazla, temporal, frontal ve perilimbik lokasyonlarda bulunan KM'lerde görülmektedir. Pilotlar ve diğer mesleklerde iş sağlığı ve güvenliği konusunda büyük problemler oluşturabilmektedir. Bununla birlikte, profilaktik antiepileptik tedavi epileptik aktivite olmadığı sürece bu durumlarda nadiren endikedir.

Cerrahi tedavi

Vasküler malformasyonların cerrahi rezeksiyonu, gelecekteki kanamayı önlemek ve/veya nöbet kontrolüne yardımcı olmak için yapılabilir. Sadece lezyon rezeksiyonu ile yapılan yöntem olan lezyonektomi veya lezyon ve etrafındaki epileptojenik korteksin beraber rezeksiyonu ile yapılan yöntem olan kortizektomi uygulanabilmektedir. Tek bir serebrovasküler anomali olduğu durumlarda özellikle KM'lerde lezyon lokalizasyonula uyumlu nöbet tablosunda, lezyon eksizyonuyla hastaların yarısında nöbet aktivitesinin durduğu ve antikonvülzan tedavinin tamamıyla kesildiği gösterilmiştir.[96] Bu umut verici sonuç ve yaşam kalitesine olan direkt olumlu etkisi, erişilebilir soliter bir serebrovasküler anomali, özellikle de bir kortikal KM olduğu durumlarda eksizyon kararında önemli rol oynayabilmektedir.

Öte yandan, özellikle dirençli nöbetlere sahip hastalarda nöbet kontrolü için lezyon eksizyonunun, tek başına her zaman yeterli olmayabileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Lezyon eksizyonunu takiben nöbetleri devam eden birçok hastada temporal lobda lezyonlar da görülmektedir.

Sturge-Weber sendromu (SWS-ensefalotrigeminal anjiomatozis olarak da bilinir), yüz ve leptomeningeal anjiyomlarla karakterize nörokutan bir hastalıktır. SWS'nin leptomeningeal vasküler anomalileri tipik olarak tek taraflıdır. İskemik değişiklikler, atrofi, kalsifikasyon ve bu patolojilerle ilişkili olarak nörolojik defisit, epilepsi ve gliozis ile sonuçlanabilir. Epilepsi SWS'li hastaların %75-80'inde gelişir. Hastalığın sıklıkla hemisferik tutulumu nedeniyle, tipik olarak iskemiye sekonder olarak gelişen motor fonksiyon kaybı olduğu durumlarda, seçilmiş vakalarda nöbet kontrolü için hemisferektomi cerrahisi uygulanılmaktadır.[97] Son on yılda yayınlanan hemisferektomi ile ilgili serilerdeki nöbetsizlik oranları (Engel I) %54-90 arasında değişmektedir.

Çoklu subpial transeksiyonlar esas olarak, kortikal hassas (eloquent) bölgelerden kaynaklanan parsial epilepsilerin tedavisinde ayrıca diskonneksiyon cerrahisi de kullanılmaktadır.

Vasküler malformasyonlarda tedavi stratejileri

İlk nöbet

Bilinen veya yeni teşhis edilen vasküler malformasyonu ile ilişkili ilk nöbetini geçiren hastalarda nöbet kontrolü amacı ile nadiren cerrahi opsiyon düşünülmektedir. Lezyon eksizyonu; kanamayı önle-

mek amacıyla yapılabilir ve soliter, erişilebilir kortikal KM gibi ender durumlarda, antikonvülzan ilaçların kesilmesini sağlayabilmektedir. Dikkate alınması gereken nihai bir husus, KM'nin görüntüleme metodlarında insidental olarak saptanabilmesi ve nöbet başlangıcında herhangi bir rol oynamayabilmesidir. Epilepsisi olan kavernöz anjiomalı vakaların %6'sında bu durum ortaya konmuştur. Kortikal KM'ler diğer serebrovasküler anomalilere nazaran nöbetlerle daha fazla ilişkili olduğu için daha epileptojenik olduğu bilinmektedir.[98]

Kontrol altına alınmış nöbetler

Lezyon eksizyonu için başka bir endikasyon mevcut olmadıkça, vasküler malformasyon türüne bakılmaksızın, iyi nöbet kontrolü olan epilepsi hastalarında, cerrahi müdahale düşünülmemelidir. Ancak antiepileptik ilaç kullanımına bağlı yan etkiler dolayısıyla yaşam kalitesi düşen ve antiepileptik ilaç kullanımını istemeyen hastalarda cerrahi düşünülmelidir. Nöbeti kontrol altında olan AVM'li olgularda tedavi sadece nöbeti önlemek amacıyla değil yıllık %2-4 arasında görülen hemoraji riskini önlemek amacıyla da yapılmaktadır.[99] Kavernöz malformasyonlarda ise apoplektik hemoraji riski AVM'lere kıyasla daha az olsa da büyüdüğü gösterilen ve kanamalı olgularda gelecekte meydana gelebilecek nörolojik sekelleri önlemek amacıyla cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır.

Dirençli nöbetler

Dirençli nöbetlerle ilişkili bir vasküler malformasyon varlığı hem hasta hem cerrah için zor bir durumdur. Dirençli nöbetlerin kontrolü genellikle AVM eksizyonundan sonra daha kolay hale gelmekte ve nöbetsiz bir dönem sonrasında antikonvülzanların hepsi kesilebilmektedir. Operasyon sonrası başarı oranlarını etkileyen faktörler arasında; nöbet başlangıç yaşı <30 ise, preoperatif nöbet süreleri> 12 ay ise, AVM boyutu> 3 cm ise, yeri mezial temporal veya peri-Rolandik korteks civarında ise, kanama var ise ve AVM'yi çevreleyen gliozis var ise nöbetsiz kalma oranları düşmektedir.[100]

Nöbet semiyolojisi ile soliter kortikal KM'si ilişkili hastalar nöbet kontrolünü arttırmak amaçlı yapılan cerrahi tedaviye adaydırlar. Lezyonu cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilen hastaların %50-90'ı antikonvülzan tedavi ile ya da antikonvülzan tedavi almadan postoperatif dönemde nöbetsiz olmaktadırlar.[101]

Kan ürünlerinin parçalanmasının, malformasyonu çevreleyen serebral dokuda hemosiderin ve heminin tedrici birikimine yol açtığı düşünülmektedir. Sonuç olarak epilepsi devam ettiği sürece bu birikimler daha yaygın biyokimyasal anormalliklere yol açmaktadır. Uzun süreli epilepsi öyküsü olan hastalarda, hemosiderin birikimi olan etraf parankimal doku çıkarılmadan saf lezyonektomi yapılmasının cerrahi sonrası kötü nöbet kontrolü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Eksizyon genişliği tartışmalı bir konu olmaya devam etse de yapılan bir çok çalışmada lezyonu çevreleyen gliozis ve hemosiderin halkası da eksize edildiği zaman daha iyi nöbet kontrolü sağlandığı ortaya konmuştur. Özellikle, intraoperatif elektrokortikografi (ECoG) kılavuzlu rezeksiyonla daha geniş çapta rezeksiyonlar sağlanabilmektedir ve ECoG'suz hastalarla karşılaştırıldığında nöbetsizlik için iyi bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.[102,103]

Yapısal vasküler malformasyonlar ile nöbetler arasında her zaman net şekilde doğrudan bir ilişki sağlanamamaktadır. İnsidental saptanan lezyonlarda, lezyonun epileptojenik süreçle ilgisinin olmadığı düşünülen durumlarda preoperatif hazırlık ve haritalama süreci uzun ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Soliter bir AVM veya KM'nin epileptojenik olduğu düşünülüyorsa, total rezeksiyonu; nöbet kontrolünü optimize etmek için en iyi yaklaşımdır.

IV. Diğer patolojiler

Erken gelişimsel dönemde görülen destrüktif beyin lezyonları konjenital, perinatal ya da postnatal dönemde edinilmiş çok çeşitli nöropatolojik durumları içermekte ve normal gelişmiş beyin parankiminde gliozise yol açarak önemli nörolojik morbiditelere sebep olabilmektedir. Bu lezyonlar, genellikle hipoksik-iskemik hasara bağlı olarak serebral dokuda meydana gelen nekroz alanlarına sekonder görülmekle birlikte konjenital enfeksiyonlar, zehirli maddelere maruz kalma ve travma gibi başka pato-

lojilere de bağlı olabileceği iyi bilinmektedir. Bu destrüktif lezyonlar sonucu görülen dirençli nöbetler uzun dönemde epilepsi ile sonuçlanan sekellere sebep olmaktadır. Bu lezyonlar porensefali, ensefalomalazi, ulegiri, hemiatrofi ve lökomalazi olarak adlandırılabilmektedir.[104]

Rasmussen sendromu, çocukluk çağında başlayan, dirençli epilepsi, hemiparezi ve nörolojik defisit ile karakterize olan ilerleyici bir hastalıktır. Rasmussen sendromu, etiyolojisinin henüz belirlenemediği nadir bir immün aracılı reaksiyondur. Rasmussen ensefalitinde MRG'de, genellikle operküler bölgeden başlayan tek bir serebral hemisferde ilerleyici atrofi görülmektedir. Çoğu zaman kortekste T2 ve FLAIR sekanslarında hiperintens sinyali görülmektedir.[105]

Serebrovasküler hastalık yaşlı popülasyonda non-neoplastik epilepsinin bir numaralı nedeni olmakla birlikte, insidansı da ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Oxfordshire toplum stroke projesi (OCSP), inme geçiren hastaların %11.5'inin, beş yıl içinde poststroke nöbet (gecikmeli veya geç başlangıçlı nöbetler) geliştirme riski olduğunu ortaya koymuşlardır. Kesin patofizyoloji belirsiz olmakla beraber, hemorajiye sekonder oluşan iskemik alanın sebep olduğu düşünülmektedir. Geç başlangıçlı nöbetler, nöronal uyarılabilirlikte kalıcı değişiklikler ile ilişkilidir ve muhtemel altta yatan nedenin gliotik skar dokusu gilozis olduğu düşünülmektedir. Hemorajik inme sonrasında görülen hemosiderin depozitlerinin irritabiliteye neden olduğu düşünülmektedir. İskemik serebral vasküler olaylardan sonra dirençli epilepsinin cerrahi tedavisi, nöbetlerin kontrol altına alınmasında oldukça değerli bir yöntemdir.

İskemik sekel lezyonlar, gliozis ve atrofi dirençli epileptik nöbetlere sebep olan patolojiler arasında yer almaktadır. Atrofik lezyonları olan hastalarda görülen yaygın hiperintens T2 sinyali, gliozisin de belirgin olduğunu göstermektedir. Çünkü glial doku normal beyin parankiminden daha fazla serbest su içermektedir. MRG'deki gliozis bulgusunun, atrofik lezyonları olan hastalarda daha belirgin olması, daha yaygın bir epileptojenik bölge olduğuna işaret etmektedir. Bu grupta yapılan fokal rezeksiyonların kistik lezyonları olan hasta grubunda yapılanlara kıyasla daha kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Altta yatan patoloji ne olursa olsun preoperatif dönemde epilepsi cerrahisine aday hastanın değerlendirmesinin tüm boyutları ile yapılması ve mevcut bulgular ışığında hastaya özgü olarak rezeksiyon ya da diskonneksiyon planlanması yapılmalıdır. Seçilmiş olgularda nöromodülasyonun ancak bir alternatif palyatif tedavi olabileceği de unutulmamalıdır. İyi seçilmiş ve incelenmiş uygun hastalarda cerrahinin son seçenek değil aksine öncelikle tercih edilmesi gereken bir metod olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Farrell MA, Blümcke I, Khanlou N, Vinters HV. General neuropathology of epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 103-120.
2. Halac G, Delil S, Zafer D, Isler C, Uzan M, Comunoglu N et al. Compatibility of MRI and FDG-PET findings with histopathological results in patients with focal cortical dysplasia. Seizure 45 (2017) 80-86
3. Hans O Lüders. Textbook of Epilepsy Surgery. 2008 Informa UK Ltd
4. Jerome Engel; Timothy A. Pedley Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd Edition. 2008 Lippincott Williams & Wilkins
5. John W. Miller, Daniel L. Silbergeld. Epilepsy Surgery: Principles and Controversies. 2006 by Taylor & Francis Group, LLC
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy:consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010 Jun;51(6):1069-77.
7. Blümcke I, Spreafico R. Cause matters: a neuropathological challenge to human epilepsies. Brain Pathol. 2012;22:347-349.
8. Engel Jr J. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. Neurology 2016;87:2483-9.
9. Pauli C, Schwarzbold ML, Diaz AP, de Oliveira Thais MER, Kondageski C, Linhares MN et al. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective study. Epilepsia 2017;58:755-63.

10. Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy. Epilepsia 2005;46(Suppl. 1):30-1.
11. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. Neurosurg Clin N Am2011;22:443-8.
12. Rasmussen T. Postoperative superficial hemosiderosis of the brain, its diagnosis, treatment and prevention. Trans Am Neurol Assoc 1973;98:133-7.
13. Moosa AN, Gupta A, Jehi L, Marashly A, Cosmo G, Lachhwani D, et al. Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children. Neurology 2013;80:253-60.
14. Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. Brain 1997;120 (Pt 4):701-22.
15. Spencer SS. Corpus callosum section and other disconnection pro cedures for medically intractable epilepsy. Epilepsia 1988;29
16. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. Neurology. 2015 Mar 10;84(10):1017-25
17. Boex C, Vulliemoz S, Spinelli L, Pollo C, Seeck M. High and low frequency electrical stimulation in non-lesional temporal lobe epilepsy. Seizure. 2007;16:664-669.
18. Moore J, Cascino G, Trenerry M. A comparative study of lesionec tomy versus corticectomy in patients with temporal lobe lesional epilepsy. J Epilepsy 1999;6:239-242.
19. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Lüders H. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. Epilepsia 1991;32(2):179-86.
20. Fisher R, Salanova V,Witt T,Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia 2010; 51:899-908.
21. Cossu M, Mirandola L, Tassi L. RF-ablation in periventricular heterotopia-related epilepsy. Epilepsy Res 2017 Jul.
22. Britton JW, Cascino GD, Sharbrough FW, Kelly PJ. Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: efficacy of surgical treatment. Epilepsia 1994; 35(6):1130-5.
23. Weber JP, Silbergeld DL, Winn HR. Surgical resection of epilepto genic cortex associated with structural lesions. Neurosurg Clin N Am 1993;4(2):327-36.
24. Rassi-Neto A, Ferraz FP, Campos CR, Braga FM. Patients with epileptic seizures and cerebral lesions who underwent lesionectomy restricted to or associated with the adjacent irritative area. Epilepsia 1999;40(7):856-64.
25. Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR. Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. J Neurosurg 1995; 83(2):237-42.
26. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: A review. Epilepsia. 2008;49:1296-1307
27. Kang JY, Wu C, Tracy J, Lorenzo M, Evans J, Nei M, et al. Laser interstitial thermal therapy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2016; 57:325-34.
28. Bernasconi A. Magnetic resonance imaging in intractable epilepsy: focus on structural image analysis. Adv Neurol 2006; 97:273-278.
29. Von Lehe M, Lutz M, Kral T, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Correlation of health-related quality of life after surgery for mesial temporal lobe epilepsy with two seizure outcome scales. Epilepsy Behav 2006; 9:73-82.
30. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. Epilepsia 2013; 54(7):1315-1329
31. Mathern GW, Kuhlman PA, Mendoza D, Pretorius JK. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. J Neuropathol Exp Neurol 1997; 56:199-212.
32. Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Christian Elger et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. 2007; Acta Neuropathol 113:235-244.
33. Philippon J, Clemenceau S, Adam C, Baulac M. Place of surgery in the treatment of adult temporal lobe epilepsy. Bull Acad Natl Med 2004;188(8):1397-410 [discussion 410-1].
34. Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Dormont D, et al. Strategy of evaluation and surgical results in medial temporal lobe epilepsy. Rev Neurol (Paris) 1997;153(11):641-51.
35. Ng WH, Valiante T. Lateral temporal lobectomy with hippocampal disconnection as an alternative surgical technique for temporal lobe epilepsy. J Clin Neurosci 2010;17(5):634-5.
36. Savitr Sastri BV, Arivazhagan A, Sinha S, Mahadevan A, Bharath RD, Saini J, et al. Clinicopathological factors influencing surgical outcome in drug resistant epilepsy secondary to mesial temporal sclerosis. J Neurol Sci 2014;340(1-2):183-90.
37. Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T, McKean J, Wheatley M, Bhargava R, et al. Pediatric temporal lobectomy for epilepsy. Pediatr Neurosurg 2003;38(4):195-205.
38. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, Jackson GD, Fabinyi GC, Brazenor GA, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. Neurology 1995;45(7):1358-63.
39. Hermann B, Davies K, Foley K, Bell B. Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection of the superior temporal gyrus: a randomized prospective clinical trial. Epilepsia 1999;40(8):1070-6.
40. Schramm J, Lehmann TN, Zentner J, Mueller CA, Scorzin J, Fimmers R, et al. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy - Part 1: intent-to-treat analysis. Acta Neurochir (Wien) 2011;153(2):209-19.
41. Paglioli E, Palmini A, Portuguez M, Azambuja N, da Costa JC, da Silva Filho HF, et al. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. J Neurosurg 2006;104(1):70-8.
42. Clusmann H, Kral T, Gleissner U, Sassen R, Urbach H, Blumcke I, et al. Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. Neurosurgery 2004;54(4):847-59 [discussion 59-60].
43. Tanriverdi T, Olivier A. Cognitive changes after unilateral cortico-amygdalohippocampectomy unilateral selectiveamygdalohippocampectomy mesial temporal lobe epilepsy. Turk Neurosurg 2007;17(2):91-9.
44. Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. Curr Opin Neurol 2013;26(2):2017.
45. Hamid H, Liu H, Cong X, Devinsky O, Berg AT, Vickrey BG, et al. Long-term association between seizure outcome and depression after resective epilepsy surgery. Neurology 2011;77(22):1972-6.
46. Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. J Neurosurg 2002;97(5):1131-41.
47. Ives-Deliperi VL, Butler JT. Naming outcomes of anterior temporal lobectomy in epilepsy patients: a systematic review of the literature. Epilepsy Behav 2012;24(2):194-8.
48. Baxendale S, Thompson PJ, Sander JW. Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function. Epilepsia 2013;54(9):e131-4.

49. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. Brain 2004;127(Pt 9):2018-30.
50. Quigg M, Rolston J, Barbaro NM. Radiosurgery for epilepsy: clinical experience and potential antiepileptic mechanisms. Epilepsia 2012;53(1):7-15.
51. Romanelli P, Anschel DJ. Radiosurgery for epilepsy. Lancet Neurol 2006;5(7):613-20
52. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, Rey M, Fischer C, Chauvel P, et al. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. Neurology 2008;70(19):1658-63.
53. Quigg M, Barbaro NM. Stereotactic radiosurgery for treatment of epilepsy. Arch Neurol 2008;65(2):177-83.
54. Hensley-Judge H, Quigg M, Barbaro NM. In response to comments on visual field defects after radiosurgery. Epilepsia 2013;54(11):2019-20.
55. Quigg M, Broshek DK, Barbaro NM, Ward MM, Laxer KD, Yan G, et al. Neuropsychological outcomes after gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. Epilepsia 2011;52(5):909-16.
56. Pereira EA, Green AL, Stacey RJ, Aziz TZ. Refractory epilepsy and deep brain stimulation. J Clin Neurosci 2012;19(1):27-33.
57. Vonck K, Sprengers M, Carrette E, Dauwe I, Miatton M, Meurs A, et al. A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. Int J Neural Syst 2013;23(1):1250034.
58. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. Neurology 2001; 57: 2168-2178.
59. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005; 65:1873-1887.
60. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain 2001; 124:1683-1700.
61. Chenn A, McConnell SK. Cleavage orientation and the asymmetric inheritance of Notch1 immunoreactivity in mammalian neurogenesis. Cell. 1995; 82:631-641.
62. Metin C, Baudoin JP, Rakic S, Parnavelas JG. Cell and molecular mechanisms involved in the migration of cortical interneurons. The European journal of neuroscience. 2006; 23:894-900.
63. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A et al. The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia. 2011 Jan; 52(1): 158-174.
64. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. Neurology 2004; 62:S2-S8.
65. Kral T, Clusmann H, Blumcke I, Fimmers R, Ostertun B, Kurthen M et al. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:183-188.
66. Hader WJ, Mackay M, Otsubo H, Chitoku S, Weiss S, Becker L et al. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. J Neurosurg 2004; 100:110-117.
67. Isler C, Kucukyuruk B, Ozkara C, Gunduz A, Is M, Tanriverdi T et al. Comparison of clinical features and surgical outcome in focal cortical dysplasia type 1 and type 2. Epilepsy Res. 2017 Oct;136:130-136.
68. Boonyapisit K, Najm I, Klem G, Ying Z, Burrier C, LaPresto E et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic histopathologic correlations. Epilepsia 2003; 44:69-76.
69. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology 1998; 51:1256- 1262.
70. Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. Ann Neurol 2005; 58:525-532.
71. Isler C, Ozkara C, Kucukyuruk B, Delil S, Oz B, Comunoglu N et al. Seizure Outcome of Patients with Magnetic Resonance Imaging Negative Epilepsies: Still An Ongoing Debate, World Neurosurgery (2017), doi:10.1016/j.wneu.2017.07.046.
72. Tassi L, Colombo N, Cossu M, et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. Brain 2005; 128:321-337.
73. Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, Soualmi L, Andermann F, Olivier A et al. The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. Brain 2005; 128:641-651.
74. Scherer C, Schuele S, Minotti L, Chabardes S, Hoffmann D, Kahane P. Intrinsic epileptogenicity of an isolated periventricular nodular heterotopia. Neurology 2005; 65:495-496.
75. Hayashi N, Tsutsumi Y, Barkovich AJ. Morphological features and associated anomalies of schizencephaly in the clinical population: detailed analysis of MR images. Neuroradiology 2002; 44:418-427.
76. Silbergeld DL, Miller JW. Resective surgery for medically intractable epilepsy associated with schizencephaly. J Neurosurg 1994; 80:820-825.
77. Chang BS, Piao X, Giannini C, Cascino GD, Scheffer I, Woods CG et al. Bilateral generalized polymicrogyria (BGP): a distinct syndrome of cortical malformation. Neurology 2004; 62:1722-1728.
78. Burneo JG, Bebin M, Kuzniecky RI, Knowlton RC. Electroclinical and mag netoencephalographic studies in epilepsy patients with polymicrogyria. Epilepsy Res 2004; 62:125-133.
79. Jonas R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S et al. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. Neurology 2004; 62:1712-1721.
80. Herzig R Bogousslavsky J, Maeder P, Maeder-Ingvar M, Reichhart M, Urbano LA et al. Intracranial arterial and arteriovenous malformations presenting with infarction. Lausanne stroke registry study. Eur J Neurol 2005;12(2):93-102.
81. Attia W, Tada T, Hongo K, Nagashima H, Takemae T, Tanaka Y et al. Microvascular pathological features of immediate perinidal parenchyma in cerebral arteriovenous malformations: giant bed capillaries. J Neurosurg 2003;98(4):823-7.
82. Challa VR, Moody DM, Brown WR. Vascular malformations of the central nervous system. J Neuropathol Exp Neurol 1995; 54(5):609-21.
83. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiec tasia (HHT3) maps to chromosome 5. J Med Genet 2005; 42(7):577-82.
84. Awad IA, B.D. Cavernous Malformations. Parkridge: AANS, 1993.
85. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. J Neurosurg 1991;75:709-714.
86. Jabbour P, Gault J, Awad IA. What genes can teach us about human cerebrovascular malformations. Clin Neurosurg 2004; 51:140-52.
87. Martin N, V.H. Pathology and grading of intracranial malforma tions. In: Awad IA, ed. Intracranial Vascular Malformations. Neurosurgical Topics. Park Ridge, IL: AANS, 1990:1-30.
88. Hoang TA, Hasso AN. Intracranial vascular malformations. Neuroimaging Clin N Am 1994;4(4):823-47.

89. Awad IA, Robinson JR. Comparison of the clinical presentation of symptomatic arteriovenous malformations (angiographically visu alized) and occult vascular malformations. Neurosurgery, 1993;32(5):876-8.
90. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Cerebral venous malformation-arteriovenous mal formation transition forms. J Neurosurg, 1996;85(1):9-13.
91. Steiger HJ, Hanggi D, Schmid-Elsaesser R. Cranial and spinal dural arteriovenous malformations and fistulas: an update. Acta Neurochir Suppl 2005;94:115-22.
92. Williamson A, Patrylo PR, Lee S, Spencer DD. Physiology of Human Cortical Neurons Adjacent to Cavernous Malformations and Tumors. Epilepsia 2003;44:1413-9.
93. Hadar E, Lüders J. General and historical considerations of epilepsy surgery. In: W. R, Ed Youmans Neurological Surgery. Philadelphia: Saunders, 2004;2435-47.
94. Kerrigan JF, Ng YT, Chung S, Rekate HL. The hypothalamic hamartoma: a model of subcor tical epileptogenesis and encephalopathy. Semin Pediatr Neurol 2005;12(2):119-31.
95. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19(3):477-84.
96. Stefan H, Hammen T. Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. Acta Neurol Scand 2004;110(6):393-7.
97. Lo W, Marchuk DA, Ball KL, Juhász C, Jordan LC, Ewen JB et al. Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement. Dev Med Child Neurol 2012;54:214-23.
98. Requena I, Arias M, López-Ibor L, Pereiro I, Barba A, Alonso A et al. Cavernomas of the central nervous system: clin ical and neuroimaging manifestations in 47 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(7):590-4.
99. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. J Neurosurg 1990;73(3):387-91.
100. Piepgras DG, Sundt TM Jr, Ragoowansi AT, Stevens L. Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 1993;78(1):5-11.
101. Jafar J, A. IA. Huang P. Intracranial vascular malformations: clinical decision and multimodality management strategies. In: Jafar J, Awad IA, Rosenwasser R, eds. Vascular Malformations of the Central Nervous System. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999;219-232.
102. Menzler K, Chen X, Thiel P, Iwinska-Zelder J, Miller D, Reuss A et al. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi) cortical localization. Neurosurgery. 2010; 67, 918-924
103. Van Gompel J. J, Rubio J, Cascino G. D, Worrell G. A, Meyer F. B. Electrocorticography-guided resection of temporal cavernoma: is electrocorticography warranted and does it alter the surgical approach? J. Neurosurg. 2009; 110, 1179-1185
104. Teixeira RA, Li LM, Santos SL, et al. Early development destructive brain lesions and their relationship to epilepsy and hippocampal damage. Brain Dev. 2003;25(8):560-570.
105. Andermann F. Rasmussen's syndrome. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann; 1991. Chronic encephalitis and epilepsy.

180

Subpial Transseksiyon ve Topektomi

Muhammet Bahadır Yılmaz, Ayfer Aslan

Multipl subpial transeksiyon

I .Multipl subpial transseksiyonun gelişimi ve temeli

Medikal tedaviye dirençli nöbetlerde rezeksiyon yapılması, seçilmiş hastaların eloquent olmayan beyin bölgelerinde yıllardır uygulanmaktadır. Bununla birlikte, eloquent korteksteki nöbet odaklarının çıkartılması ciddi nörolojik defisitlere sebep olmaktadır. Morrell, maymunların üzerinde yaptığı deneyde, motor kortekste penisilinle oluşturulmuş bir nöbet odağına kortekse dik kesi yaptıktan sonra nöbeti engelleyebildiğini, aynı zamanda motor fonksiyonların devam ettiğini bulmuştur.[5,22] Diğer çalışmalarla birlikte, epileptik deşarjların senkronizasyonunda ve yayılımında horizontal liflerin etkin olduğu gösterilmiştir.[5] Böylece multipl subpial transeksiyon (MST) ilk olarak 1969 yılında Morrel ve arkadaşları tarafından, dirençli epilepsisi olan hastalarda, rezeksiyonun uygun olmadığı beyinin elegant alanlarındaki lezyonlar için tarif edilmiştir.[16,22,23,52] Hashizume ve Tanaka, MST'nin etkilerini deneysel nöbet odağı üzerinde göstermişlerdir.[11] Kainik asitle yapılan rat nöbet modelinde, MST'nin aynı hemisferde nöbet aktivitesinin yayılımını baskıladığı ve nöbet sıklığını azalttığını ancak sonlandırmadığını bulmuşlardır. Transeksiyon yapılan kortekste glukoz metabolizmasını ölçmüşler ve değişmediğini görmüşler, böylece korteks fonksiyonlarının korunduğunu göstermişlerdir.[5,11] Leonhardt ve arkadaşlarının, MST uygulanan bir hastada 4 yıl sonraki kortikal aktivasyonu PET ile inceleyip kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, transeksiyon yapılan bölgede kortikal aktivasyonda bozulma olmadığını saptamışlardır.[16] Bu çalışmalarında ışığında zamanla multipl subpial transeksiyon yapılan vaka sayısı giderek artmış, sonuçlarıyla ilgili bilgiler birikmeye başlamıştır.

MST, özellikle motor, somatosensorial, lisan ve görme korteksi gibi eloquent kortikal alanlarda uygulanmaktadır.[13,26] Bu cerrahinin amacı, nöbetin yayılmasında rol oynayan horizontal intrakortikal liflerin dik olarak kesilmesi sayesinde bu bölgeden başlayan nöbet senkronizasyonunu ve nöbetin yayılmasını engellemektir.[5,13] Tek başına MST yapılan vakalar daha fazla rapor edilmeye başlanmakla beraber, genellikle rezeksiyon yapılan cerrahilerle kombine edilmektedir. Son yıllarda mesial temporal epilepside hipokampal transeksiyon gibi yeni transseksiyon uygulamaları yaygınlaşmaktadır.[44]

Serebral korteksteki temel fonksiyonel ünite, içerisinde vertikal uzanımlı, çıkan ve inen liflerin ve kan akımının olduğu fonksiyonel vertikal kolondur.[2,23,41,46,52] Nöronal iletim bu kolanda olmakla birlikte horizontal liflerle bağlantılarda bulunmaktadır. Epileptik bir odağın epileptik deşarj üretebilmesi için hem belli bir volümde olması hem de bu tanjansiyel bağlantılarının olması gerekir.[23,46,49,52] Bu epileptik aktivite yayılımı tüm kortikal tabaklardaki transvers bağlantılarla olmakla birlikte özellikle de serebral korteksin 4 ve 5. tabakalarının rolü önemlidir.[2,40,50,52] Özellikle 5. katman birçok epileptiform olayın başlatılmasında rol alabilir.[2] Literatürde, genişliği 5 mm'den büyük kortikal alanlar veya tanjansiyel bağlantıları 5 mm'den büyük alanların paroksismal deşarjların üretimi için gerekli olduğu bildirilmektedir.[7,8,46,49,52] Diğer bir yayında, senkronize deşarjlar sürdürülmesi için minimum volüm 12.5 mm^3 olarak bildirilmiştir.[17,41,46,49]

Yapılan bir deneysel çalışmada,epileptik iki odak 4 mm aralıkta yapıldığında senkronize deşarj üretme eğilimi varken, 6.7 mm aralık olduğunda bağımsız aktivite görülmektedir ve senkronizasyon oluşmamaktadır.[2,19,53] MST yapılırken gyrus uzun eksenine dik transeksiyonun 5 mm aralıklarla yapılmasındaki temeli bu çalışmaların bulguları oluşturmaktadır.[52] Bu sayede nöronal fonksiyon korunarak nöbet yayılması sınırlanmaktadır.

Uzun dönem sonuçlar, nöbet değerlendirilmesindeki farklı sınıflamalar, etyolojideki farklı patolojiler nedeniyle kesin yargılar çıkarmak zor gibi gözükmektedir. Bununla birlikte literatür bilgileri MST'nin etkinliğini, hem eloquent kortekste lokalize vakalar için tek başına, hem de epileptojenik odağın eloquent kortekse yayıldığı vakalar için desteklemektedir.[5] Genel olarak bakıldığında nöbetsiz yaşamdan ziyade hayat kalitesini artıracak şekilde nöbetlerin azalması amaçlanmaktadır. Rezeksiyon yapılamayacak bölgelerdeki epileptik lezyonlardan kaynaklanan nöbetlerin kontrolünde, düşük morbidite oranı olan bir yöntem olarak yararlıdır.[49]

II. Cerrahi endikasyonlar

Multipl subpial transeksiyonun anatomik olarak ana kullanım alanı; konuşma, görme, motor veya primer duyusal korteks gibi eloquent korteks içerisinden nöbet aktivitesi çıkan hastalardır. Literatürdeki endikasyonlarına bakıldığında[5,17,21,52]:

1. Eloquent korteksten doğan fokal nöbetler (Fokal motor, somatosensorial veya vizüel nöbetler)
2. Eloquent alan dışında, lezyonektomi sonrası çevre dokudan kaynaklanan nöbetler
3. Daha önceki rezeksiyon alanına komşu eloquent alanda inatçı epileptojenik aktivite
4. Landau-Kleffner sendromu (LKS)
5. Malign Rolandic-Sylvian Epilepsi Sendromu (MRSE)
6. Epilepsia partialis continua (EPC)
7. Kortikal displaziye bağlı nöbetler
8. Rasmussen ensefaliti
9. Lennox-Gastaut sendromu
10. Status epileptikus
11. Hipokampal transseksiyon

Eloquent korteksten doğan fokal nöbetler

Eloquent korteksten başlayıp çevreye yayılan nöbetlerde, tek başına veya rezektif cerrahilerle birlikte uygulanmaktadır. Nörolojik defisit yaratmamak için, kritik beyin bölgelerindeki epileptik alanının subtotal rezeksiyonuna etkili alternatif olabilir.[2,52] Literatürde lezyonektomi ve kortikal rezeksiyonlarla kombinasyonu daha çok görülmektedir. Son yıllarda tek başına MST yapılan vakalar daha fazla bildirilmekle birlikte, tek başına MST etkinliğini değerlendirmek zordur.[18,42,46,52,54] Ayrıca hastaların ameliyat sonrasındaki dönemde nöbet sonuçlarının değerlendirildiği klasifikasyonlardaki farklılık nedeniyle de etkinlik konusunda tam sonuç çıkarmak zordur.

Eloquent alan dışında ,lezyonektomi sonrası çevre dokudan kaynaklanan nöbetler

Nakase ve arkadaşlarının sundukları vakada, sağ frontal kavernom operasyonu geçirmiş (lezyonektomi) ve 26 yıldır dirençli epilepsisi olan hastada etraftaki glial skar ve hemosiderin alanı da çıkarılmış. Buna rağmen komşu gyrustan epileptik potansiyel devam eden hastaya MST yapılmış. MST sonrası nöbet aktivitesinde belirgin azalma olmuş ve fenobarbitalle nöbet kontrol altına alınabilmiş.[27] Bu vakanın gösterdiği gibi, eloquent alan dışında, lezyonektomi sonrası çevre dokudan kaynaklanan nöbetlerde MST denenebilir.

Landau-Kleffner sendromu (LKS)

1957'de Landau ve Kleffner tarafından tanımlanmıştır.[14] Bu sendrom; akut veya progresif, uyku sırasında daha sık hale gelen, santral ve süperior temporal bölge üzerinde epileptik deşarjların olduğu, daha önce normal olan çocukta, kazanılmış epileptik afazi veya sözlü-işitsel agnozi, davranış değişiklikleri ile karşımıza çıkar.[3,10,20,52] Çocuklarda MST'nin ana endikasyonlarından biridir. Valproik asit, diazepam ve kortikosteroidler medikal tedavide kullanılmaktadır.[20] Farmakolojik tedavinin etkisi değişkendir ve faydası tahmin edilemez. Genellikle de lisan işlevi üzerine etkisi görülmemektedir.[10] MST'nin davranış ve nöbet kontrolünde dramatik etkileri olmasına rağmen, lisan üzerine etkisi daha azdır.[14] Hastaların çoğunda hafif veya orta derecede lisan problemi devam ettiği raporlanmaktadır.[14] Özellikle LKS'de, epileptik kökenli afazinin progresyonunu önlemek ve düzelme sağlamak için önerilmektedir.[40]

Malign Rolandic-Sylvian epilepsi sendromu (MRSE)

Otsubo ve arkadaşları tarafından, sekonder jeneralize nöbete progrese olan, inatçı parsial sensorimotor nöbetli çocuk hastada tanımlanmıştır.[33,52] EEG'de frontosentrotemporal bölgede diken dalga saptanır ve MEG'de (magnetoencephalography) diken dalga kaynağı rolandik-silvian bölgeye lokalizedir. MRI'da lezyon saptanmaz. Hastada genellikle nörokognitif problemler mevcuttur. Bu hastaların tedavi planlamasında nonfonksiyonel kortekste maksimal rezeksiyon ve elegant korteks boyunca MST yapılması önerilmektedir.[33,52]

Kortikal displazi ve epilepsia partialis continua (EPC)

Molineux ve arkadaşları MR'ı normal, biyopsi ile kortikal displazi tanısı konan, epilepsi odağı sol santral kortekste olan "Epilepsia Partialis Continua" tanılı bir hastanın MST ile başarılı şekilde tedavi edildiğini rapor etmişlerdir.[21]

Rasmussen's sendromu:

Rasmussen ensefalitine bağlı EPC tedavisinde de kullanıldığına dair yazılar mevcuttur.[28,52] Bununla birlikte, altta yatan hastalığın kontrol altına alınamaması durumunda, progresif hastalık aşamasında yararları tartışmalıdır.[13,23,41,47]

Lennox-Gastaut sendromu

Lennox-Gastaut sendromu (LGS) birden fazla sayıda nöbet tipinin birlikte görüldüğü, özel EEG paternleri olan, bilişsel işlevlerde etkilenmenin de olduğu epileptik sendromdur. Tedaviye dirençli ve kötü prognozludur. Medikal tedaviyle amaç nöbet sıklığını azaltmaktır. Liu ve arkadaşlarının bildirdiği 18 vakada MST ile %88.8 olumlu sonuçlar alındığı görülmektedir.[17]

Multipl hipokampal transeksiyon (MHT)

Temporal lobektomi, ilaca dirençli epilepside yıllardır etkin şekilde kullanılmaktadır. Özellikle sol tarafta yapıldığında sözel bellek ile ilgili sorunlara yol açabilmektedir.[44] Son zamanlarda, hipokampal rezeksiyon yapıldığında sözel bellek kaybı riski yüksek olan, radyolojik tetkiklerde normal hipokampuslu, temporal lob kaynaklı kompleks parsial nöbetli olan hastalarda hipokampal transeksiyonun yapılabileceği bildirilmektedir.[5,38,44,53]

Hipokampusun iç yapısına bakıldığında, direk intrahipokampal yol ve polisinaptik yol bulunmaktadır. Özellikle direk yol sözel bellekte rol oynamaktadır.[44] Buraya giren lifler inferior temporal kor-

teksten gelmektedir.[44] Perirhinal korteks aracılığı ile entorinal kortekse ulaşmaktadır. İşlem sırasında bu bağlantıların korunması gerekmektedir. MHT işleminde, hipokampus uzun ekseni boyunca yapılan multipl transvers transeksiyonlar sayesinde, vertikal lifler ve hipokampus fonksiyonu korunurken nöbet yayılımından sorumlu longitudinal lifler kesilmiş olur.[37]

Literatür bilgisine göre preoperatif MRI'da hipokampus içinde atrofi olmayan, sol temporal lob epilepsili hastalarda postoperatif sözel bellekte kötüleşme olasılığı yüksektir.[37,44] Atrofik olmayan veya hafif atrofik hipokampus, epileptik aktiviteye sahip olsa bile sözel bellek fonksiyonunu korur. Önerilen bu yöntem nöbet kontrolü ve hipokampal fonksiyonun korunması için son derece verimlidir ve nispeten güvenlidir.[37,44]

Patil ve arkadaşları, unilateral temporal nöbet için MHT yapılan 15 hastanın sonuçlarını yayınlamışlar.[37] Tüm hastalarda neokortekse MST ve hipokampusa MHT yapıldıktan sonra intraoperatif ECoG bulgularına dayanarak ikinci MHT yapılmış. Nöbet odağı amigdalada olan 10 hastaya ek olarak amigdalektomi yapılmış. İntraoperatif EEG kayıtlarına dayanarak MST'ye rezistans olan 11 hastada temporal tip (1.5-2.5 cm) rezeke edilmiş ve kalıcı nörolojik komplikasyon olmamış. 15 hastada (%94.7) nöbetsiz yaşam (Engel Klas I), 1 hastada (%5.3) nadir nöbet (Klas II) saptanmış. Yapılan nörofizyolojik testlerde sözel hafızanın korunduğu görülmüş.[37] Sonuçların analizinde, nöbet akıbeti temporal lobektomiye göre eşit veya biraz daha iyi olarak saptanmış. Ayrıca sözel belleğin korunduğu görülmüş.[37] İntraoperatif ECoG'nin, MHT'nin yeterli yapıldığına karar vermede önemli olduğu vurgulanmış.[37] Sonuç olarak bu yöntemin hipokampektomiye alternatif oluşturabileceği iddia edilmiş.[37] Literatürdeki başka bir seride 12 tanesi solda olmak üzere 21 hastaya hipokampal trasseksiyon yapılmış. Bu seride, en az 1 yıl takibi olan 17 hastanın 14'ü (%82) nöbetsizken, 2 (%12) hastada nadir nöbet ve 1 (%6) hastada nöbetlerde belirgin iyileşme olduğu görülmüş. Sol hippokampal transeksiyon uygulanan hastalardan 8'ine preoperatif ve postoperatif nöropsikolojik testler yapılabilmiş. Bunlardan 7 hastada sözel bellekte bozulma olmadığı, 1 hastada geçici kötüleşme olduğu raporlanmıştır.[5] Bu yazılardaki sonuçlar MHT'nin daha yaygınlaşacağını göstermektedir.

III. Cerrahi öncesi planlama

İlaca dirençli epilepsi nedeniyle kortikal rezeksiyon planlanan hastalarda yapılan değerlendirmeye benzer tetkikler MST için de gerekmektedir. İktal/interiktal EEG, PET, SPECT ve kranial MRI ile cerrahi öncesi karar verilmektedir. Olası tümör dokusunun ekartasyonu için gadolinium kontrast kullanımı önemlidir.[2,26,52] Subdural grid ve haritalama, MST öncesi faydalı olabilir.[5]

Preoperatif sözel performans, bellek performansı ve lateralize bulgular için nörolojik ve nöropsikiyatrik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Fonksiyonel MRI, MEG ve WADA testleriyle dominant hemisfer ve dil merkezi belirlenmeye çalışılmalıdır.

IV. Cerrahi teknik

Multipl subpial transseksiyon:

İlk olarak Morrel ve arkadaşları tarafından 1969 yılında tarif edildikten sonra uygulamada bazı ufak değişiklikler tanımlanmıştır.[5,22,26,42,52,55] Primer nöbet odağında epileptiform aktiviteyi uyardığı düşünülen methohexital genel anestezi için kullanılabilir.[5] İntraoperatif haritalama yapılacaksa metoheksital dozu düşürülüp, intravenöz sedasyon ve lokal anestezi ile birlikte uygulanmalıdır.[5] ECoG yapılabileceği göz önünde bulundurularak kraniotomi flebi uygun genişlikte açılmalıdır.[5] Epileptojenik bölgede, sulkusun üzerindeki pia tabakası bipolar kullanılarak koterize edilir ve iğne deliği büyüklüğünde alan açılır. Eğer varsa avasküler alan tercih edilmelidir. 4 mm uzunluğunda, 0.3 mm çapında, ucu dik açı yapan, kör, hook şeklindeki MST bıçağı insize edilen pial noktadan sokulur.[52] Gyrus uzun eksenine dik, yaklaşık 1.5-2 cm derinliğinde, sulkal sınıra kadar öne doğru kesi yapılır.[52] Künt kancanın kesici tarafı kesinlikle kortikal yüzeye dik tutulmalıdır. Ucu subpial oluncaya kadar yüzeye getirilir, daha sonra alet gyrus boyunca daha önceki ileri hareketi ile aynı planda nazikçe geri çekilir. Elektriksel anomalinin olduğu tüm bölgeyi kapsamak için birbirlerinden 5 mm aralıklarla, paralel ve lineer transeksiyonlar yapılır.[15,23,52] Bu işlem sayesinde, vertikal lifler korunarak horizontal liflerin bağlantıları

kesilmiş olur. Ayrıca bu teknik sayesinde hem vasküler beslenme korunur hem de pial bariyer de bozulmamış olur. Dokunun normal işlevsel rolü etkilenmezken epileptik aktivite ortadan kaldırılır.[13,19,52] Özellikle silviyan ve interhemisferik fissür civarında, majör kan damarlarına dikkat edilmelidir. Sulkus veya fissürün derinlerinde yapıldığında, hook ucu pial yüzeyden uzakta olacak şekilde baş aşağı yerleştirilmelidir.[5]

MST düşünülen birçok hastada, nöbet odağı hem eloquent hem de non-eloquent kortekse uzanmaktadır. Bu vakalarda, non-eloquent korteks içerisinde cerrahi rezeksiyon yapılabilirken, haritalamayla saptanan eloquent kortekse rezeksiyon nörolojik defisitle sonuçlanabilir.[5] ECoG, interiktal aktivitede önemli derecede azalma göstermiyorsa ve primer rezidüel odak eloquent kortekste uzanıyorsa, rezeksiyon yerine MST uygulanması önerilmektedir.[5,52] Nöbet odağı tamamıyla eloquent korteksteyse rezeksiyonun kabul edilemez sonuçlarından kaçınmak için, MST tek cerrahi seçenektir. ECoG'da nöbet odağında anlamlı bir azalma görülürse işleme son verilir.[39] Eğer anlamlı azalma yoksa ve bu alanda fokal aktivite görülüyorsa, işlem sulkusun derinindeki gri cevher içerisine vertikal olarak uzatılabilir.[5] Özellikle LKS'de ECoG'de epileptiform aktivite anlamlı derece azaldığında işlem durdurulabilir. Tersi görüşlerde olmakla birlikte ECoG ile postoperatif nöbet kontrolünün iyi korele olduğu düşünülmektedir.[52] İşlem sonrası, interiktal epileptik deşarjlarda azalma veya kaybolma yoksa muhtemelen preoperatif değerlendirmede hata olabileceği akla gelmelidir.

Multipl hipokampal transseksiyon:

MHT için, supin pozisyonda, baş karşı tarafa yaklaşık 45 derece çevrilmiş olarak operasyona alınır. İnsizyon ve kraniotomi standart temporal lobektomi gibi yapılır. Superior silvian ven boyunca superior temporal loba yaklaşık 2 cm'lik insizyon yapılır.[44] Kortikotominin posterior sınırı, temporol polden itibaren 4,5 cm olmalıdır.[44] Sonrasında superior temporal gyrus gri maddesi silvian fissür boyunca aspire edilir ve ventrikül çatısına ulaşılır.[44] Ventrikül açıldıktan sonra hippokampus başı ve amigdala görülür. İşlem normalde 2 mm'lik ring transektörle yapılırken, derin kesi için 4 mm'lik ring transektör gereklidir.[44] Dentat nükleus, CA1 ve CA4 alanı için derin transseksiyon gereklidir.[44] Hipokampal elektrokortikografi (ECoG) ile işlem yapılacak alan belirlendikten sonra, koronal planda değişen derinliklere 5 mm aralıklarla transeksiyon yapılmalıdır. Genellikle transeksiyon sonrası ECoG tekrarlanır ve epileptik deşarjların kaybolduğu görülür.[5,44] Bu işlem sonrasında ECoG hala epileptik deşarjlar gösteriyorsa amigdalanın çıkartılması önerilmektedir.[44] Cerrahi sırasında fimbriya korunmalıdır.[37]

V. Postoperatif komplikasyonlar

Literatür bilgilerine bakıldığında MST genellikle düşük morbiditesi olan bir işlemdir. Cerrahi sırasında olan küçük boyutlu kapiller kanamalar hafif bası veya gelfoam gibi hemostatik ajanlarla kolayca kontrol altına alınabilir.[5,52] Literatürde subaraknoid kanama, küçük boyutlu intraserebral hematom ve nadiren semptomatik büyük hematom bildirilmiştir.[42,43,52,54]

Cerrahi sırasında büyük miktarda subaraknoid kan birikirse, piadan kanın çıkışı için küçük bir açıklık oluşturulabilir.[5] Bitişik gyrusları içeren, birden fazla beyin lobunda MST yapılacağı zaman intaoperatif usg kullanımı olası hematomu saptamak açısından yararlı olabilir.[52] İşlemin yapıldığı eloquent kortekse bağlı olarak disfazi, görme bozukluğu, hafıza bozukluğu, duyu bozukluğu ve hemiparezi gibi geçici nörolojik defisitler literatürde mevcuttur. Cerrahi sahadaki ödem ve mikrokanamalar geriledğinde haftalar içinde defisitler genellikle düzelir.[5] Geniş korteks alanına MST uygulaması sonrası kalıcı nörolojik defisitlerde bildirilmiştir.[13,34,36,42,46,52,54]

Kalıcı komplikasyon oranı Morrell tarafından %7, Smith ve Byrne tarafından %17 olarak raporlanmıştır.[5,23,47] Morrel'in 100 vakalık serisinde parsial epilepsi nedeniyle sadece MST yapılanlarda %19, LKS nedeniyle MST yapılanlarda %0, MST ile birlikte rezeksiyon yapılanlarda %6, toplamda %7 kalıcı defisit saptanmıştır.[5,25] Spencer ve arkadaşlarının meta-analizde, 211 hasta arasında komplikasyon oranları sadece MST için %19, rezeksiyonla birlikte MST için %23 bulunmuştur.[39,48] Ntsambi ve arkadaşlarının serisinde; kalıcı nörolojik defisit %6.4, minör defisit %3.2 görülmüş.[31]

Bu defisit oranlarının tersine fonksiyonel defekt saptanmadığını bildiren yazılar da mevcuttur. Zhao ve arkadaşlarının 200 hastalık serisinde takibi yapılabilen 160 hastada işlem sonrası fonksiyonel defekt saptanan hasta olmamış.[56] Yine Sawhney ve arkadaşlarının 21 hastalık MST serisinde kalıcı nörolojik defisit saptanmamış.[41] Liu ve arkadaşlarının 50 hastalık serisinde fonksiyonel defekt saptanan hasta olmamış.[18]

VI. MST sonucunu etkileyen ve komplikasyonları artıran faktörler

- Jeneralize epilepsiden ziyade parsial epilepside MST daha etkindir.[11,52]
- MR incelemesi normal olan hastalarda, MST yapılması gereken alan genişledikçe prognoz daha kötü olabilmektedir.[52]
- Bitişik gyrusları içeren birden fazla lobda MST yapılması komplikasyon riskini artırmakta ve başarı şansını düşürmektedir.
- Epileptik odağın fonksiyonel alanın içinde olması, silviyan ve interhemisferik fissür gibi major damarların bulunabileceği lokalizasyonlarda yapılması defisit gelişimi ve komplikasyon oranını artırmaktadır.
- Transeksiyon aralıkları 4 mm'den dar olduğunda nöronal hasara bağlı daha yüksek komplikasyon oranı görülebilmektedir.[5,35]
- MST'nin kortekse tam dik yapılmaması nöronal hasar riskini artırmaktadır.
- Korteksin tam kat transseksiyonunda başarısızlık sonuçları etkilemektedir. MST uygun teknikle yapılmadığı zaman, korteksin alt tabakalarında (4-6) kesilmeyen bağlantılar nöbet yayılımına neden olabilir.[50,52]
- Nöbet sonuç analizlerinin ve takip sürelerinin homojen olmaması, genellikle rezeksiyonla birlikte yapılması, tek başına MST yapılan hasta sayısının az olması karşılaştırmayı ve oranların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Epilepsi cerrahisi sonrası 2 yıllık postoperatif sonuçlar rapor edildikçe, uzun vadede başarılı sonuçlarda azalma olduğu görülmektedir.[23,32,42,52]
- Zeminde progresif hastalığı olan vakalarda başarısızlık oranı daha fazladır.[40]
- Epileptik alanın saptanmasındaki hata veya MST'nin yeterince genişlikte yapılmaması da başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.[40]

VII. Postoperatif histolojik değerlendirme

Kaufman ve arkadaşları, dirençli temporal lob epilepsili 8 hastada standart temporal lobektomi yapmadan önce major temporal gyrusa transseksiyon yapmışlar.[15] Rezeksiyon sonrası transseksiyon yapılan alanların geleneksel histolojik ve immünositokimyasal incelemesi yapılmış. MST'nin makroskobik olarak aralık ve yönünün giral aksa dikey ve doğru derinlikte olmasına rağmen, mikroskobik incelemede transeksiyonun önemli bir bölümünün derinlik ve oryantasyon açısından uygun olmadığını saptamışlar. Bir kısmında çok derin veya yetersiz derinlikte, bir kısmında oblik transeksiyon olduğu görülmüş.[15,52] Bu durumun kortikal kalınlığın ve gyrus büyüklüğünün farklılığına bağlı olduğu düşünülmüş. Akut piknoz ve ödem saptanması bu uygunsuz kesilere bağlanmış. Horizontal liflerin ise olguların çoğunda kesildiği saptanmış. Olguların 1/3'ünde şiddetli aksonal yaralanmanın olduğu derin kesiler de varmış. Bu nedenle horizontal desenkronizasyona ek olarak deafferantasyon mekanizmasının da nöbet kontrolünde etkisi olduğu düşünülmüş.

Sugiyama ve arkadaşlarının deneysel çalışmasında MST'nin sebep olduğu histolojik değişiklikler ve bu prosedürün epilepsi modelinde nöronlar arası deşarj yayılımına etkisi incelenmiş.[49] Histolojik incelemede vertikal yarıklar ile birlikte hafif gliozis ve çok az miktarda da doku hasarı gözlenmiş.[49] Horizontal liflerin transekte edildiği, vertikal liflerin ve nöronal hücre gövdelerinin korunduğu görülmüş. Operasyon sırasında stimülasyonla kortikal hiperaktivite değerlendirildiğinde transekte edilen alanda azaldığı, MST'nin sadece nöronal senkronizasyonu değil aynı zamanda uyarıcı internöronal iletimi de kestiği saptanmış.[49]

VIII. Postoperatif radyolojik değerlendirme

Postoperatif beyin tomografisinde MST yapılan alanda genellikle subaraknoidal kanama, hafif kortikal ödem ve lineer intrakortikal kanama alanları saptanır.[46] Kronik dönemde MR incelemesinde ince mikrokistik çizgiler, gyrusta atrofi ve nadiren de daha büyük kistik değişiklikler görülebilir.[46]

IX. Cerrahi sonuçlar

Literatürde yayınlanan vakaların bir kısmının sadece MST, bir kısmında rezeksiyonla birlikte yapılması, takip süreleri ve kullanılan takip klasifikasyonlarının farklılığı, altta yatan patolojik durumların farklılığı nedeniyle nöbet kontrol oranlarını karşılaştırmak zordur.[2] Öncelikli sorun; rezeksiyonla birlikte MST yapılan hastalarda, nöbet sonucu veya morbidite üzerinde MST'nin mi rezeksiyonun mu daha fazla etkisi olduğu kesin olarak anlaşılamaz. Bu vakalarda, kesin olan nokta MST'nin intraoperatif ECoG üzerine etkisinin olduğudur.[5] Bir diğer sorun MST'nin hangi hasta grubuna yapıldığı ve sonuçlarının hangi klasifikasyona göre değerlendirildiğidir. Farklı endikasyonlar için yapılan MST'lerde sonuçları karşılaştırmak yanılgıya yol açabilir.

Tablo 1'de sadece MST ve rezeksiyonla birlikte MST yapılan vakalara ait literatür verileri görülmektedir. Bu tabloda görüldüğü gibi, literatürde Engel 1-3 sonuçlar başarılı olarak değerlendirilmiştir. Farklı endikasyonlar için yapılmış olsa bile MST+/-rezeksiyonun nöbet üzerine olumlu sonuç oranları %45-100 arasında değişmektedir. En düşük oranlar, Schramm ve arkadaşlarının yazısında %45 olumlu sonuç olarak bildirilmiştir. Bu yazıda sadece MST yapılan 20 hastanın 1 yıllık takipte %45'inde Engel 1-3 sonuç elde edildiği, zaman içinde bu sonuçların değiştiği vurgulanmış ve 7 hastada uzun dönemde kötüleşme görüldüğü bildirilmiştir.[42] Benzer durum, rezeksiyon yapılan hastalarda da tanımlanmıştır.[5] Rezeksiyonla birlikte MST yapılan hastalarda, Morrell ve arkadaşları %82 oranında nöbetsiz yaşam veya nöbetlerinde önemli derecede azalma (Engel sınıfı I-III) bildirmiştir.[23] Spencer ve arkadaşlarının, MST yapılan 212 hasta üzerinde çok merkezli metaanalizinde; sadece MST yapılanlarda jeneralize epilepsi için %71, kompleks parsial epilepsi için %62 ve basit parsial nöbetler için %63 oranında nöbet kontrolü ile mükemmel sonuçlar bildirilmiştir.[48] Rezeksiyonla birlikte MST yapılanlarda jeneralize epilepsi için %87, kompleks parsial epilepsi için %68 ve basit parsial nöbetler için %68 oranında nöbet kontrolü sağlanmış. Yeni nörolojik defisit rezeksiyonla birlikte MST için %23, sadece MST için %19 oranında saptanmış. Bu analizde, sadece MST yapılanlar ve kortikal rezeksiyon birlikte MST yapılanlar arasında nöbet sonuçları benzer bulunmuş.[48,52] Mulligan ve arkadaşlarının yazısında 1990-1998 yılları arasında sadece MST yapılan 5 hasta ve rezeksiyonla birlikte MST yapılan 7 hasta olmak üzere toplam 12 hasta incelenmiş. 5 hastada (%42) anlamlı derecede nöbet sıklığında azalma olmuş. 2 hastanın nöbet şiddetinde azalma olmuş. MST ile birlikte rezeksiyon yapılması nöbet frekansını daha fazla azaltmış fakat iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış. Sadece 1 hastada kalıcı defisit görülmüş.[25] Orbach ve arkadaşları, MST yapılan ve en az 5 yıl takipte olan hasta serisinde %18.5 nöbet tekrarlama oranı raporlamışlar.[32] Ntsambi ve arkadaşlarının modifiye MTS uyguladıkları, ilaca dirençli 62 epilepsili hastayla ilgili 6 yıllık tecrübeleri yayınlanmış.[31] 12 hastaya sadece MST, 50 hastaya MST ile birlikte diğer prosedürler uygulanmış. Değerlendirme için Modifiye Engel sınıflaması kullanılmış. Kalıcı nörolojik defisit 4 (%6.4) hastada, minör defisit 2 hastada (%3.2) görülmüş. Hastaların %79'unda en az %50 nöbetlerde azalma olmuş (Sadece MST yapılan grupta %75). Nöbetsiz yaşam %42 hastada elde edilmiş (Sadece MST yapılan grupta %33). Bu yazıda intaoperatif elektrokortikografi ve nöronavigasyon altında MST yapılmasının etkin ve düşük morbiditeli olduğu vurgulanmış.[31]

Zhao ve arkadaşları, dirençli epilepsisi olan 200 hastaya MST yapmış.[56] 80 hastaya sadece MST, 120 hastaya MST ile birlikte diğer başka işlemler de yapılmış (Korpus kallozotomi, temporal lobektomi ve odak rezeksiyonu). 160 hastanın 1-8 yıl takibi yapılabilmiş. 100 hastada (%62.5) tam nöbet kontrolü sağlanmış. Nöbetlerde 32 hastada anlamlı azalma (%75'den fazla), 20 hastada azalma (%50'den fazla) saptanırken 8 hastada değişiklik saptanmamış. Toplam etki oranı %95, anlamlı oranda etki %82.5 olarak bildirilmiş. Hiçbir hastada fonksiyonel defekt saptanmamış.[56]

Tablo 1: Rezeksiyonla birlikte MST ve sadece MST yapılan hastalar

YAZAR	Sayı (n)	Olumlu Sonuç	
Morrel ve ark (25)	16 MST	%75	*%75 oranında Engel I- III sonuç elde edilmiş
Wyler ve ark (55)	6 MST	%83,3	*1 hastada nöbet kontrolünde başarısızlık mevcut
Schramm ve ark (42)	20 MST	%45	*1 yıllık takipte %45 Engel 1-3 sonuç elde edilmiş *Zaman içinde bu sonuçların değiştiği vurgulanmış *7 hastada uzun dönemde sonuçlarda kötüleşme olmuş
Mulligan ve ark (26)	5 MST 7 MST +rezeksiyon	%58,3	*5 hastada (%42) anlamlı derecede nöbet sıklığında azalma, 2 hastanın nöbet şiddetinde azalma olmuş * MST ile birlikte rezeksiyon yapılması nöbet frekansını daha fazla azaltmış fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamış
Spencer ve ark (48)	212 (metaanaliz)	%62-71 %68-87	*Sadece MST yapılanlarda jeneralize epilepsi için %71, kompleks parsial epilepsi için %62 ve basit parsial nöbetler için %63 oranında nöbet kontrolü sağlanmış *Rezeksiyonla birlikte MST yapılanlarda jeneralize epilepsi için %87, kompleks parsial epilepsi için %68 ve basit parsial nöbetler için %68 oranında nöbet kontrolü sağlanmış *Yeni nörolojik defisit rezeksiyonla birlikte MST için %23, sadece MST için %19 oranında saptanmış
Orbach ve ark (32)	51 MST +rezeksiyon 3 MST	%79.6	*%37 Engel I, %13 Engel II, % 29.6 Engel III sonuç elde edilmiş *En az 5 yıl takipte olan hasta serisinde %18.6 oranında nöbet sıklığında artış olmuş
Ntsambi ve ark (31)	12 MST 50 MST +rezeksiyon	%75-79	* 4 hastada (%6.4) kalıcı nörolojik defisit, 2 hastada (%3.2) minör defisit saptanmış *Hastaların %79'unda en az %50 nöbetlerde azalma olmuş (Sadece MST yapılan grupta %75). * Nöbetsiz yaşam %42 hastada elde edilmiş (Sadece MST yapılan grupta %33)
Zhao ve ark (56)	80 sadece MST 120MST +rezeksiyon (160 hastanın takibi mevcut)	%82.5	*100 hastada (%62.5) tam nöbet kontrolü sağlanmış *32 hastada (%20) anlamlı azalma (%75'den fazla), 20 hastada (%12.5) azalma (%50'den fazla) elde edilmiş *Toplam etki oranı %95, anlamlı oranda etki %82.5 olarak bildirilmiş
Hufnagel ve ark (13)	6 MST 16 MST +rezeksiyon	%66.6- %93.75	*Sadece MST yapılanlarda nöbetsiz yaşam elde edilememiş. Bunların 4'ünde (%66,6) nöbetlerde %50'den fazla azalma olmuş. *MST ile birlikte rezeksiyon yapılan 16 hastanın 9'unda (%56) nöbetsiz yaşam elde edilmiş). 6'sında nöbetlerde %95'den fazla azalma olmuş. *Fonksiyonel kortekste işlem yapılan 14 hastanın 5'inde hafif kalıcı nörolojik defisist saptanmış
Sawhney ve ark (41)	9 MST 12 MST +rezeksiyon	%50-66.7	*Sadece Mst yapılanlarda %50 nöbetlerde anlamlı düzelme saptanmakla birlikte hiçbirinde nöbetsiz yaşam elde edilememiş. * Diğer 12 hastadan; 8 hastada (%66,7) Engel grade 1-3 sonuç elde edilirken, 4 hastada (%33,3) herhangi bir iyileşme sağlanamamış

Liu ve ark (18)	50 MST	%96	*32 hastada (%64) tam nöbet kontrolü,13 hastada (%26) nöbetlerde %50'den fazla azalma, 3 hastada %50'den az azalma saptanmış.
Smith ve ark (46)	32 MST 68 MST +rezeksiyon	%93	*%69 hastada Engel 1-2, %24 Engel 3 sonuçlar elde edilmiş
Rougier ve ark (40)	7 MST	%71.4	*5 hastada nöbet kontrolü sağlanmış *1 hastada kompleks parsial nöbetler basit parsial hale dönmüş
Chuang ve ark (4)	2 MST	%100	*Atipik infantil spazmı olan 2 hastada günlük spazm sayısında azalma, motor kontrolde iyileşme sağlanmış
Liu ve ark (17)	18 MST+ rezeksiyon +/- kallozotomi	%88.8	*Lennox-Gastaut sendromu olan 18 hastaya MST+ rezeksiyon +/- kallozotomi yapılmış *7 hastada nöbetsiz yaşam elde edilmiş (Engel I). *9 hastada Engel 2-3 sonuçlar elde edilmiş. *2 hastada nöbetlerde değişiklik olmamış
Devinsky ve ark (6)	1 MST 2 MST +rezeksiyon	%100	*Rezeksiyonla birlikte MST yapılan 2 hastada 1yıllık takipte nöbetsiz yaşam elde edilmiş. Sadece MST yapılan hastada %70 nöbet sıklığında azalma olmuş
Shimizu ve ark (43)	12 MST	%100	-
Pacia ve ark (34)	3 MST 18 MST +rezeksiyon	%95.2	*13 hastada Engel 1, 6 hastada Engel 2, 1 hastada Engel 3 sonuçlar elde edilmiş. 1 hastada değişiklik olmamış (Engel 4)

Hufnagel ve arkadaşlarının 22 hastalık serisinde; 10 hastada fonksiyonel, 6 hastada non fonksiyonel kortekste olmak üzere toplam 16 hastada rezeksiyon ile birlikte MST, 6 hastaya sadece MST yapılmış.[13] Sadece MST yapılanlarda nöbetsiz yaşam elde edilememiş. Bunların 4'ünde nöbetlerde %50'den fazla azalma olmuş. Biri Rasmussen ensefaliti tanılı olan toplam 2 hastada nöbetlerde değişiklik olmamış. Buna karşılık MST ile birlikte rezeksiyon yapılan 16 hastanın 9'unda (%56) nöbetsiz yaşam elde edilmiş.[13] Kalan 7 hastanın 6'sında nöbetlerde %95'den fazla azalma olmuş. Fonksiyonel kortekste işlem yapılan 14 hastanın 5'inde ince kalıcı nörolojik defisist saptanmış.[13]

Sawhney ve arkadaşlarının 21 hastalık MST serisinde, 3 LKS ve 18 dirençli epilepsisi olan hasta mevcutmuş.[41] 12 hastaya ek olarak rezeksiyon yapılmış. 6 hastaya biyopsi yapılmış. Histopatolojik incelemede 6 hastada Rasmussen's sendromu, 6 hastada kortikal displazi, 1 hastada tümör, 5 hastada nonspesifik değişiklikler saptanmış. Sadece MST yapılan hastaların %50'sinde nöbetlerde anlamlı düzelme saptanmakla birlikte hiçbirinde nöbetsiz yaşam elde edilememiş. Diğer 12 hastadan; 5 hastada Engel grade 1-2 sonuç, 3 hastada Engel 3 sonuç elde edilirken, 4 hastada herhangi bir iyileşme elde edilememiş.[41] LKS olan 3 hastada konuşmada iyileşme saptanmış. Dirençli epilepsili 18 hastanın 11'inde nöbet frekansında azalma görülmüş. MST ile ilişkili kalıcı nörolojik defisit saptanmamış.[41] Liu ve arkadaşları,fonksiyonel alanda epileptijenik lezyonu olan dirençli epilepsili 50 hastada MST uygulamış.[18] Hastalar 6-40 ay arasında takip edilmiş. 32 hastada tam nöbet kontrolü sağlanmış. Anlamlı nöbet azalması (%50'den fazla) 13 hastada, %50'den az azalma 3 hastada görülmüş. 2 hastada etki görülmemiş. Total etkinlik %96 olarak bildirilmiş. Hastalarda fonksiyonel defekt saptanmamış.[18] Smith'in 100 vakalık MST serisinde hastaların 2/3'üne rezeksiyon da yapılmış. %69 hastada Engel 1-2, %24 Engel 3 sonuç elde edilirken, hastaların %7'sinde nöbet sıklığı değişmemiş veya kötüleşmiş.[46]

Chuang ve arkadaşları; birinde kortikal displazi, diğerinde postnatal beyin enfeksiyonu olan, atipik infantil spazmlı 2 hastaya MST yapmış ve günlük spazm sayısında azalma, motor kontrolde iyileşme elde edildiğini bildirmiş.[4]

Rasmussen ensefaliti: MST endikasyonları arasında sayılan Rasmussen ensefaliti olan hastalar incelendiğinde alternatif tedavi yöntemi gibi durmamaktadır.[13] Hufnagel ve arkadaşlarının serisindeki 1 hastada MST ile yeterli sonuç alınamadığı için hemisferektomi yapılması gerekmiş. Morrell ve arkadaşlarının 5 hastasında da MST ile nöbet kontrolü sağlanamamış.[13,23] Sawhney ve arkadaşlarının serisinde Rasmussen ensefaliti tanılı 6 hastaya MST yapılmış. 2 hastada nöbetlerde azalma ve status epileptikusun kaybolduğu görülmüş.[13,41] Literatürdeki bu bilgilerin ışığında Rasmussen ensefalitinde çok etkin bir tedavi seçeneği olmadığı görülmektedir.

Eloquent alan dışında lezyonektomi sonrası çevre dokudan kaynaklanan nöbetler: Fonksiyonel alanların dışında, sınırlı lezyonu olan nöbetli hastalarda, lezyonektomi sonrası çevre dokudan kaynaklanan nöbetlerin kontrolünde MST'nin faydalı olabileceği belirtilmiştir.[13] Hufnagel ve arkadaşlarının serisinde elegant olmayan alanda, lezyonektomi sonrasında nöbet kaynağı olan çevre dokuya MST yapılan 6 hasta bildirilmiş.[13] Bu hastaların 3'ünde nöbetsiz yaşam, 2'sinde %95 nöbet azalması elde edilmiş. 1'inde nöbetler kontrol altına alınamamış.[13] Nakase ve arkadaşları sundukları vakada, sağ frontal kavernom operasyonu geçirmiş (lezyonektomi) ve 26 yıldır dirençli epilepsisi olan hastada etraftaki glial skar ve hemosiderin alanı da çıkarılmış. Buna rağmen komşu gyrustan epileptik potansiyel devam eden hastaya MST yapılmış. MST sonrası nöbet aktivitesinde belirgin azalma olmuş ve fenobarbitalle nöbet kontrol altına alınabilmiş.[27]

Landau-Kleffner sendromu: LKS için MST yapılan hastalardaki sonuçlar **tablo 2**'de görülmektedir. Bu yazılar incelendiğinde, özellikle lisan sonuçların değerlendirilmesinde farklı ölçütlerin kullanıldığı görülmektedir. Downes ve arkadaşlarının yazısı haricindeki tüm yazılarda LKS'de belirgin etkiler vurgulanmıştır. Hastaların büyük kısmında (%78.5-100) nöbet kontrolünde, EEG bulgularında ve lisan fonksiyonlarında iyileşme elde edilmiştir.[10,14,24,29,30,41] Irving ve arkadaşlarının bildirdiği, LKS nedeniyle MST yapılan 5 hastanın tümünde lisanda düzelme olmakla birlikte yaşına uygun seviyeye ulaşan hasta olmamış. Bununla birlikte nöbet ve davranışsal bozukluklarda tümünde dramatik düzelme saptanmış.[14] Grote ve arkadaşları; iyi sonuçlar için erken tanı ve tedavinin önemli olduğunu, cerrahi öncesi uzun süredir dil fonksiyonlarında kötüleşmesi olan çocuklarda tatmin edici sonuçların daha kötü olduğunu vurgulamıştır.[10] Bu oranlara zıt olarak Downes ve arkadaşlarının yazısında 14 hastanın sadece 3'ünde dil fonksiyonlarında iyileşme görülmüş.[9] Bu çalışmada, ilaca dirençli LKS olan çocuklarda posterior temporal loba MST uygulandıktan sonraki uzun dönem sonuçlar araştırılmış.[9] 14 hastaya posterior temporal loba MST yapılmış. 21 hasta cerrahi yapılmayan kontrol grubu olarak değerlendirilmiş (cerrahi işlem için araştırılan fakat cerrahi uygulanmayan hastalar). Dil, sözel olmayan yetenek, adaptif davranış ve yaşam kalitesi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamış. Zaman içinde, dil kategorisinde iyileşme veya kötüleşme oranında anlamlı fark saptanmamış. Uzun dönem takipte kötü yaşam kalitesi için en belirleyici faktörlerin erken yaş başlangıçlı nöbet ve sürekli nöbet olduğu saptanmış. Bu yazıda sonuç olarak literatürdekinin tersine, MTS'nin LKS tedavisinde ek katkı sağladığına dair yeterli kanıt olmadığı iddia edilmiş.[9]

Lennox-Gastaut sendromu: Liu ve arkadaşları Lennox-Gastaut sendromu olan 18 hastanın sonuçlarını yayınlamış.[17] Tek lob/lezyonektomi veya multilob rezeksiyon, MST ve/veya kallozotomi ile birlikte yapılmış. 7 hastada nöbetsiz yaşam elde edilmiş (Engel I). 5 hastada Engel II, 4 hastada Engel III sonuçlar elde edilmiş. Başarılı sonuç %88.8 olarak bildirilmiş. 2 hastada nöbetlerde değişiklik elde edilememiş.[17] IQ test ortalamasında postoperatif belirgin artış görülmüş. Genç hastalarda ilk nöbetten cerrahi prosedüre kadar geçen süre kısa ise zeka ile ilgili daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüş.

Multipl hipokampal transeksiyon: Shimizu ve arkadaşlarının yazısında; 21 MHT hastasından 1 yıldan uzun takibi olan 17'sinin sonuçları incelenmiş.[44] 14 (%82) hastada nöbetsiz yaşam elde edilirken, 2 hastada (%12) nadir nöbet oluyormuş. 1 hastada (%6) nöbetlerde anlamlı derecede iyileşme olmuş. Sol hipokampal transseksiyon yapılan hastalardan 8'inden 7'sinde verbal hafıza korunmuş. 1 hastada görülen kötüleşme 6 ay içinde düzelmiş.[44] Usami ve arkadaşlarının yazısında; ilaca dirençli mesial temporal lob epilepsi nedeniyle MHT+ MST/lezyonektomi yapılmış, 5 yıldan fazla takip süreci olan 24 hasta değerlendirilmiş.[53] Uzun dönem nöbet ve bilişsel sonuçları, prosedür sonrası kantitatif strüktürel

Tablo 2: Landau-Kleffner sendromlu hastalarda MST sonuçları

YAZAR	Sayı (n)	Olumlu Sonuç	
Morrell ve ark (24)	14	11(%78.5)	*7 hastada (%50) yaşına uygun konuşma elde edilmiş *4 hastada (%28,5) konuşma ve sözlü emirleri anlamada iyileşme olmakla birlikte halen terapi ihtiyacı var
Sawhney ve ark (41)	3	3 (%100)	*3 hastada (%100) konuşmada düzelme var
Neville ve ark (30)	1	1(%100)	*Davranış, iletişim ve sosyal fonksiyonlarda belirgin düzelme var
Nass ve ark (29)	7	7(%100)	*Hastaların tümünde nöbet ve EEG bulgularında iyileşme var. * Çoğunda geçici olmasına rağmen lisan, sosyal ve davranışsal fonksiyonlarda orta derecede iyileşme var
Irvin ve ark (14)	5	5(%100)	*Dil fonksiyonlarında düzelme olmakla birlikte yaşına uygun seviyeye gelen hasta yok. * Nöbet ve davranışsal bozukluklarda dramatik iyileşme var.
Downes ve ark (9)	14	3(%21.4)	*3 hastada dil fonksiyonlarında iyileşme görülmüş. *Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MTS'nin LKS tedavisinde ek katkı sağladığına dair yeterli kanıt olmadığı iddia edilmiş
Grote ve ark (10)	14	11(%78.5)	*Hastaların dil fonksiyonlarında uzun dönemde belirgin düzelme var. *Cerrahiden önceki hastalık dönemi uzun olan hastalarda sonuçlar daha kötü saptanmış.

ve metobolik değişiklikleri incelenmiş. 1. yıl sonuçlarına bakıldığında; tüm hastalarda %71, MR incelemesinde patoloji saptanmayan hastalarda %60, hipokampal skleroz olanlarda %67, normal hipokampusla birlikte ekstrahipokampal lezyonu olan hastalarda %100 Engel 1 sonuçlar elde edilmiş.Hastaların 5 yıldan fazla olan takip sürecindeki son vizitleri değerlendirildiğinde Engel 1 sonuçların oranları sırasıyla %67, %70, %56, %80 saptanmış.[53] Uzun dönem bilişsel sonuçların olumlu olduğu görülmüş. Özellikle postoperatif hafıza sorunları yaşanma riski olan, MR incelemesinde lezyonu olmayan hastalar için tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmış.[53] Patil ve arkadaşları; unilateral temporal nöbet için MHT yapılan 15 hastanın sonuçlarını yayınlamışlar.[36] Tüm hastalarda neokortekse MST ve hipokampusa MHT yapıldıktan sonra intraoperatif ECoG bulgularına dayanarak ikinci MHT yapılmış. Nöbet odağı amigdalada olan 10 hastaya ek olarak amigdalektomi yapılmış. İntraoperatif EEG kayıtlarına dayanarak MST'ye rezistans olan 11 hastada temporal tip (1.5-2.5 cm) rezeke edilmiş ve kalıcı nörolojik komplikasyon olmamış. 15 hastada (%94.7) nöbetsiz yaşam (Engel Klas I), 1 hastada (%5.3) nadir nöbet (Klas II) saptanmış. Yapılan nörofizyolojik testlerde sözel hafızanın korunduğu görülmüş.[37] Sonuçların analizinde, nöbet akıbeti temporal lobektomiye göre eşit veya biraz daha iyi olarak saptanmış. Ayrıca sözel belleğin korunduğu görülmüş.[37] İntraoperatif ECoG'nin, MHT'nin yeterli yapıldığına karar vermede önemli olduğu vurgulanmış.[37]

Nöbetsiz yaşam elde edilen hasta oranlarına bakıldığında; Ntsambi ve arkadaşları %42 (Sadece MST yapılan grupta %33), Smith %37.5, Zhao ve arkadaşları %62.5, Whisler %63 olarak bildirmiştir.[31,46,52,54,56] Bu umut verici oranların aksine, Tellez-zenteno ve arkadaşlarının epilepsi cerrahisi ile ilgili yaptıkları metaanalizde, MST'nin cerrahi prosedürler arasında %16 ile en düşük nöbetsiz yaşam oranına sahip olduğunu bildirmiştir.[51,52]

X. Sonuç

MST, eloquent beyin alanlarından kaynaklanan dirençli epilepsili hastalarda direk kortikal eksizyona alternatif ve nispeten güvenli cerrahidir.[52] Tek başına, kortikal reseksiyonla kombine edildiği kadar etkili olmadığı iddia edilmekle birlikte yıllar içinde tek başında MST yapılan hasta sayısı arttıkça, etkin bir metod olduğuna dair sonuçlar belirginleşmiştir.[5,52] Parsial nöbetli hastalarda, sekonder jeneralize

nöbet olanlara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.[5,52] Literatür oranlarına bakıldığında, morbidite kabul edilebilir düzeydedir. Fonksiyonel iyileşme genellikle erken postoperatif dönemde görülmektedir.

Topektomi

Literatürde epilepsi prevalansı yaklaşık %1 olarak verilmektedir.[5] Yeni epilepsi hastalarının yaklaşık %30 ile %40'ı tedaviye dirençli olmaktadır.[1] Özellikle ekstratemporal lob yerleşimli ve lezyonel olmayan nöbet odaklarının cerrahi yönetimi ve sonuçları, temporal lob rezeksiyon cerrahilerinden daha kötü olduğu bildirilmektedir.[45] İlaca dirençli epilepsilerde cerrahinin amacı, kabul edilemez nörolojik defisit oluşturmadan hastaları nöbetsiz hala getirebilecek ya da nöbet sıklığı ve şiddetini azaltabilecek, yeterli nöronal dokunun rezeksiyonudur.[5] Bu Cerrahi seçenekler arasında; rezeksiyon, diskonneksiyon ve stimülasyon bulunmaktadır. Ekstratemporal alanlarda rezeksiyon yöntemleri arasında da hemisferektomi, lobektomi ve topektomi bulunmaktadır. Frontal, parietal veya oksipital lobların elaquent olmayan alanlarındaki epileptojenik aktivite gösteren fokal serebral korteks alanının rezeksiyonu topektomi denilen yöntemle yapılabilirken, elaquent alanda tolere edilemez sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle bu alanlarda multipl subpial transseksiyon tercih edilmektedir.[5]

Epileptik bir odağın epileptik deşarj üretebilmesi için hem belli bir volümde olması hem de tanjansiyel bağlantılarının olması gerekir.[23,46,49,52] Literatürde, genişliği 5 mm'den büyük kortikal alanlar veya tanjansiyel bağlantıları 5 mm'den büyük alanların paroksismal deşarjların üretimi için gerekli olduğu bildirilmektedir.[7,8,46,49,52] Bu kadar küçük alanların bile nöbet aktivitesi oluşturması nöbet odağını saptamayı zorlaştırmaktadır. Teknolojideki gelişmelerle birlikte kullanılan görüntüleme yöntemleri sayesinde ekstratemporal alanlardaki bu epileptojenik odaklar daha kolay saptanmaya başlanmıştır. Böylece anormal elektriksel aktiveyle nöbete yol açan epileptojenik odak, aktivitenin yayıldığı alan ve güvenle çıkartılabilecek alan saptanıp, rezeksiyonla nöbetin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. İlaca dirençli ekstratemporal epilepsili hastaların iyi bir şekilde değerlendirilip topektomiye uygun hastaların belirlenmesi başarı şansını artırmaktadır. Semptomlarla lokalizasyon haricinde tanıda kullanılan noninvaziv testler; EEG, nörogörüntüleme yöntemleri (BBT, MRI, PET ve SPECT) ve nöropsikoljik testlerden oluşmaktadır. İnvaziv testler ise; subdural strip ve gridlerle yapılan invaziv Elektroensefalografi ve Wada testidir. Kitabın epilepsi bölümünde hasta seçimi ve preoperatif değerlendirme, epilepsi cerrahisinde invaziv elektrofizyolojik değerlendirme ve ekstratemporal epilepsi cerrahisi bölümlerinde temel ilkeler ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Connoly ve arkadaşlarının yazısında, ekstratemporal elaquent olmayan alanlarda fokal kortikal rezeksiyonu içeren cerrahilerin düşünülebileceği durumlar; Tuberous sklerosis, Sturge-Weber sendromu, Neurofibromatosis tip 1, disembrioplastik neuroepithelial tumorler, migrasyon hastalıkları, fokal kortikal displazi, şizensefali, polimikrogiri, lizensefali, hamartom, subkortikal/periventriküler heterotopi olarak bildirilmiştir.[5]

Sonuç olarak; ekstratemporal epilepsi cerrahisi, daha kapsamlı ve invaziv preoperatif tanısal değerlendirme gerektirmektedir ve bu tip epilepsi cerrahisiyle mükemmel bir sonuç olasılığı, temporal lob epilepsisinden daha düşüktür. Bununla beraber, topektomi kabul edilebilir nöropsikolojik kayıplara yol açabilsede hayat kalitesini ileri derecede engelleyen nöbetleri azaltmakta veya ortadan kaldırabilmektedir. Topektomi, işlemden yarar görme ihtimali en yüksek olan ve alternatif yöntemlerin işe yaramadığı seçilmiş hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baltuch GH.Complex Partial Seizures: Surgical Treatment. Curr Treat Options Neurol. 1999 Sep;1(4):353-358.
2. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, et al. Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and out-comes. Childs Nerv Syst 2006;22:992-8.
3. Buelow J, Aydelott P, Pierz D, et al. Multiple subpial transections for Landau-Kleffner Syndrome. AORN J 1996;63:727-39.
4. Chuang MF1, Harnod T, Wang PJ, Chen YH, Hsin YL.Effect of multiple subpial transection on patients with uncontrolled atypical infantile spasms.Epilepsia. 2006 Mar;47(3):659-60.
5. Connolly PJ, Umemura A, Baltuch GH, Byrne RW: Topectomy and multipl subpial transection. In:Winn HR(ed), Youmans Neurological Surgery.Philedelphia, 6th ed, 2011:pp 785-795
6. Devinsky O, Perrine K, Vazquez B, Luciano DJ, Dogali M. Multiple subpial transections in the language cortex. Brain. 1994 Apr;117 (Pt 2):255-65.
7. Dichter M, Spencer WA. Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. I. Characteristics and topographical features. J Neurophysiol 1969;32:649-62.
8. Dichter M, Spencer WA. Penicillin-induced interictal discharges from cat hippocampus. 11. Mechanisms underlying origin and restriction. J Neurophysiol 1969;32:663-87.
9. Downes M, Greenaway R, Clark M, Helen Cross J, Jolleff N, Harkness W, Kaliakatsos M, Boyd S, White S, Neville BG. Outcome following multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome and related regression.Epilepsia. 2015 Nov;56(11):1760-6.
10. Grote CL, Van Slyke P, Hoeppner JA. Language outcome following multiple subpial transection forLandau-Kleffner syndrome.Brain. 1999 Mar;122 (Pt 3):561-6.
11. Hashizume K, Tanaka T. Multiple subpial transection in kainic acid-induced focal cortical seizure. Epilepsy Res 1998;32:389-99.
12. Hufnagel A1, Burr W, Elger CE, Nadstawek J, Hefner G. Localization of the epileptic focus during methohexital-induced anesthesia. Epilepsia. 1992 Mar-Apr;33(2):271-84.
13. Hufnagel A, Zentner J, Fernandez G, et al. Multiple subpial transections for control of epileptic seizures: effectiveness and safety. Epilepsia 1997;38:678-88. 49.
14. Irwin K, Birch V, Lees J, et al. Multiple subpial transections in Landau-Kleffner syndrome. Dev Med Child Neurol 2001;43:248-52.
15. Kaufmann WE, Krauss GL, Uematsu S, et al. Treatment of epilepsy with multiple subpial transections: an acute histologic analysis in human subjects. Epilepsia 1996;37:342-52
16. Leonhardt G1, Spiekermann G, Müller S, Zentner J, Hufnagel A.Cortical reorganization following multiple subpial transection in human brain - a studywith positron emission tomography.Neurosci Lett. 2000 Sep 29;292(1):63-5.
17. Liu SY, An N, Fang X, Singh P, Oommen J, Yin Q, Yang MH, Liu Y, Liao W, Gao CQ, Yang H.Surgical treatment of patients with Lennox-Gastaut syndrome phenotype.ScientificWorldJournal. 2012;2012:1-10
18. Liu Z, Zhao Q, Li S, et al. Multiple subpial transection for treatment of intractable epilepsy. Chin Med J 1995;108:539-41.
19. Lueders H, Bustamante L, Zablow L, et al. The independence of closely spaced discrete experimental spike foci. Neurology 1981;31:846-51.
20. Mikati MA, Shamseddine AN.Management of Landau-Kleffner syndrome.Paediatr Drugs. 2005;7(6):377-89.
21. Molyneux PD, Barker RA, Thom M, et al. Successful treatment of intractable epilepsia partialis continua with multiple subpial transections. J Neurol Neurosurg Psy-chiatry 1998;65:137-8.
22. Morrell F, Hanbery JW. A new surgical technique for the treatment of focal cortical epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1969;26:120.
23. Morrell F,Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. J Neurosurg 1989;70:231-39.
24. Morrell F,WhislerWW, Smith M, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. Brain 1995;118:1529-46
25. Morrell F, Kanner A, Whisler W. Multiple subpial transection. In: Stefan H, Andermann F, eds. Plasticity in Epilepsy. New York: Lippincott-Raven; 1998.
26. Mulligan LP, Spencer DD, Spencer SS. Multiple subpial transections: the Yale experience. Epilepsia. 2001;42:226-229.
27. Nakase H(1), Ohnishi H, Touho H, Watabe Y, Furuoka N, Yamada K, Takaoka M, Senoh M, Takahashi H, Karasawa J, et al. Multiple subpixal transection after lesionectomy in an intractable epilepsy case.No To Shinkei. 1993 Mar;45(3):277-80.
28. Nakken KO, Eriksson AS, Kostov H, et al. [Epilepsia partialis continua (Kojevnikov's syndrome)]. Tidsskr Nor Laegeforen 2005;125:746-9.
29. Nass R, Gross A, Wisoff J, et al. Outcome of multiple subpial transections for autistic epileptiform regression. Pediatr Neurol 1999;21:464-70.
30. Neville BG, Harkness WF, Cross JH, et al. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. Pediatr Neurol 1997;16:137-40.
31. Ntsambi-Eba G, Vaz G, Docquier MA, van Rijckevorsel K, Raftopoulos C.Patients with refractory epilepsy treated using a modified multiple subpial transection technique.Neurosurgery. 2013 Jun;72(6):890-7; discussion 897-8.
32. Orbach D, Romanelli P, Devinsky O, et al. Late seizure recurrence after multiple subpial transections. Epilepsia 2001;42:1316-19.
33. Otsubo H, Chitoku S, Ochi A, et al. Malignant rolandicsylvian epilepsy in children: Diagnosis, treatment and outcomes. Neurology 2001;57:590-6.
34. Pacia SV, Devinsky O, Perrine K, et al. Multiple subpial transections for intractable partial seizure: seizures out-come. J Epilepsy 1997;10:86-91.
35. Patil AA, Andrews RV, Torkelson R. Surgical treatment of intractable seizures with multilobar or bihemispheric seizure foci (MLBHSF). Surg Neurol. 1997 Jan;47(1):72-7; discussion 77-8
36. Patil AA, Andrews R, Torkelson R. Isolation of dominant seizure foci by multiple subpial transections. Stereotact Funct Neurosurg 1997;69:210-5.
37. Patil AA1, Andrews R.Long term follow-up after multiple hippocampal transection (MHT).Seizure. 2013 Nov;22(9):731-4.
38. Patil AA, Chamczuk AJ, Andrews RV. Hippocampal Transections for Epilepsy. Neurosurg Clin N Am. 2016 Jan;27(1):19-25.
39. Polkey CE. Alternative surgical procedures to help drug-resistant epilepsy - areview. Epileptic Disord. 2003 Jun;5(2):63-75. Review.
40. Rougier A, Sundstrom L, Claverie B, Saint-Hilaire JM, Labrecque R, Lurton D, Bouvier G.Multiple subpial transection: report of 7 cases.Epilepsy Res. 1996 May;24(1):57-63.
41. Sawhney IM, Robertson IJ, Polkey CE, Binnie CD, Elwes RD. Multiple subpial transection: a review of 21 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:344-9.
42. Schramm J, Aliashkevich AF, Grunwald T. Multiple subpial transections: outcome and complications in 20 patients who did not undergo resection. J Neurosurg 2002;97:39-47.

43. Shimizu H, Suzuki I, Ishijima B, et al. Multiple subpial transections (MST) for the control of seizures that originated in unresectable cortical foci. Jpn J Psychiatry Neurol 1991;45:354-6.
44. Shimizu H, Kawai K, Sunaga S, et al. Hippocampal transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory. J Clin Neurosci.2006;13:322-328.
45. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. Epilepsia. 1996;37 Suppl 2:S1-S3.
46. Smith M. Multiple subpial transection in patients with extratemporal epilepsy. Epilepsia 1998;39:S81-9.
47. Smith MC, Byrne R.Multiple subpial transection in neocortical epilepsy: Part I.Adv Neurol. 2000;84:621-34.
48. Spencer SS, Schramm J, Wyler A, et al. Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. Epilepsia 2002;43:141-5.
49. Sugiyama S, Masami Fujii, Haruhide Ito. The electrophysiological effects of multiple subpial transection (MST) in an experimental model of epilepsy induced by cortical stimulation. Epilepsy Research 21 (1995) 1-9.
50. Telfeian A, Connors B. Layer-specific pathways for the horizontal propagation of epileptiform discharges in the neocortex. Epilepsia 1998;39:700-8.
51. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Brain 2005;128:1188-98.
52. Tovar-Spinoza ZS, Rutka JT. Subpial transection.In: Lozano AM,Gildenberg PL, Tasker RR, ed.textbook of stereotactic and functional neurosurgery. Berlin: Springer, 2009:2715-2722
53. Usami K, Kubota M, Kawai K, Kunii N, Matsuo T, Ibayashi K, Takahashi M, Kamada K, Momose T, Aoki S, Saito N.Long-term outcome and neuroradiologic changes after multiple hippocampal transection combined with multiple subpial transection or lesionectomy for temporal lobe epilepsy.Epilepsia. 2016 Jun;57(6):931-40.
54. Whisler WW. Multiple subpial transection. Tech Neurosurg 1995;1:40-4.
55. Wyler AR, Wilkus RJ, Retard SW, Vossler DG: Multiple subpial transection for partial seizures in sensorimotor cortex.1995;37:1122-1128. Neurosurgery
56. Zhao Q, Tian Z, Liu Z, Li S, Cui Y, Lin H. Evaluation of the combination of multiple subpial transection and other techniques for treatment of intractable epilepsy. Chin Med J (Engl). 2003 Jul;116(7):1004-7.

181

Vagal Sinir Stimülatörü

Emrah Çeltikçi, Alp Özgün Börcek

1. Giriş

2013 yılında epilepsi tedavisinde vagal sinir stimülatörü (VNS) kullanılmasının 25. yılına girildi ve 2016 yılına kadar dünya çapında yaklaşık 75,000 hastaya VNS cerrahisi uygulandı. 1994 yılından bu yana Avrupa Birliği'nde jeneralize veya fokal ilaca direçli epilepsi tedavisi için lisans alan VNS 1997 yılında Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) tarafından 12 yaş üstü, ilaca direçli fokal epilepsi tanılı hastalara takılmak şartıyla lisans aldı. Bu bölümde kısaca VNS'nin tarihçesi, etki mekanizması, anatomisi ile birlikte cerrahisi, komplikasyon ve fayda oranları ile halen güncel olan tartışma konularından bahsedeğiz.

2. Tarihçe

Vagus sinirinin uyarılması sonucu kalp ritminde düşme ve serebral kan akışında azalma sonucunda epileptik nöbetlerin durdurulabileceği fikri ilk kez 1883 yılında Corning tarafından ortaya atılmış olsa da uzun süre üzerinde durulmamıştır.[10] Takip eden yıllarda vagus siniri üzerine çalışmalar mevcut olsa da vagus uyarımının kedilerde yavaş dalga aktivitesini azalttığı 1951 yılında Dell tarafından bildirilmiştir.[14]

1992 yılına gelindiğinde Zabara vagus uyarımının epilepsi tedavisi için alternatif bir yöntem olabileceğini düşünmüş ve epilepsi modeli oluşturulmuş 20 köpek üzerinde yaptığı çalışmaların neticelerini yayınlamıştır.[42] Zabara bu makalesinde Sitriknin ile indüklenmiş nöbetlerin vagal uyarı ile durdurulabileceğini, uyarının süresine göre etkisinin arttığını ve nöbetleri ortalama 0,5 ssaniye ile 5 saniye arasında durdurabildiğini rapor etmiştir. Aynı makalede vagusun distale doğru daha çok diseke edilerek elektrodun distale yerleştirilmesinin etki ve etki süresi üzerine etkisinin olmadığı bildirilirken, optimal uyarı parametreleri 1-5 ohm dirence sahip elektrotlar için 0,2 milisaniye uyarım süresinde 20 volt, 20-30 hertz olarak bulunmuştur. Hemen hemen eş zamanlı olarak Lockard yaptığı primat deneylerinde vagus uyarımının nöbetleri durdurmada ve takip eden dönemde de engellemede başarılı olduğunu bildirmiştir.[23]

VNS'nin insanlarda uygulanması ile ilgili olan ilk pilot çalışma (E01) Zabara[42] ve Lockard'ın[23] çalışmaları örnek alınarak başlatılmıştır. O dönemde nöbetlerin başlangıcını belirleyebilecek teknoloji olmadığından cihaz periyodik olarak uyarı oluşturacak şekilde tasarlanmış ve hastalara aura hissetmeleri halinde cihazı aktive edebilecekleri bir mıknatıs verilmiştir. Beklenildiği üzere bazı hastalar aurasız epilepsi hastaları olduklarından mıknatıs ile cihazı aktive edememişlerdir. Cihazlar 250 mikro saniyelik aralıklarla uyarı oluşturacak şekilde 60 saniye AÇIK 60 saniye KAPALI şekilde standardize edilmişlerdir. Çalışmanın sonucunda 4 aylık takip sürecinde nöbetlerde %24,3 oranında ($p<0,049$) azalma izlenmiştir.[39]

4 hastalık E02 pilot çalışması temelde E01 çalışmasına benzemekle beraber uyarım aralığı 250 mikro saniyeden 500 mikrosaniyeye artırılmış, açık olma süresi 30 saniye iken kapalı olma süresi 10 dakika olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada nöbetlerdeki azalma %39,9 ($p<0,074$) olarak tespit edilmiştir. E01 ve E02 çalışmaları kombine edilerek elde edilen verilere göre %46,6 oranında nöbetlerde azalma izlenmiştir.[39] Penry günde 10 ila 100 arasında nöbet geçiren iki hastanın 1 yıllık süreçte hiç nöbet geçirmediğini bidirmiştir.[31]

Takip eden süreçte E03 ve E05 isminde iki adet randomize kontrollü, kör, aktif kontrol çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda hastalar iki gruba ayrılmıştır, uyarıları sık ve yüksek frekanslı hasta grubu ile uyarıları az ve düşük frekanslı hasta grubu. Sonuç olarak 114 hastalık E03 çalışmasında da 196 hastalık E05 çalışmasında da %23 ile %28 arasında nöbetlerde azalma tespit edilmiştir. Bütün bu süreçler ve AR-GE çalışmaları tek bir firmanın tekelinde devam etmiş olup halen VNS pil ve elektrotlarının üretimi aynı firmanın tekelindedir (Cyberonics). Bu nedenle ister randomize kontrollü, ister kör yapılmış çalışmalar olsun VNS endikasyonları ve faydası ile ilgili tartışmalar ve çalışmaların yanlılığı halen tartışma konusudur.

Sonrasında 1994 yılında Avrupa Birliği'nden, 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nden, 1998 yılında Kanada'dan, 2008 yılında Çin'den ve 2010 yılında Japonya'dan onay alan VNS ile ilgili Amerikan Nöroloji Akademisi 2013 yılında bir yönerge (*guideline*) çıkarmıştır.[28] Bahsi geçen bu yönerge sınıf 3 çalışmalar temel alınarak hazırlanmış olup, kitabımızın bu bölümünde de rehber olarak kabul edilmiştir. Okuyucuları bilgilendirmek açısından, sınıf 3 çalışmalar tipik olarak sonuçların objektif sonuç değerlendirme ölçütleri ile bağımsız olarak yapılmış klinik çalışmalardır. Sınıf 1 ve 2 çalışmalar ise prospektif randomize kontrollü kör klinik çalışmalardır.

3. Etki mekanizması ve nöral bağlantılar

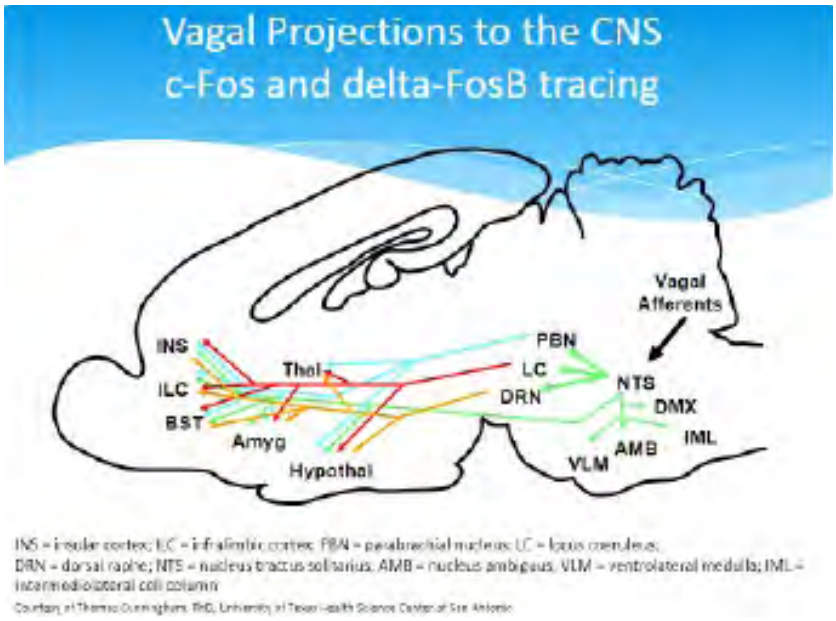
Her ne kadar lisanslandırılması süresinde, özellikle FDA onay kurulu tarafından etki mekanizmasının tam açıklanmaması onayı etkileyebilecek bir bir eksiklik olarak düşünülmüş olsa da, lisanslandırma süreci sınıf 1 ve 2 klinik verilere dayanarak ilerletilmiştir. Bu durum, vagus uyarımının nöbet önleyici etkisinin nasıl ve nedenleri ile ilgili soruları cevaplayabilecek araştırmaların lokomotifi olmuştur.

Vagus siniri yaklaşık %80 oranda afferent liflerden oluşur. Bu lifler nükleus tractus solitarius'a girdikten sonra beynin her iki tarafına projeksiyonlar verir. Her iki tarafa giden projeksiyonların hemen hemen aynı oranda olduğu taraf dominansı göstermediği düşünülmektedir.

Krahl, locus coeruleus'un (LC) VNS'nin antikonvülsan etkilerinin ortaya çıkmasındaki bağlantı olduğunu ileri sürmüştür.[19] Naritoku, 1995 yılında yayınladığı makalesinde yüksek nöronal aktivite sonucu ortaya çıkan Fos proteini isimli proteini kullanmıştır. Bu çalışmada rat beyninde Fos proteinini işaretleyecek immün boyalar kullanılmıştır. Çalışmada vagus sinirinin fazla uyarıldığı ratların posterior kortikal amigdaloid nükleus, singulat, retrosplenyal korteks, ventromedial ve arkuat hipotalamik nükleusta immün boyanma izlenmiştir. İlaveten immün boyanma beklenildiği üzere beyinsapındaki vagal çekirdekte de görülmüştür. Kontrol grubu olarak kullanılan ve uyarım yapılmayan ratlarda ise bahsi geçen bu yapıların hiçbirinde immün boyanma izlenmemiştir.[29]

Cunningham benzer protein boyama metodu ile VNS'nin akut ve kronik etkilerini izlemiştir. Akut dönemde VNS'nin nükleus solitaryus, hipotalamusun paraventriküler nükleusu, parabrakial nükleus

ve locus coeruleus'da protein boyanmasını artırdığını görmüştür. Bundan yola çıkarak Cunningham aşağıda **Şekil 1**'de görülen nöral bağlantılar şemasını çizmiştir.[12]



Şekil 1: Cunningham'a göre beyinde vagal projeksiyonlar.[12]

Klinik çalışmaların tamamında özellikle güvenlik gerekçesi ile elektrotlar sol vagus sinirine takılmıştır. Lockard tarafından yapılan primat çalışmaları sağ vagus sinirine takılan elektrotların gastrik sorunlara ya da aritmilere neden olduğu görülmemiştir.[23] Sonradan insanlarda, ratlarda ve domuzlarda sağ vagus sinirine stimülatör takılması ile ilgili yayınlarda kardiyak herhangi bir yan etkiden de bahsedilmemiştir.[20,25,30,35,38] İlaveten 2011 yılında De Ferrari pilot çalışmasının sonuçlarını yayınlayarak sağ vagus sinirine elektrot takılmasının konjestiv kalp yetmezliğini olumlu yönde etkilediğini rapor etmiştir.[13]

Etki mekanizması halen tam olarak ayrıntılı şekilde açıklanamamış olan VNS ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Mevcut sorulardan biri de her iki vagus sinirine birden elektrot takmak etkiyi artırır mı? Bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışma ne yazık ki şu anda mevcut değildir.

4. VNS elektrotları, jeneratörü ve yaklaşık pil ömrü

VNS elektrot ve jeneratör olarak iki yapıdan oluşur. Elektrot vagus sinirinin etrafına sarılan kısım iken, jeneratör pektoral bölgede cilt altına yerleştirilen sinyal üreten ve güç kaynağını içeren bölümdür **(Şekil 2)**. VNS elektrik uyarıları oluşturan bir elektronik cihaz olduğundan içerisinde bir güç kaynağı barındırır ve bu güç kaynağının belirli bir çalışma ömrü vardır. Beklenen pil ömrü üretici şirkete göre 3,7 yıl ile 10 yıl arasında değişmektedir. Dolayısı ile hastalara VNS takılması kararı alınırken ve hasta onamı alınması aşamasında mutlaka ileride pil değişimi için cerrahi gerekeceği açıklanmalıdır.

Şekil 2: VNS jeneratörü ve bağlı elektrotlar (Cyberonics şirketinin web sayfasından alınmıştır).

5. Cerrahisi

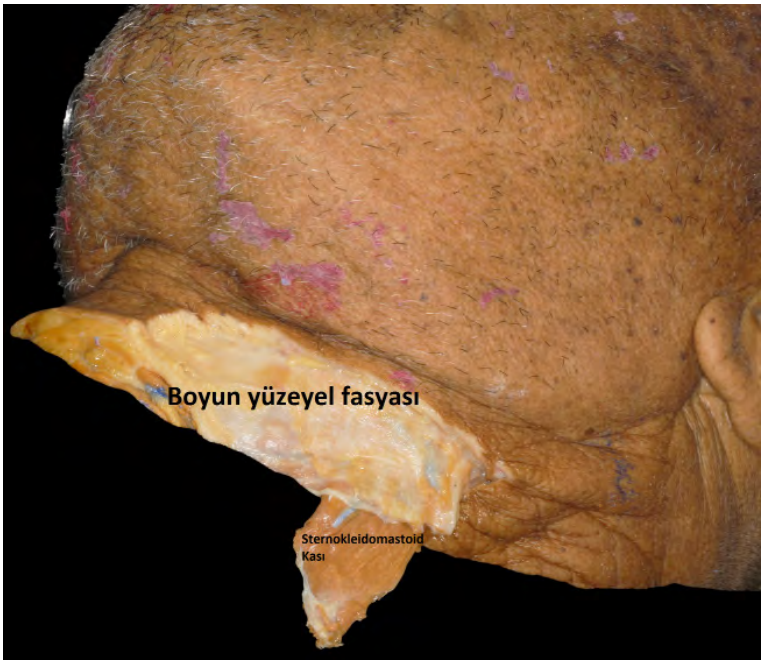
Vagal sinir stimülatörü cerrahisi dünyadaki pek çok merkezde, günübirlik veya ayaktan hasta protokolü ile yapılan, servikal anatomiye hakim olunduğu takdirde komplikasyon yaşanma oranı düşük olan bir cerrahidir. Kitabımızdaki bu bölümde cerrahiden bahsederken cerrahi tekniğin yanı sıra bölgenin anatomisinden de bahsetmeyi uygun bulduk. Vagus siniri en uzun kafa çifti olduğundan vagusun tüm seyrinin anatomisi yerine okuyucu için cerrahi yapılacak bölgenin anatomisine hakim olmanın önemli olduğunu düşünüyoruz.

Vagus siniri kafa kaidesini juguler foramenin orta bölümünden terk ettikten sonra üst ve alt gangliyonlara ayrılır. Hacimce daha büyük olan alt (inferior) gangliyonun hemen altında vagus siniri 11. kafa çifti olan aksesuar sinir ile birleşir.

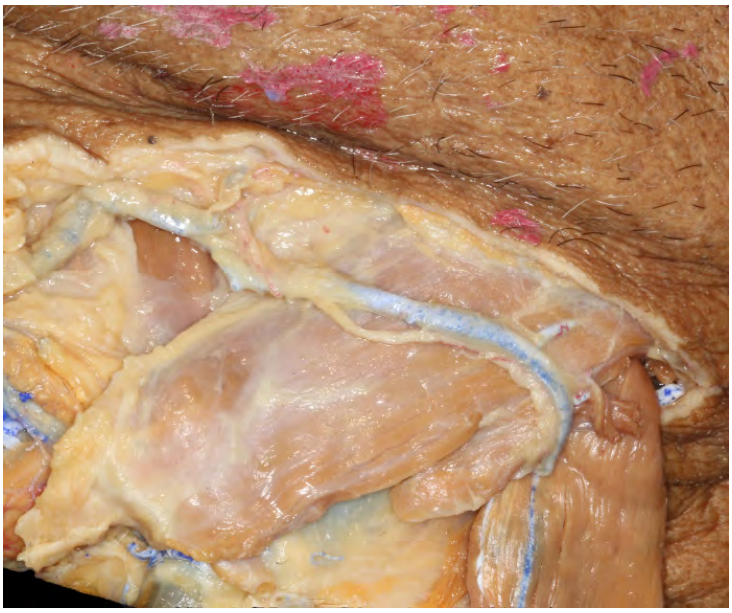
Hastalar nötral, supin pozisyonda ameliyata alınırlar. Her cerrahi işlemdeki rutin sterilizasyon ve enfeksiyon önlemlerine bu cerrahide de uyulması katiyetle önem taşımaktadır. Kaldı ki cerrahinin her anında hastaya yabancı cisim takıldığı akıldan çıkarılmamalıdır.

Cerrahi için önemli hususlardan biri, vagus sinirinin boyundaki seyridir. Vagus siniri karotis kılıfının içerisinde, internal karotis ve ana karotis arterlerinin posterolateralinde, internal juguler venin medialinde boyun köküne doğru ilerler.

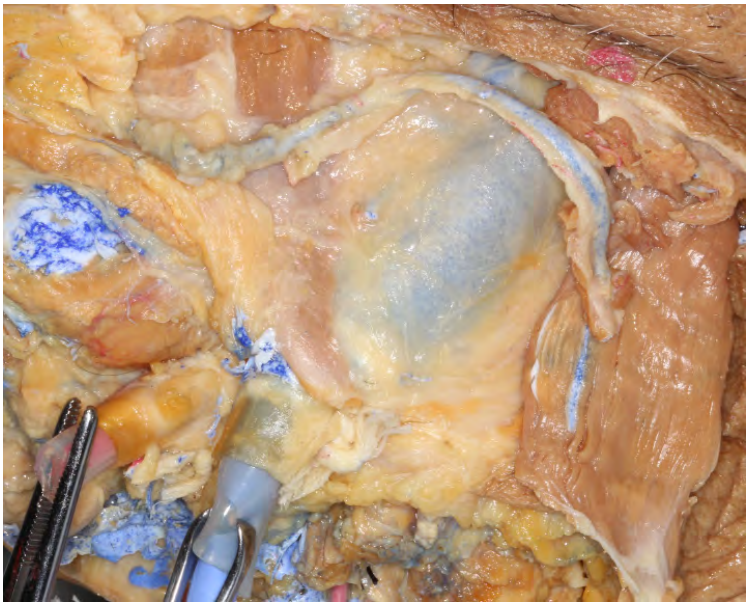
Cerrahın deneyimine göre boynun sol anteriorunda, tiroid kartilajın 1,5-2 cm inferioruna denk gelecek şekilde karotis palpe edilerek, vertikal ya da (daha deneyimli cerrahlar için) cilt pililerine uygun transvers insizyonla cerrahiye başlanabilir. Burada dikkat edilmesi gereken husus boyun diseksiyonunun dikkatli yapılması, özellikle venöz yapılara dikkat edilmesidir. Cildin altında yağ doku ve boynun yüzeyel fasyası ortaya çıkar **(Şekil 3)**. Unutulmamalıdır ki boynun yüzeyel fasyası platisma kasını içerir. Devamında vertikal seyirli boyun kasları kasların içine girmeden ekarte edilmelidir. Kas planlarının içine girmemek kanamayı azaltır ve cerrahi alanın temiz kalmasını sağlar. Ayrıca ekartasyonlarda unutulmaması gereken yüzeyel venlerin yırtılması tehlikesidir. Kas planları veya yüzeyel fasya içerisindeki venlerin kanaması fazladan cerrahi süreye ve kan kaybına neden olacaktır **(Şekil 4)**. Uygun diseksiyon yapılarak ve palpasyonla karotisin lokalizasyonu belirlenerek karşımıza karotis kılıfı çıkacaktır **(Şekil 5)**. Karotis kılıfı açılırken unutulmaması gereken hususlardan biri ven duvarlarının daha frajil olduğudur. Dolayısı ile diseksiyonda özellikle juguler ven duvarına dikkat edilmelidir.



Şekil 3: Kadavrada boynun sol tarafında yüzeyel boyun fasyası ve lateralde SCM görülmekte.



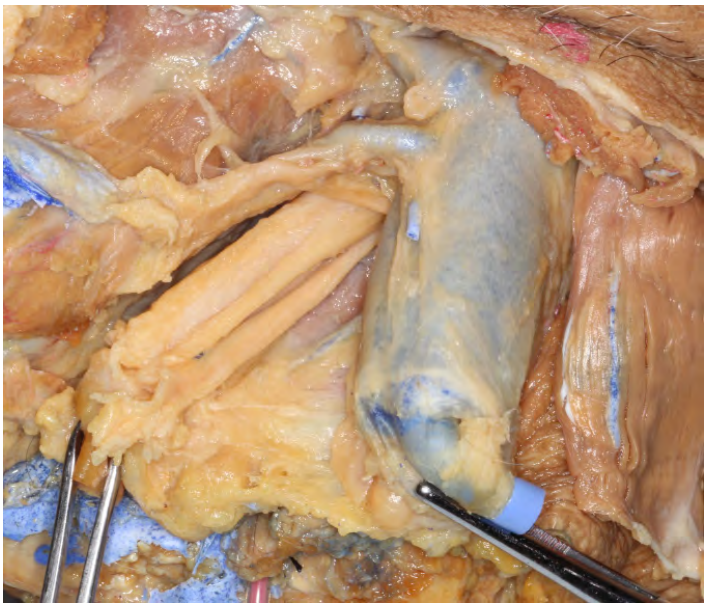
Şekil 4: Kadavrada yüzeyel boyun fasyası kaldırıldıktan sonraki görünüm. Görülen yüzeyel venlere cerrahi diseksiyonda dikkat etmek cerrahi alanın temizliği ve hemostaz açısından önemlidir.



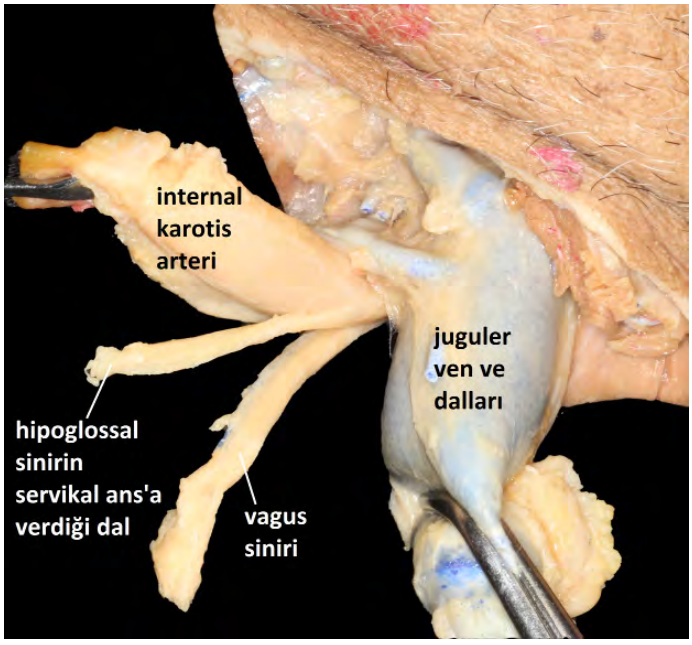
Şekil 5: Kas planları uzaklaştırıldıktan sonra juguler veni'de içeren karotis kılıfı görülmekte.

Karotis kılıfı açıldığında vagus siniri karotis ve juguler venin arasında aranmalıdır. Deneyimsiz cerrahların sıklıkla düştükleri hatalardan biri de, hipoglossal sinirin servikal ansı oluşturan dalı, dile giden dallarını verdikten sonra karotis kılıfı içinde vagusun hemen anteriorunda seyreder. Özellikle ilk defa bu cerrahiyi yapan hekimlerin, bilhassa nöroşirurji asistanlarının sık yaptığı hatalardan biri elektrotları bu sinirin etrafına sarmaya çabalamaktır. Ancak vagus siniri biraz daha posteriorda aranmalıdır **(Şekil 6 ve 7)**.

Tekrar etmek gerekirse, boyun diseksiyonu sırasında dikkat edilmesi gerekenler; yüzeyel venler, kas planlarının içine girilmemesi gerektiği, karotis kılıfı diseksiyonunda juguler ven duvarına saygı ve karotis kılıfı içerisinde vagus sinirinin dikkatli diseksiyonudur. Bunlara dikkat edildiği takdirde cerrahi esnasında veya sonrasında görülebilecek ileride bahsedebileceğimiz komplikasyonlardan kaçınılabilinir.



Şekil 6: Karotis kılıfı diseke edildikten sonra medialde internal karotis, lateralde juguler ven görülmekte. İnternal karotisin lateralinde yer alan hipoglossal sinirin dalı ve vagus sinirinin pozisyonlarına dikkat edilmelidir.



Şekil 7: Medialden laterale; internal karotis, hipoglossal sinirin servikal ans dalı, vagus siniri ve juguler ven görülmekte.

Vagus siniri ortaya konulduktan sonra elektrotların sarılması cerrahın deneyimini gerektirir. Elektrot üç sarmaldan oluşur **(Şekil 2)**. Bunlar anot, katot ve aynı zamanda destek görevi gören topraklama elektrotlarıdır. Elektrotlar sarılırken sarma işlemi kafa karıştırıcı olabilir. Sık kullanılan yöntemlerden biri sarmalı sinirin altından geçirmek, sinire 45 derece açıyla sarmalı açmak ve her iki ucu sinire dolamaktır. Bu işlemler yapılırken cerrah isterse vagus sinirini damar askıları ile askıya alabilir ya da isterse sinirin altına latex yerleştirebilir. İşlemler yapılırken vagus sinirine dikkat edildiği kadar elektrotların da frajil olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Sarma işlemi sonrası sol klavikulanın yaklaşık 2-2,5 cm altına yapılan insizyon ile cilt altında jeneratörün yerleştirileceği cep yapılır. Bu cep açılırken önerimiz jeneratörün içine tamamen yerleşebileceği

ve insizyon bölgesinin altında jeneratör bulunmamasıdır. Sonrasında her iki insizyon arasına açılan tünelden elektrotların bağlı olduğu kablo uzatılır. Kablonun uç kısmı jeneratöre takıldıktan sonra torklu saatçi tornavidası ile sabitlenir ve jeneratör cebe yerleştirilir. Özellikle çocuk hastaların boylarının uzayabileceği düşünülmeli ve jeneratörün altında bırakılan kablo uzunluğuna dikkat edilmelidir. Bu aşamadan sonra steril kılıfa geçirilmiş olan cihazın uzaktan kumandası ile testi yapılır. Biz Gazi Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda bu testi elektrotlar jeneratöre bağlandıktan sonra, jeneratör cebe yerleştirildiğinde ve tüm insizyonlar kapandığında olacak şekilde intra-operatif 3 defa tekrarlıyoruz. Açılışta hemostaz dikkatli yapıldı ve anatomik planlara uygun diseksiyon yapıldı ise dren koymaya gerek olmamaktadır. Sıklıkla, jeneratör aktivasyonu cerrahiyi takip eden 15 gün sonra yapılır.

6. Komplikasyonlar

Spuck, 1999 ve 2008 yılları arasında opere ettiği VNS takılan 118 hastanın komplikasyonlarını yayınlamıştır[36] ve %19 oranında cerrahi ile ilişkili komplikasyon görüldüğünü rapor etmiştir. Hastaların %7,6'sında elektrot ve / veya bağlı olan kablolarda kırılmalar en sık görülen komplikasyondur. Bunun dışında cerrahi ile ilişkili yara yerinde iyileşme bozukluğu 4 hastada, fizyoterapi gerektiren vokal kord felci 2 hastada, vagusun intraoperatif manipülasyonuna bağlı şiddetli aritmi 1 hastada görülmüştür. Aynı seride VNS takılmış olmasına rağmen bir hastanın banyo küvetinde muhtemel bir nöbet sonrası boğularak öldüğü rapor edilmiştir.[36]

Lotan'ın 2015 yılında yayınladığı makalesinde komplikasyon oranlarını azaltmanın yollarından birinin elektrotları boynun mümkün olduğunca aşağısına takılması savunulmuştur.[24] Kısa tünel açmanın kablo ve elektrot hasarını ve enfeksiyon oranlarını azalttığı öne sürülmüştür.

Spuck'a benzer olarak Kahlow da[18] %16,8 oranında cerrahi ilişkili komplikasyon bildirirken, Ching ve arkadaşları[9] %21, Horowitz ve arkadaşları %12[17] oranında cerrahi ilişkili komplikasyon bildirmiştir. Ayrıca nadir de görülse yaklaşık 1/1000 oranında asistol görülme ihtimali mevcuttur ve anestezi ekibi bu konuda bilgilendirilmelidir. Literatürde pek çok intra operatif asistol raporu mevcuttur.[2,3,21,22,32,34,37]

7. Maliyet etkinlik

Ben-Menachem'in yaptığı maliyet etkinlik analizlerine göre eğer 8 yıl sürenin üzerinde VNS kullanılacaksa benzer sürede anti-epileptik ilaç kullanmaya kıyasla VNS daha maliyet etkindir.[4,5] Aynı şekilde VNS'yi Boon[7] ve Bernstein[6] maliyet etkin olarak bulmuşlardır. Ancak, burada iyi anlaşılması gereken husus her maliyet etkinlik analizi çalışması yapıldığı ülkeyi bağlar ve ülkemizde yapılmış eş değer kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. Örnek vermek gerekirse, bu bölümün yazıldığı tarihte Levatrisetam etken maddeli ticari ismi "aynı" olan ilacın bir tabletinin fiyatı Türkiye'de eczanede 26 sent iken A.B.D.'de aynı ilacın bir tabletinin fiyatı 90 sentdir. Dolayısı ile hastane kontrol masrafları ve ilaç fiyatları aynı olmayan ülkelerde yapılan maliyet etkinlik analizleri birbirlerini bağlamaz.

8. VNS'nin Pediatrik hasta grubunda ve diğer sendromlardaki başarı oranları

Amerikan Nöroloji Akademisi Yönergesi'nin temel aldığı 16 çalışma gözden geçirildikten sonra elde edilen sonuç VNS'nin *muhtemelen* %50'den fazla oranda çocuklarda nöbetleri azalttığı yönündedir.[28] Aynı yönerge Lennox-Gastaut Sendromu olan hastalarda %55 oranında nöbetlerde azalma olduğunu göstermiştir. Helmers 1655 hastadan oluşan çok merkezli retrospektif çalışmasında jeralize nöbetlerin sıklığında 3 yıllık dönemde %67 azalma olduğunu bildirmiştir.[16] Cukiert 47 nöbet tipi tanımladığı 24 çocukta VNS sonrası 35 nöbet tipinde %50'den fazla azalma ve 17 nöbet tipinin hiç görülmemesini rapor etmiştir. İlaveten atipik absans, myoklonik ve jeneralize tonik klonik nöbetlerin VNS ile anlamlı derecede azaldığını görürken tonik ve atonik nöbetlerde herhangi bir değişiklik olmadığını gözlemlemiştir.[11] Wilfong ise 7 Rett sendromu hastasının 6'sında 12 ay sonunda nöbetlerde %50'den fazla azalma olduğunu bildirmiştir.[40]

9. Uyarı parametreleri seçimi

Uyarı parametrelerinin seçimi 2 aşamadan oluşur. Birincisi tam aktivasyondur böylece sinyaller beyne iletilebilir. İkincisi AÇIK ve KAPALI sürelerinin ve uyarı frekansının seçilmesidir.

Vagus siniri büyük A ve B tipi miyelinize lifler ile küçük C tipi miyelinsiz lifler içerir. C lifleri vagusun yaklaşık %80'ini oluşturur.

Woodbury'nin 1990 yılında başlattığı rat çalışmalarından elde edilen sonuçlar ışığında uyarı parametreleri zaman içerisinde şekillenmiştir.[41] 2012 yılında Helmers insan vagus sinirinin aktivasyonunun bilgisayarlı modellemesini yapmış ve bu modeli klinik deney ile birleştirmiştir.[15] Sonuçta Helmers 25 yıllık vagal sinir uyarımı bilgisi ile yaklaşık olarak hesaplanmış bir vagus siniri uyarılma gücü-süresi tablosu elde etmiştir **(Tablo 1)**. Buna göre %6,3 hasta minimum beklenen sinyal gücü ve derinliğinin *altında* yanıt verirken %57,5 hasta minimum beklenen sinyal gücü ve derinliğinin üstünde yanıt vermiş ve %36,2 hasta maksimum beklenen sinyal gücü ve derinliğinin üstünde yanıt vermiştir.

Tablo 1: Vagus siniri uyarılma gücü-süresi eğrisi.[15]

Sinyal	%6,3 aralığı	%57,5 aralığı	%36,2 aralığı
130 mikrosaniye	0,25-1,0 mA	1,0-2,25 mA	2,25-3,5 mA
250 mikrosaniye	0,25-0,75 mA	0,75-1,75 mA	1,75-3,5 mA
500 mikrosaniye	0,25-0,6 mA	0,6-1,5 mA	1,5-3,5 mA

Tipik uyarı frekansı Woodbury rat çalışmalarından örnek alınarak 20 Hz olarak belirlenmiştir.[41] E03 ve E05 pilot çalışmalarında 30 Hz ve üzerindeki frekansların pil ömrünü anlamlı derecede kısalttığı görülmüştür. Benzer olarak cihazın AÇIK konuma geldiği siklusların sıklaştırıldığı çocuk hastaların olduğu çalışmalarda nöbetlerin azalması açısından anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir.[1,,33]

10. Otomatik nöbet belirleme

VNS'nin nöbetleri belirleyerek aktive olması uzun süredir üzerinde çalışılan bir konu olmuştur ancak mevcut teknoloji bunun için yetersiz kalmıştır. Hastanın bileğine takılmış bir mıknatıs yardımı ile cihazı aktive edebilmesi özellikle auralı nöbetleri olan hastalarda düşünülmüştür. Morris mıknatıs kullanımı ile ilgili yaptığı retrospektif çalışmasında cihazları sık uyarı konumuna ayarlanmış hastaların bilek mıknatısından daha fazla fayda gördüğünü izlemiştir.[27]

Yeniden 1990 yılında Woodbury'nin çalışmalarına göz atacak olursak, indüklenmiş nöbeti olan ratlarda nöbetin uzunluğunun stimülatörün aktive olma süresi ile ilişkili olduğu, stimülatörün özellikle ilk 14 saniyede aktive olması gerektiği görülmüştür.[41] Bu durum neden stimülatör aktivasyonunun nöbetin ilk fazlarında başlaması gerektiğini açıkladığı gibi, Lockard'ın da neden primat çalışmasında nöbetleri önlemede çok başarılı olmadığını açıklayabilir.[23]

Cyberonics firması Aspire SR modelini nöbet esnasındaki kalp ritimlerini tespit ederek geliştirmiştir. Bu sistemin başarı oranlarını 31 hastada inceleyen Boon, yeni sistemin %80'den fazla nöbeti fark ederek aktive olduğunu bildirmiştir.[8]

Yakın zamanda Neuropace firması derin beyin stimülasyonu için EEG belirleme sistemi geliştirmiştir. Bu sistem kullanılarak yapılan VNS uygulamalarının ilk sonuçlarına göre, EEG belirleme sistemi olan grubun nöbet önleme ve azalma oranlarında olmayan gruba göre anlamlı farklılık olduğu rapor edilmiştir.[26]

11. Sonuç ve eleştiriler

İlk yıllarından bu yana 25 yıl geçen VNS, 70,000 hastaya uygulanmıştır. Uzun takip süreli çalışmalarda VNS'nin etkin olduğu yönünde kanaat gelişmiştir. Şu anda geliştirilmeye çalışılan eksternal sistemler ve nöbetlerin tespit edilerek cihazın aktive edilmesi önümüzdeki süreçte beklenen ilerlemelerdir. Ancak, ülkemiz benzer çalışmalar açısından şu anda oldukça geridedir. EEG değerlendirmesini yapacak cihazların geliştirilmesi için iyi makine öğrenimi (machine learning) bilen bilgisayar bilimcile-

ri gerekmektedir. İyi bilgisayar bilimcileri iyi bilgisayar mühendislerinden değil iyi matematikçilerden yetişir. İyi matematikçiler için sadece iyi üniversite bilgisi değil iyi bir ilköğretim ve lise çağı matematik bilgisi gereklidir. Çok iyi beyin cerrahlarınız olabilir, beyin cerrahisinde dünyadaki sayılı ülkelerden olabilirsiniz. Ancak iyi matematik bilen nesiller yetişmediği sürece iyi matematikçileriniz ve bilgisayar bilimcileriniz olmayacak, sonuçta da EEG'yi analiz edip neyin nöbet olduğunu anlayacak otomatik EEG belirleme sistemini geliştirecek algoritmayı yazacak birini bulamayacaksınız. Bütün bunların sonucunda da çok iyi ameliyat yapan çok deneyimli beyin ve sinir cerrahları, ilgili cihazın ithal edilmesi için prosedürlerin gerçekleştirilmesini bekleyecek ve ülkenin öz kaynakları dışarıya aktarılacaktır. Okuyucunun dikkat etmesi gereken önemli bir husus, mevcut çalışmaların pek çoğu yurt dışı kaynaklıdır ve maliyet etkinlik analizleri de ilgili ülkelere göre yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. Seizure 15: 491–503, 2006.
2. Ali II, Pirzada NA, Kanjwal Y, Wannamaker B, Medhkour A, Koltz MT, et al. Complete heart block with ventricular asystole during left vagus nerve stimulation for epilepsy. Epilepsy Behav EB 5: 768–71, 2004.
3. Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. Epilepsia 40: 1452–4, 1999.
4. Ben-Menachem E, French JA. VNS Therapy versus the latest antiepileptic drug. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape 7 Suppl 1: S22-26, 2005.
5. Ben-Menachem E, Hellström K, Verstappen D. Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. Neurology 59: S44-47, 2002.
6. Bernstein AL, Hess T. Vagus nerve stimulation therapy for pharmacoresistant epilepsy: effect on health care utilization. Epilepsy Behav EB 10: 134–7, 2007.
7. Boon P, D'Havé M, Van Walleghem P, Michielsen G, Vonck K, Caemaert J, et al. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment. Epilepsia 43: 96–102, 2002.
8. Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, El Tahry R, Elger CE, Mullatti N, et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. Seizure 32: 52–61, 2015.
9. Ching J, Khan S, White P, Reed J, Ramnarine D, Sieradzan K, et al. Long-term effectiveness and tolerability of vagal nerve stimulation in adults with intractable epilepsy: a retrospective analysis of 100 patients. Br J Neurosurg 27: 228–34, 2013.
10. Corning JLMD. Considerations on the Pathology and Therapeutics of Epilepsy. J Nerv 10: 243–8, 1883.
11. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM, Forster CR, Baise C, et al. A prospective long-term study on the outcome after vagus nerve stimulation at maximally tolerated current intensity in a cohort of children with refractory secondary generalized epilepsy. Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc 16: 551–556; discussion 556, 2013.
12. Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, Frazer A. Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by Vagal nerve stimulation. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol 33: 1884–95, 2008.
13. De Ferrari GM, Crijns HJGM, Borggrefe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. Eur Heart J 32: 847–55, 2011.
14. Dell P, Olson R. Secondary mesencephalic, diencephalic and amygdalian projections of vagal visceral afferences. C R Seances Soc Biol Fil 145: 1088–91, 1951.
15. Helmers SL, Begnaud J, Cowley A, Corwin HM, Edwards JC, Holder DL, et al. Application of a computational model of vagus nerve stimulation. Acta Neurol Scand 126: 336–43, 2012.
16. Helmers SL, Duh MS, Guérin A, Sarda SP, Samuelson TM, Bunker MT, et al. Clinical and economic impact of vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy. Epilepsy Behav EB 22: 370–5, 2011.
17. Horowitz G, Amit M, Fried I, Neufeld MY, Sharf L, Kramer U, et al. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy: the surgical procedure and complications in 100 implantations by a single medical center. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg 270: 355–8, 2013.
18. Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a single center longitudinal study of 143 patients. Seizure 22: 827–33, 2013.
19. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. Epilepsia 39: 709–14, 1998.
20. Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Right-sided vagus nerve stimulation reduces generalized seizure severity in rats as effectively as left-sided. Epilepsy Res 56: 1–4, 2003.
21. Lanska DJ. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. Neurology 54: 775; author reply 776, 2000.
22. Lesser RP. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. Neurology 54: 776, 2000.
23. Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. Epilepsia 31 Suppl 2: S20-26, 1990.

24. Lotan G, Vaiman M. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve from Head-and-Neck surgical point of view. The Laryngoscope 125: 1352–5, 2015.
25. McGregor A, Wheless J, Baumgartner J, Bettis D. Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. Epilepsia 46: 91–6, 2005.
26. Morrell MJ, RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. Neurology 77: 1295–304, 2011.
27. Morris GL. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. Epilepsy Behav EB 4: 740–5, 2003.
28. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 81: 1453–9, 2013.
29. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. Epilepsy Res 22: 53–62, 1995.
30. Navas M, Navarrete EG, Pascual JM, Carrasco R, Núñez JA, Shakur SF, et al. Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. Epilepsy Res 90: 1–7, 2010.
31. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. Epilepsia 31 Suppl 2: S40-43, 1990.
32. Schuurman PR, Beukers RJ. Ventricular asystole during vagal nerve stimulation. Epilepsia 50: 967–8, 2009.
33. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. Epilepsia 50: 1220–8, 2009.
34. Shankar R, Olotu VO, Cole N, Sullivan H, Jory C. Case report: vagal nerve stimulation and late onset asystole. Seizure 22: 312–4, 2013.
35. Spuck S, Nowak G, Renneberg A, Tronnier V, Sperner J. Right-sided vagus nerve stimulation in humans: an effective therapy? Epilepsy Res 82: 232–4, 2008.
36. Spuck S, Tronnier V, Orosz I, Schönweiler R, Sepehrnia A, Nowak G, et al. Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. Neurosurgery 67: 489–94, 2010.
37. Tatum WO, Vale FL. Vagus nerve stimulation and cardiac asystole. Epilepsia 50: 2671–2, 2009.
38. Tubbs RS, Salter EG, Killingsworth C, Rollins DL, Smith WM, Ideker RE, et al. Right-sided vagus nerve stimulation inhibits induced spinal cord seizures. Clin Anat N Y N 20: 23–6, 2007.
39. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. Neurology 43: 1338–45, 1993.
40. Wilfong AA, Schultz RJ. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. Dev Med Child Neurol 48: 683–6, 2006.
41. Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. Epilepsia 31 Suppl 2: S7-19, 1990.
42. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. Epilepsia 33: 1005–12, 1992.

182

Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Cerrahi Tedavi

Nazlı Çakıcı Başak, Nejat Akalan

Giriş

Epilepsi, çocukluk çağının en sık rastlanan nörolojik hastalıklarından birisi olup, olguların yaklaşık dörtte biri antiepileptik ilaç tedavisine direnç gösterir. Erişkin dirençli nöbetlerinden farklı olarak tekrarlayan epileptik nöbetler, henüz nöronal farklılaşmasını tamamlamamış çocukta bilişsel ve psikososyal gelişimi aksattığı gibi normal gelişim kapasitesine de ulaşmayı engeller.[11] Epilepsi cerrahisi en geniş tanımı ile ilaca dirençli fokal epilepsilerde sınırları elektroensefalografi ile tesbit edilmiş olan epileptik alanın sinir sisteminin diğer bölümleri ile ilişkisinin kesilmesidir. Bu tanım içerisinde iki tip cerrahi yöntemi barındırmaktadır. Odağın eksizyonuna dayanan rezektif cerrahi yanında, anormal elektrik aktivitenin yayılmasını engelleyen diskonneksiyon ve palyatif cerrahi işlemleri, epilepsi cerrahisinin temel yöntemlerini oluşturur.

İlaca dirençli epilepsi

Erişkin ya da çocukluk çağında, epilepsinin kontrolü öncelikle antiepileptik ilaçlarla sağlanmaya çalışılmaktadır. Antiepileptik ilaçlar, epileptik sendromların büyük kısmında yeterli bir nöbet kontrolü sağlamaktaysa da, hala bir grup hasta ya başlangıçtan itibaren ya da ilaç tedavisinin belirli bir aşamasında dirençli epilepsi geliştirebilir. Teknolojiye paralel olarak gelişen elekrofizyolojik ve özellikle radyolojik tanı yöntemlerinin desteği ile oluşan bilgi birikimi, epilepsiye yol açan farklı ve karmaşık nöronal fizyopatolojik mekanizmaların hiç olmazsa bir bölümüne açıklık getirmiştir.[12] Devam eden klinik ve deneysel araştırmalar, hemen her yıl belirli bir hücresel hedefe yönelik yeni antiepileptik farmakolojik ajanın kullanıma girmesi ile sonuçlanmaktadır. Dirençli olguların yarıdan fazlasında ise, uygun tanı yöntemleri kullanılarak belirli kortikal alanların çıkarılması ya da diskonneksiyonu ile epilepsi cerrahisinden fayda görmesi olası bir alt grup belirlemek mümkün olmaktadır.[9]

Dirençli epilepsilerde 100 yıldan eskiye dayanan cerrahi tedavi yöntemi temelde erişkin hasta grubuna yönelik olarak başladıysa da, pediatrik hasta grubuna yönelik uygulamalar son 50 yıldan bu yana önem kazanmıştır. Birçok ortak özelliklerinin yanısıra, erişkin ve çocukluk çağı epilepsisi önemli fark-

lılıklar göstermekte, epidemiyolojik farklılıklardan başlamak üzere, ilaca dirençli epilepsi kavramı, tedavi algoritmaları, cerrahi teknikler ve zamanlama ve tedavi hedefleri çocukluk çağı içinde bile farklı yaş gruplarında ayrı kriterlerle değerlendirilmektedir. Aynı zamanda çocukluk çağında epilepsi cerrahisi nöbetsiz kalmayı sağladığı gibi psikomotor gelişimin ilerlemesine de katkıda bulunmaktadır.[24] Erişkinde ilaca dirençli fokal epilepsilerin yaklaşık üçte ikisini temporal lob epilepsileri oluşturur. İlaca dirençli temporal lob epilepsilerinde cerrahi tedavi, çok düşük morbidite oranı olan, etkisi kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Çocukluk çağında ise ilaca dirençli temporal lob epilepsisi erişkin kadar sık değildir. Çocukluk çağında, özellikle bebeklikte başlayan nöbetlerin neden ve tipleri birbirinden önemli farklılıklar gösterirler. Bu farklılıklar da, doğal olarak cerrahi tedavi zamanlama ve yönteminde, beklenti ve amaçlarda yaş gruplarına göre değişen kriterlerin kullanılmasını gerektirir.[6]

Epilepsi cerrahisi adayını belirlemede başta gelen kriter, ilaca direncin tanımıdır. Erişkinde klasik olarak en az iki yıl boyunca uygun çoklu ilaç tedavisine rağmen günlük hayatı etkileyecek sıklık ve tipte nöbetler olarak tanımlanırken, dirençli epilepsi kavramı çocukluk çağında farklı olarak değerlendirilmektedir. Özellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkan nöbetlerde, bilişsel ve nöropsikolojik gelişime olumsuz etkisi yanında çoklu antiepileptik ilaç kullanımının yaratacağı toksisite de göz önüne alındığında erişkin için geçerli kriterlerin uygulanır olmadığı görülmüştür. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği ILAE'nın 2010 yılı tanımında ilaca direnç, "iki farklı (tek ya da çoklu) ve tolere edilebilen ilaç tedavisi denemesinde yeterli nöbet kontrolü sağlanmaması" olarak tanımlanmakta; tedaviye yeterli cevap ise, yeni ilaç protokolü ile iki nöbet arası intervalin bir önceki protokole sağlanan en uzun nöbetsizlik döneminden en az üç kat uzun olması olarak kabul edilmektedir.[12] Özellikle bebeklikte başlayan, sıklık ve zihinsel ve psikososyal gelişimde yarattığı geri dönülmez hasarlar nedeniyle "katastrofik epilepsi sendromları" olarak adlandırılan grupta klasik ilaç tedavisinin etkili olma şansının çok az olduğunun anlaşılmasından bu yana, bu hastalarda ilaç direncinin süre ve farklı ilaç protokolleri denemelerinden bağımsız olarak öncelikle cerrahi tedavi seçeneği yönünden değerlendirilmesi öngörülmektedir.

İlaca dirençli epilepsi sendromlarında tedavi seçeneklerinin tercihinde hasta yaşı ve nöbet sıklığı yanında etiyolojiye bağlı olarak epilepsi tipi de önem kazanmaktadır. Her iki hemisferden kaynaklanan bağımsız anormal deşarjlarla karakterli grup jeneralize epilepsiler olarak sınıflandırılırken tek bir hemisferden kaynaklandığı düşünülenler ise fokal ya da semptomatik epilepsiler olarak adlandırılırlar. İlaca dirençli epilepsiler, yapısal ya da edinsel bir etiyolojiye sahip olan bu fokal epilepsi grubunda çok daha sıktır. Bu nedenle özellikle fokal başlangıçlı olan pediatrik epilepsilerin ilaçla kontrol ihtimalinin çok daha az olduğu ön görülerek ilaca direnci test etmeden ilk tedavi ile birlikte muhtemel bir cerrahitedavi seçeneği için gerekli taramalara başlamak pediatrik epileptologların yaygın bir uygulaması haline gelmiştir.[16]

Epilepsi cerrahisi adayı belirlenmesi

Epilepsi cerrahisi adaylarının belirlenmesi, epilepsinin tanısından başlayarak birden fazla disiplinin birlikte çalışmasını gerektiren, farklı ve gelişmiş teknolojilerin kullanıldığı karmaşık bir süreçtir. Bu yazının konusuna girmemekle birlikte, bu sürecin aşamalarına kısaca değinilecektir.

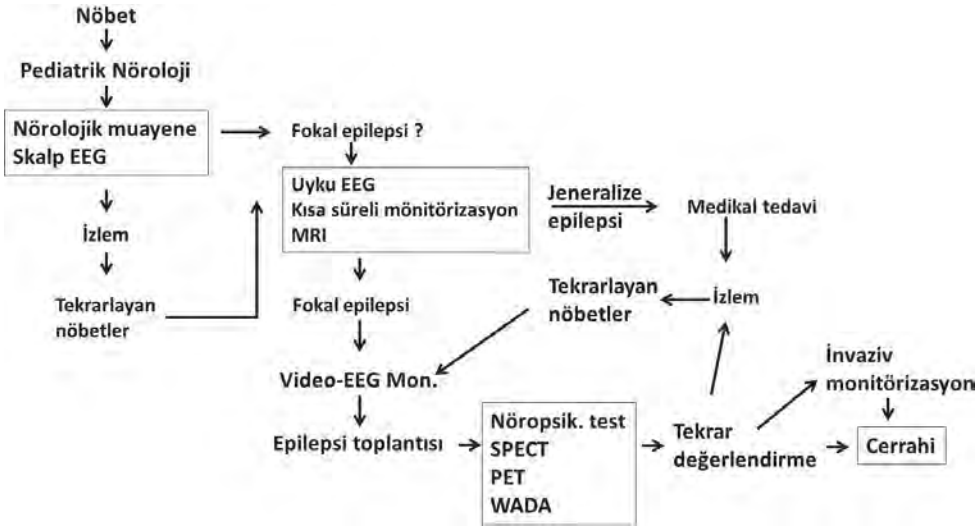
Cerrahi kararı almak için yapılacak olan araştırmalar temel olarak nöbetin başlamasına neden olan, teorik olarak "epileptik zon" olarak isimlendirilen anormal beyin bölgesinin tayini ve bu bölgenin değerli beyin alanları ile ilişkisinin ortaya konmasıdır. İnteriktal (nöbetsiz dönemde) elektroensefalografi (EEG), muhtemel nöbet tipi yanında özellikle spontan epileptik aktivite gösteren korteks alanı olarak kabul edilen "irritatif zon"u ve yavaş dalgalarla karakterize "fonksiyonel defisit zonu" adı verilen nöbetsiz dönemde normal elektriksel aktivite göstermeyen beyin bölgesini tanımlar. İyi bir lateralize edici bulgu olarak kabul edilir. İktal (nöbet sırasında) elde edilen EEG ise "iktal onset zon" olarak adlandırılmış olan nöbet başlangıcından sorumlu korteks alanını gösterir. Özellikle çocuk hastalarda nöronal bağlantıların özelliğine bağlı olarak fokal başlangıçlı epilepsiler, çok çabuk jeneralize olmaya eğilimli oldukları için, erişkindeki temel EEG teknikleri fokal epilepsileri ayırmakta yetersiz kalmaktadır. Epileptojenik zonu oluşturan, yukarıda tanımlanmış zonların tayini ve gerçekçi bir senaryo oluşturulması

için özellikle çok sayıda nöbet kaydının yapıldığı, nöbet odağını tespitte çok önemli olan klinik bulguların başlaması ve yayılmasını yansıtan "nöbet semiyoloji" sinin tespiti uzun süreli EEG-video monitörizasyonla gerçekleştirilebilir.[25] Elektrofizyolojik çalışmaların, epileptik fokusu lateralize etmede, aynı hemisferde epileptik zonu ve nöbetin propogasyonunu tahminde sağladığı sanal senaryonun morfolojik olarak desteklenmesi radyolojik tetkiklerle sağlanır. Fokal epilepsilerde, belirli protokollerle elde edilen manyetik rezonans (MR) tetkiki ile epiloptejenik zonun en önemli komponenti olan "epileptik lezyon"u görüntülemek mümkün olur.[20] Elektrofizyolojik verilerin MR lezyonu ile uyuşması cerrahi sonrası nöbet kontrolü için en önemli kriterlerden birisidir. PET ve SPECT, epileptik odaktaki normal dışı kan akımı ve metabolit ütilizasyonu prensibinden yola çıkarak MR kadar olmasa da odak lateralizasyonuna yönelik bilgi sağlar.[18] MR görüntülemelerinde odak saptanamayan veya MR ile EEG bulgularının örtüşmediği durumlarda PET ve SPECT kullanılmaktadır.[25] Elektrofizyolojik olarak saptanan ancak morfolojik olarak mevcut radyolojik yöntemlerle gösterilemeyen fokal epilepsi olgularında ise subdural grid ve stripler, derin elektrodlarla invaziv monitörizasyonu ile epileptik odağın elektriksel aktivite verileri üzerinden sınırlandırılması yönüne gidilir **(Tablo 1)**.

Epilepsi cerrahisi yöntemleri

Rezektif cerrahiler

Tablo 1: Çocuklarda nöbet sonrası izlem protokolü



Epileptik deşarjlardan sorumlu korteks alanı ya da lezyonun eksizyonu, preoperatif dönemde yapılan elektrofizyolojik verilerin kesinliğine ve radyolojik bulgularla uyumlu olması yanında, eksizyonun değerli beyin alanları ile örtüşmemesini gerektirir. Rezektif cerrahiler temporal ve ekstratemporal rezeksiyonlar olarak iki ana grupta toplanır.

Temporal rezeksiyonlar

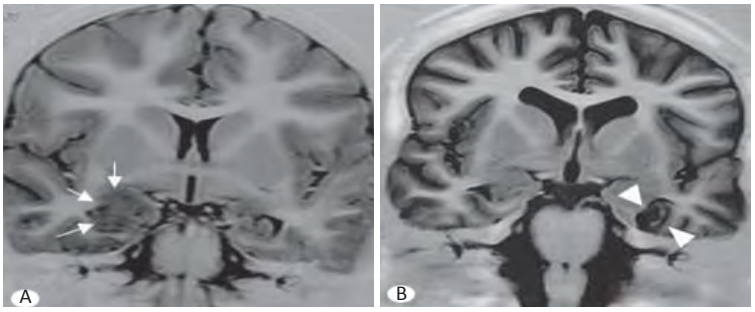
Temporal lob epilepsi sendromuna (TLES) yönelik rezeksiyonlar özellikle erişkinlerde epilepsi cerrahisinin en eski ve en sık uygulanan grubunu oluştururlar. Temporal lob epilepsisi, fokal epilepsiler içinde gerek semiyolojisi, gerek elektrofizyolojik özellikleri gerekse ilaca direnç özellikleri nedeni ile çok eskilerden bu yana tanınan bir epilepsi türüdür. Yeni tanı almış epilepsilerin yarısı, temporal kökenli kompleks parsial fokal nöbetlerdir ve yaklaşık üçte biri ilaca dirençlidir. TLES de farklı rezeksiyon yöntemlerinin uzun dönem sonuçları, cerrahi tedavinin ilaca dirençli nöbetlerin kontrolünde ilaçlara oranla belirgin üstünlüğü olduğu kabul edilmiştir. Erişkin TLES'unda en sık rastlanan patolojik substrat mesial temporal sklerozdur (MTS). MTS'de dahil olmak üzere, erişkin TLES olgularında elektrofizyolojik ve radyolojik veriler çoğunlukla temporal lob mesial yapılarını işaret ettiği için mesial temporal lob epilepsi sendromu (MTLES) olarak ta adlandırılır. Erişkinde uygulanan epilepsi cerrahisinin büyük serilerde yaklaşık üçte ikisi temporal rezeksiyonlar, bunların da %70'i MTS tanısı alanlardır.

Çocukluk çağında ise, ilaca dirençli epilepsilerin çoğunluğu ekstratemporal kökenli olup cerrahi olguların yarıdan azı temporal epilepsilerdir.[19] Çocukluk çağı TLES olgularında MTS'nin yeri de oldukça azdır.[3,5] Çoğunluğu mezial temporal kökenli olmakla birlikte, lateral neokorteksten kaynaklanan temporal nöbetler erişkinden çok daha sıktır. Pediatrik TLES'de patolojik substratı gangliogliomа, DNET gibi düşük gradeli, sıklıkla nöbetler nedeni ile tanı alan tümörler ve kortikal displaziler oluşturur **(Şekil 1a,b)**.[7] Radyolojik olarak belirli bir yapısal ya da tümöral lezyon saptanmayan non-lezyonel TLES olgularına erişkinlere oranla daha sık cerrahi adayı olarak rastlanır.[15]

Temporal lob epilepsisine yönelik üç tip temel cerrahi yöntemi vardır.[1,8,13] Bu cerrahi yöntemler anterior temporal lobektomi ve amigdalahipokampektomi, selektif amigdalahipokampektomi ve anterior temporal lobektomi olarak isimlendirilmektedir. Cerrahi yöntemin seçimi; yukarıda da bahsedildiği gibi, ilaca dirençli TLES olgularında nöbeti tetikleyen temporal lob bölgesi ve mevcut epileptik fokusun yer ve morfolojik yapısına göre yapılır. TLES olguları cerrahi yönden üç ana sınıfta toplanabilir. Mezial yapılardan kaynaklanan başta MTS olmak üzere substratı hipokampus, parahipokampal girus ve amigdalanın oluşturduğu mesial temporal epilepsilerde cerrahi hedef bu dokulardır.[17] Mezial odağa rağmen, elektrofizyolojik ve radyolojik olarak normal bulunan komşu neokorteksin nöbet oluşumu ve propogasyonunda etkili olabileceği, yani epileptojenik zonun içinde kabul edilmesi gerektiği varsayımı ile mesial yapıların eksizyonuna anterior temporal lobun da dahil edilmesi hem erişkin, hem de pediatrik grupta sık kullanılan bir cerrahi yöntemdir.

Anterior temporal lobektomi ve amigdalohipokampektomi, birlikte TLES'unda en sık uygulanan yöntemdir. Dennis Spencer'in modifiye ettiği ve "Spencer" yöntemi olarak adlandırılan bu yöntemde, temporal polden dominant hemisferde 4, non dominant hemisferde 5-6 cm posteriora kadar olan temporal lob korteksi eksize edilir, daha sonra temporal horn içerisinden amigdala ve hipokampus kuyruk kısmı dahil olacak şekilde enblok çıkartılır **(Şekil 2a-c)**.[21] Mezial temporal lob epilepsisinde ikinci bir alternatif ise mesial yapıların selektif olarak eksizyonudur.

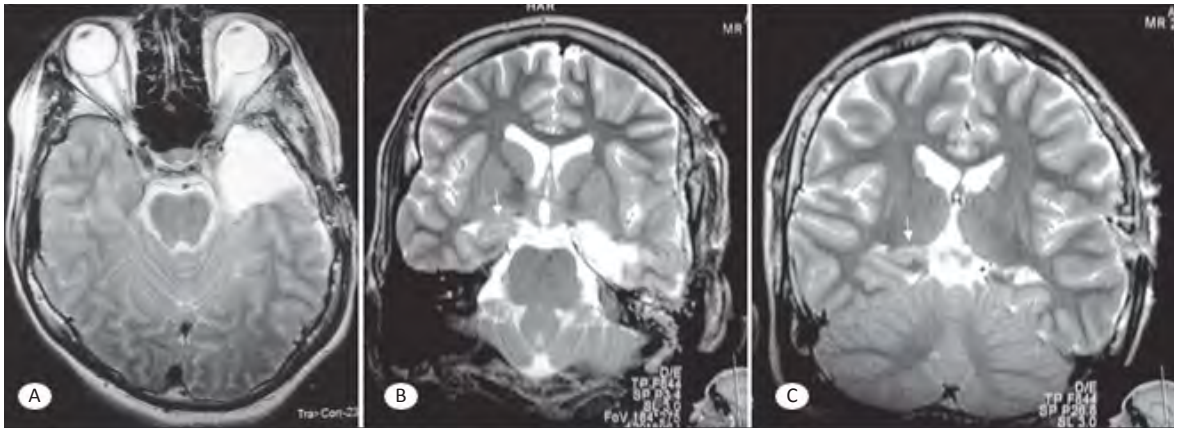
M.G. Yaşargil tarafından tanımlanan ***"selektif amigdalohipokampektomi"*** yöntemi, erişkin MTLES'da etkili bir yöntem olup, uzun dönem sonuçlar karşılaştırıldığında her iki yaklaşımın da uygun uygulandığında nöbet kontrolünde benzer etkide olduğu görülmüştür. Ancak pediatrik olgularda, muhtemelen epilepsi substratının MTS'den çok tümör ya da yapısal bozukluklar içermesi, epileptik mekanizmanın farklı yayılım özellikleri göstermesi nedeni ile neokorteks rezeksiyonun mezial rezeksiyonlara eklenmesinin nöbet kontrolünde selektif yönteme oranla daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır.[8,10] MTS, displazi veya mesial tümörlerde, patolojik substratı da içine alan bu rezeksiyon yöntemi aynı şekilde, eski sınıflamada "kriptojenik" epilepsi olarak da tanımlanan, non-lezyonel TLES'larında da kullanılan bir yöntemdir. Özellikle çocukluk çağında, yapısal patoloji olmaksızın elektrofizyolojik olarak kanıtlanmış TLES'da anterior temporal lobektomi ve amigdalohipokampektomi, uzun dönem sonuçları lezyonel epilepsiler kadar olmasa bile, nöbet kontrolünde önemli bir alternatiftir.[1]



Şekil 1: İlaca dirençli fokal epilepsi nedeni ile tetkik edilen pediatrik hasta grubunda MR bulguları,

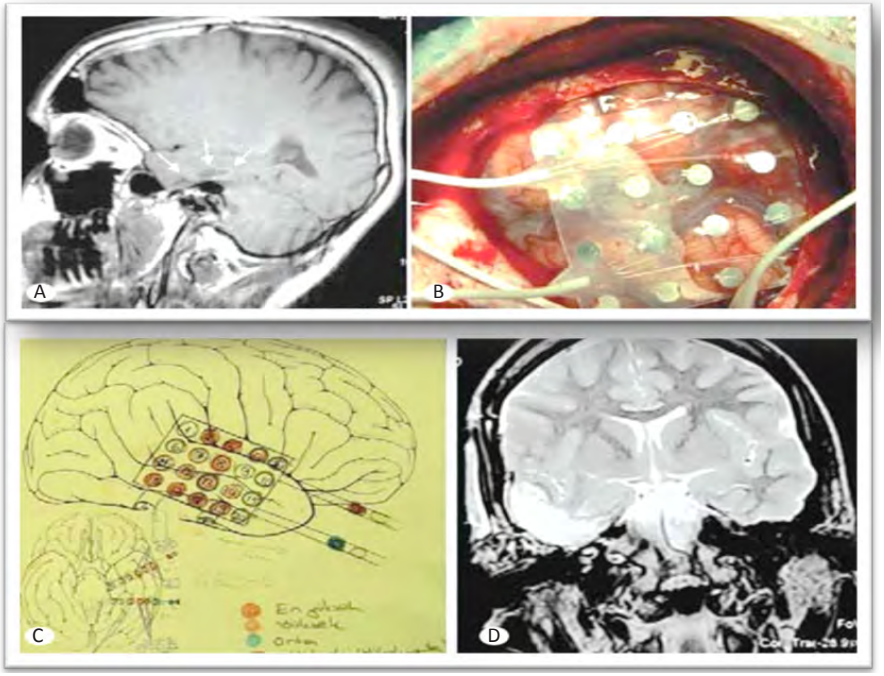
5 yaşında erkek hasta, koronal T1 kesitte, sağ hipokampal, heterojen izo ve hiperintens lezyon (oklar), patoloji gangliogliома

8 yaşında kız hasta, koronal T1 kesitte parahipokampal-fuziform girus yerleşimli hiperintens, kistik özellik gösteren tümör, patoloji DNET.



Şekil 2: Spencer usülü temporal lobektomi ve amigdalohipokampektomi sonrası erken MR T2 kesitler, A) Aksial kesitte neokortikal rezeksiyon-anterior lobektomi alanı, B) ve C) Koronal kesitlerde mezial dokular, amigdala ve kuyruk dahil eksize edilmiş hipokampus, oklar simetrik sağlam hipokampus ve kuyruğu işaret ediyor.

Bu iki temporal lob epilepsisi ve cerrahi yöntem dışında, özellikle çocuklarda daha sık olan üçüncü bir epilepsi tipi de neokortikal-lezyonel epilepsidir.[4,14] Temporal lob kökenli düşük evreli tümörler, kavernomalar ve lateral kortikal yüzeyi ilgilendiren gelişimsel bozukluklarda; lezyon ve elektrofizyolojik verilerin işaret ettiği kortikal alanı içine alacak ancak mezial yapıları hariç tutan rezeksiyonlar "neokortikal rezeksiyon" ya da "***anterior temporal lobektomi***" olarak adlandırılan üçüncü tip temporal epilepsi cerrahisi yöntemidir **(Şekil 3a-d**).[13]



Şekil 3: İlaca dirençli, 12 yaşında TLES olgusu,

A) MR'da T1 kesitte neokortikal, inferior temporal girusta heterojen kortikal lezyon (oklar),

B) Frontotemporal kemik ve dura flebi ile kortikal yüzeyi kaplayan grid ve mezial yüzeye gönderilen iki strip ile invaziv monitörizasyon iktal kayıtlarda hipokampusların intakt, nöbet başlangıcının neokortikal doku olduğu saptanmış,

C) Rezeksiyon, mezial yapılar ve hipokampus korunarak neokortekse uygulanmış,

D) Postoperatif erken MR.

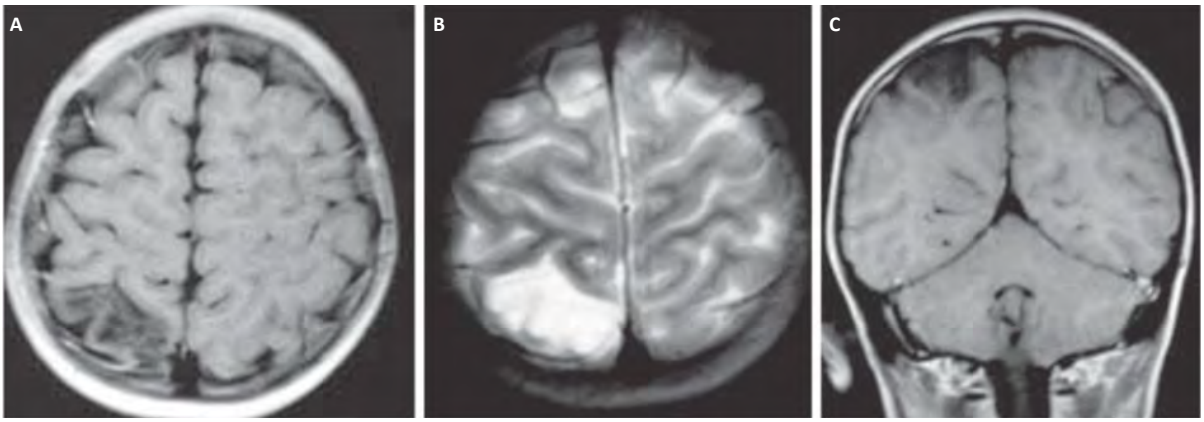
Ekstratemporal rezeksiyonlar

Temporal loba yönelik epilepsi cerrahisinin prensipleri, endikasyon ve sonuçları oldukça iyi bilinmekle birlikte, özellikle pediatrik grupta daha sık rastlanan ekstratemporal epilepsilere (ETLE) yönelik cerrahi, standart bir algoritma oluşturmaya imkân vermeyecek farklılıklar gösterir.[12] Erişkinde olduğu gibi çocukluk çağında da ekstratemporal epilepsilerin farklı etiyolojileri, kompleks semiyoloji ve elektroensefalografik özellikleri ile anatomik substrat ve elektrofizyolojik verilerin belirli bir kortikal alanda birleştirilmesi temporal epilepsilerden çok daha karmaşıktır. Bunun sonucu olarak ta, TLES'una oranla rezektif cerrahi sonuçları daha az başarılı olmaktadır.

Çocukluk çağında, özellikle bebeklikte ortaya çıkan ekstratemporal kökenli ilaca dirençli nöbetlerin en sık rastlanan patoloji substartı kortikal displazilerdir. Temelde, intrauterin dönemde kortikal nöronların laminasyonundan kaynaklanan, sadece patolojik incelemede ortaya çıkan formlar yanında hemen tüm bir hemisferi tutan tiplere kadar geniş bir anomali grubudur.[2] Tamamen tesadüfi olarak saptanabilinenler yanında doğumdan hemen sonra başlayan katastrofik epilepsi sendromları ile tanınan çok geniş bir klinik spektrumda bulunabilirler. Taylor'un 1971'de anomalinin oluştuğu embriyonel zaman aralığı baz alınarak yaptığı ilk modern sınıflamadan sonra, özellikle gelişen nöroradyolojik inceleme yöntemleri ve genetik tanı yöntemlerinin de sağladığı bilgilerle farklı sınıflamalar kullanılmaktadır. Kortikal gelişim anomalilerin nöbet oluşturma mekanizması, displastik nöron gruplarının normalden farklı uyarı eşiğine sahip olmaları, ya da normal görünümlü nöronların anormal sinaptik bağlantılar göstermeleri ile açıklanmaktadır. Diğer epileptojenik lezyonlara oranla, radyolojik olarak gösterilse bile, epileptojenik zonun lezyonla her zaman örtüşmemesi, anormal devrelerin varlığı ile propogasyonun gerek klinik, gerekse elektrofizyolojik olarak odak tesbitini zorlaştırması; kortikal displaziye bağlı ilaca dirençli nöbetlerde cerrahi öncesi değerlendirmeyi karmaşık hale getirir. Ekstratemporal dirençli epilepsilere neden olan çeşitli etiyolojik faktörler içerisinde invaziv monitörizasyona en sık başvurma ihtiyacı olan grubu displaziler oluştururlar. Buna paralel olarak da, cerrahi sonrası kümülatif olarak nöbet kontrolunun en düşük olduğu grup da yine displazi grubudur.

İlaca dirençli ekstratemporal epilepsi etiyolojisinde displazilerin ardından düşük grade kortikal tümörler gelir. Temporal lob epilepsilerinde olduğu gibi ekstratemporal bölgelerde de, DNET, ganglioglioma, kavernoma, ksantoastrositoma ve santral nöristomalar da, sıklıkla neoplastik progresyon ile fokal nörolojik bulgular veya basınç artışından çok kortikal irritasyona bağlı tekrarlayan nöbetlerle tanı alırlar **(Şekil 4a-c)**. Lezyonel ETLE olgularında, preoperatif tetkiklerin işaret ettiği odak ile radyolojik olarak saptanan lezyonun uyuşması tatminkar nöbet kontrolunun ilk şartıdır. Onkolojik cerrahiden farklı olarak epilepsi cerrahisi sadece neoplastik dokunun ortadan kaldırılmasını değil, elektrofizyolojik verilerin gösterdiği epileptojenik zonu oluşturan korteks alanının eksiyonunu hedefler. Bu nedenle preoperatif tetkiklerin işaret ettiği lezyon dışına taşan epileptojenik zonun da eksizyon sınırlarına dahil edilmesi nöbet kontrolünde en önemli etkendir. Özellikle pediatrik grupta epileptik zonun saptanmasındaki güçlükler, lezyon ya da elektrofizyolojik verilerin gösterdiği alanın değerli kortikal alanlarla örtüşmesi nedeniyle kısıtlı eksizyonlar dirençli ETLE olgularındaki nöbet kontrol oranının erişkinlere ve temporal lob epilepsi cerrahileri sonuçlarına göre daha düşük olmasının en önemli nedenidir. Tanı ve olası cerrahi rezeksiyon kararının en zor olduğu ilaca dirençli epilepsi grubunu ise geçmişte yakın zamana kadar "kriptojenik epilepsi" olarak adlandırılan non-lezyonel ETLE oluşturur. MR'da yapısal bir lezyon saptanamayan, ancak semiyolojik ve elektrofizyolojik verilerin fokal epilepsiye işaret ettiği bu olgularda PET, SPECT, MRI (CISCOM) gibi anormal metabolizmayı hedef alan fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılarak sorumlu korteks alanını saptamak ve rezeksiyon sınırlarını belirlemek yoluna gidilir. Tüm teknolojik ilerlemeye rağmen çoğu yöntemler, hem erişkin, hem de pediatrik hastalarda gerek uygulama zorluğu, gerekse tetkikin özelliği nedeniyle lokalize edici olmaktan çok lateralize edici olmakta, kesin lokalizasyon ise ancak invaziv monitörizasyonla saptanabilmektedir. Çocuklar, epileptik sendromların farklı özellikleri ve epileptik deşarjların çabuk yayılma özelliği, invaziv monitörizasyonun morbiditesine eklenince, cerrahi sonuçların en az tatmin edici olduğu grubu oluşturmaktadır **(Şekil 5a-e)**. Englot ve ark.nın son 20 yılda ekstratemporal rezektif cerrahi uygulanan ve 10 üzerinde hasta içeren 36 çalışmada 1259 pediatrik olgudaki metaanalizde 704 olgunun (%56) En-

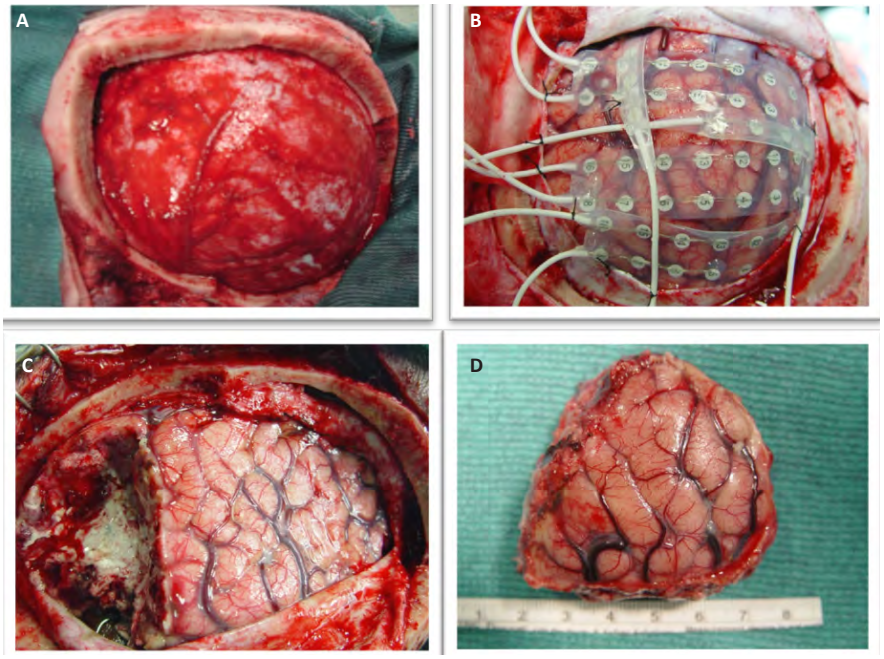
gel Class I grubunda nöbet kontrolü sağlandığını saptamışlardır.[10] Aynı analizde, cerrahi sonrası nöbet kontrolünde en anlamlı değişkenlerin cerrahi öncesi nöbet süresinin kısalığı yanında lokalize edici iktal EEG bulguları ve MR'da yapısal lezyonun varlığı olarak görülmüştür. Bu da, fokal özelliği tespit edilemeyip uzun süre antiepileptik tedavilerle kontrol edilmeye çalışılan, non-lezyonel ekstratemporal epilepsilerin cerrahilerinin en az yüz güldürücü olduğu tecrübesini de desteklemektedir.



Şekil 4: Son iki yıldır, antiepileptik tedaviye rağmen sol yüzde ve kolda hakim fokal motor nöbetlerle izlenen 12 yaşında erkek çocuk,kontrast sonrası aksial MR'da sağ postsantral kontrast tutmayan hipointens lezyon,

B) T2 kesitte homojen hiperintens,

C) T1 kesitte hipointens, kitle etkisi olmayan kortikal yerleşimli tümör, patoloji-glionöronal tümör.

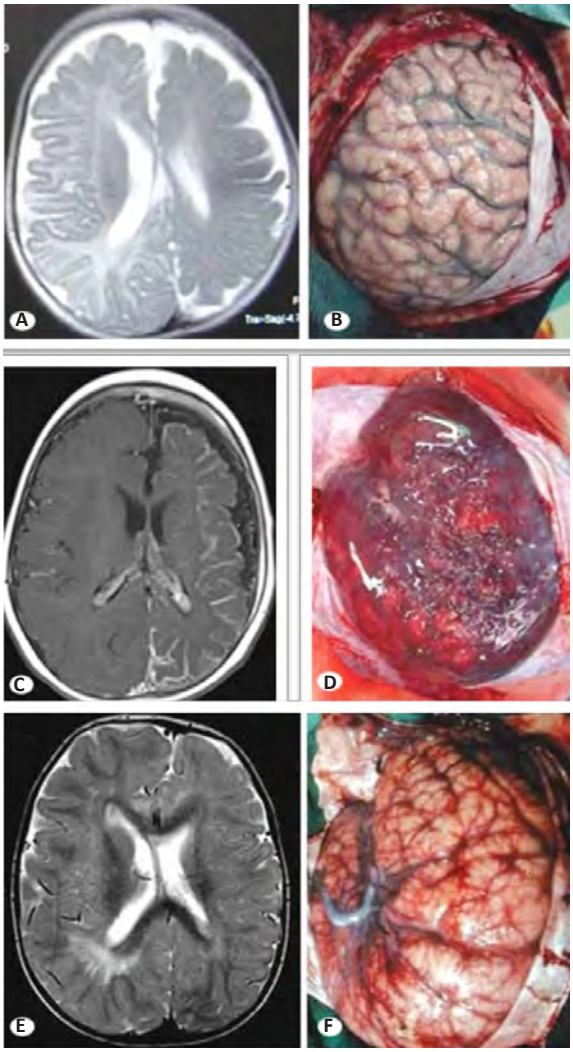


Şekil 5: Yedi senedir, zaman zaman sekonder jeneralizasyon gösteren kompleks parsial nöbetler nedeni ile üçlü antiepileptik tedaviye rağmen nöbetleri devam eden 16 yaşında kız hasta, normal MR, EEG video-mönitörizasyon, PET ve iktal SPECT ile sol hemisfer temporoparietooksipital muhtemel fokus, A) frontal, parietal ve oksipital alanı içeren geniş kraniotomi, B) grid ve striplerle şüpheli alan ve tüm hemisferin haritalanması C) haritalamaya uygun rezeksiyon D) rezeksiyon materyali

Hemisferektomi ve hemisferotomi

Temporal ve ekstratemporal rezeksiyonlara ek olarak, özellikle pediatrik yaş grubu ilaca dirençli epilepsilerinde erişkinlere oranla çok daha sık kullanılan ve uygun endikasyon ve tekniklerle katastrofik epilepsi grubunda en iyi nöbet kontrolünün sağlandığı cerrahi yöntemlerden birisi de bir hemis-

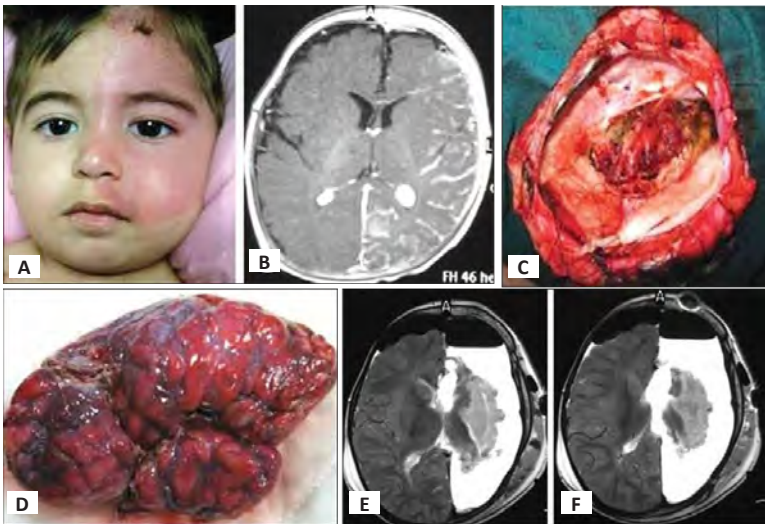
ferin santral sinir sistemi ile ilişkisinin kesilmesidir. Mc Kenzie tarafından anatomik hemisferektomi olarak ilk yayınlandığı 1938 yılından bu yana birçok modifikasyonlara uğrayan bu yöntemin tek endikasyonu tek hemisfere ait yaygın lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkan ilaca dirençli epilepsilerdir. Hemisferik eksizyon ya da deafferansiyonun uygulandığı hastalık grubu, tek taraflı olarak bir hemisferi etkileyen prenatal vasküler olay, Sturge-Weber, hemimegalensefali, diffüz kortikal displazi, Rasmussen ensefaliti ya da post travmatik yaralanmalar oluşturur **(Şekil 6a-f)**. Bu patolojilerilerin önemli bir kısmı, özellikle bebeklik ve erken çocukluk çağında ortaya çıkan çok sayıda ilaca dirençli epilepsi ile katastrofik epilepsi sendromları içinde önemli bir lezyonel epilepsi grubunu oluşturur. Çok erken yaşlarda ve çok sıklaşma eğilimi gösteren nöbetlere sahip bu hasta grubunda epilepsinin mental ve psikomotor gelişime verdiği zarar gözönüne alındığında, farklı ilaç kombinasyonları ile zaman kaybetmeden cerrahi şansın araştırılması gerekir. Hangi yöntemle olursa olsun bir hemisferin sistemden ayrılmasının en önemli iki endikasyonu bir hemisfere ait fonksiyon bozukluğu ve aynı hemisferden kaynaklanan nöbetlerin varlığıdır. Altta yatan ve tek hemisferi tutan bu patolojilerde mevcut olan sabit, çoğunlukla spastik hemiplejide, hemisferektomi sonrası ek bir nörolojik gerileme beklenmediği gibi, aksine nöbetlerin ortadan kalkmasının bilinç ve uyanıklığa da olumlu etkisi ile zihinsel gelişim ve ambulasyon daha kolay olmaktadır.



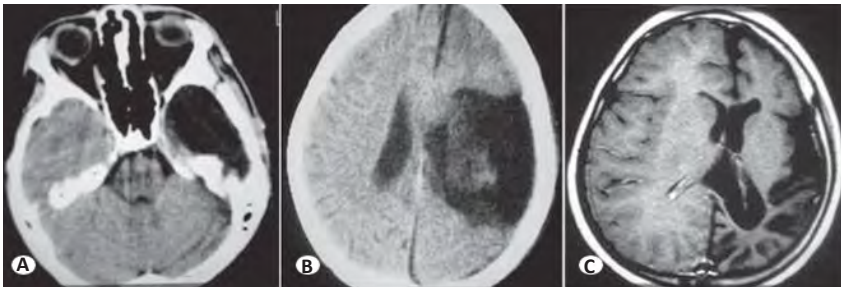
Şekil 6: İlaca dirençli katastrofik epilepsiye yol açan hemisferik hastalıklar
A) Sağ diffüz hemisferik displazi, B) aksial T2 MR kesidi, aynı olgu, hemisferektomi öncesi
C) Sturge-Weber sendromu, sol, parietooksipital ağırlıklı, D) kontrast sonrası T1 aksial MR, D) aynı olgu, hemisferektomi öncesi
Sağ hemimegalensefali, E) aksial T2 MR kesidi, F) aynı olgu, hemisferektomi öncesi.

İlaca dirençli hemisferik epilepsiye yönelik cerrahi tedaviler rezeksiyon temeli hemisferektomiler ve deafferansiyasyonu hedefleyen hemisferotomiler olarak iki ana grupta toplanmıştır. Klasik hemisferektomi, etkilenen tarafta bazal ganglionlar ve insula dışındaki tüm kortikal dokunun eksizyonu ve tüm kallozumun kesilmesi prensibine dayanır **(Şekil 7a-f)**. Amaç, anormal deşarjların oluştuğu patolojik doku ile birlikte normal görünümlü kortikal dokuyu, karşı hemisferle olan bağlantılar da dâhil olmak üzere çıkarmaktır. İlgili hemisferdeki mevcut patoloji nedeni ile zaten mevcut olan spastik hemiplejinin bu eksizyon sonrası etkilenmesi beklenmez. Sadece, eğer optik radyasyon korunduysa eksizyon sonrası homonim hemianopsi tabloya eklenebilir. Özellikle küçük çocuklarda tüm hemisferi ilgilendiren, geniş rezeksiyon hedefleyen anatomik hemisferektominin ciddi hemodinamik ve metabolik riskler taşıdığı, morbiditenin ya da morbidite ya da mortalitenin nörolojik nedenlerden çok cerrahinin süre ve genişliğine bağlı olduğu unutulmamalıdır. Perioperatif dönemde özellikle hemodinamik instabilite, hipotermi ya da aşırı sıvı yüklenmesini saptayabilecek, invaziv monitörizasyon uygulamasını bilen bir anestezi ve postoperatif dönemde de bakıma destek olacak tecrübeli pediatrik yoğun bakım ekibi büyük önem taşımaktadır. Hemisferektominin geniş rezeksiyon gerektiren klasik tekniğinin oluşturduğu peroperatif morbidite yanında geç dönemde ortaya çıkan hidrosefali ve nadir de olsa bildirilen hemosiderosis riskine karşı daha az rezeksiyonla diskonneksiyon sağlayan ve fonksiyonel hemisferektomi olarak adlandırılan modifikasyonlar da uygulanmıştır. Temporal lobektomi, santral frontoparietal rezeksiyon ve total kallozotomiden oluşan bu yöntemde frontal ve parietal lobların büyük kısmı ve oksipital loblar diskonnekte edilmekle birlikte yerinde bırakılmakta, peroperatif hemodinamik değişiklik ihtimali ve ölü boşluk daha aza indirilmektedir **(Şekil 8)**. Büyük eksizyonlar yapmaksızın hemisferi diskonnekte etme prensibine dayalı hemisferotomi olarak adlandırılan perinsüler yaklaşımlar 80'li yıllardan sonra daha sık kullanılır hale gelmiştir. Özellikle genişlemiş ventriküllerin varlığında, silviyan fissürü sınırlayacak bir frontotemporal cilt ve kemik flebi sonrası transsilviyan disseksiyonla insulanın ortaya konması, daha sonra inferior ve superior sirküler sulkuslardan ventriküler sisteme girip sırasıyla amigdalohipokampektomi, temporal ve parietooksipital stem diseksiyonu, ventrikül içinden dışarı doğru total kallozotomi ve anterior serebral arter boyunca frontal diseksiyon ile tüm hemisfer izole edilmiş olmaktadır **(Şekil 9a-d)**. Bu teknikte, ventrikül içindeki anatomik yapılara hâkimiyet, diskonneksiyonun tam olabilmesi ve dolayısıyla nöbet kontrolünün sağlanması açısından çok önemlidir ve belirli bir öğrenme eğrisi gerektirir.

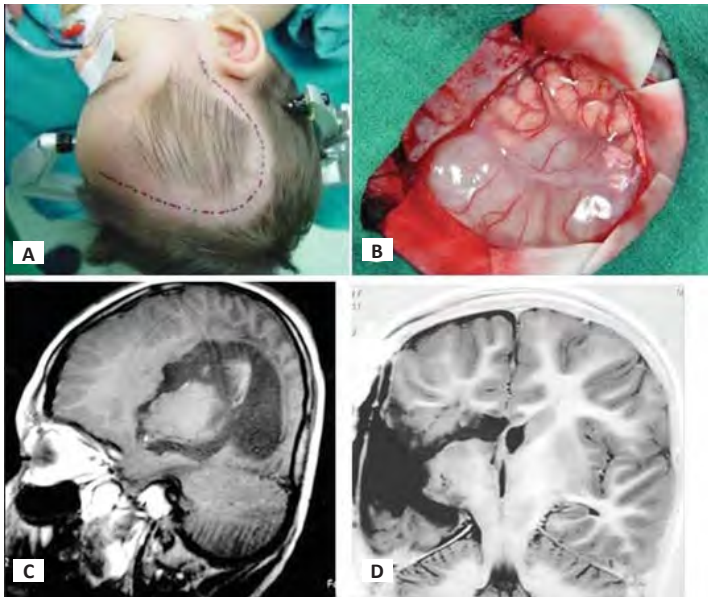
Uygulanacak yöntemin seçiminde en belirleyici faktör altta yatan patolojiye bağlı morfolojik yapıdır. Doğal olarak hemisferotomi yani deafferansiyasyon teknikleri, uzun öğrenme eğrisine rağmen morbiditesi rezeksiyonlara oranla çok az olan yöntemlerdir. Ancak defferansiyasyonun tam olarak yapılması özellikle genişlemiş ventriküllerin varlığını gerektirir. Bu nedenle perinatal iskemi sonrası gelişen doku kaybına bağlı korteks ve destek dokusu incelmiş, pasif ventriküler dilatasyonun mevcut olduğu serebral palsi olguları ve post-travmatik porensensefaliler ideal adayları oluştururlar. Hemimegalensefali ya da kortikal displazilerin bir kısmında özellikle artmış serebral doku ve Sturge-Weber' de patolojik vasküler yapı, normal genişlikteki ventriküllere erişerek derinde yapılacak diskonneksiyonları komplike hale getirir. Doku retraksiyonunun morbiditesi yanısıra, tam bir diskonneksiyon elde etme ihtimali azalır. Bu nedenle, belirli bir tecrübeye erişmeden önce bu olgularda anatomik hemisfektomi daha doğru bir tercih olabilir. Uygun hastada, uygun teknikle yapılmış hemisferik deafferansiyasyonun katastrofik epilepsilerde bile nöbet kontrol oranı %80'ler ile rezektif cerrahinin en tatminkâr sonuçlarının alındığı yöntem olarak görülmektedir.



Şekil 7: Sturge-Weber, 3 yaşında kız hasta, dört antiepileptik ilaç ile ortalama günde 10-20 fokal, kompleks parsial nöbetler, A) Sol yüz yarısında port-wine lekesi, B) Kontrastlı MR kesitinde sol hemisferde yaygın kortikal vasküler telenjiektazik görünüm, sağ hemisfer sağlıklı, C) Hemisferektomi sonrası çıkarılmış korteks, açık lateral ventrikül, bazal ganglionlar ve insula görülüyor, D) Çıkarılmış kortikal doku, E) ve F), Erken postoperatif T2 aksial MR, rezeksiyon kavitesi ve kalan bazal ganglionlar.



Şekil 8: Fonksiyonel hemisferektomi, A) postoperatif CT, temporal rezeksiyon, B) frontoparietal rezeksiyon, C) geç dönem MR.



Şekil 9: A) Periinsular hemisferotomi, frontotemporal cilt insizyonu, B) silvian fissürü ortalayan frontal ve temporal lobların bir kısmını içine alan dura flebi, hemisferotomi sonrası erken MR, C) sagittal kesitte, D) koronal kesitlerde ortada izole kalmış insula ve bazal ganglionlar çevresinde frontal, temporal, parietal ve oksipital diskonneksiyonlar ve total kallozotomi izleniyor.

Endoskopik hipotalamik hamartom cerrahisi

Hipotalamik hamartomlar (HH), hiperplastik ve heterotropik bir dokunun disorganize şekilde hipotalamik bölgede lokalize olması ve klinik olarak çok iyi tanımlanan özel bir nöbet şekline neden olmaları ile tanınan nadir benign lezyonlardır. Endokrin bozuklukların dışında, kontrol atına alınamayan gelastik nöbetler sonucu bilişşel ve psikososyal gelişimde aksamalar olmasının yanı sıra, çevre kortikal dokuların da ilerleyen zamanlarda epileptojenik odak haline geldiği bilinmektedir.[26] HH'da antiepileptik tedavi genellikle yetersiz kalmakta ve bu hastalar ilaca dirençli epilepsi vakaları olarak karşımıza çıkmaktadır. Endoskopik HH cerrahisi, rezektif bir prosedürden daha çok bir diskonneksiyon cerrahisidir. Hipotalamik bölgeye anterior interhemisferik, pterional, orbitozigomatik gibi klasik yaklaşımların yanı sıra endoskopik yaklaşımlar da HH cerrahisi içinde yerini almıştır. Delalende ve ark.'nın 2003 yılında yapmış oldukları endoskopik diskonneksiyon cerrahisi sonuçları ile yeni bir anatomik sınıflama da ortaya atılmıştır.[27] Endoskopik yaklaşım özellikle ekstraventriküler ve dev hipotalamik hamartomlarda ilk seçenek olarak tercih edilmese de tamamlayıcı cerrahinin bir parçası olarak uygulanmaktadır.[28,30] Cerrahi teknik olarak, Kocher noktasından nöroendoskop ile girilerek lateral ventriküle ve foramen monroya ulaşılır. Sonrasında 3.ventrikül içinde yerleşen HH sınırları belirlenerek (stereotaktik, nöronavigasyon) çevre dokudan diskonnekte edilir. Bu cerrahi yöntem ile hastaların %50 sinde nöbet kontrolü sağlandığı ve postoperatif mortalite ve morbidite oranlarının diğer yöntemlere oranla düşük olduğu sonucuna varılmıştır.[27,29]

Non-rezektif/fonksiyonel (palyatif) cerrahi yöntemleri

Rezektif cerrahiler, fokal epilepside tespit edilmiş nöbetlerden sorumlu korteks parçasının eksizyonu ile nöbetlerin ortadan kalkması ve ilaç tedavisinin zamanla kesilmesini hedefler. Belirli bir odağın tespit edilemediği, ya da her iki hemisferdeki farklı odaklardan ortaya çıkan parsial özellikli nöbetlerin sekonder yayılımının önlenmesi, nöbet sayısında azalma amacıyla uygulanan yöntemler, epilepsi cerrahisinin fonksiyonel ya da palyatif yöntemleri olarak tanınır. Bu yöntemler, bir epileptik odağı hedef almaktan çok, fizyolojik mekanizmalara yöneliktirler. Cerrahinin amacı nöbeti ortadan kaldırmak değil, özellikle yayılımını engelleyerek sekonder jeneralizasyonu önlemek, nöbet şiddet ve sıklığı ile kullanılmakta olan antiepileptik ilaçları azaltmak, sonuçta hayat kalitesini yükseltmektir.

Korpus kallozotomi

Korpus kallozum, her iki hemisferi birleştiren en büyük kommisural yoldur. Özellikle rostrum, genu be gövdensinin ön kısmı, yani 2/3 ön bölümü premotor, suplemental motor, motor ve insuler alanlara projekte olduğu için hemisferin herhangi bir ya da birkaç bölgesinden başlayan tonik, tonik-klonik ya da atonik nöbetlerin karşı hemisfere yayılarak jeneralize olmasında çok önemi rol oynar. Korpus kallozum özellikle anterior 2/3 liflerinin kesilmesi, teorik olarak fokal başlangıçlı nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunu önler.[23] Bu nedenle, vagal sinir stimülasyonunun kullanıma girmesinden bu yana uygulaması azalmış olsa da, ilaca dirençli Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazmlar, multipl bağımsız odaklara sahip sekonder jeneralize olgularda nöbet sayısından çok nöbet karakterini değiştirme ve sekonder jeneralizasyonu önlemede fayda sağlamaktadır. Yazarın serisinde, katastrofik epilepsi grubuna giren, nöbetlere ve primer patolojiye bağlı nedenlerle mental retardasyonu belirgin olan hasta grubunda, sadece 2/3 anterior korpus kallozotomi yerine total kallozotomi tercih edilmiş, literatürde bahsedilen diskonneksiyon sendromuna bir kaç hastada geçici bulgular dışında rastlanmamıştır.[22] Bu nedenle nöbet kontrolunun iyileştirilmesi amacı ile total kallozotomi uygulamasına geçilmiştir. Kallozotomi sonuçları, rezektif cerrahi sonrası kullanılan nöbet varlığı ve sayısına yönelik değerlendirilmelerden çok, nöbet sayısında azalma, ilaç ihtiyacının azalması, dikkat artışı, davranış bozukluklarında düzelme, düşme ve yaralanmaların azalması gibi hayat kalitesini yükselten, ailelerin yükünü azaltan faktörlerle değerlendirilmektedir.[22,23] Bu yönde değerlendirilmelerde, olguların yarıdan fazlasında tatminkar bir düzelme elde edilebilmektedir. Total korpus kallozotomi, genel anestezi altında, koronal sütürü ortalayan ve sağda orta hatta yaslanan bir 4x3 cm kemik flebi ile, interhemisferik yaklaşımla tek seansta mümkün olmaktadır.

Vagal sinir stimülasyonu (VNS)

Diffüz, multifokal ya da her iki hemisferden başlayan ilaca dirençli çocukluk çağı nöbetlerinde, 1988 yılından bu yana ketojenik diet ve korpus kallozotomiye alternatif olarak kullanılan VNS'nin nöbet supresyon etkisinin mekanizması açık değildir. Vagal sinir aracılığı ile santral sinir sisteminin çok sayıda alanına dağılan viseral efferent lifler aracılığı ile gönderilen elektrik uyarıların belirli nörotransmitterin seviyelerinde yaptığı değişmeler yolu ile eksitatör ve inhibitör yolakların aktivasyonunun nöbet kontrolunda rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde VNS etkinliği prospektif ve randomize bir çalışma ile gösterilmese de, seçilmiş olgularda korpus kallozotomiye benzer sonuçlar bildirilmektedir. Korpus kallozotomiye oranla daha az invaziv, morbiditesi düşük olan bu yöntemin özellikle bebek ve küçük çocuklardaki endikasyonları ve etkisi bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Akalan N, Bilginer B: Pediatric temporal lobe epilepsy surgery: Resection based on etiology and anatomical location. Akalan N, DiRocco C (ed), Pediatric Epilepsy Surgery, Adcances and Technical Standards in Neurosurgery 9:87-116, 2012
2. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, DobynsWB: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 65(12):1873-1887, 2005
3. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Weiss SK, Donner EJ, Shroff M, Chuang S et al: Temporal lobe surgery for intractable epilepsy in children: An analysis of outcomes in 126 children. Neurosurgery 59(6):1203-1213, 2006
4. Bilginer B, Yalnizoglu D, Soylemezoglu F, Turanli G, Cila A, Topçu M, Akalan N: Surgery for epilepsy in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumor: Clinical spectrum, seizure outcome, neuroradiology, and pathology. Childs Nerv Syst 25(4):485-491, 2009
5. Bocti C, Robitaille Y, Diadori P, Lortie A, Mercier C, Bouthillier A, Carmant L: The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. Neurology 60(2):191-195, 2003
6. Cataltepe O, Jallo GI: Pediatric epilepsy surgery: Introduction. Cataltepe O, Jallo GI (ed), Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assesment and Surgical Treatment, Thieme, New-York, Stuttgart: 2010
7. Cataltepe O, Turanli G, Yalnizoglu D, Topçu M, Akalan N: Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. J Neurosurg 102 3 Suppl:280-287,2005
8. Clusmann H, Kral T, Gleissner U, Sassen R, Urbach H, Blumcke I, Bogucki J, Schramm J: Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. Neurosurgery 54:847-859,2004
9. Delalande O: Epilepsy surgery. Children. Sindou M (ed), Practical Handbook of Neurosurgery From Leading Neurosurgeons, New York: Springer Wien, 2009:609-615
10. Englot DJ, Breshears JD, Sun PP, Chang EF, Auguste KI: Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients. J Neurosurg Pediatr 12(2): 126-133,2013
11. Franzon RC, Montenegro MA, Guimarães CA, Guerreiro CA, Cendes F, Guerreiro MM: Clinical, electroencephalographic, and behavioral features of temporal lobe epilepsy in childhood. J Child Neurol 19(6):418-423,2004
12. Follet PL, Vora N, Cross H: Pediatric intractable epilepsy syndromes, changing concepts. Diagnosis and Management. Akalan N, DiRocco C (ed), Pediatric Epilepsy Surgery, Adcances and Technical Standards in Neurosurgery, New York: Springer, Wien, Heidelberg, 2012:87-116
13. Harkness W: Temporal lobe resections. Childs Nerv Syst 22:936-944,2006
14. Ianelli A, Guzetta F, Battaglia D, Iuvone L, Di Rocco C: Surgical treatment of temporal tumors associated with epilepsy in children. Pediatr Neurosurg 32:248-254, 2000
15. LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, Sharan A, Mintzer S: Surgical outcome in PET-positive, MRI- negative patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 53(2):342-348,2012
16. Maton B, Jayakar P, Resnick T, Morrison G, Ragheb J, Duchowny M: Surgery for medically intractable temporal lobe epilepsy during early life. Epilepsia 49(1):80-87,2008
17. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, Kotagal P, Babb T, Hilbig A, Wylie C et al: Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. Neurology 56(12):1643-1649,2001
18. Oğuz KK: Magnetic resonance imaging in epilepsy. Akalan N, DiRocco C (ed), Pediatric Epilepsy Surgery, Advances and Technical Standards in Neurosurgery, New York: Springer, Wien, Heidelberg, 2012:87-116
19. Ray A, Kotagal P: Temporal lobe epilepsy in children: Overview of clinical semiology. Epileptic Disord 7 (4): 299-307,2005
20. Sinclair DB, Wheatley M, Aronyk K, Hao C, Snyder T, Colmers W, McKean JD: Pathology and neuroimaging in pediatric temporal lobectomy for intractable epilepsy. Pediatr Neurosurg 35:239-246,2001
21. Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD, Novelly RA: Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. Neurosurgery 15(5):667-671,1984
22. Turanlı G, Yalnızoğlu D, Açıkgöz D, Akalan N, Topcu M: Outcome and long-term follow-up after callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. Chils Nerv Syst 22(10): 1322-1327,2006
23. Wong TT, Kwan SY, Chang KP: Corpus callosotomy. Cataltepe O, Jallo GI (ed), Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assesment and Surgical Treatment, Thieme, New-York, Stuttgart: 2010:261-267
24. Sugano H, Arai H. Epilepsy surgery for pediatric epilepsy: Optimal timing of surgical intervention. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015;55(5):399-406. doi:10.2176/nmc. ra.2014-0369. Epub 2015 Apr 28. Review. PubMed PMID: 25925754; PubMed Central PMCID: PMC4628167.

25. Ducis K, Guan J, Karsy M, Bollo RJ. Preoperative evaluation and surgicaldecision-making in pediatric epilepsy surgery. Transl Pediatr. 2016 Jul;5(3):169-179. Review. PubMed PMID: 27709099; PubMed Central PMCID:PMC5035764.

26. Khawaja AM, Pati S, Ng YT. Management of Epilepsy Due to Hypothalamic Hamartomas. Pediatr Neurol. 2017 Oct;75:29-42. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.001. Epub 2017 Jul 5. Review. PubMed PMID: 28886982.

27. Delalande O, Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. Neurol Med Chir (Tokyo). 2003 Feb;43(2):61-8. PubMed PMID:12627881.

28. Shim KW, Park EK, Kim DS. Endoscopic Treatment of Hypothalamic Hamartomas. J Korean Neurosurg Soc. 2017 May;60(3):294-300. doi: 10.3340/jkns.2017.0101.005. Epub 2017 May 1. Review. PubMed PMID: 28490155; PubMed Central PMCID: PMC5426443.

29. Fohlen M, Lellouch A, Delalande O. Hypothalamic hamartoma with refractory epilepsy: surgical procedures and results in 18 patients. Epileptic Disord. 2003 Dec;5(4):267-73. PubMed PMID: 14975796.

30. Drees C, Chapman K, Prenger E, Baxter L, Maganti R, Rekate H, Shetter A et al. Seizure outcome and complications following hypothalamic hamartoma treatment in adults: endoscopic, open, and Gamma Knife procedures. J Neurosurg. 2012 Aug;117(2):255-61. doi: 10.3171/2012.5.JNS112256. Epub 2012 Jun 8. PubMed PMID: 22680243.

31. Rekate HL. Hypothalamic hamartomas. J Neurosurg Pediatr. 2013 May;11(5):489; discussion 490. doi: 10.3171/2012.10.PEDS12413. Epub 2013 Mar 22. PubMed PMID:23521154.

32. Dericioglu N, Saygi S, Akalan N. Transcallosal endoscopic resection of hypothalamic hamartoma in a case with Pallister-Hall syndrome. Epileptic Disord. 2011 Jun;13(2):209-13. doi: 10.1684/epd.2011.0440. PubMed PMID: 21636348.

33. Dorfmüller G, Fohlen M, Bulteau C, Delalande O. [Surgical disconnection of hypothalamic hamartomas]. Neurochirurgie. 2008 May;54(3):315-9. doi:10.1016/j.neuchi.2008.02.043. Epub 2008 May 2. French. PubMed PMID: 18452954.

34. Guan J, Karsy M, Ducis K, Bollo RJ. Surgical strategies for pediatric epilepsy. Transl Pediatr. 2016 Apr;5(2):55-66. doi: 10.21037/tp.2016.03.02. Review. PubMed PMID: 27186522; PubMed Central PMCID: PMC4855198.

35. Bollo RJ(1).Surgical advancements in pediatric epilepsy surgery: from the mysterious to the minimally invasive.Transl Pediatr. 2016 Jul;5(3):180-182.

183

Epilepside Derin Beyin Stimülasyonu

Ümit Akın Dere, Ersoy Kocabıçak

Giriş

Epilepsi dünya nüfusunun %1'ini etkileyen nörolojik bir hastalıktır. Öncelikli tedavisi anti-epileptik ilaçlar olan hastalığın tedavisinde cerrahi tedavi yöntemlerinin yeri gün geçtikçe artmaktadır.

En etkin anti-epileptik tedavilere rağmen dünyada 50 milyon kadar olan epilepsi hastasının yaklaşık %20-30'u ilaca dirençli epilepsi hastası olarak kabul edilmektedir.[1] İlaca dirençli epilepsi, Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Topluluğu (The International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından hastaya uygun şekilde seçilmiş ve hastanın tolere edebileceği şekilde doz ayarlaması yapılmış en az iki anti-epileptik ilacın kullanılmasına rağmen epilepsi ataklarının önlenmesinde yetersiz kalınması şeklinde tanımlanmıştır.[2]

İlaca dirençli epilepsinin ilk tedavisinde rezektif cerrahi ön plandadır. Ancak rezektif cerrahinin uygulanamayacağı, bilateral ya da yaygın epileptik odağı olan, epileptik odağın önemli beyin alanlarına komşuluğu bulunan ya da epilepsi öyküsü olmasına rağmen anatomik bozukluğun belirsiz olduğu olgularda alternatif tedavi yöntemlerinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Derin beyin stimülasyonu (DBS), epilepsi hastalığının tedavisinde günümüzde popülerliği giderek artmakta olan alternatif tedavi yöntemlerinden biridir. DBS dışında vagal sinir stimülasyonu ve responsiv sinirsel stimülasyon yöntemleri de günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılmakta olan diğer nöromodülasyon yöntemleridir.[3]

Özellikle hareket bozukluklarının tedavisinde elde edilen başarılı sonuçların ardından birçok farklı nörolojik hastalığın tedavisinde etkinliği araştırılan DBS'nin epilepsi tedavisinde etkinliği ilk olarak 1970 ile 1980 yılları arasında çalışılmıştır.[4-6] Ancak ilk ve tek çok merkezli randomize kontrollü geniş vaka serisi 2010 yılında yayınlanabilmiştir. Talamusun anterior nükleusunun (ANT) stimülasyonu ile tedavi edilen hastaların incelendiği ve umut verici sonuçlar vaat eden "SANTE (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy)" çalışmasına kadar DBS'nin epilepsi tedavisinde etkinliğiyle ilgili literatür bilgisi vaka örnekleri düzeyindeydi.[7]

DBS tarihçe

İlk modern DBS 1987 yılında Benabid ve ark. tarafından tremor dominant bir Parkinson hastasında talamusun ventrointermediate (vim) çekirdeği hedeflenerek uygulanmıştır.[8] O günden itibaren de Parkinson hastalığının tedavisinde etkin kullanımı devam etmektedir. Bu başarının en önemli nedenlerinden biri, klinik DBS uygulamaları öncesi deneysel DBS çalışmalarının etkinliğinin test edilmiş olmasıdır. İlk olarak 1980'li yılların başında, Miller ve Delong 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) ile indüklenmiş insan olmayan primatlarda elektrofizyolojik kayıtlarla subtalamik nükleustaki (STN) aşırı elektriksel aktiviteyi gösterdiler.[24] Bu gözlemler Bergman ve ark.'nın çalışmaları için de öncü olmuştur.[25] Onlar da çalışmalarında, stereotaktik hedeflemeyle STN'ye uygulanan lezyonun primatlarda PH'nın motor semptomlarını azalttığını gösterdiler. Bu sonuçlar PH'da STN'deki aşırı elektriksel aktivite olduğuna dair olan hipotezi de destekliyordu. Ablatif STN uygulamalarını örnek alarak Benazzouz ve ark. 1993 yılında MPTP ile Parkinson modeli oluşturulmuş maymunlarda STN'ye yüksek frekansta elektrik stimülasyonu uyguladılar ve PH'nın motor semptomlarının düzeldiğini gösterdiler.[10,26] Aynı yıl içinde Pollak ve ark. akinetik bir Parkinson hastasında ilk STN DBS uygulamasını yaptılar.[27] Bu süreçten itibaren DBS tekniği her geçen gün daha da yaygın uygulanan etkin bir yöntem haline geldi. DBS, epilepsi tedavisinde de 2000'li yıllardan itibaren vaka düzeyinde kullanılmaya başlandı. Günümüzde epilepsi tedavisinde DBS için uygulama ilkeleri, hasta seçim prosedürü, teknik ve postoperatif sonuçlar daha anlaşılır ve tatmin edici düzeye gelmiştir.

Derin beyin stimülasyonu, etki mekanizması ve hedef noktalar

DBS, stereotaktik sistem yardımı ile hesaplanan koordinatlar doğrultusunda beyin dokusu içerisine yerleştirilen elektrotlar, subklavikular bölgede cilt altına yerleştirilmiş olan nörostimülatör ve bunları birbirine bağlayan cilt altı uzatma kablolarından oluşan sistem vasıtasıyla elektrotların bulunduğu bölgede ve bu bölgeyle ilişkili sinirsel ağlarda elektrik stimülasyonunun yarattığı etki olarak tanımlanabilir. Günümüzde PH, distoni ve esansial tremor gibi hareket bozukluklarının tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olan DBS; epilepsi, obsesif kompülsif bozukluk, ağır depresyon, Tourette Sendromu gibi diğer nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde deneysel ve klinik çalışmalara konu olmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır.

DBS'nin klinik sonuca olan düzeltici etkisi bilinmekle birlikte hangi mekanizmalarla etki ettiği yönünde halen açıklanmaya muhtaç noktalar vardır. İyileştirici etkisinin hastalık nedeniyle STN'de oluşan anormal aktivitenin yüksek frekanslı stimülasyon ile düzeltilmesi esasına dayandığı söylenebilir. Depolarizasyon blokajı, akson aktivasyonu üzerine kurulu sinaptik inhibisyon, nörotransmitter deplesyonuyla ilişkili sinaptik inhibisyon, patolojik şebeke aktivitelerinin bozulması DBS'nin etki mekanizmasıyla ilgili hipotezler olarak öne sürülmektedir. Benzer şekilde, epilepsi tedavisinde DBS etkinliğiyle ilgili etki mekanizması net değildir. Fonksiyonel MR çalışmalarında epileptik hastalarda uygulanan DBS'nin kortikal ve subkortikal yolakları aktive ettiği gösterilmiştir.[8]

Epilepsi tedavisinde uygulanan DBS için ANT dışında kullanılan en yaygın hedef noktalar yine talamusun sentromedian çekirdeği (CMT) ve hipokampüstür. Bunlar dışında, serebellum, STN, kaudat nükleus, nükleus akümbens, posterior hipotalamus, kaudal zona inserta ve forniks ile ilgili DBS uygulanarak tedavi edilmeye çalışılmış olgu sunumları ve küçük çapta vaka serileri literatürde mevcuttur.[12]

I. Anterior talamik nükleus (ANT):

Medial limbik (Papez) döngünün parçası olan ANT, mamillotalamik yolak ve forniks aracılığıyla hipokampüs ile bağlantı kurmaktadır. Bu yolaklar bu bağlantıdan sonra da singulat korteks ve neokortekse yayılmaktadırlar. Bu döngünün emosyonel ve epileptik süreçte etkin olduğu ve ANT'nin yüksek frekans ile stimülasyonu neticesinde fokal nöbetlerin kortikal alanlara yayılımının baskılandığı düşünülmektedir.[3,13-16]

ANT DBS ile ilgili literatürde yalnızca bir adet randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır.[12] Bu çalışma 2010 yılında yayınlanmış olup 2015 yılında 5 yıllık kontrolleri yayınlanmıştır.[7] SANTE kısa adıyla anılan çok merkezli bu çalışmaya DBS uygulanmış, medikal tedaviye dirençli kompleks parsial ya

Tablo 1: İlaca dirençli epilepsilerde ANT-DBS ile ilgili klinik datalar

Çalışma	Hasta	Ort. Yaş (yıl)	Nöbet tipleri&başlangıç Fokal	Generalize	Oluşum yeri	DBS parametreleri Frk(Hz)	Voltaj (V)	Uyarı genişliği (mcs)	Zamanlama	Sonuçlar Ort. Takip	Öncelikli sonuçlar
Upton, 1987	6	24	FIA	—	Belirtilmemiş	60-70	3.5-3.8	300	Belirtilmemiş	>36 ay	4/6 "anlamlı klinik kontrol"
Hodaie, 2012 Andrade, 2006	5 (+1) /8	30	FIA, FBTC	GTC, AB, AT	Uni-F, GN	100	10	90	1 on /5 off Değişen taraflar	4-7 yıl	%55 (%24-89) ONSA (15.ay); 5/6 YO
Kerrigan, 2004	5	36	FA, FIA, FBTC	—	Uni/Bi-F, Bi-T, Multi	100	1-10	90	1 on / 4 off Değişen taraflar	20 ay	%50 (%57-98) Düşme ile gelişen ciddi nöbetlerde ONSA
Lee, 2006	3	22	FIA,FBTC	TS	Bi-F, Multi	130	3-7	90	1 on / 5 off Değişen taraflar	6 ay	%75 (%50-91) ONSA 3/3 YO
Lim, 2007	4	27	FA, FIA, FBTC,	GTC	Bi-F/T, Bi-F, Bi-T, GN	90-110	4-5	60-90	Süreğen & Döngüsel	42	%51 (%37-75) ONSA 1/4 YO
Osorio, 2007	4	31	FA, FIA, FBTC	AT	Bi-T	175	4.1	90	1 on / 5 off	36	%76 (%53-93) ONSA 4/4 YO
Andrade, 2010	2 DRA	29, 45	FA, FBTC	GTC, MYO	Bi-F, GN	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	10 yıl	%98 FBTC NSA - 29 yaş %66 total NSA - 45 yaş
Fisher, 2010 (SANTE Çalışması) Salanova, 2015 (SANTE devamı)	110 83[a]	36 Belirtilmemiş	FA (%67.3) FIA (%92.7) FBTC (%77.3) Belirtilmemiş	GTC (%4.5) Belirtilmemiş	T (%60.0); F (%27.3) GN (%9.1) Diğer (%9.1) P (%4.5); O (%3.6) Belirtilmemiş	145	5	90	1 on / 5 off	24 ay	**%40 (ON) vs %15 (OFF) Ortanca NSA** %56 Ortanca NSA & %54 2 yıllık YO %69 ONSA %68 YO
Lee, 2012	15	31	FA, FIA, FBTC	GTC	Değişken; Multi, F, T, F/T, C/P, P/O	100-185	1.5-3.1	90-150	Süreğen	39	%71 (%0-100)ONSA 13/15 YO
Oh, 2012	9[a]	33	FIA, FBTC	—	Değişken; Multi, F, T, F/T, C/P, P/O	100-185	1.5-3.1	90-150	Süreğen	35	%58 (%36-90) ONSA 7/9 YO
Van Gompel, 2015	2	26, 32	FA, FIA, FBTC	—	Belirtilmemiş	4-8	3.5-4	90	0.4s on / 0.1s off	3	%80 NSA - 26 yaş %53 NSA - 32 yaş
Piacentino, 2015	6	38	FIA, FBTC	GTC	T, F/P, F/T, GN	140	4	90	1 on / 4 off	>36	3/5 "yanıt alınan" (1 ölüm)
Voges, 2015	9	37	FIA, FBTC	—	T, F, P, F/T, T/P, I	145	5	90	1 on / 5 off	28	7/9 YO; Noktürnal voltaj azalması, azalmış uyku bölünmesi
Lehtimaki, 2016	15	35	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Multi, F, T, F/T	140	5	90	1 on / 5 off	25	10/15 YO
Krishna, 2016	16	32	FA, FIA, FBTC	GTC, MYO, AT	Belirtilmemiş	>100	2.4-7	90	Belirtilmemiş	52	%65 (- %500-%99) ONSA -3. Yıl; 11/16 YO
Franco, 2016	2	51, 48 (SBH)	FIA, FBTC	—	Uni-F/T, Un,-T/P/C	145	5	90	Belirtilmemiş	18, 12	%61 NSA - 51 yaş %75 NSA - 48 yaş
Valentin, 2017	1 (3)	15	FA	—	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	12	>%60 NSA

Nöbet tipleri: GTC (Primer generaliza tonik-klonik); AB (Absans); AT (atonik nöbet/drop ataklar); TS (tonik nöbet); MYO (Myoklonik nöbet); FA (Fokal farkında - öncesi basit parsial); FIA (Fokal azalmış farkındalık - öncesi kompleks parsial); FBTC (fokalden bilateral tonik-klonik - öncesi sekonder generalize tonik-klonik); DRA (Dravet sendromu); SBH (Subkortikal band heterotopi).
Nöbet başlangıcı: GN (Generalize ya da lokalize edilemeyen); Multi (Multifokal); F (Frontal); P (Parietal); O (Oksipital); T (Temporal); C (Sentral); I (Insular); Uni (Unilateral); Bi (Bilateral)
Sonuçlar: NSA (Nöbet sıklığında azalma); ONSA (Ortalama nöbet sıklığında azalma); YO (Yanıt alınan oranı "≥%50 azalma")
Diğer-(nöbet devam etmiyor)
[a] Salonova, 2015-83 hasta; Fischer, 2010 takipli hastalar
[a] Oh, 2012-6 hasta; Lee, 2012 takipli hastalar

da sekonder jeneralize tipte nöbeti olan 110 hasta dahil edilmişti. 55 hastaya DBS sonrası hemen stimülasyon uygulanmış (stim on), diğer 55 hasta batarya kapalı (stim off) olarak takip edilmişti. İlk 3 aylık kontrollerde stim on grup ile stim off grup arasında anlamlı farklılık saptanmış olup nöbetlerde işlem öncesi dönem ile kıyaslandığında sırasıyla %40 ve %15 oranında azalma izlenmişti. Hareket bozukluğu nedeni ile DBS uygulanan olgularda da görülen mikrolezyon etkisi bu çalışmada da izlenmiş olup ilk ay kontrollerinde stimülasyon öncesi her iki grupta %22 oranında nöbetlerde azalma görülmüştü. İki yıl sonunda ise nöbetlerde azalma oranı ortalama %56 olarak tespit edilmiş, kompleks parsial ve şiddetli nöbeti olan hastalarda DBS'nin daha etkin olduğu görülmüş, 5 yıl sonunda nöbetlerde azalma oranı %69'a yükselmişti. Alt gruplara göre yapılan incelemelerde temporal lob kaynaklı epilepsilerde 5 yıl sonunda %76 oranında düzelme izlenmişti.[7]

II. Hipokampüs:

Hipokampüs, Papez döngüsündeki görevi sebebi ile ilgi çeken bir yapı konumundadır. Mezial temporal bölge kaynaklı epilepsilerde hipokampüsün düşük frekansla stimülasyonu epileptik aktivitede azalmaya sebep olurken yüksek frekansla stimülasyonu epileptik aktiviteyi sonlandırmaktadır.[3,13,15,16] Bu sebeple birçok araştırmacı özellikle mezial temporal lob epilepsilerinde hipokampal DBS'yi incelemektedir. Bu hastalarda yapılan MR çalışmalarının bazılarında mezial temporal skleroz da izlenmektedir.[17-27]

2006 yılında, Tellez-Zenteno ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hipokampal DBS'nin epilepsi ataklarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama %15 (%13-%47) azalma izlenmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bunun başlıca sebepleri olarak da yetersiz hasta sayısı ve anti-epileptik ilaçların doz ve etkileşim sürelerinin ayarlanmasıyla ilgili yetersiz zaman aralığı öne sürülmüştür. Ayrıca bu çalışmada hipokampal stimülasyonun atakların şiddetinde ya da epileptik semptomlarda etkisinin olmadığı ve yaşam kalitesinde ya da depresyon ölçütlerinde düzelme sağlamadığı belirtilmiştir.[28]

Velasco'nun 2007 yılında yapmış olduğu çalışmada ise 9 adet dirençli medial temporal lob epilepsi olgusunda epilepsi sıklığı stimülasyon uygulanan grupta %40 oranında azalmış olarak izlenirken kontrol grubunda nöbet sıklığında azalma olmamıştır. Normal MR bulguları olan olgularda epilepsi ataklarında azalma daha hızlı ve daha anlamlı (%99) olarak görülürken, hipokampal skleroz olan olgularda bu oran daha düşük (%63) olarak bulunmuştur. Ayrıca nörofizyolojik sonuçlarda iyileşme izlenirken hafıza kaybı ile hipokampal stimülasyon arasında bir ilişki gösterilememiştir.[29,30]

Kısıtlı olgu sayısı ile yapılan birkaç çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmekle beraber hipokampal DBS'nin uygulama etkinliği ve kabul edilebilirliği açısından daha iyi planlanmış, uzun soluklu ve geniş vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.[28-30]

III. Sentromedian talamik nükleus:

Sentromedian talamik nükleus, geniş yolaklar aracılığıyla asendan retiküler sistemle ve kortikal alanlarla (özellikle frontal), insula ve bazal ganglia ile bağlantı kurar. Bu nükeusun stimülasyonunun bu yolaklarda iletişimin bozulmasına veya inhibisyona yol açarak epileptik aktivitelerde azalmaya ya da kesilmeye sebep olduğu düşünülmektedir.[13,15,16]

Fisher ve arkadaşları 1992 yılında 2'si Lennox-Gastaut sendromu olan 7 adet fokal ve jeneralize epilepsi hastası ile yaptıkları çalışmada sentromedian talamik nükleus stimülasyonu uygulanan olgularda %30 oranında epileptik ataklarda azalma tespit ederken kontrol grubunda bu oranı %8 olarak belirlemişlerdi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu sonuçlara karşın uzun dönem takiplerde özellikle Lennox-Gastaut sendromu olan olgularda %81,6 oranında epilepsi ataklarında azalma belirtmişlerdi.[31]

Tablo 2: İlaca dirençli epilepsilerde HC-DBS ile ilgili klinik datalar

Çalışma	Hasta	Ort. Yaş (yıl)	Nöbet tipleri&başlangıç			DBS parametreleri				Sonuçlar	
			Fokal	Generalize	Oluşum yeri	Frekans (Hz)	Voltaj (V)	Uyarı genişliği (mcs)	Zamanlama	Ort. Takip	Öncelikli sonuçlar
Velasco, 2000	10	24	FIA, FBTC	—	T	130	0.2-0.4 mA	450	Belirtilmemiş	16 gün	7/10 Nöbetsiz (6 gün sonra)
Vonck, 2002	3	33	FIA	—	T	130	1	450	Belirtilmemiş	5 ay	%78 (%50-96) ONSA 3/3 YO
Vonck, 2005	7	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	T	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	14 ay	4/7 YO (1/7 Nöbetsiz)
Tellez-Zenteno, 2006	4	32	FIA,FBTC	—	Uni-T (3/4) Bi-T (1/4)	190	Belirtilmemiş	90	Süreğen	6 kör	**%26 (ON) vs -%49 (OFF) Ortanca NSA**
Boon, 2007	10[a]	Belirtilmemiş	FA, FIA, FBTC,	—	T	130-200	2-3	450	Süreğen	31 ay	%60 (%0-100) ONSA 7/10 YO (1/7 Nöbetsiz)
Velasco, 2007	9	29	FIA, FBTC	—	T	130	0.3 mA	450	1 on / 4 off	1 kör 18 total	**%40 (ON) vs %0 (OFF) Ortanca NSA** %83 (%50-100) ONSA - 18. ay; 9/9 YO - 18. ay
McLachlan, 2010	2	45, 54	Fokal Tip Belirtilmemiş	—	T	185	Belirtilmemiş	90	Belirtilmemiş	3 kör	**%33 (ON) vs %4 (OFF) Ortanca NSA**
Boex,2011 Bondallaz, 2013	8	34	FIA, FBTC	—	T	130	0.5-2	450	Süreğen	44 ortanca	%67 ONSA (%0-100); 6/8 YO (2/8 Nöbetsiz)
Morrell, 2011 (RNS çalışması) Heck, 2014 (RNS çalışmasının takibi)	191 (95 HC)	34.9 (18-66)	FA, FIA, FBTC	—	Bi-T (%36); Uni-T (%14); Diğer (%50)	200	0.5-12 mA	160	RNS; Burst 100 ms	3 kör 48 ay	**%38 (ON) vs %17 (OFF) ONSA** %29 (ON) vs %27 (OFF) YO %53 Ortanca NSA & %55 YO 2. yıl
Vonc, 2013	11[a]	Belirtilmemiş	FIA, FBTC	—	T (10/11), Bilateral (1/11)	130	1-3.1	450	Belirtilmemiş	102 ay	≥%90 Ortanca NSA; 8/11 YO (3/11 Nöbetsiz)
Cukiert, 2014	9	37	FA, FIA, FBTC	—	T	130	1-3.5	300	Süreğen	30 ay	%60 ONSA (-%50-%100); 7/9 YO
Jin, 2016	3	Belirtilmemiş	FIA, FBTC	—	T	130-170	1-2.5	450	Süreğen	35 ay	%93 (%91-95) ONSA
Lim, 2016	5	35	FIA, FBTC	—	T	145 ya da 5	1	90	1 on / 5 off	38 ay	%45 (%22-72) ONSA 3/5 YO

Nöbet tipleri: GTC (Primer generaliza tonik-klonik); TS (tonik nöbet); FA (Fokal farkında - öncesi basit parsial); FIA (Fokal azalmış farkındalık-öncesi kompleks parsial); FBTC (Fokal bilateral tonik-klonik-öncesi generalize tonik-klonik) FBTC (fokalden bilateral tonik-klonik-öncesi sekonder generalize tonik-klonik); DRA (Dravet sendromu); SBH (Subkortikal band heterotopi).
Nöbet başlangıcı: T (Temporal); Uni (Unilateral); Bi (Bilateral)
Sonuçlar: NSA (Nöbet sıklığında azalma); ONSA (Ortalama nöbet sıklığında azalma); YO (Yanıt alınan oranı "≥%50 azalma")
Diğer:-(nöbet devam etmiyor)
[a] Boon, 2007-3 hasta; Vonck, 2002 takipli hastalar
[a] Vonck, 2013-10 hasta; Boon, 2007 takipli hastalar

Tablo 3: İlaca dirençli epilepsilerde CMT-DBS ile ilgili klinik datalar

Çalışma	Hasta	Ort. Yaş (yıl)	Nöbet tipleri&başlangıç			DBS parametreleri				Sonuçlar	
			Fokal	Generalize	Oluşum yeri	Frekans (Hz)	Voltaj (V)	Uyarı genişliği (mcs)	Zamanlama	Ort. Takip	Öncelikli sonuçlar
Velasco, 1987	5	18	FIA	GTC, MYO, AT	Belirtilmemiş	60-100	0.8-2.0 mA	100	1 on / 4 off Değişen taraflar	3 ay	%80-100 GTC NSA %60-100 FIA NSA
Fischer, 1992	7 (2 LG)	28	FIA	GTC, TS	T, F/C, F/T, GN	65	0.5-10	90	1 on / 4 off	9 kör 12-22 total	%30 (ON) vs %8 (OFF) ONSA - anlamlı değil %34 (-%33 - %92) ONSA; 3/6 YO
Velasco, 2000	13 (LG)	19	FIA, FBTC	GTC, AB	Belirtilmemiş	60	4-6	Belirtilmemiş	1 on / 4 off Değişen taraflar	3 kör 41 total	Anlamlı NSA yok; %82 (%53-100)ONSA - LG; %57 (%13-99) ONSA - PS
Chkenkeli, 2004	5 (54)	21-40	FA, FIA,FBTC	GTC, TS	F, F/T, T	20-130	2-4 mA	200	Süreğen ya da Döngüsel	≤ 18 ay	4/5 "kayda değer düzelme" 1/5 "düzelme yok"
Velasco, 2006	13 (LG)	13.2	—	GTC, AB	Belirtilmemiş	130	2-3	450	1 on / 4 off Değişen taraflar	18 ay	%80 (%30-100) ONSA; 10/13 YO
Andrade, 2006	2 (8)	Belirtilmemiş	FA, FIA, FBTC	GTC	Belirtilmemiş	100-185	1-10	90-120	Süreğen ya da Döngüsel	≤ 7 yıl	0/2 YO; uzun dönem fayda yok
Cukiert, 2009	4 (1 LG)	29	—	GTC, TS, AB, AT, MYO	GN	130	2	300	Süreğen	24	%80 (%65-98) ONSA
Valentin, 2013	11	37	FA, FIA	GTC, AB	F, GN	60	≤ 5	90	Süreğen	6 kör 35 total	**6/6 YO - GS grup;** **1/5 YO - Frontal grup** %84 (%49-100) ONSA - GS grup; %47 (%0-95) ONSA - Frontal grup
Valentin, 2017	2 (3)	10, 8	—	GTC, TS, AB, AT, MYO	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	48, 18	>%60 NSA - 10 yaş Anlamlı NSA yok - 8 yaş

Nöbet tipleri: GTC (Primer generaliza tonik-klonik); AB (Absans); AT (atonik nöbet/drop ataklar); TS (tonik nöbet); MYO (Myoklonik nöbet); FA (Fokal farkında-öncesi basit parsial); FIA (Fokal azalmış farkındalık-öncesi kompleks parsial); FBTC (fokalden bilateral tonik-klonik-öncesi sekonder generalize tonik-klonik); LG (Lennox-Gastaut sendromu)
Nöbet başlangıcı: GN (Generalize ya da lokalize edilemeyen); F (Frontal); T (Temporal); C (Sentral)
Sonuçlar: NSA (Nöbet sıklığında azalma); ONSA (Ortalama nöbet sıklığında azalma); YO (Yanıt alınan oranı "≥%50 azalma")
Diğer:-(nöbet devam etmiyor)

Tablo 4: İlaca dirençli epilepsilerde CB-DBS ile ilgili klinik datalar

Çalışma	Hasta	Ort. Yaş (yıl)	Nöbet tipleri&başlangıç			DBS parametreleri				Sonuçlar	
			Fokal	Generalize	Oluşum yeri	Frekans (Hz)	Voltaj (V)	Uyarı genişliği (mcs)	Zamanlama	Ort. Takip	Öncelikli sonuçlar
Cooper, 1976	15	29	FIA, FBTC	GTC, MYO, AB	Belirtilmemiş	10 ya da 200	10	Belirtilmemiş	8 dk aralıklarla	27 ay	10/15 düzelme (4/15 Nöbetsiz)
Van Buren, 1978	5	27	FIA, FBTC	GTC, MYO	Değişken, çoğunlukla F/T/C	10 ya da 200	10-14	Belirtilmemiş	8 dk aralıklarla	15-21 ay	Anlamlı NSA yok
Levy, 1979	6	29	—	GTC	Uni-T, GN	10	1-10	Belirtilmemiş	8 on / 8 off Değişen taraflar	7-20 ay	2/6 YO
Bidzinski, 1981	14	Bilinmiyor				10	1-7	1000	30-60 / gün	10-16 gün	13/14 düzelme (5/14 Nöbetsiz) 1/14 Değişiklik yok
Wright, 1984	12	30	FIA	GTC, AT, AB, MYO	F, T, GN	10	1-7 mA	Belirtilmemiş	Süreğen ya da Aralıklı	6 kör	**Anlamlı NSA yok**
Davis, 1992	27	Bilinmiyor				10-180	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	17 yıl	23/27 düzelme (12/27 Nöbetsiz) 4/27 düzelme yok
Chkenkeli, 2004	11 (54)	21-40	FA, FIA, FBTC	GTC, TS	F, F/T, T	50-100	2-4 mA	200	Süreğen ya da Döngüsel	≤ 18 ay	5/11 Nöbetsiz 5/11 "kayda değer düzelme" 1/11 "düzelme yok"
Velasco, 2005	5	26	—	GTC, TS, AT, AB, MYO	Bi-P/T, Bi-F/T, Bi-F/P, GN	10	2.28	450	4 on / 4 off	3 kör 24 total	**%67 (ON) vs %7 (OFF) GTC NSA** %76 (%62-89) GTC NSA; %57 (%24-90) TS NSA

Nöbet tipleri: GTC (Primer generaliza tonik-klonik); AB (Absans); AT (atonik nöbet/drop ataklar); TS (tonik nöbet); MYO (Myoklonik nöbet); FA (Fokal farkında - öncesi basit parsial); FIA (Fokal azalmış farkındalık - öncesi kompleks parsial); FBTC (fokalden bilateral tonik-klonik - öncesi sekonder generalize tonik-klonik); LG (Lennox-Gastaut sendromu)
Nöbet başlangıcı: GN (Generalize ya da lokalize edilemeyen); F (Frontal); P (Parietal); T (Temporal); C (Sentral); Uni (Unilateral); Bi (Bilateral)
Sonuçlar: NSA (Nöbet sıklığında azalma); ONSA (Ortalama nöbet sıklığında azalma); YO (Yanıt alınan oranı "≥%50 azalma")
Diğer:- (nöbet devam etmiyor)

Tablo 5: İlaca dirençli epilepsilerde STN-DBS ile ilgili klinik datalar

Çalışma	Nöbet tipi	Hasta Sayısı	Hedef	Stimülasyon parametreleri	Nöbet sıklığında azalma	Kanıt
Chabardes ve ark., 2002	TS, CS, GTC, HM, P	5	Uni-/Bi-STN	130 Hz, 1.5-5.2 V, 60-90 ms. Süreğen	%51.4 (%0-80.7)	Level II
Handforth ve ark., 2006	P	2	Bi-STN	185 Hz, ≤3.5V, 90 mcs	%50 ve %33	Level II
Lee ve ark., 2006	DIA, SGTC, TS	3	Bi-STN (& Bi-ANT)	130 Hz, 3-7 V, 90 mcs. 1 dk on/5 dk. off, değişen taraflar	%49.1, 8%20-71.4)	Level II
Vesper ve ark., 2007	(PME) MYO, GTC	1	Bi-STN	130 Hz, 3.0 V, 90 mcs	%50 MYO, %100 GTC	Level II
Wille ve ark., 2011	(PME) MYO, GTC	5	STN (&Bi-VIM)	100-130 Hz, 2-3.1 V, 90 mcs	%30-100; VIM uygun hedef değil	Level II
Capecci ve ark., 2012	PM, GTC, DA, KPN, GTC, AA	2	Bi-STN	130 Hz, 2-3 V, 60 mcs, Gündüz on / gece off ve süreğen	%65 ve %0	Level II

Kısaltmalar: TS (Tonik), CN (Klonik), GTC (Generalize Tonik-Klonik), HM (Hipermotor), P (Parsial), DIA (Dialeptik), SGTC (Sekonder Generalize), PME (Progresiv Myoklonik Epilepsi), MYO (Myoklonik), PM (Parsial Motor), DA (Drop atak; Atonik), KPN (Kompleks Parsial Nöbet), AA (Atipik Absans), STN (Subtalamik nükleus), ANT (Anterior talamik nükleus), VIM (Talamusun ventrointermedial nükleusu)

Komplikasyonlar:

Epilepsi tedavisinde kullanılan DBS komplikasyonları, hareket bozukluklarının tedavisinde tespit edilen komplikasyonlarla hemen hemen aynı oranlarda görülmektedir. Bu komplikasyonlar; cerrahi ilintili komplikasyonlar, donanım kaynaklı komplikasyonlar ve hedef kaynaklı komplikasyonlar olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir.

a- Cerrahi ilintili komplikasyonlar: DBS tekniğinde görülen cerrahi ilintili komplikasyonlar, diğer tüm DBS işlemlerinde görülen komplikasyonlar ile benzerdir. En sık görülen ve en tehlikeli olan cerrahi ilintili komplikasyon intraserebral kanamadır.[7,32] SANTE çalışmasında klinik olarak önemli bulgu veren bir kanama tespit edilmemiş, bununla birlikte postoperatif dönemde yapılan rutin nörogörüntülemede 5 hastada asemptomatik intraserebral kanama tespit edilmiştir (%4.5).[21,23,33,34] DBS sonrası görülen intraserebral kanamalar küçük boyutlu ve asemptomatik olabileceği gibi, baş ağrısı, kusma, afazi veya hemiparezi gibi çeşitli kliniklerle semptomatik olarak karşımıza çıkabilir.[35] Literatürde yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve kanama bozuklukları en önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir.[36] DBS tekniği esnasında karşılaşılan intraserebral kanamaların tedavisi, spontan intraserebral kanama yönetimi ile benzerdir. Kanamanın boyutu, lokalizasyonu ve hastanın klinik durumuna göre medikal veya cerrahi tedavi değerlendirilmedir.

Cerrahi ilintili diğer komplikasyonlar ise yeni epileptik ataklar ve olası venöz yapıların hasarına ikincil gelişen venöz enfarktlardır.[37,38] Bahsettiğimiz bu iki komplikasyon oldukça nadir oranlarda görülür. Cerrahi sürecinde veya cerrahi sonrası görülen epilepsilerde temel yaklaşım prensipleri antiepileptik tedavi üzerinedir. Mümkün olan en kısa sürede görüntüleme yapılması unutulmamalıdır.

b- Donanım ilintili komplikasyonlar: DBS tekniğinde kullanılan donanımın enfeksiyonu en sık görülen donanım kaynaklı komplikasyondur. Enfeksiyonun insidansı hastanın sistemik durumu, uygulanan cerrahi teknik, cerrahi süresi ve antibiyotik kullanım gibi kriterlere bağlıdır. SANTE çalışmasında 14 hastada DBS sonrası enfeksiyon bildirilmiştir (%12,7).[7] Donanımın enfeksiyonu durumunda hastane yatış süresinde uzama, uzun dönem antibiyotik kullanımı ve hatta sistemin total çıkarılması gibi sonuçlar doğurabilir. Olası bir enfeksiyonun tedavi algoritması net olarak bilinmemekle beraber, enfekte olmuş bir DBS sisteminin serebral dokularla teması teknik olarak uygun değildir.

Diğer donanım kaynaklı komplikasyonlar elektrot kırılması, elektrot malpozisyonu, elektrot migrasyonu, elektrot malfonksiyonu/empedans problemleri, nörostimülatör malpozisyonu/malfonksiyonu ve son olarak uzatma kablosu kırılması olarak sıralanmıştır. Birçok klinik migrasyonun önüne geçmek için elektrodun kraniuma fiksasyonu esnasında cap (şapka) kullanırken, bazı klinikler ise elektrot fiksasyonunu antibiyotikli sement ile yapmaktadırlar.[38,39] Fenoy ve ark.'nın sunduğu seride enfeksiyon dışı donanım kaynaklı komplikasyon oranı %5 civarında rapor edilmiştir.[39] Doshi tarafından literatüre aktarılan farklı bir seride ise DBS cerrahisi sonrası hastalar ortalama 64 ay takip edilmiş ve enfeksiyon dışında %4 oranında donanım kaynaklı komplikasyon bildirilmiştir.[40]

c- Stimülasyon ilintili komplikasyonlar: Epilepsi ataklarında artış ya da yeni epileptik ataklar, parestezi (%22,7), baş dönmesi, dizartri (%4), kognitif bozukluklar (%4) gibi nörolojik bulgular ve epilepside ani beklenmedik ölüm, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar stimülasyon ilişkili komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Sonuç

Mevcut literatür incelendiğinde ilaca dirençli epilepsi hastalarında DBS ile ilgili en sık araştırma yapılan üç hedef nokta karşımıza çıkmaktadır. Bunlar ANT, hipokampüs ve sentromedian talamik nükleustur.[12] Yapılan çalışmalarda, DBS'den kısa süre sonrasında yapılan kontrollerde ANT stimülasyonunda %40, hipokampüsün stimülasyonunda ise %26-40 oranında nöbet sıklığında azalma izlenmektedir.[7,28-30,41] Uzun süreli kontrollerde ise bu oranlar sırası ile %50-76 ve %45-93 olarak tespit edilmiştir.[26,27,32,42] Tüm dirençli epilepsi olguları incelendiğinde ise anlamlı yanıt alınan yani nöbet sıklığında %50'den fazla azalma izlenen olguların oranı %70 olarak görülmektedir.[14,43-46] ANT ve hipokampüsün uzun dönem stimülasyonlarında epileptik atakların sıklığında anlamlı azalma literatür çalışmalarında

görülmesine rağmen diğer hedef odaklar için aynı olumlu sonuçlar yetersiz vaka sayısı ve yeterli takip süresi olmaması nedeni ile belirtilememektedir.

Yapılan çalışmalar sonucu anlamlı bulgular elde edilse de hastaya bağlı faktörlerden ötürü, kullanılan cihazların modeline bağlı ve farklı merkezlerden alınan sonuçların birikimi ile elde edilen veriler olması sebebiyle DBS'nin ilaca dirençli epilepside kullanımı son birkaç yıla kadar sınırlı kalmıştır. Bununla birlikte son yıllarda epilepsinin DBS ile tedavisinde hasta seçim kriterleri netleşmiş, preoperatif MR görüntüleme tekniklerinde gelişmeler olmuş ve postoperatif komplikayonlar daha iyi yönetilebilir hale gelmiştir. Bu gelişmeler nedeniyle DBS, epilepsinin cerrahi tedavisinde kullanım oranını gün be gün arttırmaktadır. Günümüzde Avrupa, Kanada ve Avustralya'da ANT DBS sosyal güvenlik kurumları tarafından onaylanmakta ve ilaca dirençli epilepsi hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır.[3,12]

Epilepsi tipinin kesinleştirilmesi ve ona göre bir hedef nokta belirlenmesiyle ilerleyen zamanlarda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar DBS'nin daha etkin sonuçlar doğurmasını sağlayacaktır. Kısıtlı sayı ve takip süresinde yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi, temporal lob epilepsilerinde hipokampüsün stimülasyonu ya da Lennox-Gastaut sendromunda ve jeneralize epilepsilerde sentromedian talamik nükleusun stimülasyonu epilepsi ataklarının önlenmesinde daha etkin olmuştur. ANT DBS ile temporal lob epilepsilerinde (1. yıl %44, 5. yıl %76) daha etkin sonuçlar alındığı SANTE çalışmasında belirtilmiştir.[7,47,48]

Ayrıca DBS ile diğer nörostimülasyon teknikleri karşılaştırılmış ve 1 yıllık nöbet sıklığında azalma ANT DBS ile %41, VNS ile %36, trigeminal sinir stimülasyonunda %37 ve responsif nörostimülasyonda %44 olarak tespit edilmiş olup hemen hemen aynı etkinliğe sahip oldukları görülmüştür.[14]

Bir başka merak uyandıran konu da DBS'nin yaratmış olduğu etkinin nöral ağda kalıcı bir değişikliğe sebep olup olmadığı konusundadır.[12] Yapılan bir çalışmada 3 yıldır DBS ile takip edilen 9 hastada bataryanın bitmesi sonrasındaki 6 aylık takipte bazı hastalar işlem öncesi nöbet sıklığına dönerken, bazılarında hiçbir değişiklik izlenmemiş, bir kısmında ise kısmen değişiklik izlenmiştir.[48]

Sonuç olarak DBS, ilaca dirençli epilepsi hastalarının rezektif cerrahiye uygun olmamaları durumunda önemli bir tedavi seçeneği olarak günümüzde yerini almıştır. Özellikle ANT ve hipokampüse yönelik stimülasyonun etkinliği klinik çalışmalarla da ortaya konmuş olup günümüzde bir çok merkezde kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yıllarda yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar ile epilepsi tiplerine göre daha spesifik yaklaşımlarla daha etkin bir tedavi sağlanacağını ümit etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. New England Journal of Medicine. 2011;365(10):919-926.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069-1077.
3. Fisher RS, Velasco AL. Electrical brain stimulation for epilepsy. Nature Reviews Neurology. 2014;10(5):261.
4. Van Buren JM, Wood JH, Oakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. Journal of neurosurgery. 1978;48(3):407-416.
5. Cooper IS, Amin M, Waltz JM, Poon TP. Chronic Cerebellar Stimulation. Arch Neurol. 1976;33:559-570.
6. Upton A, Amin I, Garnett S, Springman M, Nahmias C, Cooper I. Evoked metabolic responses in the limbicstriate system produced by stimulation of anterior thalamic nucleus in man. Pacing and clinical electrophysiology. 1987;10(1):217-225.
7. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia. 2010;51(5):899-908.
8. Rezai AR, Lozano AM, Crawley AP, et al. Thalamic stimulation and functional magnetic resonance imaging: localization of cortical and subcortical activation with implanted electrodes. Journal of neurosurgery. 1999;90(3):583-590.
9. Lian J, Bikson M, Sciortino C, Stacey WC, Durand DM. Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. The Journal of physiology. 2003;547(2):427-434.

10. Toprani S, Durand DM. Long-lasting hyperpolarization underlies seizure reduction by low frequency deep brain electrical stimulation. The Journal of physiology. 2013;591(22):5765-5790.
11. Shi L-H, Luo F, Woodward D, Chang J-Y. Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata exerts long lasting suppression of amygdala-kindled seizures. Brain research. 2006;1090(1):202-207.
12. Li MC, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. Epilepsia. 2018;59(2):273-290.
13. Morace R, DI GG, Quarato P, et al. Deep brain stimulation for intractabile epilepsy. Journal of neurosurgical sciences. 2016;60(2):189-198.
14. Krishna V, Sammartino F, King NKK, So RQY, Wennberg R. Neuromodulation for epilepsy. Neurosurgery Clinics. 2016;27(1):123-131.
15. Wu C, Sharan AD. Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current surgical interventions. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. 2013;16(1):10-24.
16. Klinger NV, Mittal S. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy. Clinical neurology and neurosurgery. 2016;140:11-25.
17. Vonck K, Boon P, Claeys P, Dedeurwaerdere S, Achten R, Van Roost D. Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2005;46(s5):98-99.
18. Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. Annals of neurology. 2002;52(5):556-565.
19. Velasco AL, Velasco M, Velasco F, et al. Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: preliminary report. Archives of Medical Research. 2000;31(3):316-328.
20. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. Epilepsia. 2000;41(2):158-169.
21. Boon P, Vonck K, De Herdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2007;48(8):1551-1560.
22. Boëx C, Seeck M, Vulliemoz S, et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. Seizure-European Journal of Epilepsy. 2011;20(6):485-490.
23. Vonck K, Sprengers M, Carrette E, et al. A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. International journal of neural systems. 2013;23(01):1250034.
24. Bondallaz P, Boëx C, Rossetti AO, et al. Electrode location and clinical outcome in hippocampal electrical stimulation for mesial temporal lobe epilepsy. Seizure-European journal of epilepsy. 2013;22(5):390-395.
25. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. Seizure-European Journal of Epilepsy. 2014;23(1):6-9.
26. Jin H, Li W, Dong C, et al. Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy. Seizure-European Journal of Epilepsy. 2016;37:1-7.
27. Lim SN, Lee CY, Lee ST, et al. Low and High Frequency Hippocampal Stimulation for Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. 2016;19(4):365-372.
28. Tellez-Zenteno J, McLachlan R, Parrent A, Kubu C, Wiebe S. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. Neurology. 2006;66(10):1490-1494.
29. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz J, Castro G. The role of neuromodulation of the hippocampus in the treatment of intractable complex partial seizures of the temporal lobe. In: Operative Neuromodulation. Springer; 2007:329-332.
30. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. Epilepsia. 2007;48(10):1895-1903.
31. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. Epilepsia. 1992;33(5):841-851.
32. Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. Epilepsia. 2007;48(8):1561-1571.
33. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: A long-term follow-up study. Epilepsia. 2007;48(2):342-347.
34. Fenoy AJ, Simpson Jr RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. Journal of neurosurgery. 2014;120(1):132-139.
35. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. Epilepsia. 2005;46(7):1071-1081.
36. Chkhenkeli SA, Šramka M, Lortkipanidze GS, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. Clinical neurology and neurosurgery. 2004;106(4):318-329.
37. Franzini A, Messina G, Marras C, Villani F, Cordella R, Broggi G. Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non-resectable epilepsy. Stereotactic and functional neurosurgery. 2008;86(6):373-381.
38. Benedetti-Isaac JC, Torres-Zambrano M, Vargas-Toscano A, et al. Seizure frequency reduction after posteromedial hypothalamus deep brain stimulation in drug-resistant epilepsy associated with intractable aggressive behavior. Epilepsia. 2015;56(7):1152-1161.
39. Motamedi GK, Lesser RP, Miglioretti DL, et al. Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation. Epilepsia. 2002;43(8):836-846.
40. Vakasında BYODF, Beyin PD. Pallidal deep brain stimulation in a 5-year-old child with dystonic storm: case report. Turkish neurosurgery. 2013;23(1):125-128.
41. McLachlan RS, Pigott S, Tellez-Zenteno JF, Wiebe S, Parrent A. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. Epilepsia. 2010;51(2):304-307.
42. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. Epilepsia. 2004;45(4):346-354.
43. Oh Y-S, Kim HJ, Lee KJ, Kim YI, Lim S-C, Shon Y-M. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. Seizure-European Journal of Epilepsy. 2012;21(3):183-187.
44. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. Neurology. 2015;84(10):1017-1025.
45. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. Epilepsia. 2002;43(6):603-608.
46. Lee K, Jang K, Shon Y. Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. In: Advances in functional and reparative neurosurgery. Springer; 2006:87-91.

47. Velasco F, Velasco M, Jiménez F, et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. Neurosurgery. 2000;47(2):295-305.

48. Valentín A, García Navarrete E, Chelvarajah R, et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. Epilepsia. 2013;54(10):1823-1833.

184

Epilepside Kortikal Stimülasyon

Serhat Pusat, Yahya Cem Erbaş

Epilepsi nöroşirürji pratiğinde karşılaşılan ciddi nörolojik rahatsızlıklardan birisidir. Bilindiği üzere epilepsi anormal ya da hipersenkronize nöronal aktivite sonucu oluşmaktadır. Pek çok epilepsi hastasında yapılan incelemelerde beyinde yapısal bir değişiklik bulunamamaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada 2.2 milyon insanın %0.71'inde epilepsi hastalığı olduğunu bildirmişlerdir.[1,2] Kronik süreçli bu hastalığı Fokal başlangıçlı epilepsiler ve generalize epilepsiler olarak 2 ana grupta incelenebilir.

Epilepsi tedavisinin ilk basamağında bilindiği üzere medikal tedavi gelmektedir. Antiepileptik ilaçlarla tüm epilepsi hastalarının %70'inin nöbet kontrolü sağlanmaktadır. Fakat gelişen farmakolojik teknolojilerle beraber sayıları yaklaşık 30'u bulan antiepileptik ilaçlara rağmen halen medikal tedaviden fayda sağlamayan %30 civarında epilepsi hastası mevcuttur. Ayrıca uzun dönem antiepileptik ilaç kullanımınında kognitif, bilişsel ve gastrointestinal sistemde ciddi yan etkileri olabilmektedir.

Bu epilepsi türleri içerisinde parsiyel başlangıçlı epilepsiler en sık görülen epilepsi türüdürler. Parsiyel başlangıçıl epilepsilerin %30-40'ı ilaca dirençli epilepsilerdir. İlaca dirençli ve tek odaktan başlayan parsiyel başlangıçlı epilepsilerde uygun hastalar için ikinci basamak tedavi rezektif cerrahidir. Rezektif cerrahiyi sınırlı vakalarda radyocerrahi ile de yapmak mümkündür.

Bilindiği üzere beyin cerrahisi pratiğinde Epilepsi hastalarına uygulanan cerrahi tedaviler:

- Rezektif cerrahi tedavi
- Diskonneksiyon cerrahisi
- Nöromodulasyon tedavisi
- Radyocerrahi olarak temel olarak 4 gruba ayrılmaktadır.

Ancak rezektif cerrahi sonrasında da hastaların %30-60'ı nöbet geçirmeye devam eder.[3]

İlaca dirençli ve rezektif cerrahiden fayda görmemiş ya da rezektif cerrahi için uygun olmayan hastalarda nöromodülasyon tedavi için diğer bir seçenektir.

Epilepsi tedavisinde nöromodülasyon sistemleri uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Bunlar;

- VNS (Vagal Sinir Stimülasyonu)
- DBS (Derin Beyin Stimülasyonu)
- Trigeminal NS (Trigeminal Sinir Stimülasyonu)
- RNS (Responsive Neurostimulation System)

Bu sistemlerde temel amaç nöbeti ortadan kaldırmak ya da nöbet sıklığını ve süresini azaltarak dirençli epilepsilerin oluşturduğu etkileri azaltmaktır.

Nöromodülasyon sistemleri:

1. Stimülasyon hedeflerine göre: intrakranial/ekstrakranial
2. Uyarı mekanizmalarına göre: açık devre/kapalı devre sistemleri olarak iki farklı grupta toplanmaktadır.

VNS stimülasyon hedefi olarak ekstrakranial bir hedef ile çalışırken, RNS ve DBS ise intrakranial bir hedefi kullanmaktadır.[1,2]

Uyarı mekanizmalarına göre ise açık devre sistemler önceden programlanan bir uyarıyı hedeften gelen aktiviteden bağımsız olarak iletir. DBS ve VNS açık devre sistemlere bir örnektir. Kapalı devre sistemler ise önceden programlanmayıp hedeften gelen aktiviteye göre uyarı miktarı ve sıklığını oluşturup epileptik odağın aktivitesini baskılamaktadır. Günümüz teknolojisinde RNS kapalı devre sistemlerin tek örneğidir.[1]

RNS

Nöromodülasyon için temel olacak ilk çalışma 1950'lerde Penfiled tarafından yapılmış olup direkt kortikal stimülasyonunun epileptik deşarjları önlediğini göstermesi ile başlamıştır.[1,4] RNS nöromodülasyon sistemleri içerisinde kullanılan en yeni sistemdir. İlk olarak 2006 yılında Avrupa'da kullanılmaya başlanılmış ve 2013'de FDA onayı alarak Amerika da kullanıma girmiştir. Henüz ülkemizde bu sistem kullanıma girmemiştir. RNS sisteminin en büyük avantajı oluşmaya başlayan anormal epileptik aktiviteyi algılayarak cevap niteliğinde uyarı oluşturarak epileptik nöbetin başlamasını engeller. İlaca dirençli epilepsilerde stimülasyon tedavisi için kullanılan VNS ve DBS sistemleri süreğen ve sabit döngülü uyarı ile epileptik nöbetleri kontrol ederler. RNS ise kapalı devre bir sistemdir ve nöbet atağına cevap şeklinde uygulanan nörostimülasyon sistemidir.[5]

***RNS sistemi kullanan kliniklerin hasta seçimi*:**

- 18-70 yaş arasında olan hastalar
- En fazla iki odaktan köken alan, parsiyel başlangıçlı nöbeti olan hastalar
- İki ya da daha fazla antiepileptik ilaç almasına rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan hastalar
- Aylık 3 veya daha fazla nöbet sıklığı olan epilepsilerin tedavisinde kullanılmaktadır.

İlaca dirençli mezial temporal lob epilepsilerinde de literatürde kısmen hasta sayısı az olsa da kullanılmıştır.[2] Cerrahinin risklerini kabul etmeyen ve mezial temporal lobektomi sonrası görülme oranı biraz yüksek olan konuşma hafızası kaybı gibi durumların önlenmesini RNS sistemi sağlayabilir.

RNS kullanan hastalarda MRI, Elektrokonvulsiv tedavi, transkranial manyetik stimülasyon ve diatermi işleminin uygulanmayacağını bilmek ayrıca önemlidir.[6]

RNS tedavisinin uygulanmadığı hastalar ise;

- Basit parsiyel motor nöbeti olan hastalar,
- Kompleks parsiyel ve sekonder generalize tonik-klonik nöbeti olan hastalarda uygulanmamıştır.
- Hamilelikte kullanımı konusunda da kesin bir bulgu yoktur.[3,5]

Şekil 1: Nörostimülasyon sistemi

Yukarıda şekli görülen RNS sistemi 2 kısımdan oluşmaktadır. Bunlar:

1. Programlanabilir nörostimülatör:

Şartlı uyarı verir. Dengelenmiş bifazik uyarılar verir (1-333 Hz/0.5-12 mA). Bu uyarı paternleri arasında birbirinden bağımsız 5 farklı modda tedavi seçeneği sağlayabilmektedir.

2. Derin ya da subdural alana gidebilen kablo:

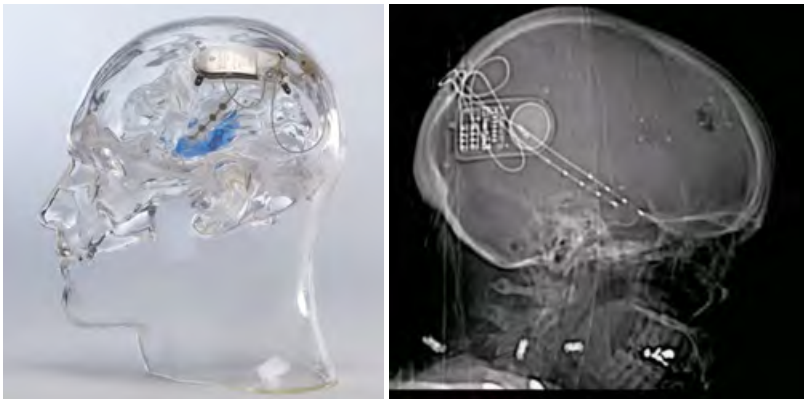
Kablolar epileptojenik odağın özelliğine göre derin kortikal alanlara ya da subdural mesafeye gidecek şekildede olabilir. Her kablonun 4 adet elektrot kontağı vardır ve bu kontaklar aracılığıyla nörostimülasyon sağlanmaktadır. Bu kabloların biri cortikal kayıt alıp diğeri lezyon alanına yönlendilebileceği gibi her iki kablo da intralezyoner alana yerleştiriebilir.[7,8] Nörostimülatör cilt altına yerleştirilerek veri kaydını sağlamaktadır. Pil ömrü stimülus paternine göre değişebilmektedir.

Nörostimülatör sisteminin üç işlevi vardır:

1. Nöbeti algılamak

2. Algıladığı elektrokortikografi bilgilerini depolamak

3. Uyarı göndermek



Şekil 2: Skalp altına yerleştirilen RNS

Sistem sürekli ***elektrokortikografi*** kaydı alır. Bir el aleti yardımıyla bu kayıtlar bilgisayara aktarılır. Doktor bu kayıtlara göre anormal epileptik dalgaları tanımlar ve bunlara verilecek cevap stimülasyonu programlar. Sonrasında bu anormal deşarjlar başladığında sistem otomatik olarak bu dalgaları algılayıp stimülasyon uygulayarak nöbetleri durdurur.[8,9]

RNS sisteminin komplikasyonları:

Cerrahi komplikasyonlar, cihaz komplikasyonları ve nöbet komplikasyonları olarak ayırmak mümkündür. Cerrahi komplikasyonlardan en sık enfeksiyon görülmekte olup %9.3 oranında bildirilmiştir. Bildirilen bütün enfeksiyonlar yüzeyel doku enfeksiyonları olup nörolojik durum değişikliği yapacak enfeksiyonlar bildirilmemiştir. Ayrıca implant yerinde ağrı ya da başağrısı %10.5 oranında görülmekte olup, dizestezi %6.3 oranında bildirilmiştir.[7,10] Yine intralezyoner yerleştirilen elektrotlar nedeni ile oluşan intraserebral kanamalar %4.2 oranındadır. Kanamalar sıklıkla intraserebral kanama olup subaraknoid kanamada bildirilmiştir.

Cihaz komplikasyonları olarak bası sonucu kabloların fonksiyonunun yitirmesi, cihazın pil ömrünün beklenenden az olması gibi cihaz komplikasyonları da %9.1'dir.

Ayrıca RNS cerrahisi yapıldıktan sonra epileptik nöbetlerde artma %7.8 oranında ve depresyon oluşma sıklığı %3.1 oranında bildirilmiştir.[8,9,10] %2.1 oranında hastalarda intihar girişimi oluşmuştur.[11,12,13]

Tartışma:

Epilepsi hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça önemli bir sağlık sorunudur. Epilepsi hastalarının sayısının giderek arttığı ülkemizde nöbetsiz kalım süresini sağlamak ve yaşam kalitesini arttırmak için pekçok çalışma yapılmaktadır. RNS sistemi de bunlardan birisidir. Fakat sistem henüz ülkemizde kullanılmamaktadır. Bu nedenle sonuçlar tamamen yurt dışındaki literatürlerden oluşmaktadır. Ayrıca sistemin henüz tam olarak açıklanamayan yanları vardır. Öncelikle elektrotların tam hedefinin lezyonun neresi olacağı net değildir. Ayrıca tüm dünyada çok yaygın olarak kullanılmadığı için endikasyon tedavi algoritması henüz bulunmamaktadır.[12,14] RNS ile tedavi edilen hasta sayısı arttıkça lezyon uyarı şiddeti arasında daha kesin bir ilişki kurulacak, tedavi algoritmasının oluşmasına katkı sağlayacaktır. Elequent alanda olan lezyonlarda RNS sisteminin kortical uyarımı sağlayan elektrotları ile olan nöbet kontrolü çalışmaları devam etmektedir. Bu şekilde sistem aktif hale getirilebilirse elequant alanda müdahale imkanı sağlayacağı için epilepsi hastalarına oldukça önemli bir tedavi imkanı sağlayacaktır.[8,11]

RNS sonuçları

RNS ilaca dirençli epilepsi olgularında bir tedavi alternatifi olarak yaşam kalitesini arttırdığı için giderek daha sık olarak tercih edilecek bir tedavi yöntemi olacaktır. RNS sistemi henüz yeni kullanıma girmiş sistemlerdir. Uzun dönem sonuçları kaydedilmemiştir. [11,14] RNS için yapılan ilk büyük çok merkezli çalışma 2011 yılında yapılmıştır.[1,8,10,11,12] Toplam 191 ilaca dirençli parsiyel epilepsisi olan hastaya cortical stimülasyon sistemi uygulanmış. Hastalar bire bir rastgele ayrılmış ve bir grupta sistem aktif iken diğer grupta sistem takılı olmasına rağmen aktive edilemiş. Hastaların ilk 1 yılda nöbetlerindeki azalma oranı ilk grupta %44 iken ikinci grupta %9.3 olmuştur. İkinci yılda nöbetlerindeki azalma oranı sistem aktif olan grupta %53 olarak belirlenmiştir. [10] Bu oran diğer nöromodülasyon sistemlerinin uzun dönem sonuçlarına oldukça yakın olarak bulunmuştur.[3,10,12,16,17,19]

Diğer nöromodülasyon sistemlerinde de olduğu gibi RNS uzun dönem antiepileptik ilaç kullanmayı engellediği için oluşacak koordinasyon bozukluğu, gastrointestinal yan etkiler, allerjik reaksiyonlar ve ilaç toksikasyonları da engellenmiş olacaktır. Ayrıca hepimizin bildiği gibi nörolojik hastalıklar belirli sabit statusda gitmediği için kapalı devre RNS sistemiyle farklı yoğunlukların sürekli modüle edilmesi ayrıca önemlidir. Pediatrik populasyonda ve hamilelerde kullanılamaması ise kısıtlayıcı noktadır.

Sonuç

Gelecekte aynı çalışma prensibini kullanarak elektrok kontak miktarını arttırarak hedef dokuya daha sık temas ile tedavi modalitesi deneysel aşamada hala sürmektedir. Ayrıca yine hedef dokuya aynı çalışma prensibi ile ilaç verilmesi yöntemleri de araştırılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dalkiliç EB. Neurostimülation Devices used in Treatment of Epilepsy. Curr Treat Options Neurol. 2017;9:1-7.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy.N Engl J. Med. 2000; 342:314-9.
3. Elinor BM.Neurostimulation- Past,Present and Beyond. Epilepsy Currents,2012,Vol 12(5);:188-1.
4. Penfiled W, Jasper H. Electrocorticography. İn: Penfield W, Jasper H, eds. Epilepsy and functional anatomy of the human brain. 1 st ed. Boston. Little, Brown;1954. P 692-738.
5. Christianne NH, David KS, Andrew DM, Dileep RN, Barbara CJ, Gregory LB,.. et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neorustimulation: Final resuls of the RNS System Pivotal trial. Epilepsia, 2014,55(3);:432-441.
6. Loring DW, Kapur R, Meador KJ, Morrel MJ. Differantial neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial onset epilepsy. Epilepsia,2015 Nov;56 (11):1836-44.
7. Cox JH, Seri S, Covanno AE. Clinical utility of implantable neurostimulation devices as adjunctive treatment of uncontrolled seizures. Neuropscychiatric Disease and treatment 2014.10;2191-00.
8. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, …et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. Epilepsia 2017, Jun 58(6): 1005-1014.
9. Sun FT, Morrell MJ. Closed-loop neurostimülation:the clinical experience. Neurotherapeuties. 2014; 11(3): 553-3.
10. Geller BE, Skarpaes TL, Gross RE, Goodman RR, Berkley GL, Bazil CW, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractabl mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2017,58(6);:994-1004.
11. Lozana AM, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuit using deep brain stimulation. Neuron 2013;77:406-424.
12. Carrette S, Boon P, Sprengers M, Robreeht R, Vanck K. Expert Review of Neurotherapeutics. 2015;1-12.
13. Devinsky O, Friodman D, Duckrow RB, Fountain NB, Gwinn RP, Leiphort JW, Murro AM. et al. Sudden unexpected death in epilepsy in patients treated with brain-responsive neurostimulation. Epilepsia 2018, Jan 16,1-7.
14. Anderson WS, Kossoff EH, Bergey GK, Jallo GI. Implantatio of responsive neurostimulator device in patients with refractory epilepsy. Neurosurg Focus.2008;25(3):E12.
15. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL,Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. <<epilepsia 2017, Jun 58 (6):1005-14.
16. Marvel MJ, Responsive cortical stimülation for the treatment of medically intractabl partial seizures. Neurology.2011;77:1295-304.
17. Bergey GK, Morrel MJ, Mizraki EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D et al. Long-term treatment with responsive brain stimülation in adults with refractory partial seizures. Neurology 2015 Feb 24; 84 (8):810-7.
18. Gooneratre IK, Green AL, Dugan P, Sen A, Franzini A, Aziz T, Cheeran B. Comparing neurostimülation technologies in refractory focal-onset epilepsy. J Neurol Neurosurgery Psychiatry. 2016;87 (11):1174-82.
19. Morrell MJ. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. Neurology.2011,77(13):1295-04.

185

Epilepside Stereotaktik Radyocerrahi

Kadir Tufan

Giriş

Tedaviye dirençli epilepsi tedavisinde uygun vakalarda mikrocerrahi altın standart olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu vakaların bir kısmının yaş, sistemik sorunlar veya cerrahi komorbiditeler nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmadığı bilinmektedir. Bu vakalarda non invaziv bir yöntem olan stereotaktik radyocerrahi (SRS) uygun bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

SRS stereotaksik sistem kullanılarak iyonize radyasyonun hedeflenen bir dokuya yüksek doğruluk derecesinde odaklanması olarak özetlenebilecek bir tedavi biçimidir. Nöroşirurji pratiğinde sıkça kullanılan SRS tekniklerinin prototipleri Gamma knife ve Linac (Cyber knife)'tır. Fonksiyonel nöroşirurjide radyocerrahi uygulamaları ile ilgili mevcut veriler diğer kullanım alanlarında olduğu gibi Gamma Knife (GK) üzerinden gelmektedir. Linac bazlı fonksiyonel nöroşirurji uygulamalarından gelen veriler ise nispeten azdır.

Epilepsi tedavisinde radyocerrahinin kullanımı ile ilgili ilk fikirler, epilepsi ile prezente olmuş arteryovenöz malfomasyon (AVM) tedavisi sırasında SRS tedavisi sonrasında hastaların yaklaşık %85'inde epilepsinin kontrol altına alınması sonucunda doğmuştur.[1,2] İlginç olarak, bu hasta grubunda SRS sonrasında AVM tamamen kapanmadan ve hatta AVM tedavisinin başarısız olduğu durumlarda dahi nöbet kontrolünün sağlandığı görülmüştür. Bu klinik tecrübeler SRS'nin AVM etrafındaki epileptojenik aktiviteyi gerek hücresel gerek biyokimyasal değişikliklerle baskıladığı hipotezini doğurmuştur. Bu hipotez biraz sonra bahsedeceğimiz hayvan deneyleriyle desteklenmiştir. 1994 yılından sonra ise özellikle dirençli mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) vakalarında başarılı SRS uygulamaları ile ilgili yayınlar yayınlanmıştır.[3,4]

SRS'nin epilepsi kontrolündeki etki mekanizması:

SRS'nin hangi mekanizma ile antiepileptojenik etki gösterdiği kanıtlanamamıştır. İki mekanizma üzerinde sıkça durulmaktadır.

1. Nöral doku hasarı: İyonize radyasyonun etkisi ile epileptik odakta veya bunun yolaklarında nöronal doku hasarı oluşturarak epileptojenik aktivitenin baskılanması şeklinde açıklanabilir. SRS ile tedavi edilen ve yeterli nöbet kontrolü sağlanamadığı için mikrocerrahi uygulanan hastaların doku incelemelerinde radyasyona bağlı kronik perivasküler inflamasyon, vasküler nekroz, mikroglial profilerasyon ve nöronal kayıp gibi değişiklikler izlenmiştir.[5,6]

SRS ile MTLS tedavisi her zaman söz konusu odakta nekroz ile sonuçlanmaz ve nekroz saptanmayan vakaların çoğunda da nöbet kontrolünün olduğu görülmüştür. Dolayısıyla tek başına iyonize radyasyon ile nöral doku hasarı SRS'nin tek etki mekanizması olarak açıklanamadığı için nöromodülasyon mekanizması öne sürülmüştür.

2. Nöromodülatör etki: Radyocerrahi subnekrotik dozlarda nöral dokuda glial mikrocevrede değişiklik yaparak veya biyokimyasal cevrede değişikliklerle epilepsi kontrolü sağlıyor olabilir.

Ratlarda striatuma uygulanan SRS sonrasında kolinasetil transferaz enzim düzeyleri azalırken glutamat dekarboksilaz etkilenmemiştir. Ayrıca eksitatör aminoasit (AA) düzeyleri azalırken non eksitatör AA düzeyleri stabil kalmıştır.[7]

İyoniz radyasyondan her hücre grubu aynı düzeyde etkilenmez. Bölünebilme özelliği olan glial ve endotelial hücreler daha fazla etkilenirken, aynı dozlara maruz kalan nöronlar etkilenmezler. Lunsford ve ark'nın bir hayvan modeli çalışmasında SRS uygulanan alanlarda geç dönemlerde astroglial hücrelerde kayıp geliştiği gösterilmiştir. Daha da ilginci glial hücrelerdeki bu kayıp subependimal germinal matriks bölgesindeki pregenitör hücrelerin migrasyonu tetiklediğini göstermiştir. Bu progenitör hücrelerin SRS alanında yerini aldığı ve matür glial hücrelere differensiye olduğu gösterilmiştir.[8] Dolayıslıyla radyocerrahinin antiepileptik etkinliğinin aynı zamanda epileptik odakda hücresel düzeyde 'remodelling' olabileceği savunulmuştur.

Bu iki farklı mekanizma nedeniye fonksiyenel nöroşirurjide iki farklı SRS tedavi stratejisi kullanılmaktadır. Bunlardan ilki küçük bir volümlü hedefin yüksek doz ile ışınlanmasıyla lezyon oluşturulması esasına dayanmaktadır. Kallozotomide 130 Gy doz uygulayarak lezyon oluşturulması bu stratejiye bir örnektir. İkinci strateji ise yüksek zolümlü bir alanın düşük doz ile ışınlanması ardından nöromodülasyon oluşturulması çabasıdır. MTLE tedavisinde kullanılan 20-24 Gy doz uygulaması da nöromodülasyon amaçlı tedaviye örnektir.[9]

Epilepside SRS uygulama alanları

A) MTLE'de SRS tedavisi

1990'lardaki MTLE'deki ilk başarılı SRS deneyimlerinden sonra günümüze kadar çok sayıda vaka takdimi ve retrospektif vaka serileri yayınlanmıştır.[10] Biri Avrupa, diğeri ise Amerika kıtasından gelen toplam 2 adet çok merkezli prospektif (ancak kontrolsüz) çalışma elimizde mevcuttur.[4,11]

Regis ve ark. çok merkezli prospektif çalışmalarında 21 MTLE vakasına 24 Gy %50 izodoz ile yaptıkları radyocerrahi (Gamma knife) sonrası 2. yılda %65 (13/20) tam nöbet kontrol sağladıklarını bildirmişlerdir. Hastalardan birisi tedavi sonrası takipler sırasında kalp krizinden kaybedilmiştir. Tüm hastaların ortalama nöbet sıklığı SRS öncesi 6.16/ay iken, 2. yılda 0,33/ay olarak hesaplanmıştır. 9 hastada mikrocerrahide de karşılaşıldığı gibi görme alanı defekti (quadrianopsi) tespit edilmiştir. Bunun dışında hiç bir hastada kalıcı nörolojik hasar izlenmemiştir.[4]

Barbaro ve ark. çok merkezli prospektif çalışmalarında 30 MTLE vakası SRS ile tedavi edilmiştir. Hastalar düşük doz (20 Gy %50 izodoz, =17) ve yüksek doz (24Gy %50 izodoz, n=13) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Yüksek doz grubunda %75, düşük doz grubunda %60 tam nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Ancak yüksek doz grubunda 1 hastada steroid ile kontrol altına alınamayan ödem ve kafa içi basınç artışı bulguları nedeniyle anterior temporal lobektomi cerrahisine ihtiyaç duyulmuştur. Bu hastada da cerrahi tedavi sonrasında tam nöbet kontrolü sağlanmıştır.[11]

Bu konuda randomize kontrollü prospektif çok merkezli çalışma "Radiosurgery or Open Surgery for Epilepsy Trial (ROSE)" adı altında halen devam etmektedir.

Epilepsi cerrahisinde de olduğu gibi antiepileptik tedavilere dirençli epilepsisi olan ve epileptojenik odağı kesin olarak tespit edilmiş hastalar SRS için adaydırlar. Özellikle sistemik problemleri olan ve açık cerrahi için yüksek risk taşıyan hasta grubunda SRS en uygun tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır.[4,10,11]

SRS ile MTLE tedavisindeki hedef dokular hipokampusun başı ve gövdesi, amigdaloid kompleksin amigdalofugal parçası, parahipokampal bölgenin ön kısmı (kontrlateral sulkusa bitişik entorhinal alan ve rhinal sulkus)'dır. Bu yapıların tamamı yaklaşık 7cc'lik bir hacim oluşturur. Hedef dokuya 24 Gy %50 izodoz uygulanır. Tedavi planlaması sırasında risk altında olan yapılardan optik traktın 8 Gy, beyinsapının ise 12 Gy'den yüksek doz almadığından emin olunur.[4,10-13]

Hastaların çoğunda SRS sonrası ilk bir yıl içinde nöbet sayılarında hafif bir artış tespit edilir. Bu daha çok aura sayısında artış şeklindedir. Hemen ardından klasik kompleks parsial nöbetlerde azalma izlenir.[10-13]

SRS sonrası 1 yıl civarında radyasyon etkisi en yüksek düzeye çıkar. Bu dönemde yapılan MR incelemelerinde temporomezial alanda ve komşu beyaz cevherde T2 sinyal artışı izlenir. Hatta hedef doku merkezinde T1 ağırlıklı incelemelerde yüzük tarzında kontrast tutulumu olur. Buna paralel olarak bu dönemde hastalar baş ağrılarında artıştan, bulantı kusma, depresyon ve huzursuzluk gibi şikâyetlerden yakınabilirler. Hastaların yarısı steroid tedavisine ihtiyaç duyabilir, ancak bu semptomların tamamı geçicidir. Birinci yıldan sonra T2 sinyal artışı ve kontrast tutulumu azalır ve 2 yıl civarında temporomezial alanda atrofik görünüme yerini bırakır.[4,11]

Beklenen nöbet kontrolü tipik olarak 9-12 ay civarında tam da bu radyolojik görüntülerin ortaya çıktığı dönemde başlar. Bir grup hastada ise tedaviye yanıt 2. yıla kadar gecikebilir. SRS'nin başarısız olduğuna karar verebilmek için tedavi sonrası 3. yılı beklemenin gerektiği savunulmaktadır.[4,11-13]

Farklı oranlar bildirilse de SRS ile MTLE tedavisinde tam nöbet kontrolü %65-75 olarak kabul edilebilir. Bu oran mikrocerrahi başarısına yakındır.[4,11-13]

SRS'nin en önemli dezavantajı, etkinin ortaya çıkması için beklenen 1-2 yıllık prodromal periyottur. Bu dönmede "nöbete bağlı ani ölüm" görülme riskini hasta taşımaya devam eder. Mikrocerrahide bu şekilde bekleme süresi yoktur.[4,11-13]

Radyasyon etkisine bağlı 1 yıl civarında daha önce de bahsettiğimiz baş ağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk gibi minör semptomlar kendiliğinden veya kısa süreli steroid tedavisi ile düzelir. Radyasyona bağlı ciddi yan etki oranı günümüzde uygun doz olarak kabul edilen 24 Gy %50 izodozda nadiren görülür. Bu hastalarda steroide rağmen temporal lobda ciddi ödem, nekroz, KİBAS bulguları ve ilerleyen görme alanı defekti tespit edilebilir ve cerrahi rezeksiyon gerekebilir. Gerek tedavide başarısızlık, gerekse radyasyona bağlı ciddi yan etkiler sonucu SRS sonrası hastaların %20 kadar kısmında cerrahi rezeksiyona ihtiyaç duyulur.[4,11]

Tedavi sonrası görme alanı defekti (quadrianopsi) mikrocerrahi ve SRS'de yaklaşık eşit oranlarda görülür. Verbal hafıza ve diğer nörofizyolojik testlerde bozulma SRS sonrası hastaların %0-15'inde görüldüğü yayımlanmıştır. Bu oranlar mikrocerrahiden çok daha iyidir. Yarıca SRS'de anestezi komplikasyonları, yara yer problemleri hiç olmaz. Bu parametreler SRS'nin daha avantajlı olduğu alanlardır.[4,11-13]

SRS ile MTLE tedavisi sonrası hastaların nörofizyolojik son durumları değişik çalışmalarda irdelenmiştir. Bu hastaların dil, verbal hafıza, mental fleksibilite, duygulanım ve kognitif fonksiyonlarında tedavi öncesine göre belirgin farklılık yaratmadığı saptanmıştır.[14,15]

SRS'nin kullanıldığı diğer bir endikasyon ise mikrocerrahi sonrası kontrol altına alınamayan nöbetleri olan MTLE vakalarında "Kurtarma tedavisi"dir. Bu vakalarda nöbetlerin devamına neden olduğu

düşünülen en şüpheli rezidü dokuya (genellikle amigdala, hipokampusum baş ve ön gövde kısmı) SRS uygulanabilir. Kurtarma tedavisi amacıyla yapılan MTLE'de SRS uygulamaları vakalarında %50 sinde başarılı sonuçlar bildirmektedir.[16,17]

B) Hipotalamik hamartomlara bağlı nöbetlerde SRS tedavisi

Hipotalamik hamartomlar (HH) tipik olarak gelastik nöbetlerle seyreden medikal tedaviye dirençli epilepsiye denen olan konjenital lezyonlardır. Bu nöbetler zamanla öğrenme güçlüğü, endokrinolojik anormallikler ve davranış bozukluklarına neden olurlar.

Medikal tedavilerle kontrol altına alınmayan nöbetlerle seyreden HH'larda pterional ve transkallozal yollarda cerrahi rezeksiyon hızlı ve etkin nöbet kontrolü sağlayabildiği bildirilmiştir. Ancak derin yerleşimli bu lezyonların cerrahisi hemiparezi, kısa dönem hafıza değişiklikleri ve hormonal bozukluklar gibi ciddi riskler taşımaktadır. Bu sebeple endoskopik cerrahi, stereotaktik radyofrekans termokoagülasyon ve SRS gibi yöntemler kullanılmaya başlanmıştır.[18,19]

SRS ile HH tedavisi ile ilgili tek tük vaka takdimleri sonrası ilk olarak 2000 yılında ilk retrospektif çok merkezli çalışa sunulmuştur. Regis ve ark bu çalışmalarında kontrol altına alınamayan nöbeti olan 10 HH vakasına Gamma knife radyocerrahisi uygulamışlardır. Bu hastalın 4 tanesinde tam nöbet kontrolü sağlanmış, 2 tanesinde ise nöbetler nadir hale gelmiştir (Engels I+II=%60), diğer 2 hastada nöbet frekansı azalmış. 2 hastada ise başarı elde edilememiştir. Bu hastalara ikinci kez SRS tedavisi uygulanmış ve bunlarda nöbetsiz hale gelmiştir. Bu çalışmada farklı dozlar da karşılaştırılmış, iyi yanıt alınan vaklarının tamamının en az 17 Gy %50 izodoz tedavi verildiği, 13 Gy %50 izodoz altında ise yanıt alınmadığı bildirilmiştir.[20]

Bu çalışmanın yayımlanmasından sonra SRS ile HH tedavisi daha sık kullanılır olmuş ve ideal dozun 17 Gy %50 izodoz olduğu teyit edilmiştir. 2010 yılında Mathieu ve ark. yayımladıkları 9 hastalık seride 6 hastanın HH küçüktür ve tüm lezyona Gamma knife uygulamışlardır. Diğer 3'ünde ise lezyonlar büyüktür ve hipotalamusa olan bağlantı kısmına radyocerrahi uygulanmış ve bağlantıyı kesmek hedeflenmiştir. Küçük HH si olan ve lezyonu tam kapsayan SRS uygulanan 6 vakanın 4'ünde tam nöbet kontrolü sağlanırken (Engel I), bir hastada nöbetler nadir hale gelmiş (Engel II), diğer hastada değişiklik izlenmemiştir. Lezyonları büyük olan ve sadece hipotalamusa bağlantı kısmına radyocerrahi uygulanan hastaların hiçbirinin nöbetlerinde olumlu yönde gelişme tespit edilememiştir.[21]

Cerrahi ve diğer minimal invaziv tedavi yöntemlerde elde edilen başarılara benzer ancak daha düşük komplikasyon oranları ile HH SRS uyulama sonuçlarının gelmesi ile prospektif çok merkezli çalışma planlanmıştır. Regis ve ark. yakın tarihte yayınladıkları prospektif çok merkezli çalışmada, ağır epilepsi olan 48 HH vakasını SRS (Gamma knife) ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Ortalama 71 aylık takip sonrası hastaların son kontrollerinde %39,6'sında tam nöbet kontrolü olduğu, %29,2'sinin ise nadir nöbetleri olduğu yani hastaların %68,8'inde Engel I+II düzeyine geldiği tespit edilmiştir. Tedavi öncesi eşlik eden psikiyatrik komorbiditede hastaların %28'inde tamamen düzelme, %56'sında iyileşme olmuş, %8'inde ise sabit kalmıştır. Sadece %8'inde psikiyatrik problemler kötüleşmeye devam etmiştir. Hastaların 8'inde (%16,6) ilk 30 günde nöbetlerinde geçici artış ve 3'ünde (%6,2) geçici poikilotermi gibi yan etkiler tespit edilmiştir. Hafıza değişikliklerin de içeren hiçbir kalıcı ek nörolojik kötüleşme tespit edilmemiştir.[22]

Aynı hasta grubunu içeren diğer bir çalışmada bu hastaların 34'ünün endokrin fonksiyonları takip edilmiştir. Sadece 1 hastada tedaviden 2 yıl sonra TSH hormon düzeylerinde düşme tespit edilmiştir. Diğer tüm hastalarda hipotalamo-hipofizer ark ile ilgili hormon düzeyleri normal seyretmiştir. Cerrahi ve diğer tedaviler sonrası sık görülen diyabet insipit, ciddi obezite ve gonadotrop hormon değişiklikleri hiç görülmemiştir.[23]

Bugüne kadar yapılan çalışmalar ışığında bir özet yapacak olursak; SRS ile HH tedavisinde hastaların %60'ından fazlasında mükemmel veya iyi (Engel I+II) nöbet kontrolü sağlanabilmektedir. Başarı oranı HH'un boyutu ve yerleşim yeri ile direkt ilintilidir. Küçük, sesil, radyocerrahi sırasında tam olarak kapasanabilen ve 17 Gy %50 izodoz verilen vakalarda başarı oranları çok daha yüksektir. Üstelik

bu etki tedaviden sonra ortalama 3-6 ay içinde görülebilmektedir. Nöbet kontrolü yanında, hafıza ve hormonal denge etkilenmez iken, öğrenme güçlüğü, dikkat dağınıklığı, psikiyatrik komobidite parametrelerinde hastaların %80'inden fazlasında düzelme izlenir. Kalıcı nörolojik defisit ise henüz bildirilmemiştir. Dolayısıyla HH tedavisinde SRS diğer tedavi seçeneklerine benzer başarı oranı ve düşük komplikasyon oranları ile akılcı bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.[18-23]

C) SRS ile kallozotomi

Anterior kallozotomi düşme atakları ve bilinç kaybı ile seyreden jeneralize tonik ve atonik nöbetlerin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Parsial başlayan bir nöbetin major kommisural lifler aracılığıyla karşı tarafa geçip jeneralize hale gelmesini ve düşme atakları oluşturmasını engellemek amacıyla bu bağlantıların tahrip edilmesi mantığı ile yapılan bir tekniktir. Kallozotomi palyatif bir tedavidir, zira hastaların önemli bir kısmında nöbet şiddeti ve sayısı azalır ancak tamamen son bulmaz. Düşme ataklarının kontrolünde ise çok daha etkilidir. %70'ler civarında düşme atağı kontrol oranı bildirilmektedir.[24,25]

Hem palyatif bir tedavi seçeneği olması, hem de açık cerrahinin mutizm, perikallozal arter yaralanmasına bağlı hematom veya iskemiye bağlı hemiparazi, diskonneksiyon sendromu gibi komplikasyonları olması nedeniyle geniş kulanım alanı bulmamıştır.

SRS ile kallazotomi bu risklerin son derece düşük olması nedeniyle son 20 yıldır kullanılmaya başlanmıştır.

SRS ile kallozotomi tekniğinde, MTLE tedavisinden farklı olarak, "küçük volüme yüksek doz" uygulaması ile adeta bir bıçak gibi keskin sınırlı lezyon oluşturma hedeflenir.[9]

Feichtinger ve ark yaptığı bir 8 vakalık SRS ile kallozotomi çalışmasında hastaların 3'ünde drop ataklar tamamen ortadan kalkmış, 2'sinde %60 azalma olduğunu bildirmişlerdir. Drop ataklara ek olarak JTK nöbeti olan 4 hastanın nöbetlerinde azalma tespit edilmiştir. Yanıt alınamayan hastaların birine anterior kallozotomiden 17 ay sonra orta 1/3'lük kısma kallozotomi eklenmiş ve bu hasta da tam nöbet kontrolü sağlanabilmiştir. Hastaların hiç birinde nörolojik veya nörokognitif yan etki bildirilmemiştir. Sadece tedavi sonrası 4-6 ay arasında steroid ile kontrol altına alınan baş ağrısı, bulantı kusma izlenmiştir.[26]

Daha az hasta sayılı çalışmalar ve vaka takdimleri de bu çalışma sonucuna benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Hastaların düşme ataklarında ve JTK nöbetlerinde azalma tespit edilmiştir. Ancak nöbetlerin tamamen kontrol altına alındığı bir örnek henüz bildirilmemiştir.[27,28,29]

Gamma knife ile uygulama tekniği korpus kallozumun tam ortasına, ortalama 1cc'lik bir volüme, 4 mm kolimatörle ortalama 8-9 şut 65 Gy %50 izodoz ışın verilmesi şeklindedir.[28]

Cerrahi ile benzer başarı oranları göstermesi ve cerrahiye göre çok daha düşük erken ve geç komplikasyon oranları ile SRS kallozotomide uygun bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu konuda yeterli literatür verisi yoktur. Geniş hasta serili kontrollü randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov YuN, Garmashov YuA, Pak VA. Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Stereotact Funct Neurosurg. 1989;53(3):157-66.
2. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y, Hasegawa T, Kondoh T. Seizure control after radiosurgery on cerebral arteriovenous malformations. J Clin Neurosci. 2000 Sep;7 Suppl 1:6-9
3. Barcia JA, Barcia-Salorio JL, López-Gómez L, Hernández G. Stereotactic radiosurgery may be effective in the treatment of idiopathic epilepsy: report on the methods and results in a series of eleven cases. Stereotact Funct Neurosurg. 1994;63(1-4):271-9.
4. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. Régis J, Rey M, Bartolomei F, Vladyka V, Liscak R, Schröttner O, Pendl G. Epilepsia. 2004 May;45(5):504-15.
5. Prayson RA, Yoder BJ. Clinicopathologic findings in mesial temporal sclerosis treated with gamma knife radiotherapy. Ann Diagn Pathol. 2007 Feb;11(1):22-6.
6. Vojtěch Z, Malíková H, Syrůček M, Krámská L, Šroubek J, Vladyka V, Liščák R.Morphological changes after radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. Acta Neurochir (Wien). 2015 Oct;157(10):1783-91; discussion 1791-2. doi: 10.1007/s00701-015-2525-2. Epub 2015 Aug 16.
7. Régis J, Kerkerian-Legoff L, Rey M, Vial M, Porcheron D, Nieoullon A, Peragut JC.First biochemical evidence of differential functional effects following Gamma Knife surgery. Stereotact Funct Neurosurg. 1996;66 Suppl 1:29-38.
8. Kondziolka D, Linskey L, Lunsford LD (1993) Animal models in radiosurgery. In: Alexander E III, Loeffler JS, Lunsford LD (eds) Stereotactic radiosurgery. McGraw Hill, New York, pp 51-64
9. Régis J, Carron R, Park M. Is radiosurgery a neuromodulation therapy?: A 2009 Fabrikant award lecture. J Neurooncol. 2010 Jun;98(2):155-62. doi: 10.1007/s11060-010-0226-5. Epub 2010 May 29.
10. McGonigal A, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, Paddick I, Ryu S, Slotman BJ, Régis J. Radiosurgery for epilepsy: Systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guideline.

a. Epilepsy Res. 2017 Nov;137:123-131. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.016. Epub 2017 Sep 20. Review.

11. Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, Ward MM, Lamborn KR, Laxer KD, Larson DA, Dillon W, Verhey L, Garcia P, Steiner L, Heck C, Kondziolka D, Beach R, Olivero W, Witt TC, Salanova V, Goodman R. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: seizure response, adverse events, and verbal memory. Ann Neurol. 2009 Feb;65(2):167-75. doi: 10.1002/ana.21558
12. Chang EF, Quigg M, Oh MC, Dillon WP, Ward MM, Laxer KD, Broshek DK, Barbaro NM; Epilepsy Radiosurgery Study Group. Predictors of efficacy after stereotactic radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy. Neurology. 2010 Jan 12;74(2):165-72. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c9185d.
13. Yang I, Barbaro NM. Advances in the radiosurgical treatment of epilepsy. Epilepsy Curr. 2007 Mar-Apr;7(2):31-5.
14. Quigg M, Broshek DK, Barbaro NM, Ward MM, Laxer KD, Yan G, Lamborn K; Neuropsychological outcomes after Gamma Knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. Radiosurgery Epilepsy Study Group. Epilepsia. 2011 May;52(5):909-16. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02987.x. Epub 2011 Mar 22.
15. Witt JA, Hoppe C, Helmstaedter C. Neuropsychologist's (re-)view: Resective versus ablative amygdalohippocampectomies.Epilepsy Res. 2017 Sep 1. pii: S0920-1211(17)30226-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.017.
16. Yen DJ, Chung WY, Shih YH, Chen C, Lirng JF, Yiu CH, Yu HY, Su TP, Pan DH Gamma knife radiosurgery for the treatment of recurrent seizures after incomplete anterior temporal lobectomy. Seizure. 2009 Sep;18(7):511-4. doi: 10.1016/j.seizure.2009.05.005. Epub 2009 Jun 7.
17. Lee EM, Kang JK, Kim SJ, Hong SH, Ko TS, Lee SA, Lee DH, Lee JK Gamma Knife radiosurgery for recurrent or residual seizures after anterior temporal lobectomyin mesial temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis: long-term follow-up results of more than 4 years. J Neurosurg. 2015 Dec;123(6):1375-82. doi: 10.3171/2014.12.JNS141280. Epub 2015 Jul 10.
18. Romanelli P, Striano P, Barbarisi M, Coppola G, Anschel DJ. Non-resective surgery and radiosurgery for treatment of drug-resistant epilepsy. Epilepsy Res. 2012 May;99(3):193-201. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.12.016. Epub 2012 Jan 13. Review.
19. Quigg M, Harden C. Minimally invasive techniques for epilepsy surgery: stereotactic radiosurgery and other technologies. J Neurosurg. 2014 Dec;121 Suppl:232-40. doi: 10.3171/2014.8.GKS141608. Review.
20. Régis J, Bartolomei F, de Toffol B, Genton P, Kobayashi T, Mori Y, Takakura K, Hori T, Inoue H, Schröttner O, Pendl G, Wolf A, Arita K, Chauvel P. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. Neurosurgery. 2000 Dec;47(6):1343-51; discussion 1351-2.
21. Mathieu D1, Deacon C, Pinard CA, Kenny B, Duval J. Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas causing refractory epilepsy: preliminary results from a prospective observational study. J Neurosurg. 2010 Dec;113 Suppl:215-21.
22. Régis J, Lagmari M, Carron R, Hayashi M, McGonigal A, Daquin G, Villeneuve N, Laguitton V, Bartolomei F, Chauvel P. Safety and efficacy of Gamma Knife radiosurgery in hypothalamic hamartomas with severe epilepsies: A prospective trial in 48 patients and review of the literature. Epilepsia. 2017 Jun;58 Suppl 2:60-71. doi: 10.1111/epi.13754. Review.
23. Castinetti F, Brue T, Morange I, Carron R, Régis J. Gamma Knife radiosurgery for hypothalamic hamartoma preserves endocrine functions. Epilepsia. 2017 Jun;58 Suppl 2:72-76. doi: 10.1111/epi.13760
24. Bower RS, Wirrell E, Nwojo M, Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB. Seizure outcomes after corpus callosotomy for drop attacks. Neurosurgery. 2013 Dec;73(6):993-1000. doi: 10.1227/NEU.0000000000000161
25. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients. J Neurosurg. 2009 Feb;110(2):332-42. doi: 10.3171/2008.3.17570.
26. Feichtinger M, Schröttner O, Eder H, Holthausen H, Pieper T, Unger F, Holl A, Gruber L, Körner E, Trinka E, Fazekas F, Ott E. Efficacy and safety of radiosurgical callosotomy: a retrospective analysis. Epilepsia. 2006 Jul;47(7):1184-91.
27. Eder HG, Feichtinger M, Pieper T, Kurschel S, Schroettner O. Gamma knife radiosurgery for callosotomy in children with drug-resistant epilepsy. Childs Nerv Syst. 2006 Aug;22(8):1012-7. Epub 2006 Jun 13
28. Moreno-Jiménez S, San-Juan D, Lárraga-Gutiérrez JM, Celis MA, Alonso-Vanegas MA, Anschel DJ. Diffusion tensor imaging in radiosurgical callosotomy. Seizure. 2012 Jul;21(6):473-7. doi: 10.1016/j.seizure.2012.03.013. Epub 2012 Apr 18.
29. Celis MA, Moreno-Jiménez S, Lárraga-Gutiérrez JM, Alonso-Vanegas MA, García-Garduño OA, Martínez-Juárez IE, Fernández-Gónzalez MC. Corpus callosotomy using conformal stereotactic radiosurgery. Childs Nerv Syst. 2007 Aug;23(8):917-20. Epub 2007 Apr 21.

186

Stereotaktik Biyopsi

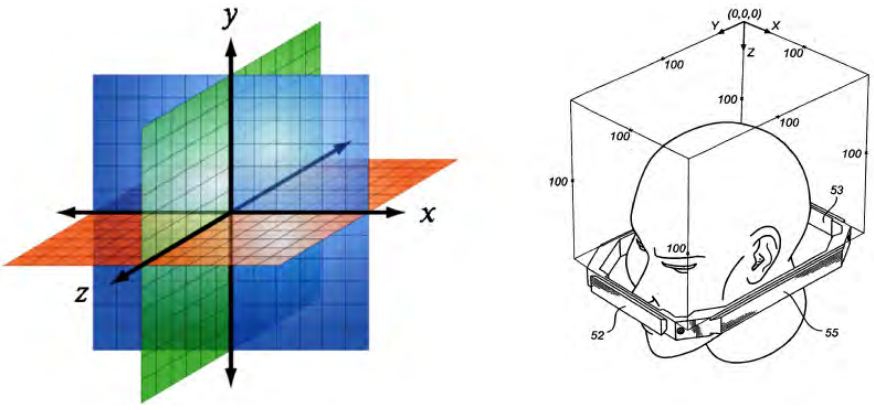
Sait Öztürk, Ömer Batu Hergünsel

Giriş

Stereotaksi kelimesi, Yunanca ve Latince kökenli olup üç boyutlu ('stereos') dokunma ('tactus') anlamına gelmektedir. Uygulanan işlemdeki amaç, görüntüleme eşliğinde kranial ya da spinal bölgede bulunan bir lezyonun histopatolojik analizi için yeterli ve güvenli bir şekilde gerekli olan doku örneğini temin etmektir. Hedeflenen lezyona ulaşırken ortaya çıkacak güçlükleri en aza indirerek ve minimum komplikasyon oranları ile lezyona ulaşmak temel hedeftir. Bu nedenle lezyonun bulunduğu alanın uzaysal lokalizasyonu belirlenir ve lezyonu eksize edecek ya da lezyondan doku örneği alacak olan cerrahi aletlere stereotaktik sistemler kılavuzluk yapmış olur. Hedeflenen lezyonun uzay boşluğundaki koordinatlarının üç boyutlu olarak yatay (x), düşey (y) ve derinlik ekseninde (z) sıfır noktasına olan uzaklıkları hesaplanarak hedefleme yapılır **(Şekil 1)**. Kısacası stereotaktik teknikler ile metrik olmayan nöroanatomik yapılar görüntüleme kılavuzluğunda metrik hale getirilir ve en az hata payı ile ilgili bölgeye ulaşılır. Stereotaktik işlemlerde başarılı olabilmek için olmazsa olmaz temel iki hedef vardır. Birinci amaç mortalite ve morbidite oranlarının %2'den az olması[1], ikinci amaç ise hedeflenen bölgeye milimetrik kesinlikte ulaşmaktır.[2]

Nöroşirurjikal işlemlerde stereotaktik yöntem veya tekniklerin uygulanması insan hayatına verilen öneme farklı bir anlamlılık kazandırır. Çünkü milimetrenin üzerinde sapmalara bağlı farklı fonksiyonellikteki dokularla temas olumsuz sonuçlar ortaya çıkarabilir. İşte bu nedenle fizik, matematik, bilgisayar teknolojileri ve uzay fiziği gibi temel bilimlerin en büyük katkısı şüphesiz ki nöroşirurji alanında olmuştur.

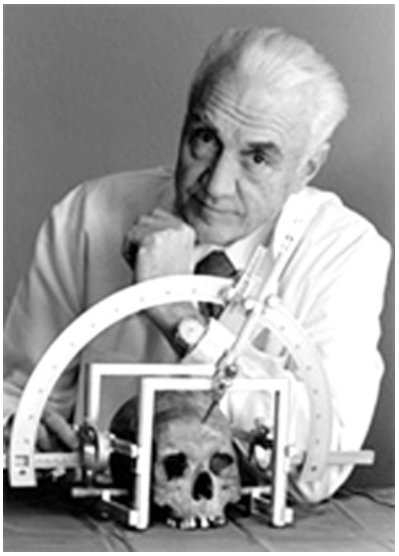
Günümüzde stereotaktik biyopsiler özellikli intrakranial lezyonların tanı ve tedavi yönetiminde nöroşirurji merkezlerinin vazgeçilmez girişimleri olmuştur. Ayrıca stereotaktik sistemler sayesinde hareket bozukluklarının tedavileri başta olmak üzere psikoşirurji, ağrı ve spastisite cerrahisi, epilepsi cerrahisi ve lokal kemoterapi uyguları yapılabilmektedir.



Şekil 1: Kartezyen koordinat sistemi (sol) ve bu geometrik sistemin kranial entegrasyonu (sağ).

Tarihçe

İntrakranial yapıların, dik açılarla birbirini çaprazlayan düzlemlere bölündüğü ilk çizimler Leonardo da Vinci tarafından resmedilmiştir.[3] Stereotaktik sistem kullanılarak belirlenmiş bir lokalizasyona ulaşmak ise ilk defa 1908 yılında Sir Victor Horsley ve Clarke tarafından literatüre aktarılmıştır.[4] Bu çalışmada maymunların serebellar dentat nükleuslarına ulaşılmıştır. Bu tekniğin insanlar üzerinde kullanılması ise yaklaşık 40 yıl sonra gerçekleştirilmiş ve ilk yapılan stereotaktik işlem ablasyon amacıyla kullanılmıştır.[5,6] Bu süreçlerde Leksell tarafından 1949 yılında tanımlanan ve halen tüm dünyada kabul gören yay modeline sahip sistem, stereotaktik işlemlerin gelişmesinde çok önemli bir dönüm noktası haline gelmiştir **(Şekil 2)**. Bu yay modeline, insan beyin atlasları ve radyografik görüntülemeler entegre edilerek stereotaktik biyopsi ya da farklı teknikler geliştirilmiştir. Stereotaktik ekipmanların icadından önce biyopsi yapılırken açık kraniotomiler ya da indirekt radyografi bulguları eşliğinde iğne biyopsileri yapılmaktaydı. Günümüzde ise radyolojik görüntüleme sistemlerinin gelişimi başta olmak üzere tüm teknolojik alanındaki gelişmeler sayesinde milimetrenin altında hata payları ile stereotaktik biyopsiler yapılabilmektedir.



Şekil 2: Prof. Dr. Lars Leksell ve 1949 yılında tanımladığı stereotaktik sistem.

Stereotaktik sistemlerin ilk tanımlandığı dönemlerde nöroşirurji pratiğinde daha çok Parkinson tremorunun tedavisi gibi fonksiyonel nöroşirurjikal girişimler yapılmıştır. Ancak medikal tedavilerdeki ilerlemeler stereotaktik cerrahi işlemlerin popülaritesini azaltmıştır. 1960'lı yıllarda ise etkin adjuvan tedavinin belirlenebilmesi için bu defa doku elde etmek amacıyla tekrar stereotaktik yöntemler hız

kazanmış ve 1970'li yılların başından itibaren bilgisayarlı tomografinin (BT) pratik kullanıma girmesi stereotaktik işlemlerin yaygınlaşması açısından bir milat olmuştur. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan stereotaktik biyopsilerde hasta bazında anatomik hedefleme sayesinde standardize edilmiş atlas verilerinde saptanan hata oranları en aza inmiştir.[7] Hemen takip eden yıllarda derin yerleşimli intrakranial lezyonların stereotaktik biyopsi sonuçları geniş seriler şeklinde yayınlanmış ve bu teknik uygun seçilmiş hastalarda standart bir nöroşirurjikal girişim olarak kabul edilmiştir.[8-10]

Ülkemizde ise ilk stereotaktik yöntemler 1960'lı yılların hemen başında daha çok Parkinson hastalığında tedavi amacıyla uygulanmış ancak o süreçte levo-dopanın icadı ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de stereotaktik sistemlerle yapılan operasyonların sayısı belirgin ivme kaybetmiştir. Ancak özellikle Prof. Dr. Yücel Kanpolat'ın yoğun ve başarılı çalışmaları sonucunda ülkemizde stereotaktik biyopsiler ve fonksiyonel alandaki nöroşirurjikal uygulamalar dikkat çekmiştir.

Endikasyonlar

İntrakranial yerleşimli lezyonlarda en etkin tedavinin planlanabilmesi için lezyonun histopatolojik tanısı şarttır. Her ne kadar son yıllarda ortaya çıkan radyolojik görüntülemelerdeki gelişmelere bağlı olarak yüksek oranda doğru radyolojik tanı konulabilse de, bu radyolojik doku tanısındaki başarı oranı histopatolojik doku tanısının üstüne geçememiştir.[11] Hatta birçok yayında stereotaktik biyopsi sonrası ortaya çıkan histopatolojik tanıların beklenmedik bir şekilde şaşırtıcı olduğu belirtilmiş ve uygulanan tedavi modaliteleri değiştirilmiştir.[12,13]

Temel olarak stereotaktik biyopsi endikasyonlarını incelediğimizde;

- Cerrahi ile ulaşılamayan lezyonlarda,
- Derin yerleşimli lezyonlarda (beyinsapı, talamus, bazal gangliyon vb.),
- Multifokal lezyonlarda,
- Maksimum rezeksiyon gerektirmeyen lenfoma veya germ hücreli tümör şüphesi olan lezyonlarda,
- Açık cerrahiyi tolere edemeyecek kadar düşkün veya ileri yaş hastalarda stereotaktik biyopsi öncelikli olarak tercih edilir.

Bu endikasyonlara ek olarak farklı etiyolojilerde de stereotaktik biyopsi/aspirasyon işlemleri uygulanır. Özellikle enfeksiyöz durumlarda; apse içi aspirasyon yapmak, tedaviye yanıt alınamayan durumlarda apse materyali elde etmek ve en etkin antibiyoterapiyi uygulamak, ensefalit veya inflamasyonla karakterize olan nörosarkoidoz gibi şüpheli durumlarda tanı koymak amacıyla stereotaktik biyopsiler yapılır. Ayrıca ilerleyici demansif bulgularla seyreden nörodejeneratif hastalıklarda stereotaktik biyopsi örnekleri ile patolojik tanı konulabilir.

7500'ün üzerinde stereotaktik biyopsi uygulanan hastaların incelendiği bir derlemede[14], biyopsi sonrası en sık saptanan patolojik tanı primer malign neoplasmlar (%52.3) olup en az görülen patolojik tanının ise pineal bölge neoplasmları olduğu bildirilmiştir (%0.3) **(Tablo 1)**.

Tablo 1. Stereotaktik biyopsi uygulanan hastalarda histopatolojik tanı analizi.[14]

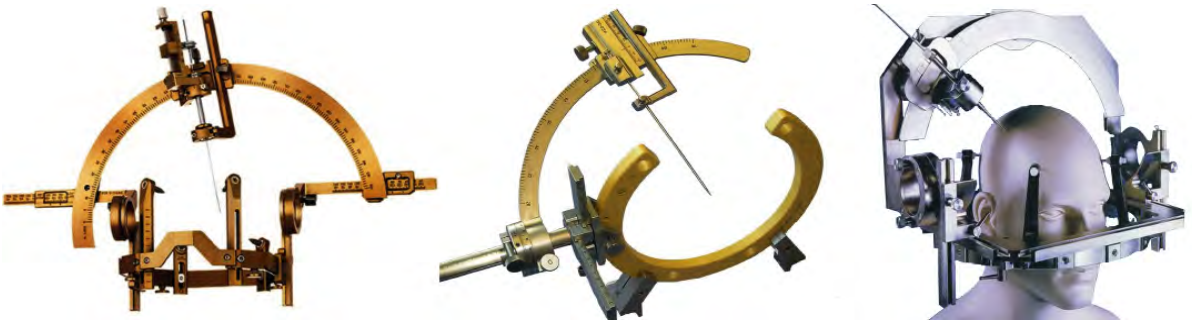
Tanı analizi	%
Primer malign neoplastik lezyon	52
Neoplastik olmayan lezyon	17
Metastaz	9,7
Menenjiyom	1.5
Radyasyon nekrozu	0.8
Lenfoma	0.5
Pineal lezyon	0.3
Tanı konulamayan lezyonlar	17

Stereotaktik biyopsi teknikleri ve ekipmanlar

Stereotaktik biyopsi işleminde, çerçeveli (frame-based) veya çerçevesiz (frameless) stereotaktik biyopsi teknikleri olmak üzere günümüzde iki farklı yöntem vardır. Her tekniğin gerektirdiği farklı malzemeler olmakla birlikte bu sistemlerin ortak yönleri yüksek maliyetli olmalarıdır.

1. Çerçeveli (Frame-based) stereotaktik biyopsi

Biyopsi yapılacak hastalarda gerekli olan ilk ekipman çerçeve sistemidir. Dünya üzerinde tanımlanmış onlarca farklı ticari isimde çerçeve vardır (Leksell G, Inomed ZD-RM, CRW Radionics, BRW vs.) **(Şekil 3)** ve temelde hepsi aynı prensibe dayanır. Ortak amaç hedefe sıfıra yakın hata payı ile ulaşmaktır. Genellikle çerçevenin kraniuma tespit edileceği noktalara lokal anestezi uygulanarak veya sedasyon ardından çerçeveyi tutacak olan çiviler sterilizasyon kuralları altında geçici olarak implante edilir. Çiviler kraniuma doğru yönlendirilirken temas edeceği yüzey ile dik açılı olmalıdır. Dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ise kafatasında çökme kırıklarının olabileceğidir. O sebeple sistemin oynamaması için ne çok gevşek, ne de çok sıkı fiksasyon yapılmalıdır. Torklu tornavida kullanımı bu açıdan avantaj oluşturabilir. Çerçevenin kranialize (kraniuma tespit) edilmesi esnasında; sistem çene, burun veya kulak kepçelerine temas etmemeli ve basıya bağlı yara oluşumunun önüne geçilmelidir. Genellikle kranializasyon için iki veya daha fazla kişiye ihtiyaç duyulur. Ancak bazı sistemlerin sunduğu yerleştirme esnasında kullanılan yardımcı aparatlar sayesinde sadece bir kişi ile çerçeve takılması mümkündür.

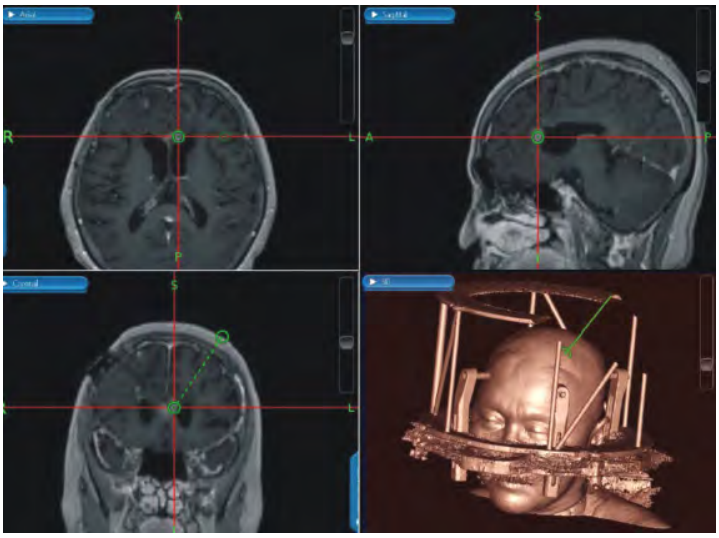


Şekil 3: Farklı ticari markaların kullanıma sunduğu stereotaktik çerçeve sistemlerinin görünümü. Leksell stereotaktik çerçeve (Elekta®, Stockholm-İsveç) (sol). ZD (Zamorano-Dujovny) stereotaktik çerçeve (Inomed®, Emmendingen-Almanya) (orta). CRW (Cosman-Roberts-Wells) stereotaktik çerçeve (Integra®, New Jersey-ABD) (sağ).

İkinci aşamada yapılması gereken işlem çerçeve yerleştirilmiş kranial alanın görüntülemesidir. Görüntülemeden hemen önce çerçevenin üzerine yerleştirilen ve üzerinde işaretleyicilerin (fiducial) bulunduğu lokalizer sayesinde görüntüleme yapılmalıdır. Görüntülemede BT veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılabilir. İntrakranial nöroanatomik yapıları göstermede her ne kadar MR görüntüleme BT'ye üstün olsa da çoğu zaman genellikle kontrastlı beyin BT yeterli olur. Buna ek olarak, çok daha kısa sürede BT çekiminin yapılabiliyor olması ayrı bir avantaj oluşturmaktadır. Ancak, özellikle posterior fossa yerleşimli lezyonların stereotaktik biyopsi planlamasında, ya da kontrast madde verilemeyecek olan hastalarda ise MR görüntülemeye öncelik verilmelidir. Bu noktada ise kullanılacak lokalizer seçimi çok önemlidir. Çünkü bazı lokalizerler sadece MR veya sadece BT uyumlu üretilmektedir.

Görüntüleme ardından yapılması gereken işlem ise hedeflenen alana ulaşılacak trajeksiyonun belirlenmesidir. Bu işlem tüm sürecin en önemli aşamasıdır. Hedeflenen alan veya noktaların belirlenmesi birçok faktöre bağlıdır. Hedeflenen bölge genellikle lezyonun iç sınırı ve kontrast tutulumun belirgin gözlendiği alanlar olmalıdır. Ayrıca biyopsi yapılacak olan lezyonu dört eşit kadrana bölerek her kadranın iç sınırından yeteri kadar örneklem almak en uygun yaklaşımdır. Hedefe ulaşırken kullanılacak olan trajeksiyon ya da trajeksiyonlar fonksiyonel alanlardan ve vasküler yapılardan uzak olmalıdır. Trajeksiyonun belirlenmesi için özel üretilmiş bilgisayar tabanlı planlama yazılımı kullanılmalıdır **(Şekil 4)**. Yazılım sayesinde kraniuma giriş noktası, hedef noktalar ve bu hedefe ulaşılabilecek en güvenilir trajeksiyonlar hesaplanır. Elde edilen koordinatlar sayesinde *''phantom''* denilen, hedefi simüle eden

bir ekipman kullanılarak belirlenen koordinatların hedefe ulaşıp ulaşmadığı steril şartlarda kontrol edilmelidir **(Şekil 5)**. Bu ekipman özellikle stereotaktik biyopsi işlemlerine yeni başlayan ya da deneyimi az olan kliniklerce kullanılmalıdır. Eğer kullanılan koordinatlar hedefe sıfıra yakın hata payı ile ulaşmıyorsa hesaplamaların yeniden gözden geçirilmesi gerekir.



Şekil 4: Korpus kallozum yerleşimli bir lezyonun farklı kesitlerde görünümü ve planlama yazılımı sayesinde; giriş ve hedef noktaları ile trajeksiyonun belirlenmesi. Üç boyutlu resimde ise kranialize edilmiş çerçeve sistemi görülmektedir (Fırat Üni. Nöroşirurji kliniği arşivinden).

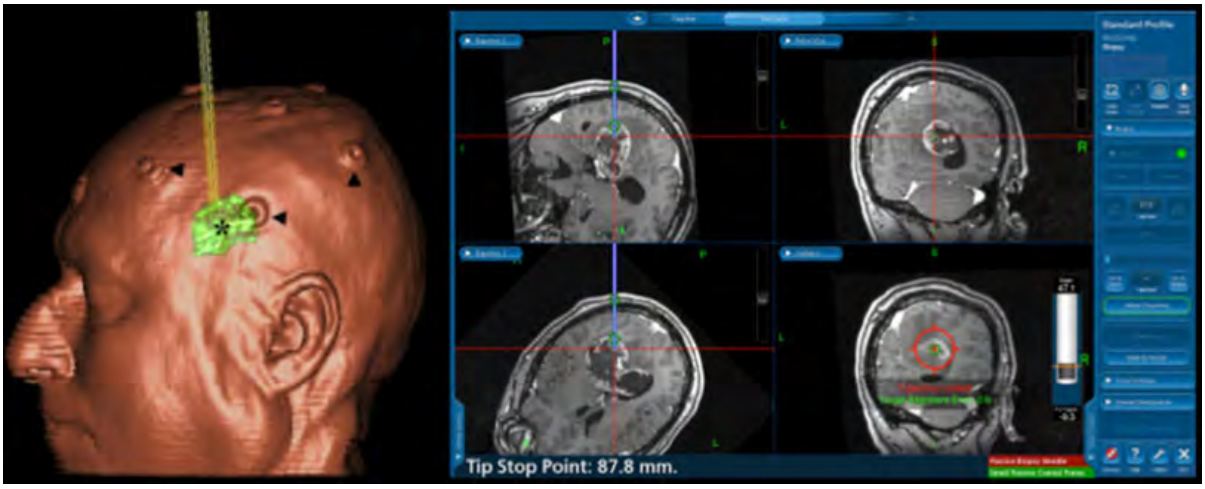
Şekil 5: Phantom cihazının görünümü ve intraoperatif steril şartlarda kullanımı.

Yazılımsal olarak doğru koordinatların elde edilmesinde sonra, yay (arc) sistemi çerçeveye entegre edilir ve operasyon sahasında sterilizasyon sağlanır. Biyopsi probu ile giriş noktası belirlenir ve yaklaşık 1 cm uzunlukta insizyon ardından burr-hole açılır. Dura insizyonu ardından girişin yapılacağı kortikal alanda belirgin bir vasküler yapı olup olmadığı incelenir. Şayet var ise vasküler yapı korunmaya çalışılır. Ardından yay önceden belirlenen açıya sabitlenir ve biyopsi forsepsi belirlenmiş trajeksiyonda ilerletilir ve lezyona ulaşılır. Yapılan çalışmalarda birden fazla doku örnekleminin alındığı vakalarda patolojik tanı oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[15,16] Ayrıca heterojen kontrast tutulumu olan olgularda mümkün olduğunca kontrast tutulumunun en fazla gözlendiği alanlardan biyopsi yapılması daha uygundur. Bunun sebebi ise özellikle yüksek evreli glial tümörlerde kontrast tutulumun pek gözlenmediği nekrotik alanların çoğu zaman lezyonun santralinde yerleşmesidir. Biyopsi esnasında

patoloğun operasyon odasında bulunması çok önemlidir. Şayet patolog elde edilen dokunun miktarının inceleme için yetersiz olduğunu belirtirse, biyopsi işlemine devam etmek gereklidir. Uyanık yapılan biyopsi sürecinde aralıklı olarak hasta ile iletişim kurmak elzemdir ve hastanın nörolojik durumu sık sık kontrol edilmelidir. Uyanık veya genel anestezi eşliğinde yapılan stereotaktik biyopsilerde benzer mortalite ve morbidite oranları bildirişmiştir.[17] Ancak lokal anestezi eşliğinde yapılan stereotaktik biyopsilerde hastaların anksiyete düzeyleri kısmen daha yüksektir ve bu durum biyopsi esnasında sistolik tansiyon regülasyonunu olumsuz etkiler.[18] Elde edilen doku miktarının patolojik inceleme için yeterli olduğu ilgili patolog tarafından belirtilince biyopsi kanülü çıkarılır. Cerrahi saha irrige edilir ve aktif kanama bulgusu yok ise katlar usulüne uygun sütürize edilip, çerçeve hastanın kraniumdan çıkarılır. Ardından kontrol amaçlı kontrastsız beyin BT çekimi yapılmalıdır. Hastanın nörolojik tablosunda herhangi bir kayıp yok ise ve yapılan görüntülemede ek bir müdahale gerekliliği görünmüyor ise hasta işlemden 24 saat sonra taburcu edilir. Uyanık biyopsi yapılan hastalarda, biyopsi esnasında ortaya çıkan nörolojik kötüleşme öncelikli olarak parankim içi kanamayı akla getirmelidir. Bu durumda panik yapmadan, gerekirse hasta entübe edilmeli ve acil görüntüleme yapılmalıdır. Ortaya çıkan tablonun sebebine yönelik gereken medikal veya cerrahi işlemler yapılmalıdır.

2- Çerçevesiz (Frameless) stereotaktik biyopsi

Bu teknik çerçeveli biyopsi tekniğine alternatif bir yöntem olarak 1980'li yıllarda ilk olarak tanımlanmıştır. Tekniğin tanımlanmasındaki en önemli faktör teknolojik alanda ortaya çıkan baş döndüren hızlı gelişmelerdir. Özellikle cerrahi planlamada beynin üç boyutlu hacimsel analizleri sayesinde herhangi bir çerçeve sistemine gerek duymadan hedefe ulaşma prensibine dayanır. Ayrıca 2000'li yıllar ile beraber bu teknolojik altyapıya sahip olma imkânı ekonomik açıdan artmış ve bu teknik dünya genelinde yaygınlaşmıştır.[19-21] İşlemin teknik detayları çerçeveli stereotaktik biyopsi aşamalarına benzerdir. Hastanın kafatasına herhangi bir çerçeve yerleştirilmeden, kafa üzerindeki belirli anatomik noktalara işaretleyici etiketler yapıştırılır. Ardından kranial görüntüleme yapılır ve elde edilen görüntüler yine bir bilgisayar yardımıyla planlama yazılımına yüklenir. Skalp üzerine yerleştirilen bu işaretleyici etiketlerin lokalize oldukları bölgeler referans alınarak yine üç boyutlu hacimsel alanda hedeflenen lezyonun koordinatları hesaplanır **(Şekil 6).** Ardından cerrahi işlem tıpkı çerçeveli stereotaktik biyopside yapıldığı gibi uygulanır.



Şekil 6: Üç boyutlu resimde (sol) skalp üzerine yerleştirilmiş işaretleyiciler (siyah oklar) görülmektedir. Bu işaretleyicilerin oluşturduğu hacimsel alan prensibi ile hedeflenen lezyona ulaşılmaktadır (Fırat Üni. Nöroşirurji Kliniği Arşivinden).

Bu teknik nöronavigasyon eşliğinde biyopsi anlamına gelmektedir. Teknik sadece biyopsi amaçlı kullanılmayıp, açık kraniotomiler veya fonksiyonel nöroşirurjikal girişimler içinde kullanılmaktadır. Ayrıca sisteme entegre edilen ultrasonografi veya endoskopi aparatları ile gerçek zamanlı görüntüler elde edilir.

Kontrendikasyonlar

Genel olarak kontrendikasyonlar her hasta için geçerli olmayıp, hastadan hastaya değişen durumlardır. En önemli kontrendikasyon büyük boyutlu, yoğun ödeme sebebiyet veren ve şiddetli kitle etkisi oluşturan lezyonlardır ki çoğu zaman stereotaktik biyopsi sonrası hastalarda nörolojik kötüleşme görülür. Arteriovenöz malformasyon gibi yoğun vaskülarize lezyon şüphesinde biyopsi esnasında yüksek kanama riskinden ötürü stereotaktik biyopsi kontrendikedir. Stereotaktik biyopsilere özgü olmayan ancak genel anlamda cerrahi bir işlem için kontrendike kabul edilen hematolojik hastalıklar, kanama diyatezi, anti-koagulan veya trombolitik kullanan hastalarda ve siroz tanılı hastalarda stereotaktik biyopsi işleminin yapılması altta yatan tablo düzeltilene kadar rölatif kontrendikedir.[22]

Komplikasyonlar

Stereotaktik biyopsi işlemi, açık kraniotomi tekniği ile kıyaslandığında daha az invaziv bir girişim olmasına rağmen yine de en iyi ellerde bile bazen ölümcül olabilecek komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Her hastayı kendi içinde ele alarak oluşabilecek riskleri minimalize etmeyi hedeflemek önemli bir yaklaşımdır. Geniş serili stereotaktik biyopsi sonuçları incelendiğinde %1-7 oranında morbidite ve %0-1.8 oranında da mortalite bildirilmektedir.[12,23,24]

En sık görülen komplikasyon biyopsi alanında veya biyopsi trasesinde görülen kanamalardır ve ortalama %5.8 oranda gözlenir.[14] Yine geniş serili çalışmalar incelendiğinde işleme bağlı gelişen asemptomatik küçük boyutlu kanamalar %60 oranda görülür.[25] Genel bir bilgi de şudur ki; boyuttan bağımsız olarak kanamalardan sonra mortalite oranı yaklaşık olarak %1 civarındadır. Kanama oluşumunu etkileyen birçok faktör bilinmektedir ve bu riskli gruplar önceden kestirilebilir. Yapılan bir çalışmada yüksek evreli glial tümörlerin veya farklı intrakranial malign patolojilerin stereotaktik biyopsi sonuçları incelenmiş ve %5-7 oranında biyopsi esnasında kanama görülmüştür.[23] Bu durum öncelikli olarak yüksek malign paterne bağlı gelişen neovaskülarizasyon ile ilişkilendirilebilir. Lezyonun talamik veya bazal gangliyon düzeyinde yerleşmiş olması da hematom gelişme riskini arttırmaktadır.[26] Ayrıca aynı seansta birden fazla biyopsi alma işlemi de kanama riskini arttırmaktadır. Kısacası, operasyon öncesi radyolojik görüntü ne kadar malign bir karaktere sahip ise biyopsi esnasında hematom görülme olasılığı o kadar fazladır. Hidrosefali varlığında ve kronik kortikosteroid kullanan hastalarda stereotaktik biyopsi sonrası hematom gelişme riskinin yüksek olduğu da bilinmektedir.[27,28] Biyopsi esnasında prob içerisinden aktif kanama gözlenirse en az bir dakika içerisinde spontan olarak kanamanın kesilip kesilmeyeceği beklenmeli, şayet bir dakikadan uzun süren kanama olursa intravenöz trombin başlanmalıdır.[29] İşlem sonrası mümkün olan en kısa sürede hastaya tomografi ile görüntüleme yapılmalı ve hastanın nörolojik tablosu da göz önünde bulundurularak gereken durumlarda açık kraniotomi ile hematom boşaltımı yapılmalıdır.

Cerrahi saha veya yara yeri enfeksiyonları diğer komplikasyonlardır. Bu konuda akla gelen ilk soru profilaktik antibiyoterapinin nasıl planlanacağıdır. Çoğu zaman elektif şartlarda planlanan stereotaktik biyopsi girişimlerinde operasyondan 45 dakika önce ve operasyondan 4 saat sonra olmak üzere toplam iki doz birer gram intravenöz sefotaksim veya seftriakson uygulaması etkin bir profilaksi planlamasıdır.

Diğer bir komplikasyon ise kanamadan bağımsız görülen nörolojik kötüleşmedir. Bu tablo sadece tek bir ekstremitede güç kaybı şeklinde fokal nörolojik kayıp olabileceği gibi genel durumda kötüleşme veya Glasgow koma puanında düşüş şeklinde de karşımıza çıkabilir. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, biyopsi yapılacak lezyon çapı 4 cm ve üzerinde olan ve yoğun ödemin eşlik ettiği hastalarda biyopsi sonrası mevcut ödemde artışa bağlı olarak nörolojik kötüleşmeler bildirilmiştir.[23] Genellikle bu tablo anti-ödem tedavi sonrası birçok hastada nörolojik durumun yeniden düzelmesi ile sonuçlanır.

Stereotaktik biyopsi sonrası görülen farklı bir komplikasyon ise hidrosefalidir. Hidrosefali sıklıkla posterior fossa/beyinsapı yerleşimli lezyonların stereotaktik biyopsisi ardından beyin-omurilik sıvısının akım yolundaki obstrüksiyona bağlı gelişmektedir. Özellikle biyopsi ardından görülen lokal küçük boyutlu kanamalar veya daha geniş kanamalara bağlı olarak hidrosefali gelişebilir ve bu oran geniş

serilerde %4 civarında bildirilmiştir.[30] Hidrosefaliden sonra posterior fossa biyopsisine bağlı en sık görülen komplikasyon ise kranial sinir paralizisidir ve en sık fasial paralizi görülür.

Biyopsi esnasında elde edilen dokunun patolojik veya mikrobiyolojik açıdan incelenebilmesi için yetersiz olması ayrı bir komplikasyondur. Bu komplikasyonun oranı geniş serilerde %8 civarında bildirilmiştir.[15] Yapılan farklı bir çalışmada ise ilk biyopsi materyalinde yetersizlik oranı %33, eş seanslı tekrar eden 4. biyopsi sonrası yetersiz doku oranı %11 civarında bildirilmiştir.[31] Yetersiz doku rezeksiyonu en sık neoplastik olmayan lezyonlarda, immunkomprese hastalarda ve kontrast tutulumu olmayan lezyonlarda görülür. Eğer tekrarlayan biyopsilerde halen yeteri kadarı doku elde edilemiyor ise yazılım üzerinden yeni trajeksiyon ve hedef noktaları belirlenmelidir. Farklı bir problem ise patolojik inceleme için miktar olarak yeterli olmasına rağmen, tanı konulmasına imkân sağlanamayan doku teminidir. Bu komplikasyonu engellemek için mümkün olduğunca nekrotik olmayan alanlardan, kontrast tutulumun en yüksek olduğu bölgeler hedeflenmeli, ayrıca lezyonun periferinden santraline doğru seri biyopsiler alınmalıdır. Ayrıca lezyonun dikey aksının tamamından doku örneklemi alınması da faydalı olabilir. Çünkü bazı alanlar nekrotik yapıda olup tanı koyma açısından sonuca ulaştırmayacaktır.

Stereotaktik biyopside hangi teknik kullanılırsa kullanılsın temel amaç histopatolojik tanı için uygun doku örneğinin teminidir. Nöropatolog ile operasyon öncesi, intraoperatif ve postoperatif süreçte koordine çalışmak bu işlemin başarısını belirleyen önemli faktörlerden birisidir. Ayrıca hastanın nöroradyolojik görüntülerinden yola çıkarak, öncelikli ön tanıların nöropatolog ile paylaşılması tanının doğruluğunu arttıracak ve tanı koyma süresini ciddi oranda kısaltacaktır.[32] Daha da önemlisi şudur ki; nöropatologun intraoperatif süreçte elde edilen dokudan en kısa sürede dondurulmuş kesitli (frozen section) inceleme yapması veya sitolojik smear histolojisi kullanması tanı doğruluğu oranını belirgin olarak arttırdığı gibi ek seri biyopsiler yapılmasına da gerek kalmayacaktır.[33] Tüm bu çalışmalara rağmen en deneyimli kliniklerde bile doğru tanı koyma oranı %60-96 aralığında değişmektedir.[31,34] 40 yaş altı hastalarda, stereotaktik biyopsi öncesinde geçirilmiş bir kranial cerrahi veya radyoterapi öyküsü olan olgularda tanı koyma oranları düşmektedir.[35] Ancak yaş konusunda farklı sonuçlar ortaya koyan çalışmaların da varlığı akılda tutulmalıdır.[14]

Nadir ancak önemli bir diğer komplikasyon ise biyopsi sonrası genellikle aylar sonra ortaya çıkan biyopsi trasesi boyunca tümöral dokuların ekilimidir (seeding). Bu ekilim cilt, cilt altı, kranium, dura veya sağlam serebral parankim gibi biyopsi probunun kat ettiği herhangi bir lokalizasyonda görülebilir.[36,37]

Farklı stereotaktik biyopsi tekniklerinin sonuçları

Çerçeveli veya çerçevesiz stereotaktik biyopsilerin sonuçları kıyaslandığında, her ne kadar her iki teknikte temel amaç en az morbidite ve mortalite oranları ile en yüksek oranda doğru histopatolojik veya mikrobiyolojik tanıyı koymak olsa da birçok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yayınlanan bir çalışmada çerçevesiz stereotaktik biyopsi tekniğinin büyük boyutlu ve kortikal yerleşimli lezyonlarda bir avantaj sağladığını, ancak derin yerleşimli ve küçük boyutlu lezyonlarda ise çerçeve sistemli stereotaktik biyopsi tekniğin daha etkin olduğunu bildirilmiştir.[38] Ülkemizde yayınlanan 500 vakalık çerçeveli stereotaktik biyopsi serisinin sonuçları incelendiğinde tanı koyma oranı %96.7, morbidite %1.6, mortalite ise %0.4 oranlarında bildirilmiştir.[39] Harvard grubunun yayınladığı bir retrospektif çalışmada ise çerçeveli, çerçevesiz ve intraoperatif-MR yardımlı çerçevesiz uygulanan 3 farklı biyopsi tekniğinde biyopsi tanısı koyma oranları sırasıyla %96.9, %91.8 ve %89.9 oranlarında gösterilmiştir.[35] Bu çalışmada dikkat çekici en önemli bulgu ise komplikasyon oranları en az intraoperatif-MR yardımlı çerçevesiz biyopsi uygulanan grupta saptanmıştır.

Widmann ve arkadaşları tarafından yapılan çerçevesiz stereotaktik biyopsi tekniğinin 15 yıllık literatür taramasında ortalama 4.9 mm hedeften uzaklaşıldığı bildirilmiş ancak tanı oranı ise %89 gibi yüksek bir sonuçta görülmüştür.[40] Benzer şekilde Frati ve arkadaşlarının yayınladığı geniş bir seride ise, çerçevesiz biyopsi uygulanan 296 hastada %99.7 başarı oranı bildirilmiştir.[41] Farklı bir çalışmada ise

çapı en az 2 cm olan lezyonlarda her iki tekniğin de lezyona hatasız ulaşabilme, doğru tanı koydurabilme ve benzer komplikasyon oranlarına sahip olduğu görülmüştür.[42] Dammers ve arkadaşlarının sunduğu 391 biyopsi serisinde 227 vakada çerçeveli, 164 vakada ise çerçevesiz biyopsi tekniği kullanılmış, tanı koydurma oranları ve komplikasyon oranları her iki teknikte de benzer oranlarda bulunmuştur. Biyopsi tekniğinden bağımsız olarak lenfoma tanılı hastalarda, fronto-temporal lokalizasyonlu lezyonlarda ve semptomatik hematom görülen hastalarda mortalite ve morbidite daha sık bildirilmiştir.[33] Tian ve arkadaşları, çerçevesiz biyopsi uyguladıkları 1434 olguda, tüm hastalarda başarılı biyopsi yapıldığını, ilk hedeflemede tüm olgularda lezyona ulaşıldığını ve ciddi bir cerrahi kaynaklı komplikasyon ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir.[43] Woodworth ve arkadaşlarının sunduğu farklı bir çalışmada ise kortikal yerleşimli lezyonların stereotaktik biyopsisinde çerçevesiz tekniğin daha etkin olduğu bildirilmiştir.[44] Nishihara ve arkadaşları tarafından 2014 yılında sunulan bir çalışmada ise çerçeveli ve çerçevesiz biyopsi teknikleri kıyaslanmış; özellikle derin yerleşimli yüksek evreli glial tümör tanılı hastalarda intraoperatif-MR eşliğinde çerçevesiz sistem kullanımının morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.[45]

Farklı tekniklerin kıyaslanması ardından ortaya çıkan net sonuç, artık çerçeveli sistemlerin tek başına altın-standart yöntem olmaktan çıktığı yönündedir. Özellikle son 10 yılda yapılan geniş serili çalışmalar göstermiştir ki; çerçevesiz stereotaktik teknik en az çerçeve tabanlı teknikler kadar etkindir.

Her iki tekniğin de alt yapısını kurmak önemli maliyetler oluşturur ancak çerçevesiz sistemlerde gerçek zamanlı görüntü kullanılması için intraoperatif BT veya MR, ultrasonografi, endoskopi veya robotik ekipmanlar gerekeceğinden kısmen daha pahalı bir sistemdir.[46,47] Çerçevesiz tekniğin öne çıkan avantajı ise cerrahi sürenin çerçeveli tekniğe kıyasla daha kısa olmasıdır[42] **(Tablo 2)**.

Tablo 2: Farklı stereotaktik biyopsi tekniklerinin kıyaslanması

	Çerçeveli (Frame-based) Stereotaktik Biyopsi	**Çerçevesiz (Frameless) Stereotaktik Biyopsi**
Hedef bölge	Sadece lezyon	Tüm intrakranial alan
Trajeksiyon	Sabit	Serbest
Cerrahi süresi	Kısa	Uzun

Özellikli lokalizasyonlarda ve hastalarda stereotaktik biyopsi

İntrakranial alandaki herhangi bir bölgeye stereotaktik olarak ulaşmak mümkündür. Ancak intrakranial bölgedeki özellikli alanlara girişim yapabilmek için belirli bir bilgi ve deneyim şarttır. Özellikle posterior fossa veya beyinsapı yerleşimli lezyonlarda çok dikkatli olunmalı ve tekniğe yeni başlayan hekimler asla ilk vakalarını posterior fossa veya beyinsapı yerleşimli olgularda yapmamalıdır. Günümüzde posterior fossa yerleşimli lezyonların doku tanısında en etkin yöntem tartışmasız çerçeveli stereotaktik biyopsi tekniğidir. Lezyona trans-serebellar ulaşılabileceği gibi frontal yaklaşım da mümkündür. Serebellar veya beyinsapına lokalize lezyonlarda oblik çerçeve yerleştirilmesi ile daha güvenli ve etkin sonuçlar bildirilmiştir.[48] Ancak farklı teknikler dönem dönem popülarite kazanmaktadır. Sunulan bir çalışmada çerçevesiz robotik yardımlı stereotaktik yöntem ile 15 olguda beyinsapı biyopsisi yapılmış, 1 olguda kalıcı, 2 olguda geçici nörolojik kayıp bildirilmiştir.[49]

Pineal bölge yerleşimli lezyonlar da özellikli bir alandır. Çünkü pineal alan derin yerleşimli direne edici venlere yakın komşuluk gösterdiğinden, deneyimsiz ellerde komplikasyon riski yüksektir. Popovic ve arkadaşlarının yayınladığı pineal bölgeye stereotaktik yöntemle girişim uyguladıkları 34 hastada herhangi bir mortalite görülmemiş ancak 3 haftada morbidite bildirilmiştir.[50]

Dikkat edilmesi gereken ayrı bir hasta popülasyonu ise AIDS hastalarıdır. Hastalığın temelinde immun yetmezlik olduğu için, bu hastalarda multifokal lökoensafalopati ve lenfoma sık görülür.[51] AIDS hastalarında uygulanan stereotaktik biyopsiler sonrası %10 oranda mortalite ve morbidite oranları göz önünde tutulduğunda dikkatli olunması gereken bir hasta popülasyonu ile karşı karşıya olunduğu unutmamalıdır.

Geniş serili çalışmalarda tüm stereotaktik biyopsilerin %80'i neoplastik lezyonlar olup, %20 hastada tanı neoplastik olmayan lezyonlardır.[52] Neoplastik olmayan lezyonların biyopsisinde en sık patolojik tanılar enfeksiyon, demyelinizasyon veya enflamatuar hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda neoplastik olmayan lezyonlarda doğru tanı oranı, neoplastik lezyonların tanı oranı ile kıyaslandığında daha düşüktür. Bu sonucu etkileyen en önemli nokta neoplastik olmayan lezyonların tanısında kullanılan değişkenlik içeren patolojik işlemlerdir. Yine de neoplastik olmayan lezyonların tanısında stereotaktik biyopsi etkin ve güvenilir bir yöntemdir.[53]

Stereotaktik biyopsilerin neredeyse tamama yakını kranial bölgeyi işgal eden lezyonlarda uygulansa da, üst servikal alan yerleşimli lezyonlarda da biyopsi yapılabilmektedir. Özellikle stereotaktik trans-oral yaklaşımla anterior üst servikal alanda lokalize olan lezyonlarda biyopsi seçeneği mevcuttur.

Pediatrik hasta grubunun yönetiminde ise genellikle çerçevesiz stereotaktik biyopsi yöntemleri ön plana çıkmaktadır.[54] Bu durumun en önemli sebebi mevcut çerçeve sistemlerinin erişkine kıyasla daha küçük olan pediatrik kranium yapısına uyumlu olmamasıdır. Ayrıca kranial sutürlerin henüz kapanmadığı yaşamın ilk yılında kranialize edilecek bir çerçeve sisteminin, mevcut hastalığa ek olarak yeni patolojilere sebep verebileceği ihtimali akılda tutulmalıdır. Tüm bu bahsedilen olumsuzluklara rağmen literatürde çerçeve sistemlerinin pediatrik popülasyon için etkin ve güvenilir olduğunu söyleyen yayınlar da mevcuttur.[55]

Stereotaktik biyopsi tekniklerinin avantajları ve dezavantajları

Stereotaktik biyopsi tekniğinin en önde gelen avantajı minimal invaziv bir yöntem olmasıdır. Etkin bir cerrahi dekompresyonun sağlanamayacağı ya da yaygın infiltrasyon gösteren bir tümörün parsiyel veya total rezeksiyonunun yararlı olamayacağı durumlarda stereotaktik biyopsiler düşük morbidite ve mortalite oranlarından ötürü avantaj oluştururlar. Ayrıca bu minimalist yaklaşım sayesinde kısa süreli cerrahi, daha az transfüzyon ihtiyacı, erken mobilizasyon ve kısa sürede aktif hayata dönüş diğer avantajlardır. Dikkate alınabilecek tek dezavantaj bu sistemlerin veya ekipmanların yüksek maliyetidir. Ancak bu pahalı görünen teknikler sayesinde kısalan hastanede yatış süreleri, azalan iş gücü kaybı, azalan sağlık harcamaları gibi sebeplerden ötürü uzun dönemde maliyet etkin teknikler olduğu tartışma götürmez bir gerçektir.

Stereotaktik biyopsi tekniğinin geleceği

İlk stereotaktik işlemin maymunlar üzerinde uygulanmasının ardından, yıllar içerisinde teknolojinin hızlı bir şekilde gelişimine paralel olarak günümüzde düşük mortalite ve morbidite oranları ile biyopsiler yapılmaktadır. İntraoperatif görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, biyopsi sürecinde ortaya çıkabilecek nöroanatomik yapıların yer değiştirmesine bağlı hedeften sapma oranları her geçen gün azalmaktadır. Özellikle intraoperatif görüntüleme sistemlerinin son yıllarda nöronavigasyon ile entegre edilmesi ve gerçek zamanlı görüntülerin kullanıldığı operasyonlarda biyopsi hedefi net olarak tesbit edilmektedir. Gerçek zamanlı görüntü sayesinde özellikle çok küçük boyutlu veya derin yerleşim gösteren lezyonlarda hata payı minimuma indirgenmiştir. Şüphesiz ki ultra yüksek çözünürlüklü görüntüleme araçlarının intraoperatif sistemlere aktarılması sonrası milimetrik boyutlarda ve derin yerleşimli lezyonlarda çerçevesiz stereotaktik biyopsiler yapılacaktır.

Minchev ve arkadaşları, yayınladıkları robot rehberliğinde yapılan stereotaktik girişimlerde, kraniuma giriş ve hedefe isabet oranlarını çerçevesiz stereotaktik teknikten çok daha az hata payları ile başardıklarını göstermişlerdir.[56] Bu çalışmadan yola çıkarak, robot yardımlı tekniklerden kısa süre içerisinde daha sık söz edeceğimiz gerçeği dikkatimizden kaçmamalıdır.

Üç boyutlu (3D) yazıcı teknolojisinin nöroşirurji pratiğindeki yeri her geçen gün artmaktadır. Daha çok günümüzde kranial defektlerin kapatılması amacıyla kullanılsa da, ilerleyen yıllarda biyopsi planlanan hastaların kranium örnekleri 3D yazıcı vasıtasıyla elde edilip, yapılacak işlemler operasyondan günler önce kranium maketinde planlanabilecektir. Bu sayede biyopsiler çok kısa süre içerisinde tamamlanabilecektir.

2016 yılında sunulan bir çalışmada nanoteknoloji ürünü olan bir lazer endomikroskop cihaz stereotaktik biyopsi probuna entegre edilmiş ve temas ettiği dokunun kontrast madde içeriğine göre cerrahı yönlendirerek en uygun alandan biyopsi yapılmasına imkan sağlamıştır.[57] Biyokimyasal, genetik ve moleküler analiz yapabilen nanoteknoloji ürünü biyosensörlerin de ilerleyen yıllarda üretimi ile biyopsi probuna yerleştirilmesi ardından cerrahi esnasında lezyonun karakteri kısa süre içerisinde belirlenebilir ve en etkin tedavi modalitesi daha cerrahi esnasında belirlenebilir. Tüm bunların ötesinde; önümüzdeki yıllarda sanal gerçeklik (virtual reality) teknolojisinin stereotaktik biyopsi uygulamalarına entegre edilmesi ile bu zahmetli alana gönül veren hekimlerin eğitiminde çok önemli bir adım atılacaktır.

Sonuç

İntrakranial yerleşimli bir lezyonun histopatolojik tanısı olmadan kesinlikle bir tedavi girişiminde bulunulmamalıdır. Mortalite ve morbidite oranları göz önünde tutulduğunda stereotaktik biyopsi teknikleri uygun hasta seçimi ile etkin ve güvenilir bir tanı koyma yöntemidir. Ancak bu süreçte başarılı olabilmek için nöroradyoloji ve nöropatoloji uzmanlarının da multidisipliner çalışmanın bir parçası olmaları gerektiği dikkatten kaçmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Apuzzo ML, Chandrasoma PT, Cohen D, Zee CS, Zelman V. Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. Neurosurgery 1987; 20(6): 930-937.
2. Al-Rodhan NR, Kelly PJ. Pioneers of stereotactic neurosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 1992; 58(1-4):60-66.
3. Leonardo Da Vinci. Anatomische Zeichnungen aus der köninglichen Bibliothek auf Schloss Windsor. Prizma Verlag. 1977. Gütersloh, Germany, p.8A
4. Horsley V, Clarke R. The structure and function of the cerebellum examined by a new method. Brain 1908;31:41-124.
5. Gildenberg PL. Spiegel and Wycis - the early years. Stereotact Funct Neurosurg. 2001; 77(1-4):11-16.
6. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. Science 1947; 106(2754): 349-350.
7. Iskandar BJ, Nashold BS Jr. History of functional neurosurgery. Neurosurg Clin N Am 1995; 6(1):1-25.
8. Conway LW. Stereotaxic diagnosis and treatment of intracranial tumors including an initial experience with cryosurgery for pinealomas. J Neurosurg 1973; 38(4):453-460.
9. Lunsford LD, Coffey RJ, Cojocaru T, Leksell D. Image-guided stereotactic surgery: a 10-year evolutionary experience. Stereotact Funct Neurosurg 1990; 54-55:375-387.
10. Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, Zhao Q, Liu L, Jing W. Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. Stereotact Funct Neurosurg 2000; 75(2-3):103-108.
11. Friedman WA, Sceats DJ Jr, Nestok BR, Ballinger WE Jr. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. Neurosurgery 1989; 25(2):180-184.
12. Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo ML. Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. Neurosurgery 1989; 24(2):160-165.
13. Pecker J, Scarabin JM, Vallee B, Brucher JM. Treatment in tumours of the pineal region: value of sterotaxic biopsy. Surg Neurol 1979; 12(4):341-348.
14. Malone H, Yang J, Hershman DL, Wright JD, Bruce JN, Neugut AI. Complications Following Stereotactic Needle Biopsy of Intracranial Tumors. World Neurosurg 2015; 84(4):1084-1089.
15. Soo TM, Bernstein M, Provias J, Tasker R, Lozano A, Guha A. Failed stereotactic biopsy in a series of 518 cases. Stereotact Funct Neurosurg 1995; 64(4):183-196.
16. Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Deb P, Gupta D, Mahapatra AK. Correlation of diagnostic yield of stereotactic brain biopsy with number of biopsy bits and site of the lesion. Brain Tumor Pathol 2006; 23(2):71-75.
17. Amin DV, Lozanne K, Parry PV, Engh JA, Seelman K, Mintz A. Image-guided frameless stereotactic needle biopsy in awake patients without the use of rigid head fixation. J Neurosurg 2011; 114(5):1414-1420.
18. Quick-Weller J, Konczalla J, Duetzmann S, Franz-Jaeger C, Strouhal U, Brawanski N, Setzer M, Lescher S, Seifert V, Marquardt G, Weise LM. General anesthesia versus local anesthesia in stereotactic biopsies of brain lesions - a prospective randomized study. World Neurosurg 2016 doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.064.
19. Germano IM. Advanced techniques in image-guided brain and spine surgery. New York: Thieme; 2002.
20. Warnick RE, Longmore LM, Paul CA, Bode LA. Postoperative management of patients after stereotactic biopsy: results of a survey of the AANS/CNS section on tumors and a single institution study. J Neurooncol 2003; 62(3):289-296.
21. Watanabe E, Watanabe T, Manaka S, Mayanagi Y, Takakura K. Three-dimensional digitizer (neuronavigator): new equipment for computed tomography-guided stereotaxic surgery. Surg Neurol 1987; 27(6):543-547.
22. Chen CC, Hsu PW, Erich Wu TW, Lee ST, Chang CN, Wei KC, Chuang CC, Wu CT, Lui TN, Hsu YH, Lin TK, Lee SC, Huang YC. Stereotactic brain biopsy: Single center retrospective analysis of complications. Clin Neurol Neurosurg 2009; 111(10):835-839.

23. Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. J Neurosurg 1994; 81(2):165-168.
24. Lunsford LD, Martinez AJ. Stereotactic exploration of the brain in the era of computed tomography. Surg Neurol 1984; 22(3):222-230.
25. Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, Bernstein M. Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. J Neurosurg 1998; 89(1):31-35.
26. Nishihara M, Sasayama T, Kudo H, Kohmura E. Morbidity of stereotactic biopsy for intracranial lesions. Kobe J Med Sci 2011; 56(4):E148-153.
27. Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC. Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. Surg Neurol 1998; 49(6):640-649.
28. Favre J, Taha JM, Burchiel KJ. An analysis of the respective risks of hematoma formation in 361 consecutive morphological and functional stereotactic procedures. Neurosurgery 2002; 50(1):48-56; discussion 56-57.
29. Chimowitz MI, Barnett GH, Palmer J. Treatment of intractable arterial hemorrhage during stereotactic brain biopsy with thrombin. Report of three patients. J Neurosurg 1991; 74(2):301-303.
30. Quick-Weller J, Lescher S, Bruder M, Dinc N, Behmanesh B, Seifert V, Weise L, Marquardt G. Stereotactic biopsy of brainstem lesions: 21 years experiences of a single center. J Neurooncol 2016; 129(2):243-250.
31. Brainard JA, Prayson RA, Barnett GH. Frozen section evaluation of stereotactic brain biopsies: diagnostic yield at the stereotactic target position in 188 cases. Arch Pathol Lab Med 1997; 121(5):481-484.
32. Heper AO, Erden E, Savas A, Ceyhan K, Erden I, Akyar S, Kanpolat Y. An analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: a prospective clinicopathologic study. Surg Neurol 2005; 64:S82-88.
33. Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJ, Vincent AJ. Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. Acta Neurochir (Wien) 2008; 150(1):23-29.
34. McGirt MJ, Villavicencio AT, Bulsara KR, Friedman AH. MRI-guided stereotactic biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and surgical resection specimen. Surg Neurol 2003; 59(4):277-281.
35. Lu Y, Yeung C, Radmanesh A, Wiemann R, Black PM, Golby AJ. Comparative effectiveness of frame-based, frameless, and intraoperative magnetic resonance imaging-guided brain biopsy techniques. World Neurosurg 2015; 83(3):261-268.
36. Bouillot-Eimer S, Loiseau H, Vital A. Subcutaneous tumoral seeding from a glioblastoma following stereotactic biopsy: case report and review of the literature. Clin Neuropathol 2005; 24(6):247-251.
37. Pascoe A, Vijayan R, Kumar M, Dow G. Metastatic seeding of glioblastoma along image-guided biopsy tract with successful treatment with re-irradiation: a case report. Ecancermedicalscience 2012;6:264.
38. Raabe A, Krishnan R, Zimmermann M, Seifert V. Frame-less and frame-based stereotaxy? How to choose the appropriate procedure. Zentralbl Neurochir 2003; 64(1):1-5.
39. Can SM, Türkmenoğlu ON, Tanik C, Uysal E, Özöner B, Kaldirimoğlu SA, Müslüman AM, Yilmaz A, Çavuşoğlu H, Bayindir Ç, Aydin Y. Computerized Tomography Guided Stereotactic Biopsy of Intracranial Lesions: Report of Consecutive 500 Cases. Turk Neurosurg 2016 Jan 25. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.16280-15.1.
40. Widmann G, Schullian P, Ortler M, Bale R. Frameless stereotactic targeting devices: technical features, targeting errors and clinical results. Int J Med Robot 2012; 8(1):1-16.
41. Frati A, Pichierri A, Bastianello S, Raco A, Santoro A, Esposito V, Giangaspero F, Salvati M. Frameless stereotactic cerebral biopsy: our experience in 296 cases. Stereotact Funct Neurosurg 2011; 89(4):234-245
42. Bernstein M, Berger MS. Neuro-oncology: The Essentials. New Tork: Thieme;2000.
43. Tian ZM, Lu WS, Zhao QJ, Yu X, Xu YG, Wang R, Qi SB. Clinical analysis of 1434 cases of frameless stereotactic operation. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2007; 45(10):702-704.
44. Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. J Neurosurg 2006; 104(2):233-237.
45. Nishihara M, Takeda N, Harada T, Kidoguchi K, Tatsumi S, Tanaka K, Sasayama T, Kohmura E. Diagnostic yield and morbidity by neuronavigation-guided frameless stereotactic biopsy using magnetic resonance imaging and by frame-based computed tomography-guided stereotactic biopsy. Surg Neurol Int 2014; 5:S421-426.
46. Cohen DS, Lustgarten JH, Miller E, Khandji AG, Goodman RR. Effects of coregistration of MR to CT images on MR stereotactic accuracy. J Neurosurg 1995; 82(5):772-779.
47. Willems PW, Noordmans HJ, Ramos LM, Taphoorn MJ, Berkelbach van der Sprenkel JW, Viergever MA, Tulleken CA. Clinical evaluation of stereotactic brain biopsies with an MKM-mounted instrument holder. Acta Neurochir (Wien) 2003; 145(10):889-897; discussion 897.
48. Quick-Weller J, Duetzmann S, Behmanesh B, Seifert V, Weise LM, Marquardt G. Oblique Positioning of the Stereotactic Frame for Biopsies of Cerebellar and Brainstem Lesions. World Neurosurg 2016; 86:466-469.
49. Haegelen C, Touzet G, Reyns N, Maurage CA, Ayachi M, Blond S. Stereotactic robot-guided biopsies of brain stem lesions: Experience with 15 cases. Neurochirurgie 2010; 56(5):363-367.
50. Popovic EA, Kelly PJ. Stereotactic procedures for lesions of the pineal region. Mayo Clin Proc 1993; 68(10):965-970.
51. Luzzati R, Ferrari S, Nicolato A, Piovan E, Malena M, Merighi M, Morbin M, Gerosa M, Rizzuto N, Concia E. Stereotactic brain biopsy in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 1996; 156(5):565-568.
52. Brucher JM. Neuropathological diagnosis with stereotactic biopsies. Possibilities, difficulties and requirements. Acta Neurochir (Wien) 1993; 124(1):37-39.
53. Waltregny A, Maula AA, Brucher JM. Contribution of stereotactic brain biopsies to the diagnosis of presenile dementia. Stereotact Funct Neurosurg 1990; 54-55:409-412.
54. Parreño MG, Bo X, Kanu OO, Constantini S, Kanner AA. Frameless stereotactic procedures in pediatric patients: safety and diagnostic efficacy. Childs Nerv Syst 2011; 27(12):2137-2140.
55. Quick-Weller J, Lescher S, Kashefiolasl S, Weise LM, Seifert V, Marquardt G. Benefit of Stereotactic Procedures in a Series of 43 Children. J Child Neurol 2016; 31(7):907-912.
56. Minchev G, Kronreif G, Martínez-Moreno M, Dorfer C, Micko A, Mert A, Kiesel B, Widhalm G, Knosp E, Wolfsberger S. A novel miniature robotic guidance device for stereotactic neurosurgical interventions: preliminary experience with the iSYS1 robot. J Neurosurg. 2016 Apr 22:1-12. [Epub ahead of print]
57. Pavlov V, Meyronet D, Meyer-Bisch V, Armoiry X, Pikul B, Dumot C, Beuriat PA, Signorelli F, Guyotat J. Intraoperative Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy in Surgery and Stereotactic Biopsy of Low-Grade and High-Grade Gliomas: A Feasibility Study in Humans. Neurosurgery 2016; 79(4):604-612.

187

Hiperhidroz Cerrahi Tedavisi

Sarper Kocaoğlu

Giriş

Hiperhidroz ya da aşırı terleme, bir insanın fizyolojik ihtiyacından daha fazla miktarda ve kişinin iş, sosyal hayatını ve sağlığını etkileyebilecek düzeyde terlemesidir. Hiperhidroz kişinin termoregülasyon için gereğinden daha fazla miktarda terlemesi olup bu durumun altta yatan herhangi bir hastalığa bağlı olup olmamasına göre primer hiperhidroz ve sekonder hiperhidroz olmak üzere ikiye ayrılır.

Primer hiperhidroz, altta yatan herhangi bir hastalık olmadan görülen aşırı miktarda terlemeye verilen isimdir. Primer hiperhidroz daha sıklıkla aksilla, el ve ayak tabanlarında görülür. Bunun gibi vücudun sadece belli bölgelerinin etkilenmesi durumunda hastalık **primer fokal hiperhidroz** olarak adlandırılır.

Sekonder hiperhidroz, altta yatan bir sistemik hastalık ya da ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar.

Terleme, vücutta termoregülasyonun sağlanması için gerekli bir fonksiyondur. Ter sıvısının vücut yüzeyinden buharlaşırken üzerinde bulunduğu cilt dokusunun soğutma etkisi nedeni ile terleme, artmış vücut ısısını düşürür. Bu mekanizma termoregülasyonun sağlanmasında en etkili yardımcımızdır. El ayası ve ayak tabanlarımızdaki terleme hemen doğum sonrasında başlamasına rağmen aksiller terleme puberteye kadar başlamamaktadır. Terleme normal koşullarda termoregülasyonun kontrolü dışında, cildin nemliliğinin ve sıvı ve elektrolit dengesinin korunmasına da yardımcıdır. Temel olarak çok iyi bir ısı düzenleyici görev görür. Avuç içi ve ayak tabanında ise kavramayı kolaylaştırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. İçindeki üre ve laktatın etkisiyle deride de nemlendirici bir etki yapar. Ter bezleri ruhsal ve tatsal uyaranlara da yanıt verirler ve zorlamalı ısı etkisinde günde 10-12 litreye kadar ter üretebilirler. Termal uyarana bağlı terleme tüm vücutta olurken, mental olan daha çok avuç içi ve ayak tabanlarında, tatsal olan ise belirli yiyeceklerin uyarısına bağlı olarak burun, dudaklar ve alında olur.

Ter bezleri, salgılama tipine göre ekrin, apokrin ve apoekrin olmak üzere üç farklı kategoride incelenmektedir. **Ekrin ter bezleri** hemen hemen tüm vücuda dağılmışlardır. Sayıları yaklaşık 1,6-4 milyon arasında değişiklik göstermektedir. El ayaları, ayak tabanları, alın, aksillalar ve pubik bölgede yoğun olarak bulunurlar. Ancak glans penis, prepisyum iç yüzü, labium minörler, dudaklar ve dış kulak yolunda bulunmazlar. Özellikle yüz, aksilla, palmar ve plantar bölgelerde, daha az olarak da sırt ve göğüste yoğunlaşmışlardır. Ekrin ter bezlerini basit, kıvrıntılı tübüler bez biçimindedir. Salgı hücreleri ve bazal lamina arasında myoepitel hücreleri vardır. Bu hücreler aynen düz kas hücresi gibi kasılarak salgının lümene iletilmesinde rol alırlar. Ekrin ter bezleri dermisin derinlerine kadar uzanırlar. Bezin salgı yapan bölümü, ince ve kıvrıntılı olan boşaltma kanalı ile devam eder ve epidermisi de geçerek ter delikçiği ile yüzeye açılır. Zengin bir kanlanmaya sahip olan ekrin ter bezleri sempatik sinir sistemine ait kolinerjik sinir lifleri tarafından innerve edilirler. Ekrin salgılamada salgı, difüzyon ya da ekzositozla hücre dışına verilir. Salgının dışarı verilmesinde sitoplazma kaybı oluşmaz. Sağlıklı bireylerde ekrin ter bezlerinden salınan terin %99'u sudur. Normalde dakikada 0,5-1 ml ter salgılanırken, sıcak havalarda günde 10 litreye kadar ter üretilebilir. Terleme merkezi hipotalamusta olup frontal korteksin kontrolü altındadır. Doğuştan itibaren fonksiyon görmeye başlayan bu bezlerin başlıca görevi sıcakta ve bedensel aktivite esnasında vücut ısısının düzenlenmesini sağlamak ve bir miktar boşaltım işlevi yapmaktır. **Apokrin ter bezleri,** koltuk altı, areola, pubik ve anal bölge gibi belirli yerlerde lokalizedirler. Dış kulak yolundaki bezler ve göz kapağındaki Moll bezleri de bu tip bezlerdir. Aktif hale puberteden sonra geçerler. Apokrin bezler cinsel yaşamda rol oynarlar ve genital bölgenin özel kokusunun oluşmasında katkıda bulunurlar. Dermisin alt, subkutan yağ dokusunun üst tabakalarında yer alan apokrin ter bezleri dallı alveolar bezler olup, ekrin bezler gibi direkt olarak deri yüzeyine açılmazlar. Yağ bezleri gibi çoğunlukla kıl foliküllerine açılırlar. Apokrin salgılamada sitoplazma bir miktar kayba uğrar, hücrede önce tomurcuklanma meydana gelir ve boğumlanarak kopar. Ekrin ve apokrin ter bezleri arasında bazı farklar vardır. Ekrin ter bezlerinin salgıları daha suludur, apokrin ter bezlerinin salgıları ise süt görünümündedir. Ekrin ter bezleri kolinerjik, apokrin ter bezleri adrenerjik sinirlerin ve özellikle androjenlerin kontrolü altındadır. Apokrin ter bezleri yağ ve kolesterin içeren süt kıvamında kokusuz bir sekresyon oluşturmalarına rağmen, deri yüzeyindeki bakterilerin bu sekresyonu yıkmaları sonucunda karakteristik, kişiye özgü ter kokusu ortaya çıkar. Ekrin sekresyona göre miktarı çok az olan apokrin sekresyonun hiperhidrozda önemli bir rolü olmadığı belirtilmektedir. **Apoekrin ter bezleri** diğer iki tipte ter bezinin özelliklerini içeren ara formlardır. Doğrudan deri yüzeyinde açılır. Ekrin ter bezlerinden daha büyük, apokrin ter bezlerinden daha küçüktür. Pubertede gelişim gösterir. Apoekrin ter bezleri ekrin ter bezlerine benzer şekilde sempatik sinir sistemine ait kolinerjik lifler tarafından innerve edilir. Ancak sekresyonları yaklaşık olarak 10 kat daha fazladır.

İnsanlarda her üç tipte ter bezleri bulunmakta olup ekrin ter bezleri, primer fokal hiperhidrozisin esas sorumlusudur. Ancak aksiller hiperhidroziste apoekrin ter bezlerinin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

Epidemiyoloji

Primer fokal hiperhidrozis toplumun %1-3'ünde görülür. Çocuk ve adölesanlarda ise 2004 yılındaki bir çalışmaya göre 18 yaş altında %1,6 oranında tespit edilmiştir. Primer fokal hiperhidrozisin aile öyküsünü irdeleyen iki çalışmada pozitif aile öyküsü %58 ve %65 oranlarında bulunmuş, %13 olguda da bu hastalığın üç kuşaktır devam ettiğinin farkına varılmıştır.

Bu hastalığın %30-65 olguda aile öyküsünde pozitiflik saptanmıştır. En çok etkilenen bölgeler avuçlar, ayak tabanları, koltuk altları, yüz ve kafa derisidir.

Amerika kıtasında 2007 yılında yapılan 508 olguluk bir epidemiyolojik çalışmada hastaların %62,8 inin kadın olduğu, şikayetin başlama yaşı ortalama 14 ve tedavi için başvurma yaşı 29 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada en sık etkilenen bölgeler sırası ile %73 olguda koltuk altları, %46 olguda el, %41 olguda ayak, %23 olguda yüz veya kafa derisi, %9 olguda kasıklarda aşırı terleme şikayeti bulunmuştur. Aile öyküsü %43,8 olguda pozitif bulunmuştur.

Erkeklerde kadınlara göre daha fazla sayıda bölgelerin etkilendiği, kadınlarda ise erkeklere oranla plantar bölgenin daha fazla etkilendiği gözlenmiştir. Terleme şikayetinin başlama yaşı aksiller ve kasık bölgelerinde diğer bölgelere oranla daha geç olarak adölesan dönemde yoğunlaştığı tespit edilmiştir.

Hastaların ırklara göre dağılımı araştırıldığında Kafkas ırkının %8,8 oran ile bu hastalıktan en çok etkilendiği, Afro Amerikanlarda %8,4, Asyatik ve Hispaniklerde %2 altında bulunmuştur. Bu araştırma yalnızca tedavi için hastaneye başvuran hastalar arasında yapılmış olduğundan, hastaların tedaviye ulaşma olanaklarında farklılık olduğu için, ırklara göre dağılım oranları tam olarak gerçeği yansıtmayabilir.

Çin'de 2007 yılında yapılan bir epidemiyolojik araştırmada palmoplantar hiperhidroz başlama yaşı ortalama 12, 27 yaş olarak bulunmuştur ve hastalığın 6-16 yaşları arasında pik yaptığı, hiperhidroz semptomlarının erişkin yaşa ulaştıktan sonra giderek azaldığı, 40 yaşından sonra belirgin derecede azaldığı tespit edilmiştir.

Brezilyalı tıp öğrencileri arasında yapılarak 2011 yılında yayınlanan bir araştırmada body mass indeks ve hiperhidroz arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Çalışma sonunda fazla kiloların ya da obezitenin primer fokal hiperhidrozis ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak bu araştırmada tıp öğrencileri arasında hiperhidroz diğer araştırmalara oranla daha yüksek bir oranda bulunmuştur (%5). Bu araştırmada pozitif aile öyküsü %50 oranında saptanmış, en çok etkilenen vücut bölgeleri, sıklık sırasına göre eller, ayaklar, aksilla, yüz, sırt, göğüs, abdomen şeklinde bulunmuştur.

2004 yılında ABD'de yapılan bir araştırmada 150.000 kişi sorgulanarak ABD'de hiperhidroz prevalansı belirlenmeye çalışılmış ve 12 yaş sonrasında bu oran kadın ve erkekler arasında hemen hemen eşit oranda %2,9 oranında bulunmuştur. Hastalığın en çok, aktif ve stresli hayatın geçtiği 25-40 yaşları arasında görüldüğü (%3,5-4,5), bu aralığın dışında hastalık görülme olasılığının oldukça azaldığı, 12 yaşından küçük çocuklarda %0,5-0,7 oranlarında olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada en çok etkilenen vücut bölgesinin %50'lik oranla aksiller bölge olduğu belirlenmiştir.

Etyoloji

Hiperhidroz, altta yatan hastalığın varlığına göre primer ya da sekonder olabilir. Primer hiperhidroz en sık görülen tiptir. Avuç içi, ayak tabanı ve/veya aksillada lokalize aşırı terlemeyle karakterizedir. Genellikle emosyonel stresle tetiklenir. Ekrin bezlerde serebral korteksten gelen nöronal impulsların arttığı düşünülmektedir, gland yapısı normaldir. Bu yüzden kortikal hiperhidroz terimi de kullanılmaktadır. Sekonder hiperhidroz ise lokalize veya generalize olabilir. Genetik sendromlar, malignensi veya enfeksiyon gibi medikal durumlarla ilişkili olabilir.

Primer hiperhidroz, sistemik bozukluklarla ilişkili olmaksızın lokalize bölgelerde (avuç içi, ayak tabanı ve/veya aksilla) aşırı terleme olarak tanımlanır. Primer hiperhidrozlu hastaların %60-80'inde aile öyküsü mevcuttur. İnkomplet penetransın izlendiği otozomal dominant kalıtımın görüldüğü ileri sürülmektedir. Son zamanlarda palmar hiperhidrozlu üç Japon ailesinde 14q'da yerleşim gösteren bir lokusun varlığı bildirilmiştir. Genellikle çocukluk çağı ya da puberte döneminde başlayan hastalık yıllarca devam edebildiği gibi, 25-30 yaşlarında da kendiliğinden düzelebilmektedir. Sıklıkla palmoplantar bölge, aksilla ve özellikle alın ve dudak üstü olmak üzere yüzde görülür. Primer hiperhidrozun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etkilenen hastaların ter bezi sayıları, morfolojileri ve fonsiyonlarının normal olduğu saptanmıştır. Histolojik incelemelerde kan ve doku kolinesteraz düzeylerinde bir patoloji tespit edilememiştir. Ruhsal gerginliğe yol açan ve/veya ısı ve fiziksel aktivite gibi vücut ısısında yükselmeye neden olan tüm uyaranlara karşı ekrin ter bezlerinde artmış bir yanıtın ortaya çıktığı ileri sürülmekte, aynı zamanda sempatik sinir sisteminde açıklanamayan bir aşırı aktivasyonun olabileceğinden de bahsedilmektedir. Depresyon, panik bozuklukları, sosyal izolasyon gibi faktörlerin primer hiperhidroz etyolojisinde rol oynayabileceği ve psikoterapi ile semptomların gerileyebileceği ileri sürülmüştür.

Primer hiperhidrozun klinik olarak iki major formu vardır. Palmoplantar (volar) hiperhidroz ve aksiller hiperhidroz. Palmoplantar hiperhidroz sıklıkla çocukluk döneminde başlarken, aksiller hiperhidroz tipik olarak puberte veya sonrasında ortaya çıkmaktadır. Primer hiperhidroz soğuk ve sıcakta görülebilir; ancak genellikle sıcak havalarda daha çok problem oluşturmaktadır. Kronik ve sürekli seyir karakteristiktir.

Palmoplantar hiperhidroz primer hiperhidrozun en sık formudur. Hastaların yaklaşık %50-60'ını etkilemektedir. Avuç içi ve ayak tabanının tamamı, bunun yanı sıra parmak lateralleri, parmak uçları ve parmak dorsumlarında aşırı terleme izlenir. Etkilenen bireyler sosyal açıdan sorunlar yaşamaktadır. Çocukluk çağında başladığı için hastaların sosyal aktivitelerden kaçınmasına neden olmaktadır. Palmoplantar bölgedeki ekrin ter bezlerini kontrol eden hipotalamik merkezin vücudun diğer bölgelerindeki ter bezlerini kontrol eden merkezlerden farklı olduğu bilinmektedir. Bu merkezin termosensitif reseptörlerden değil, serebral korteksten uyarı aldığı ve belirgin olarak emosyonel uyaranlar ile aktive olduğu düşünülmektedir. Bazı olgularda EEG anomalileri ve frontal kortekste hiperperfüzyon alanları görülmüş ve bu nedenle santral sinir sistemi disfonksiyonundan da şüphelenilmiştir. Palmoplantar hiperhidrozlu olgularda vazomotor instabilite ve taşikardi sık görülürken, valsalva manevrasına bradikardi yanıtının azalması ve soğuk su uyaranına vazokonstruktor yanıtın artmış olması sempatik sinir liflerinin fonksiyonunun ve T2-T3 ganglionlarındaki sempatik akımın artmış olduğunu düşündürmektedir. **Şekil 1**'de palmar hiperhidroz görülmektedir.

Şekil 1: Palmar hiperhidroz (GATA Göğüs cerrahisi kliniği arşivi)

Aksiller hiperhidroz primer hiperhidrozun ikinci en sık formudur. Hastaların yaklaşık %30-50'sini etkilemektedir. Etkilenen bireyler sıklıkla kıyafetlerinde ıslaklık, renk değişiklikleri ve terin gövdeye damla damla akmasından şikayet etmektedir. Genellikle sağ aksilla sola oranla daha fazla ter üretmektedir. Nadiren bir aksilla hiperhidrotikken diğeri hipohidrotik veya anhidrotik olabilir. Bu bireyler de sosyal aktivitelerden kaçınmaktadır. Ekrin bezlerden salınan ter, kokuya neden olan apokrin ter ve bakterileri dilüe ettiğinden genellikle kokusuzdur. Hastaların %25'inde eş zamanlı palmoplantar hiperhidroz görülmektedir. Aksiller hiperhidroz **Şekil 2**'te görülmektedir.

Şekil 2: Aksiller hiperhidroz

Sekonder hiperhidroz altta yatan bir sistemik hastalık ya da ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar. Lokalize asimetrik olabileceği gibi generalize de olabilir. Lokalize ve generalize hiperhidroz nedenleri **Tablo 1** ve **2**'de listelenmiştir.

Tablo 1: Lokalize sekonder hiperhidroz nedenleri

Lokalize hiperhidroz
İdiyopatik unilateral sınırlanmış hiperhidroz
Kutanöz hastalıklara eşlik eden hiperhidroz
. Glomus tümörü . Blue rubber bleb nevüs . Nevus sudoriforöz . Sudoriforöz anjiyom
Lakrimal terleme
Gustatuvar hiperhidroz
Harlequin sendromu

Tablo 2: Generalize hiperhidroz nedenleri

Generalize hiperhidroz
Endokrin ve metabolik hastalıklar
. Hipertiroidizm . Diabetes mellitus . Hipoglisemi . Gigantizm ve akromegali . Feokromasitoma . Gebelik ve menopoz
Febril hastalıklar
Kardiyovasküler hastalıklar
Solunum yetersizliği
Hodgkin hastalığı
İntratorasik neoplaziler/lezyonlar
Karsinoid tümör
Parkinson hastalığı
İlaçlar, toksinler ve madde bağımlılığı
Medulla spinalis yaralanmaları . Otonomik disrefleksi . Post-travmatik sringomiyeli

Tablo 2 ***(devamı)*****:** Generalize hiperhidroz nedenleri

Periferik nöropatiler . Familyal disotonomi (Riley-Day sendromu) . Otonomik disfonksiyonlarla birlikte görülen motor nöropati
Beyin lezyonları . Hipoterminin eşlik ettiği epizodik hiperhidroz (Hines ve Bannick sendromu) . Hipoterminin eşlik etmediği epizodik hiperhidroz
Olfaktör hiperhidroz
Kompansatuvar hiperhidroz

Fizyopatoloji

Terlemenin kortikal mekanizması ile ilişkili bozukluklar

Emosyonel terlemenin kontrolü için termoregülatuar terleme ile aynı periferik yol kullanılır. Ancak emosyonel terlemeyi ortaya çıkaran merkezler amigdala, prefrontal korteks, insular korteks ve anterior singulat korteks gibi daha santral odaklardan idare edilir. Emosyonel terlemede en çok el ve ayak tabanları, yüz ve aksiller bölgeler etkilenmektedir. Stres ve sensorial stimulasyon el ve ayak tabanında terleme ile kendini belli eder.

Familyal disotonomi (Riley-Day Sendromu) Askenazi Yahudilerinde IKBKAP (KB kinaz ilişkili protein inhibitörü) geninin homozigot mutasyonuna bağlı gelişir. Sıklıkla emosyonel olarak indüklenen yüz ve gövdede görülen epizodik hiperhidroz ve buna eşlik eden eritemli yamalarla karakterizedir. Etkilenen bireylerde bunun yanı sıra kusma ve hipertansiyonla karakterize disotonomik krizler, postural hipotansiyon, yetersiz lakrimasyon, dilde fungiform papilla yokluğu, derin tendon reflekslerinde azalma ve gelişme geriliği gibi bulgular görülebilir.

Hiperhidrozis insan hayatının daha ziyade çok stresli geçen bölümlerinde görülür. Bu durum hiperhidrozisin kortikal mekanizmadaki bozukluklardan kaynaklandığını düşündürmekte, terlemenin uyku ile kaybolması ise bu görüşü desteklemektedir.

Sudomotor efferent sinir lifleri, adrenerjik efferentlerin aksine, etkilerini asetilkolin salgılayarak yaparlar. Asetilkolin el ve ayak tabanlarındaki bazı adrenerjik lifler haricinde olmak üzere etkilerini ekrin ter bezleri üzerindeki muskarinik M3 reseptörleri etkileyerek ortaya koyar.

Ter bezleri çoğunlukla (el ve ayaklardaki apokrin bezler hariç) kolinerjik lifler aracılığı ile innerve edilmektedir. Ancak ter bezleri kan dolaşımındaki adrenerjik nörotransmitterlerle de uyarılabilmektedirler. Bu bilgiler ışığında hiperhidrozis tedavisinde sempatik tonusu azaltan anksiyolitik ajanlar düşünülmüştür. Klonazepam, Propranolol ve bir alfa adrenerjik blokar olan fenoksibenzamin, hiperhidrozis tedavisinde anksiyolitik olarak denenen ilaçlardandır. Ancak bu ilaçlar, periferik sinir sisteminde norepinefrinin geri emilimini engelleyici etkisi ile bazı olgularda yan etki olarak istenilen etkinin tam aksi olarak aşırı terlemeye neden olmaktadır. Hiperhidrozisin medikal tedavisinde deneysel olarak anksiyolitik bir ajan olan paroksetin kullanılmış ancak bazı olgularda yarar saptanmışken bazı olgularda ise yararı gösterilememiştir. Bu farklılık terlemeyi düzenleyen mekanizmadaki bireysel farklılıklara bağlanmaktadır. Kortikal hiperhidroz nedenleri **Tablo 3**'te listelenmiştir.

Tablo 3: Kortikal hiperhidroz nedenleri

Herediter sensorial ve otonomik nöropatiler . Familyal disotonomi (Riley-Day sendromu) . Tek taraflı ağrı kaybının eşlik ettiği konjenital otonomik disfonksiyon . Konjenital sensorial nöropati
Kornifikasyon bozuklukları . Palmoplantar keratodermiler . Pakionifi konjenita . Konjenital iktiyoziform eritrodermi (büllöz ve nonbüllöz formlar)
Diğer genodermatozlar . Epidermolizis bülloza: simpleks-junctional . Pigmente retiküler dermatopati . Nail-patella sendromu . Apert sendromu (Kraniosinostoz, parmak anomalileri, şiddetli akne, FGFR2 mutasyonu) . Pakidermoperiostozis . Diskeratozis konjenita

Hipotalamik seviye nedenli (Termal) hiperhidrozlar

Sempatik sinir sistemi, vücut ısısının kontrolünü esas olarak medulla spinalisteki santral termosensitif nöronlar, formasyo retikülaris ve hipotalamusun preoptik nukleusları ile kontrol eder. Hipotalamik hiperhidroz nedenleri **Tablo 4**'te listelenmiştir.

Hipotalamus termoregülasyonu da içeren birçok otonomik aktiviteden de sorumludur. Vücut sıcaklığın artmasıyla hipotalamik nukleuslar uyarılır. Bu da vazodilatasyon ve generalize terleme ile sonuçlanır.

Ateşli hastalıklar hipotalamik terlemeye neden olmaktadır. Ateşi yüksekken hipotalamik terleme merkezinin inhibisyonuna bağlı olarak terleme görülmez. Terleme karakteristik olarak ateş düşürülünce gelişir. Tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar ve lenfomada "gece terlemesi" olarak adlandırılan epizodik termoregülatuvar terleme görülebilir.

Hipotalamik orijinli generalize terleme metabolik ve endokrin hastalıklarda da görülebilir. Diabetes mellituslu hastalarda hipohidroz ve değişik formlarda hiperhidroz izlenebilir. Katekolamin salınımına bağlı gelişen hiperhidroz hipogliseminin karakteristik bir bulgusudur. Ekstremiteleri tutan diyabetik nöropati vakalarında gövdede kompansatuvar hiperhidroz görülebilir. Bunun yanı sıra diyabetik hastalarda primer olarak yüz ve boyunda olmak üzere gustatuvar hiperhidroz da gelişebilir.

Tümör, apse ve infarkt gibi serebral korteks lezyonları kontralateral hiperhidroza neden olabilmektedir. Hipotalamik terleme aynı zamanda Parkinson hastalığı ve ensefaliti takiben de görülebilir. Feokromasitomada katekolaminlerin epizodik salınımı hipotalamusu direkt olarak stimüle eder ve terlemeye neden olur.

Bunun yanı sıra santral sinir sistemi üzerine etkisi olan ilaçlar da hipotalamik hiperhidroza neden olabilir. Bu ilaçlar **Tablo 5**'de listelenmiştir.

Basınç ve postural hiperhidroz hipotalamik veya kortikal stimülasyona bağlı olarak ortaya çıkabilir. Postür değişikliği ve veya basınç uygulanmasıyla lateral hiperhidroz, horizontal hemihidroz ve çapraz hiperhidroz gibi değişik terleme paternleri görülebilir.

Tablo 4: Hipotalamik hiperhidroz nedenleri

Enfeksiyon	Akut febril hastalıklar Tüberküloz Bruselloz Malaria Subakut bakteriyel endokardit Diğer
Endokrin / Metabolik	Hipertiroidizm Akromegali Hipoglisemi Obezite Porfiria Fenilketonüri Gut Menopoz Gebelik
Tümörler	Lenfoma Feokromasitoma Karsinoid
Nörolojik	SVO Parkinson hastalığı Postensefalit Tümörler Soğukla tetiklenen terleme sendromu Familyal disotonomi
Vazomotor	Myokardial iskemi Konjestif kalp yetersizliği Raynaud fenomeni Akrosiyanoz Soğuk hasarı Refleks sempatik distrofi Otoimmün kollajen doku hastalıkları
İlaçlar / Toksinler	Alkolizm Alkol veya opioid yoksunluğu Civa toksisitesi (Akrodini) Kronik arsenik toksisitesi
Diğer nedenler	Lokalize unilateral hiperhidroz Basınç ve postural hiperhidroz Kompensatuvar hiperhidroz POEMS sendromu Mitokondriyel bozukluklar Benekli lentijinöz nevus sendromu

Gustatuvar (Medüller) hiperhidroz

Gustatuvar hiperhidroz; sıcak, baharatlı ve ekşi yiyeceklerin yenmesiyle genellikle alın, perioral bölge, burun kanatları ve yanakların buruna yakın olan bölgelerinde ortaya çıkan fizyolojik bir yanıt olarak görülmektedir. Patolojik olan formu ise sinir hasarı sonrasında ortaya çıkmaktadır. Hasarlanan sinirlerde iyileşme esnasında terleme ve tükürük salınımını sağlayan sinir lifleri arasında anormal bağlantılar oluşur. Bu yüzden tükürük salınımını artıran uyarılar ter salgılanmasını, ter salınımını artıran uyaranlar ise tükürük salgılanmasını sağlar. Ayrıca etkilenen bölgelerde termal uyarılara bağlı terleme azalmıştır.

Parotid form; parotis bezini etkileyen cerrahi, travma, apse veya diğer hastalıklar (örn. Herpes zoster) takiben birkaç hafta-ay sonra ortaya çıkar. Bu hastalarda yeme, içme ve çiğneme gibi tükürük salgılanmasını sağlayan uyarıları takiben yanakta ve boyunda vazodilatasyon ve terleme izlenir. Terleme sıklıkla aurikolotemporal sinirin innerve ettiği alanda görülür. "Aurikulotemporal sendrom"olarak da

bilinen "Frey sendromu", parotis bezi cerrahisini takiben hastaların %40'ında görülebilir. Ayrıca infantlarda forsepsle doğum esnasında parotid bölgeye yapılan travmanın sonucu olarak da gelişebilir.

Chorda timpani sendromunda ise submandibuler glanddan tükürük salgılanmasının uyarılmasıyla çenede terleme görülür.

Küme tipi baş ağrısı olan hastalarda ağrı olan tarafta bozulmuş termoregülatuvar terleme olabilir. Baş ağrısı atakları sırasında ipsilateral hiperhidroz, flushing ve artmış lakrimasyon izlenebilir.

Spinal terleme

Retikülospinal traktları hasarlayan travmalar terleme refleksinin bozulmasına neden olur. Hasar seviyesinin altında termal stimülasyona terleme cevabı ortadan kalkar. Anormal segmental terleme paternleri görülebilir.

Masif refleks terleme; spinal kord hasar seviyesinin altında aşırı terleme şeklinde prezente olur. T8-T10'un altındaki kesilerde masif refleks terleme görülmez.

Otonomik disrefleksi T6 ve üstündeki spinal hasarlarda görülen bir sendromdur. Bu bozuklukta kesi seviyesinin üstünde masif terleme ve buna eşlik eden baş ağrısı, hipertansiyon, flushing, bradikardi veya taşikardi, piloereksiyon ve parestezi görülür.

Periferik kontrol bozukluğuna bağlı hiperhidrozlar

Kompansatuvar hiperhidroz

Bu hastalarda vücudun bir bölgesindeki ekrin ter bezlerinin herhangi bir nedenle çalışmaması halinde, diğer bölgelerdeki ter bezlerinin bu durumu kompanse etmek amacıyla daha fazla çalışması durumudur. Anhidroza neden olan altta yatan durum da kompansatuvar hiperhidroz gelişimi açısından önemlidir. Lenfomaya sekonder gelişen anhidrozda kompansatuvar hiperhidroz görülmez. Malaria, diyabetik nöropati ve sempatektomi en sık nedenler arasındadır.

Claude Bernard-Horner sendromunda ise pupil, üst göz kapağı, fasial ter bezleri ve fasial damarlara giden sempatik liflerde lezyon mevcuttur. Miyozis, enoftalmus ve pitozis yanında etkilenen yüz yarımında anhidrozis semptomları ile belirginleşir. Horner sendromunun nedenlerinden biri apeks tümörüdür. Genellikle akciğer apeksinde yer alan tümörün (Pancoast tümörü) sempatik sinir liflerinde yaptığı hasara bağlı gelişmesine karşın; akciğer kanseri dışında bazı beyin içi lezyonlarda, kafa sinirleri ile ilgili patolojilerde, omurilik zedelenmelerinde, komada ve boyun sempatik sinir ağı yakınındaki diğer problemlerde ve az da olsa ciddi boğaz enfeksyonlarında görülebilir. Horner sendromunun nadir sebeplerinden biri de tüp torakostomi sırasında drenin torakal sempatik ganglionlara temas etmesidir. Reversible ya da irriversible olabilir. Tanısında kokain testinin önemi büyüktür.

Klinik

Hiperhidroz etkilenen kişileri sosyal açıdan oldukça rahatsız eden bir durumdur. Yaşam kalitesini etkilemekte ve sosyal anksiyete bozukluklarına, hatta sosyal fobiye yol açmaktadır. 2004 yılında yapılan hiperhidrozlu hastaların aşırı terleme yüzünden işlerini yapabilmeleri için çok fazla kozmetik satın aldıkları, bunları sürekli yanlarında taşımak zorunda kaldıkları saptanmıştır. Hiperhidrozisten muzdarip hastaların, iş yerinde fazla vakit geçirmemeye dikkat ettikleri, hatta hobileri ile uğraşmakta güçlük çektikleri, aile ve arkadaş toplantılarına katılmaktan çekindikleri, bu nedenlerle mutsuz ve depresif hissettikleri tespit edilmiştir.

Primer fokal hiperhidrozda belirtiler genellikle çocukluk yaşlarında ya da adölesan dönemlerde başlar ve hayat boyu devam eder. Semptomlar genellikle el ayaları, ayak tabanları ve koltuk altlarında aşırı terleme şeklindedir. Ancak daha az olmakla beraber yüz, kafa derisi ya da vücutta herhangi bir bölge de etkilenmiş olabilir.

Tablo 5: Hiperhidroza neden olan ilaçlar

Ekrin terlemeyi stimüle eden ilaçlar
Direkt etkili parasempatomimetik ajanlar - Asetilkolin - Anti-kserostomi ilaçlar . Sevimelin . Pilokarpin - Metakolin
Kolinesteraz inhibitörleri - Anti-Alzheimer ilaçlar . Donepezil . Galantamin . Rivastigmin . Takrin - Anti-kolinerjik antidotlar . Fizostigmin - Antimyastenikler . Ambenonyum . Edrofonyum (tanı için) . Neostigmin . Pridostigmin
Sempatomimetik ajanlar - Dopamin - Epinefrin - Norepinefrin - Isoproterenol - Fenilpropanolamin
SSS stimülanları - Amfetaminler - Kafein - Teofilin
Antipsikotikler - Fenotiaizinler (Klorpromazin, flufenazin, perfenazin) - Diğer tipik antipsikotikler (Haloperidol, loksepin, molindon)
Antidepresanlar - MAO inhibitörleri (İzokarboksazid, fenelzin, selejilin, tranilsipromin) - SSRI'lar (Duloksetin, paroksetin, fluoksetin, sertralin) - Trisiklik antidepresanlar (Amitriptilin, desipramin, doksepin, imipramin, maprotilin, nortriptilin) - Diğer (Buspiron, trazodon)
Opioidler - Fentanil - Meperidin - Methadon
Antidiyabetik ajanlar - İnsülin - Sufanilüreler
Antipiretikler - Asetilsalisilik asit - NSAİ ilaçlar
Diğer ilaçlar - Atomoksetin - Dekstrometorfan - Ipekak - Pentoksifilin - Sbutramin - Sumatriptan - Tramadol - Yohimbin

Aksiller hiperhidrozisi olan hastalar koltuk altı bölgesinde ciltte maserasyon, giysilerde lekelenme ve sürekli ıslak görünümden şikayetçidirler. Palmar hiperhidrozisi olan hastalar sürekli ıslak elleri neden ile tokalaşmaktan çekinirler ve kağıda dokunmaları halinde ıslanmalarına ve bozulmalarına neden olurlar. Islak terli ellerin tokalaşma sırasında vereceği nahoş his, ayrıca evrak işleri ve tasarım gibi ıslak eller ile çalışmanın güçlük yaratacağı alanlarda çalışmaları halinde, bu hastalar hem bireysel hayatta hem iş hayatında sosyal sıkıntı altındadırlar.

Hiperhidrozisli olgularda diğer cilt hastalıklarının görülme olasılığı da oldukça fazladır. 387 olguluk retrospektif bir çalışmada primer fokal hiperhidrozisli hastaların etkilenen bölgelerinde dermatofitoz, pitted keratolizis ve siğil gelişiminin oldukça yüksek olduğu saptanmış ve hiperhidrozisin dermatit gelişiminde kolaylaştırıcı etkiye sahip olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Tanı

Aşırı terleme şikayetiyle başvuran bir hastada ayrıntılı bir anamnez, iyi yapılan bir fizik muayene ve uygun laboratuar testleriyle hiperhidrozun tipinin belirlenmesi ve etyolojide rol oynayabilecek hastalıkların saptanması mümkün olacaktır.

Tanı esnasında ilk basamak primer ve sekonder hiperhidroz arasındaki ayırımı yapmaktır. Anamnezde hasta terlemenin lokalizasyonu, süresi ve terlemeyi tetikleyen faktörler açısından sorgulanmalıdır. Eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm sistemler gözden geçirilmelidir. Primer hiperhidrozlu hastalar; çocukluk çağı veya adölesan döneminde başlayan, stresle tetiklenen palmoplantar ve/veya aksiller bölgelerde aşırı terlemeden şikayetçidir. Hastalarda genellikle aile öyküsü pozitiftir ve sistem sorgulamasında pozitif bulgu saptanmaz. Fizik muayenede avuç içi ve ayak tabanında parlak, ıslak bir görünüm izlenir.

Sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı genel vücut terlemesinin sekonder nedenleri olup hastaların incelenmesi sırasında sorgulanması gereken durumlardır. Sekonder hiperhidroziste primer hastalığın bulguları ile birlikte, terleme genelde sürekli olup uyku sırasında da devam etmektedir.

Primer fokal hiperhidroz, avuç içi, ayak tabanı, koltuk altı ve yüz ve kafa derisi bölgelerinden birinde, bazen de bu bölgelerden birkaç yerde birden görülebilir. 2004 yılında primer fokal hiperhidrozis tanısını koyabilmek için **Tablo 6**'da sıralanan kriterler ortaya çıkmıştır.

Tablo 6: Primer hiperhidroz tanı kriterleri

Fokal, görünür şekilde aşırı terleme
En az 6 aylık öykünün varlığı
Sekonder nedenlerin olmaması
Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı - Bilateral ve simetrik terleme - Haftada en az 1 epizodun görülmesi - 25 yaşından önce başlama - Aile hikayesinin olması - Uykuda görülmemesi

Vücutta genel bir terlemeden şikayet ediliyorsa primer fokal hiperhidrozdan ziyade sistemik bir hastalık araştırılmalıdır. Sistemik hastalıklar ya da ilaç kullanımının neden olduğu hiperhidroziste terleme genellikle uyku sırasında da devam etmektedir. Hastadan alınacak detaylı bir anamnez ve iyi bir fizik muayene sekonder hiperhidroz nedenlerini ortaya çıkarabilir.

Primer hiperhidroz klasik paterninde terleme görülmeyen hastalara olası etyolojiler açısından ayrıntılı laboratuvar testleri ve radyolojik incelemeler yapılmalıdır.

Hiperhidrozlu hastalarda terleme miktarının değerlendirilmesi amacıyla **kolorimetrik** ve **gravimetrik** yöntemler kullanılabilir. Bir **kolorimetrik** teknik olan nişasta-iyot testi ile terleme paterni ve aynı zamanda değerlendirilen bölgedeki terlemenin en aktif olduğu alan gösterilebilir. Test yapılacak

alan iyotlu solüsyon ile temizlenir ve kurumaya bırakılır. Bunu takiben bu bölgeye mısır nişastası serpilir. Terlemenin olduğu bölgeler mor-siyah renk alır.

Gravimetrik değerlendirme ise filtre kağıdı kullanılarak yapılır. Hastalar bu test öncesinde emosyonel uyaranlardan uzak bir ortamda 15 dakika istirahat etmiş olmalıdır. Bu teknikte hastaların terleme şikayetinin olduğu bölgeler daha önce ağırlığı ölçülmüş emici bir kağıt ile 1-5 dakika boyunca temas ettirilir ve bu sürenin sonunda yeniden ağırlık ölçümü yapılır. Terleme miktarı mg/dk olarak hesaplanır. Aksiller hiperhidroz için kadınlarda 10 mg/dk, erkeklerde 20 mg/dk'dan daha fazla, palmar hiperhidroz için kadın ve erkeklerde 30-40 mg/dk'dan fazla terleme saptanması tanı için yeterlidir.

Primer fokal hiperhidroz tanısı testlerden ziyade hasta yakınmaları ve klinik bulgulara bakılarak konur.

Her ne kadar aşırı terleyen bölgelerin belirlenmesinde yukarıda belirtilen testler yararlı olsa da, ter bezlerinin cerrahi olarak çıkarılması ya da botulinum toksin enjeksiyonu için aşırı terleyen yerlerin belirlenmesi dışında, klinik pratikte bu tip testlere ihtiyaç olmaz.

Tedavi

Hiperhidroz, etkilenen bireylerde sosyal ve psikolojik problemler yaratabildiği gibi, bunun yanı sıra bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve dermatit gibi dermatolojik komplikasyonlara da yol açabildiğinden etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Sekonder hiperhidrozlu olgularda öncelikle altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Primer hiperhidroz tedavisinde ise topikal ajanlar, sistemik ilaçlar ve cerrahi girişim gibi çeşitli seçenekler yer almaktadır.

Medikal tedavi

Topikal tedavi

• Topikal antiperspiranlar

Primer hidrozis tedavisinde topikal antiperspiranlar ilk tedavi seçeneğidir. Ucuz ve kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar arasında %20'lik aluminyum klorid hekzahidrat, %6,25'lik aluminyum tetraklorid yer alır. Etkisinin yüksek olması nedeniyle klinikte en çok tercih edilen %20'lik aluminyum klorid hekzahidrattır. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de, ekrin ter bezi kanallarının deri yüzeyine açıldıkları kısımlarda mekanik obstruksiyona, sekretuvar hücrelerde vakuolizasyon ve atrofiye neden oldukları düşünülmektedir.

Hasta bu tedaviyi ter salgısının en az olduğu dönemde, yani gece yatmadan uygulamalı ve sabah kalkınca yıkamalıdır. Etkili olabilmesi için aluminyum kloridin 6-8 saat deride kalması gerekmektedir. Tedavi başlangıçta hiperhidrozun şiddetine göre her gün ya da 2-3 günde bir uygulanır. İstenilen etkinin elde edilmesiyle 1-4 haftada bir olmak üzere idame tedavisine geçilir. Tedavinin en sık görülen yan etkisi deride lokal irritasyondur. Aluminyum klorid, aksiller hiperhidroz tedavisinde etkilidir, buna karşın palmoplantar hiperhidroz tedavisinde etkinliği oldukça azdır.

Hiperhidroz tedavisinde kullanılan bir diğer topikal ajan olan çinko tuzları, kutanöz granülom oluşturma riski nedeni ile önerilmemektedir.

• Topikal antikolinerjik ajanlar ve lokal anestezikler

Bu amaçla propantelin, skopolamin, poldin metilsülfat gibi ajanlar kullanılmaktadır. Ayrıca bir antikolinerjik ajan olan %0,5'lik topikal glikopirolatın kraniofasial hiperhidrozda ve Frey sendromunda kullanıldığı bildirilmiştir.

• Astrenjanlar

Astrenjanlar porları tıkayarak stratum korneumdaki proteinleri denatüre eder. Etkileri deskuamasyon gelişinceye kadar günlerce sürer. En sık kullanılan terapötik ajanlar arasında tannik asit, %2-5'lik etanol, formaldehit, trikloroasetik asit ve glutaraldehit yer alır. Etkili ilaçlar olmalarına rağmen deride hiperpigmentasyon ve alerjik sensitizasyon gibi yan etkilerin olması kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Sistemik tedavi

• Oral antikolinerjikler

Ter bezleri muskarinik reseptörler sayesinde antikolinerjik ajanların inhibitör etkisine duyarlıdır. İdiyopatik hiperhidrozlu hastaların çoğu sistemik antikolinerjik ajanlardan fayda görürler. Bu amaçla kullanılan sistemik antikolinerjikler arasında en sık kullanılan ajan oksibutinindir. Bunun yanı sıra kullanılan diğer ajanlar arasında glikopirolat, tolterodin, solifenasin ve methantelinyum bromid sayılabilir. Sık görülen yan etkiler arasında kserostomi, midriyazis, siklopleji, glokom, intestinal ve vezikal disfonksiyon yer almaktadır.

• Anksiyolitikler

Hiperhidrozun uyarılmasında emosyonel stres önemli rol oynadığından anksiyolitiklerin kullanımı eksternal emosyonel uyarının ortadan kalkmasına yardımcı olur. Bu amaçla klonazepam kullanılabilir.

• β-Blokerler

Bu amaçla en sık kullanılan kardiyoselektif olmayan propranololdur. Propranololun ter bezleri üzerine direkt etkisi yoktur, anksiyete etkilerini ortadan kaldırarak hiperhidroz semptomlarının iyileşmesini sağlar.

α 2-adrenerjik agonist olan klonidin ve α-adrenerjik bloker olan fenoksibenzaminin hiperhidroz tedavisinde etkili olduğuna dair olgu raporları mevcuttur. Aksiller hiperhidrozlu bir hasta bir **nöroleptik** ilaç olan ketiapinden fayda görmüştür.

İyontoforez

İyontoforez, iyonize olabilen maddelerin elektrik akımı aracılığı ile deriye uygulanması işlemidir. İlk kez 1747'de Veratti tarafından tanımlanmıştır. Hiperhidroz tedavisinde iyontoforez; el ve ayaklara musluk suyu ya da antikolinerjik ajan içeren bir solüsyon içerisinde 20-30 dakika süreyle 15-25 miliamperlik anodal akımın uygulanması işlemidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de ter bezi kanallarında hiperkeratinizasyona yol açarak poral oklüzyona neden olduğu düşünülmektedir. Öne sürülen bir diğer mekanizma da salgılanan terin deri yüzeyine ulaşması için gerekli olan elektrokimyasal farkın iyontoforez tedavisi ile bozulduğu yönündedir. Tedavi başlangıçta 20-30 dakika süreyle, haftada 3-5 gün uygulanmakta ve terlemede azalma 1-2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. İyontoforez tedavisi kesildikten sonra hiperhidroz 1-2 hafta içinde geriye dönmekte, 1-2 ay içerisinde tedavi öncesi düzeylere ulaşmaktadır. Bu nedenle istenilen etki ortaya çıktıktan sonra 1-6 haftada bir idame tedavisi uygulanmalıdır. Nadiren deride yanma, batma, iğnelenme, karıncalanma, ağrı, eritem, kserozis ve vezikül oluşumu gibi yan etkiler görülebilir. İyontoforez tedavisi özellikle palmoplantar hiperhidrozda tercih edilmektedir, aksiller hiperhidrozda uygulanımı pratik olmadığı gibi etkinliği de düşüktür.

Semi-invazif yöntemler

Botulinum toksini

Botulinum toksin uygulaması nöromusküler kavşakta presinaptik uçtan asetilkolin salınımını inhibe ederek ekrin bezlerin postganglionik innervasyonunu, dolayısıyla ter üretimini inhibe eder. Botulinum toksin tip A güvenli, etkili ve yaşam kalitesini artırabilen, son yıllarda popüler olmuş bir tedavi seçeneğidir. Özellikle aksiller ve palmar hiperhidroz tedavisinde kullanılmakla birlikte plantar, frontal ve gustatuvar hiperhidroz tedavisinde de kullanılabilmektedir. İntradermal enjeksiyon sırasında ağrı en sık görülen şikayettir ve aksiller bölgede topikal anestezikler yeterli olurken, volar bölgeler için işlem öncesi genellikle bölgesel sinir bloğu gerekmektedir. Komplikasyonlar minör ve geçici olup, enjeksiyon yerinde hematom, geçici kas gücü kaybı ya da birkaç hafta sonra iyileşebilen paresteziyi içerir. Botulinum toksin için ana kontrendikasyon albumin hipersensitivitesidir. Enjeksiyon sonrası anhidrotik dönem aksiller bölgede ortalama 8 ay kadar sürerken, palmar bölgede %60-80 etki ile genellikle en fazla 3 ay sürmektedir.

Perkütan radyofrekans ablasyon

Torasik sempatik zincire perkütan radyofrekans ablasyonu uygulaması hiperhidrozis tedavisinde etkili bulunmuş bir diğer yöntemdir. Ancak yapılan sınırlı sayıdaki karşılaştırmalı çalışmada cerrahi sempatektomi kadar etkili ve kalıcı olmadığı bildirilmiştir.

Cerrahi tedavi

Hiperhidrozisin güncel medikal tedavi yöntemleri ile tedavi edilemediği durumlarda cerrahi tedavi akla gelmelidir. Cerrahi tedavide endoskopik torasik sempatektomi (ETS) altın standart haline gelmiştir.

ETS için kullanılan teknik ve uygulama seviyeleri henüz tam bir netlik kazanmamıştır. Bu durum yapılan çalışmaların değerlendirilmesinde zorluklara neden olmaktadır. Uluslararası Sempatik Cerrahi Derneği (International Society on Sympathetic Surgery-ISSS) ve Göğüs Cerrahları Derneği (Society of Thoracic Surgeons-STS) dahilindeki, Hiperhidrozis Genel Torasik Çalışma Grubu, uluslararası düzeyde kabul gören bir sınıflandırma yapılması gerektiği görüşündedir. Sempatik zincire müdahale edilen seviyenin belirlenmesinde, mediastinal yağlı doku ve ganglion anatomisinde pek çok anatomik varyasyonlar olabilmesi ganglionların net bir şekilde tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu yüzden ISSS ve STS komiteleri kaburga oryantasyonlu bir sınıflandırma kullanılması konusunda birleşmişlerdir. Cerrahın ameliyat notunda cerrahi müdahale alanını belirtmek için, kaçıncı kaburga ve kaburganın üstünden mi, altından mı müdahale ettiğini belirtmek amacıyla çeşitli anatomik landmarklar kullanması gerektiği konusunda komiteler görüş birliğine varmıştır. Ayrıca komiteler sempatik zincirin klipslendiği, kesildiği, koterize edildiği ya da bir segmentin alındığı şeklindeki bilgilerin cerrah tarafından eksiksiz verilerek yapılan müdahalenin tanımının yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu standardize edilmiş sınıflandırmayı kullanmak tüm dünyadaki cerrahların birbirleri ile daha iyi bir iletişim içinde bulunmalarını ve ortak bir dil kullanmalarını sağlayacaktır. De Campos ve ark. bu alanda araştırma yapmayı planlayan araştırmacıların benzer şekilde veri toplamasını tavsiye etmektedir. Böylece gelecekteki çalışmalar da daha kolayca yorumlanabilir. İlaveten, takip bu alandaki bütün araştırmaların kritik bir parçası olduğu için 1. ay, 6. ay, 1. yıl, mümkün olduğu takdirde bundan sonraki en az 5 yıl için her yıl takip randevusu verilmesi önerilmektedir.

Hasta seçimi ve hazırlanması

Hiperhidrozis tedavisinde, ETS için ideal hasta seçimi, başarıyı oldukça etkilemektedir. Bu konudaki genel görüş hastaların hiperhidrozis başlangıç yaşı 16 yaşından önce olan, başvuru esnasında 28 yaşından küçük, vücut kitle endeksi < 28 olan, uyku sırasında terleme bildirmeyen ve başka herhangi bir önemli komorbiditesi olmayan, bradikardisi olmayan kişiler ETS için "ideal aday" olarak tanımlanmasıdır. Hastalara operasyondan önce, operasyonun avantajları ile potansiyel komplikasyonları eksiksiz bir şekilde anlatılmalıdır. En memnun hastalar palmar veya palmar-aksiller hiperhidrozis ya da her ikisine sahip hastalardır.

Sempatik zincire müdahale seviyesi

Sempatektomi için uygun seviyelerin ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. İlk yıllarda T1 seviyesine kadar sempatektomi uygulanmaya başlanmış, ancak özellikle T1 seviyesinde rezeksiyon sonrası kalıcı Horner sendromu oluşunca bu seviye terk edilmiş ve daha alt seviyelere yönelinmiştir. Görür ve ark. "El terlemesi nedeniyle uygulanan 530 sempatektomi ameliyatı ve uzun dönem sonuçları" isimli çalışmalarında endo-makas yardımıyla koter eşliğinde yakılarak T2-3 ganglionlar ve sempatik zinciri rezeke ettiklerini belirtmişlerdir. Cerfolio ve ark., izole palmar hiperhidrozisi olan hastalara T3 üzeri sempatektomi yapılmasını önermektedirler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, palmar hiperhidrozis için T3 ya da T3-4, fasial hiperhidroz için T2 sempatektomi ile en iyi klinik sonuçlara ulaşıldığı bildirilmiştir.

Kraniofasial terleme yüz kızarmasından ayırt edilmelidir. Kraniofasial terleme için yalnızca T3 müdahalesi önerilmektedir. Bu yöntem T2 ya da T2 ve T3 transeksiyonu ile karşılaştırıldığında, kompansatuvar hiperhidrozis (KH) gelişme riskini ve Horner sendromu gelişme riskini azaltmaktadır.

Aksiller hiperhidrozise yönelik ETS'de başarı oranı palmar hiperhidrozis için ETS'ye göre sıklıkla daha düşüktür. Aksiller hiperhidroz için T3-4 seviyesinin yeterli olduğu savunulmaktadır. Daha yukarı veya daha aşağı seviyeli blokajlarda postoperatif komplikasyonların sık gözlendiği belirtilmiştir. T2 rezeksiyonunun KH'yi artırdığına dair görüşler vardır. Chou ve ark. T4 sempatektomi uygulanan hastalarda sonuçların iyi ve komplikasyonların daha az olduğunu bildirmişlerdir. Multipl ve tek seviye sempatektomi kıyaslandığında etkinlik benzerken, kompensatuvar hiperhidrozis riski multipl ganglion bloğu uygulanan hastalarda artmaktadır.

Sempatik zincire müdahale tipi

Torasik otonom sinir sistemi endotorasik faysa altında yukarıdan aşağıya uzanan 10-12 paravertebral ganglion ve bunlar arasındaki yollardan oluşur. Aksiller sempatik innervasyon, primer olarak T4-T5'ten köken alırken, plantar innervasyon ise T2-T7'den köken alır. Ancak anatomik varyasyonlar ve aynı kök liflerin bilateral olarak aynı anatomiyi göstermeyebilecekleri akılda tutulmalıdır. İlgili ter bezlerine giden sempatik sinirlerin kesilmesi cerrahi tedavinin ana hedefidir.

Daha önceleri sempatektomiler torakotomi ile yapılmaktaydı. Torakoskopik cerrahi, minimal invazif cerrahi tekniklerin kullanıma girmesiyle ilk kez 1942'de Hughes tarafından 4 hasta üzerinde uygulanmıştır. 1980'lerden beri ETS olarak bilinen torakoskopik sempatektomi tekniği ile sempatektomiler yapılmaya başlanmıştır. Bugün torakoskopik cerrahi ile torakal sempatektomi orta ve şiddetli hiperhidrozdan muzdarip hastalar için, tedavide altın standart olarak kabul edilmektedir. Başarı oranı %90'ın üzerindeyken, komplikasyon oranı düşük bir girişimdir. ETS genel anestezi ile çift lümenli entübasyon yapılarak uygulanan bir yöntemdir. Bazı merkezlerin ETS sırasında intraplevral aralığa karbondioksit gazı verilmesinin daha rahat çalışma ortamını sağladığını bildirmelerine rağmen, Harris ve ark. karbondioksit gazı verdikleri bir olguda kardiyovasküler kollaps gördüklerini belirtmişlerdir. Cerrahın tercihine göre işlem, koltuk altından açılan 1, 2 ya da 3 port yardımıyla yapılmaktadır. Eğer birden fazla port açılmış ise, portların birinden kamera ile girilerek görüntü alınır. Diğer port yerlerinden sokulan endo-makas ya da hook ile operasyon yapılır. Sempatektomi için sinirin kesilmesi, elektrokoter ile yakılması, elektrokoter ile yakarak kesilmesi ve klips uygulanması gibi çeşitli yöntemler vardır. Sempatikotomi, yani sempatik zincirin kesilmesi işlemi uygulanabileceği gibi, sempatektomi ile sinirin kesilip çıkarılma işlemi de yapılabilmektedir. Sinirin, ablasyon olarak isimlendirilen kesilmeden elektrokoter ile yakılması, sinirin metalik klips ile sıkıştırılması ya da alkol fenol enjeksiyonu uygulanması da kullanılabilen diğer prosedürlerdir.

Günümüzde çoğu merkez tarafından uygulanan teknik sempatikotomi olmakla birlikte ameliyatın ismi yaygın kullanılan haliyle sempatektomidir. Farklı teknikler arasında net ayırımlar gösterilememiştir. Eğer doğru seviye bölünmesi sağlandıysa elde edilen sonuçlar iyi ve tekrarlanabilirdir. Sinir ablasyonu ile ilgili en önemli kavram zincirin uçları arasında yeterli ayırım olmaması ve böylece yeniden büyümenin mümkün olmasıdır. Sonuçta semptomlar yeniden ortaya çıkabilir. Kompansatuvar hiperhidrozis (KH) gelişmesi durumunda klips uygulanan hastalarda klipsin çıkarılarak komplikasyonların geri dönebileceği varsayımı kulağa şüpheli gelmektedir. Bu noktada, hasta ameliyat yöntemi ne olursa olsun klips prosedürünün irreversibl olarak kabul edilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Aksiller doku eksizyonu

Aksiller hiperhidrozda nişasta-iyot tekniği ile sınırları belirlenen hiperhidrotik bölgenin eksize edilmesi esasına dayanır. Bu teknik diğer tedavi seçeneklerine dirençli olgularda tercih edilmelidir.

Komplikasyonlar

Hiperhidrozis ameliyatının primer yan etkileri arasında en yaygın görüleni, literatürde %3 ile %98 arasında gösterilen kompansatuvar hiperhidrozis (KH)'tir. KH insidansında görülen bu geniş değişkenlik, farklı cerrahi prosedürlere, heterojen hasta populasyonuna, KH ile ilgili çeşitli tanımlara bağlanabilir. KH klinik olarak hafif, orta veya şiddetli şeklinde sınıflandırılabilir. "Hafif" KH az miktarlarda gerçekleşen terlemedir ve çevresel sıcaklık, psikolojik stres veya fiziksel egzersiz tarafından tetiklenir. Oluşan ter akmaz, tahammül edilebilirdir ve utanç duygusu ya da kıyafet değiştirme ihtiyacı yaratmaz. "Orta" KH terlemenin orta düzeyde oluştuğu durumlara işaret eder ve çevresel sıcaklık, psikolojik stres veya fiziksel egzersiz tarafından tetiklenir. Kıyafet değiştirilmesini gerekli kılmamasına karşın, ter akan damlacıklar halinde bir araya gelir. Bu nedenle, terleme rahatsızlık verse dahi hastayı utandırmaz. "Şiddetli" veya yoğun KH ise terlemenin büyük miktarlarda gerçekleştiği ve düşük sıcaklıkla veya çevresel sıcaklık olmaksızın, psikolojik stres veya fiziksel egzersiz ile tetiklenir. Ter damlacıkları günde bir ya da birden fazla kez kıyafet değiştirilmesini zorunlu kılacak şekilde yoğun bir akış oluşturur. Bu nedenle terleme rahatsızlık vericidir ve hastanın utanç duymasına neden olur. Orta ile şiddetli KH için literatürde atıfta bulunulan en yaygın risk faktörü içinde T2 ganglion müdahalesi bulunmaktadır.

Bir diğer yan etki de stellate ganglionunun zarar görmesi durumu veya T2 üzerinde blokaj uygulanan olgularda görülebilen Horner sendromudur. Genellikle tek taraflı olur, pitozis veya miyozis şeklinde görülür. Sempatektomi ameliyatları sonrasında genellikle %5'in altında geçici veya kalıcı Horner sendromu bildirilmiştir. Geçici olduğu durumlarda genellikle 4 hafta içinde düzelir. Koter kullanımı ya da traksiyona bağlı olarak doğrudan, çevresel inflamasyona bağlı olarak ise dolaylı yoldan stellate ganglionunun hasarı, ikinci kaburganın uygunsuz lokalizasyonu nedeniyle müdahale seviyesinin yanlış hesaplanması sonucu ortaya çıkabilir. Bu komplikasyondan kaçınmak için rezeke edilen üst kısımda koter kullanılmaması veya düşük ısıda kısa süreli kullanılması önerilmektedir.

Bilateral hiperhidroz ameliyatı için T2-T4 seviyesinde sempatektomi, aynı zamanda kardiyak sempatik blokaj oluşturabilir ve ciddi bradikardilere sebep olabilir. Bazen bu bradikardiler kalıcı olabilmektedir. Bu da ventriküler ekstrasistollerin oluşumuna, hatta ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül aritmilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Özellikle hastaların ameliyat öncesi EKG bulguları dikkatle incelenmelidir.

Diğer daha az görülen komplikasyonları, pnömotoraks (%1), plevral effüzyon (%1), akut kanama veya geç hemotoraks (%1), şilotoraks ve persistan interkostal nöralji (< %1) olarak sayılabilir.

Hiperhidrozis ameliyatının bir diğer potansiyel yan etkisi de rekürren hiperhidrozistir. İnsidans oranları büyük ölçüde değişim göstermektedir ve %0 ila %65 arasında tanımlanmıştır. Bu geniş değişiklik oranları da daha önce bahsedildiği gibi kullanılan tekniklerdeki farklılıkların, müdahale edilen sempatik zincir seviyelerinin, kullanılan tanımların ve takip sürelerinin sonucu olabilir. Başarısızlığın ana nedeni uygun olmayan cerrahidir.

Sonuç

Hiperhidrozis, kişinin sosyal ve mesleki yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Tedavisinde birçok alternatif tedavi yöntemi bulunmaktadır. Medikal tedavide Botulinum toksin uygulaması son zamanlarda popüler olmasına rağmen ETS ile sempatik zincire cerrahi müdahale, primer hiperhidroz hastaları için altın standart haline gelmiştir. Literatürde medikal tedavi ve cerrahi tedavinin karşılaştırıldığı randomize çalışma bulunmamaktadır. ETS sempatik zincirin koterizasyonu, kesilmesi veya kliplenmesi ile sağlanır. Hastanın hiperhidrozis dağılımına bağlı olarak müdahale seviyesi halen tartışmalı bir konudur. Alınan sonuçlar kullanılan cerrahi tekniğe bağlı olmakla birlikte ayrıca hastaların hem

ameliyat öncesinde hem de sonrasında hiperhidrozis semptomlarıyla ilgili algılarına da bağlıdır. ETS tedavisine yönelik belirlenecek standardize edilmiş bir yaklaşımın, çalışma verilerinin toplanması ve değerlendirilmesinde katkısı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bellet JS. Diagnosis and treatment of primary focal hyperhidrosis in children and adolescents. Semin Cutan Med Surg. 2010 Jun;29(2):121-6.
2. Lonsdale-Eccles A, Leonard N, Lawrence C: Axillary hyperhidrosis: Eccrine or apocrine? Clin Exp Dermatol 28:2-7, 2003
3 Meltem Önder, Gülhan Aksoy. Hyperhidrosis. TURKDERM. 2011; 45(1): 2-9
4. Katshu MZ, Bhattacharya A, Nizamie SH. Efficacy of Paroxetine in Primary Palmoplantar Hyperhidrosis Occurring with Juvenile Myoclonic Epilepsy Dermatology 2011;223:193-195
5. Callejas MA, Grimalt R, Cladellas E: Hyperhidrosis update. Actas Dermosifiliogr 2010; 101: 110-118.
6. Marcy TR, Britton ML. Antidepressant-Induced Sweating Ann Pharmacother 2005;39:748-52
7. Miller JL, Hurley HJ: Diseases of the eccrine and apocrine sweat glands. Dermatology. Ed. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Second edition. Spain, Mosby Elsevier, 2008;531-48.
8. Torch EM: Remission of facial and scalp hyperhidrosis with clonidine hydrochlorid and topical aliminium chloride. South Med J 2000;93:68-9.
9. Manusov EG, Nadeau MT: Hyperhidrosis:a management dilemma. J Fam Pract 1989;28:412-5.
10. Praharaj SK, Arora M: Paroxetine useful for palmar-plantar hyperhidrosis. Ann Pharmacother 2006; 40: 1884-1886.
11. Lowry CA, Lightman SL, Nutt DJ: That warm fuzzy feeling: brain serotonergic neurons and the regulation of emotion. J Psychopharmacol 2009; 23: 392-400. 12. Özcan D, Güleç T: Hiperhidroz ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005;15:96-104.
12. Shaw JE, Abbott CA, Tindle K, Hollis S, Boulton AJ: A randomised controlled trial of topical glycopyrrolate, the first spesific treatment for diabetic gustatory sweating. Diabetologia 1997;40:299-301.
13. J Am Acad Dermatol. 2004 Aug;51(2):241-8. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE.
14. Walling HWPrimary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: a case-control study of 387 patients. J Am Acad Dermatol. 2009;61(2):242.
15. Weber A, Heger S, Sinkgraven R, et al: Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. Br J Dermatol 152:342-345, 2005
16. Yamashita N, Tamada Y, Kawada M, et al: Analysis of family history of palmoplantar hyperhidrosis in Japan. J Dermatol 36:628-631, 2009
17. Kessler E, Solish N, Glaser DA.Dermatol Surg. 2007 Jan;33(1 Spec No.):S69-75. An epidemiological study of hyperhidrosis.Lear W,
18. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. Can Med Assoc J 2005;172:69-75.
19. Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. J Vasc Surg 2002;35:382-6.
20. LI Xu, CHEN Rong, TU Yuan-rong, LIN Min, LAI Fan-cai, LI Yue-ping, CHEN Jian-feng and YE Epidemiological survey of primary palmar hyperhidrosis in adolescents Jian-gang Chinese Medical Journal 2007; 120(24):2215-2217
21. Westphal FL, de Carvalho MA, Lima LC, de Carvalho BC, Padilla R, Araújo KK.Prevalence of hyperhidrosis among medical students Rev Col Bras Cir. 2011 Nov-Dec;38(6):392-7.
22. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, et al: Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 51:274-286, 2004
23. Cantürk T: Ter bezi hastalıkları. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;1285-93. 25. Wenzel FG, Horn TD: Nonneoplastic disorders of the eccrine glands. J Am Acad Dermatol 1998;38:1-17.
24. Cunliffe WJ, Tan SG: Hyperhidrosis and hypohidrosis. Practitioner 1976;216:149-53.
25. Atkins JL, Butler PEM: Hyperhidrosis: a review of current management. Plast Reconstr Surg 2002;110:222-8.
26. Philips DM: Hyperhidrosis. Difficult diagnosis. Ed Taylor RB. Philadelphia, WB Saunders, 1985:252-61.
27. Kreyden OP, Scheidegger EP: Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botilinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. Clin Dermatol 2004;22:40-4.
28. Leung AKC, Chan PYH, Choi MCK: Hyperhidrosis. Int J Dermatol 1999;38:561-7. 35. Cheung JS, Solomon BA: Disorders of sweat glands. Hyperhidrosis: unapproved treatments. Clin Dermatol 2002;20:638-42.
29. Hurley HJ, Shelly WD: Axillary hyperhidrosis clinical features and local surgical management. Br J Dermatol 1966;78:127-41.
30. Higashimoto I, Yoshiura K, Hirakawa N, Higashimoto K, Soejima H, Totoki T, Mukai T, Niikawa N: Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. Am J Med Genet 2006;140:567-72.
31. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT: Biology of sweat glands and their disorders II, disorders of sweat gland function. J Am Acad Dermatol 1989;20:713-26.
32. Tabet JCM, Bay JW, Magdinee M: Essential hyperhidrosis: current therapy. Clev Clin Quart 1986;53:83-8.
33. Lerer B: Hyperhidrosis:a review of its psychological aspects. Psychosomatics 1977;18:28-31.
34. Drimmer EJ: Desensitization and benztropine for palmar hyperhidrosis. Psychosomatics 1985;26:888-9.
35. Sutton DR, Kowalski JW, Glaswer DA, Stang PE: US prevalance of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. J Am Acad Dermatol 2004;51:241-8.

36. Momose T, Kunimoto M, Nishikawa J, Kasaka N, Ohtake T, Lio M: N-isopropyl I-123 p-iodoamphetamine brain scans with single photon emission computed tomography: Mental sweating and EEG abnormality. Radiat Med 1986;4:46-50. 45. Shih CJ, Wu JJ, Lin MT: Autonomic dysfunction in palmar hyperhidrosis. J Auton Nerv Sys 1983;8:33-43.
37. Rothman S: Sweat secretion. Physiology and Biochemistry of the skin. Chicago, Chicago University Pres 1954;162-78.
38. Prout BJ, Wardell WM: Sweating and peripheral blood flow in patients with pheochromositoma. Clin Sci 1969;36:109-20.
39. Grice K: Treating hyperhidrosis. Practitioner 1988;232:953-6.
40. Hölzle E, Alberti N: Long-term efficacy and side effects of tap water iontophoresis of palmoplantar hyperhidrosis-the usefulness of home therapy. Dermatologica 1987;175:126-35.
41. Connolly M,de Berker D: Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different treatment modalities. Am J Clin Dermatol 2003;4:681-97.
42. Hölzle E, Kligman AM: Mechanism of antiperspirant action of aliminium salts. J Soc Cosm Chem 1979;30:279-95.
43. Hölzle E, Braun-Falco O: Structural changes in axillary eccrine glands following long term treatment with aliminium chloride hexahydrate solution. Br J Dermatol 1984;110:399-403.
44. White JW Jr: Treatment of primary hyperhidrosis. Mayo Clin Proc 1986;61:951-6.
45. Dickmann LM, Dickmann JR: Quetiapine in the treatment of hyperhidrosis axillaris. Br J Dermatol. 2010 Nov;163:1126-7.
46. Shen JL, Lin GS, Li WM: A new strategy of iontophoresis for hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 1990;22:239-41.
47. Akins DL, Meisenheimer JL, Dobson RL: Efficacy of the drionic unit in the treatment of hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 1987;16:828-32.
48. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, Smith KC, Storwick G; Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee: Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severitybased treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermatol Surg 2007;33:908-23.
49. Odderson IR: Hyperhidrosis treated by botilinum toxin A exotoxin. Dermatol Surg 1998;24:1237-41.
50. Grimalt R, Moreno G, Ferrando J: Multiinjection plate for botilinum toxin application in the treatment of axillary hyperhidrosis. Dermatol Surg 2001;27:543-4.
51. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, Smith KC, Storwick G; Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee: Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 2004;51:274-86.
52. Ellis H: Axillary hyperhidrosis: failure of subcutaneous curettage. Br Med J 1977;2:301-2.
53. Licht PB, Pilegaard HK: Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. Ann Thorac Surg 2004;78:427-31.
54. Yoshida WB, Cataneo DC, Bomfim GA, Hasimoto E, Cataneo AJ: Chemical lumbar sympathectomy in plantar hyperhidrosis. Clin Auton Res. 2010;20:113-5.

188

Bilinç Bozukluklarında Nöromodülasyon

Çağhan Tönge, Hüseyin Hayri Kertmen

Giriş

Bilinç, nöronal aktivitelerin belirli bir senkronizasyonda çalışması sonucunda oluşan bir durumdur. Ve kişinin uyanıklılık ve farkındalık durumunu ifade eder. Kişinin kendisinin ve çevresinin farkında olması, uyanıklılığı olarak da ifade edilebilir. Travma, enfeksiyon, tümör, otoimmun hastalıklar gibi beyin dokusunun hasar görmesine neden olan durumlarda bilinçte farklı seviyelerde bozulmalar meydana gelebilir. Bunlara örnek olarak konfüzyon, strupor, koma verilebilir. Hasarlanan beyinde meydana gelen bilinçte değişmenin boyutu, geri dönüştürülebilirliği, fizyolojisi ve patolojisi günümüzde net bir biçimde açıklanabilmiş değildir. Bunun yanında, beynin fonksiyonunu kaybetmiş bir bölgenin işlevini yerine getirebilmek için nöronları bir takım biyokimyasal değişiklikler sonucunda tekrardan hayata geçirmeye çalıştığı da bilinmektedir. Beynin gerçekleştirmeye çalıştığı bu aktiviteye nöromodülasyon denir.[1] Nöromodülasyona dışarıdan müdahale etmek mümkündür. Günümüzde manyetik akım stimülasyonları, transkranial doğru akım stimülasyonu ya da somatosensitif uyarım gibi non-invaziv stimülasyon yöntemlerinin yanı sıra, direk elektrod ile uyarım ile gerçekleştirilen invaziv stimülasyon yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu bölümde, bilinç bozukluklarında nöromodülasyonun nasıl gerçekleştiği, ne ölçüde nöromodülasyona müdahale edilebildiği, nöromodülasyonda invaziv ve non-invaziv tedavi modaliteleri ve bu tedavi modalitelerinin sonucunda beyinde ve bedende ne gibi bulgular oluştuğu anlatılacaktır.

Ortalama bir erişkin beyni, 1700 cc'lik kalvaryum içerisinde 1400 cc parankim, 150 cc kan ve 150 cc BOS şeklinde dağılım gösteren, 20 milyar nöron ve 200-800 milyar arası glia hücresinin birbiri ile 60-150 trilyon sinaps aracılığı ile son derece karmaşık bir ağ oluşturduğu 165.000 km uzunluğunda sinir lifi içeren bir yapıya sahiptir.[2,3] Bu karmaşık yapı, devasa bir şehir elektrik hattına benzetilebilir. Nöronlar da birbirleri ile elektriksel aktivite ve nörotransmitterler aracılığı ile iletişim kurarlar. Geçmişte, bu nöronal elektriksel aktivitenin düzenlenmesi için elektrik dalgaları üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle 19. yüzyılda hücre membranının elektriksel aktivitesinin eksternal elektromanyetik manüpilasyona yanıtları hakkında önemli hayvan araştırmaları yapılmıştır.[4] Ardından 20.

yüzyılın başlarında Almanya'da insan beyninin elektriksel aktivitelerinin elektrodlar ile kaydı gerçekleştirilmiştir ve bu, modern EEG'nin (elektroensefalografi) temellerini oluşturmuştur. Daha sonra bu kayıtlar geliştirilerek uyanıklık, strupor, koma durumları için uygulanmıştır.

Kazanılmış beyin hasarı, travma, serebrovasküler olay, iskemi, dejeneratif beyin hastalıkları, onkolojik problemler, enfeksiyon vb. gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır ve her 4000 insandan biri bu hasara bağlı engelli olmaktadır.[5] Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde kazanılmış beyin hasarının kronik etkilerinden muzdarip olan 5-6 milyon hasta bulunmaktadır ve bakıma muhtaç hastalardan ötürü gelişen bu durum, ülkenin sağlık harcamalarına da yansımaktadır.

Bilincin anatomik lokalizasyonu

Bilinci beyinde birçok farklı merkez temsil eder. Beyinsapı, asendan retiküler aktive edici sistem, talamus, kortikal merkezler bilincin oluşmasında etkin rol oynar.[6] Asendan retiküler aktive edici sistem, beyinsapında rostral pons ve mezensefalon tegmentumunun paramedian bölgesinden başlar ve talamus düzeyinde posterior paramedian, parafasiküler, sentromedian ve intralaminar çekirdeklerin medial bölgesini içine alarak korteksin her tarafına projeksiyon lifleri uzatır.[7,8]

Koma

Koma Yunanca'da derin uyku demektir ve kişinin uyandırılamadığı, ağrılı uyarana, ışığa ya da sese normal yanıt veremediği durum olarak değerlendirilir. Koma durumundaki hastanın gidebileceği 3 farklı yol vardır; ölüm, remisyon ya da vejetatif durum. Beynin oksijen ve glukoz almasını engelleyecek her türlü durum, koma tablosuna neden olabilir.[9] Ayrıca direk travmaya bağlı sinir hasarı toksinler, ilaçlar, enfeksiyon ya da inflamatuvar süreçler de komaya neden olabilir.

Persistan vejetatif durum

Persistan vejetatif durum, hastanın durumunun stabil olduğu fakat kendinin ya da çevresinin farkında olmadığı durumlar için kullanılan bir terimdir. Uyku ve uyanıklılık siklusları korunabilir, çiğneme hareketi ya da refleksler korunabilir fakat bilinçli aktivite yoktur.[10] Akut travmatik ya da nontravmatik beyin hasarları, dejeneratif ya da metabolik beyin hastalıkları ya da ağır santral sinir sistemi konjenital malformasyonları bu duruma neden olabilir. Vejetatif durum, cevapsız uyanıklılık hali olarak da adlandırılır.[11]

Minimal bilinç durumu

Minimal uyanıklılık hali ya da minimal bilinç durumu, hastanın motor yanıt olarak refleksten daha fazlasını gösterebildiği durumlar için kullanılan bir terimdir. Hastanın komutlara yanıtı mevcuttur. Hastadan evet/hayır şeklinde doğrulama yanıtları alınabilmesinin yanı sıra, hasta göz takibi de yapabilmektedir.[11,12]

Locked in sendromu

Hastanın bu durumda uyanıklılığı mevcuttur ve bilinci yerindedir fakat hareket kabiliyeti yoktur.[13] Bu durum, bilinç ile ilgili bir problem değildir.

Koma değerlendirme

Hastaların bilinç durumu değerlendirilirken uluslar arası kullanılan bazı skalalar vardır. Günümüzde kliniklerde en yaygın kullanılan skala Glasgow Koma Skalası'dır. Basit ve pratik olmasının yanı sıra kafa travmaları gibi durumlarda hızlı değerlendirme ve karar vermeyi sağlamada yardımcı olabilmektedir. 3 ana komponenti vardır, motor yanıt, verbal yanıt ve göz yanıtı.[14] Hastanın verdiği yanıtlar üzerinden puanlama yapılarak hastanın mevcut durumu değerlendirilir.

Glascow koma skalası (GCS)

Puan	Göz yanıtı	Verbal yanıt	Motor yanıtı
1	Yanıt yok	Yanıt yok	Yanıt yok
2	Ağrılı uyarana göz açma	Anlamsız sesler	Ağrılı uyarana ekstansör (deserebre yanıt)
3	Sözel uyarana göz açma	Anlamsız kelimeler	Ağrılı uyarana fleksör (dekortike yanıt)
4	Gözler spontan açık	Konfüze, dezoryante	Ağrıdan kaçınma
5		Oryante, normal yanıt	Ağrıyı lokalize etme
6			Komutlara uyma

GCS dışında CRS-R, SSAM, WHIM, SMART, WNSSP, CNC gibi kullanılabilen çok sayıda skala bulunmaktadır. Bu skalalardan bilinç boxuklukları için en detaylı değerlendirme imkanı sağlayan skala CRS-R (Coma Recovery Scale-Revised)'dır.[15] Minimal bilinç durumu ile vejetatif durum arasındaki ayrımı yapmamızı sağlar. Bu skalada işitsel, görsel, motor, ağız, iletişim, uyanıklılık üzerinden toplam puanlama yapılır.

Bilinç durumunu değerlendirmek için fonksiyonel MR, PET, SPECT ve EEG'de kullanılabilir. Nörolojik muayene sırasında tespit edilemeyen minimal aktivite gösteren beyin bölgelerinin tespitinde bu yöntemlere başvurulabilir.[16]

Patofizyoloji ve patofizyolojiye bağlı tedavi yaklaşımları

Bilinci oluşturan komponentler net olarak ortaya konulamadığından bilinç bozukluklarının patofizyolojisi de henüz net bir şekilde anlaşılamamıştır. Tedavi yaklaşımı geliştirebilmek için öncelikle altta yatan problem aydınlatılmalıdır.[17]

Beyin dokusu hasar gördüğünde primer hasarı alan bölge kaybedilir. Önemli olan, primer hasar bölgesinin çevresinde gelişen beyin ödeminin içerisine aldığı, perfüzyonu bozulan alanı kurtarabilmektir. Bu alana penumbra alanı denir. Penumbra alanı, sekonder hasar alanı olarak geçer ve nörolojik olarak kliniğin düzelebilmesini sağlayan bölgedir. Bu bölgedeki nöronal dokuların beslenmesini, oksijenizasyonunu, iyon dengesini kurabilmek, bölgeyi kurtarmak açısından hayati öneme sahiptir.[18] Bir diğer nokta ise, beyindeki yolakların korunmasıdır. Beyin hasar gördükten sonra beyindeki yolaklarda bozulmalar meydana gelir. Bilinç bozuklukları temelde bu yolakların bozulmasına bağlı fonksiyonel beyin bölgelerinin birbiri ile temasının ortadan kalkmasına sekonder gelişmektedir. Bu yolaklar korunabildiği ya da yeniden oluşturulabildiği takdirde, hastanın beyin fonksiyonlarında ve bilinç durumunda düzelme yaratmak mümkün olabilir. Ayrıca vejetatif durumun geri dönüştürülebilirliğini değerlendirmede de bu beyin yolaklarının stimülasyonuna hastanın verdiği yanıt kullanılabilir.

Beynin rölantideki ayarları olarak adlandırabileceğimiz bazal fonksiyonlarını, fonksiyonel MR ile kaydetmek mümkündür. Sağlıklı bir bireyde uyanıklılık halinde herhangi bir iş yapmaz iken beyinde aktif bulunan temporoparietal bölgede, posterior singulat-precuneusta, anterior singulat-mesifrontal kortekste merkezler bulunmaktadır.[19] Bu bölgelerdeki aktiviteler beyin hasarı almış bir hastada bilinç durumu değerlendirilirken prognoz açısından fikir verebilir. Bilinç bozukluğunda bu merkezlerde aktivitenin devam ediyor olması, iyi prognoz göstergesidir.[20,21]

Beyin, hasar gören kısmın işlevini paylaştırma eğilimi gösterir. Buna nöroplastisite denir. Nöroplastisite, hücresel düzeyde fonksiyonunu kaybetmiş bölgenin diğer bölgelerce görevinin üstlenilmesi ve tam anlamıyla olmasa da yerine getirilmeye çalışılmasıdır.[1,8,22] Nöroplastisite çocuk ve genç hastalarda daha etkin gerçekleşir iken, yaş ilerledikçe zorlaşmaktadır. Dinamik bir süreç olmasının yanı sıra her zaman istenildiği gibi sonuçlanmayabilir. Nöronal plastisite aktivitesi de elektrodlar aracılığıyla stimülasyon ile geliştirilebilir bir özelliktir. Hücresel düzeyde nöronal plastisite ilk defa 20. yüzyılın ortalarında presinaptik alanda persistan uyarımın post-sinaptik alandaki stimülasyon miktarını artırmasıyla gösterilmiştir.[23] Nöronal plastisite nöronun direk uyarımı ile, nöronun üzerindeki inhibitör etkinin ortadan kalkması ile, uzun dönem potansiyalizasyonun artırılması ya da uzun dönem depresyonun azaltılmasıyla geliştirilebilir.

Bilinç bozukluklarında nöromodülasyon nasıl yapılır?

Bilinç bozukluklarında nöromodülasyon, invaziv ya da non-invaziv yöntemler aracılığıyla gerçekleştirilir. İnvaziv yöntemler elektrod yardımı ile sürekli ya da aralıklı uyarımların beynin ya da beyinsapının belli merkezlerine uygulanmasıyla gerçekleştirilirken, non-invaziv yöntemler MR ile, müzik/somatosensitif uyarım ile ya da direk kafatası uyarımı ile gerçekleştirilmektedir.[24,25] MR yardımı ile gerçekleştirilen nöromodülasyona transkranial manyetik stimülasyon denir (TMS). Kafatasının dürek uyarıldığı non-invaziv yönteme ise transkranial doğru akım stimülasyonu (tDCS, transcranial current stimülation) denir.

Stimülasyonlar

1. İnvaziv yaklaşım teknikleri

a. Median sinir stimülasyonu: Spinoretiküler yolağın asendan retiküler aktive edici sistem ile yaptığı sinaptik bağlantılar nedeniyle median sinir dorsal kök ganglionu aracılığıyla talamusa ve beynin çeşitli bölgelerine açılan bir kapı görevi görebilir. Komadaki hastalarda kontraktür gelişen el üzerinde median sinir uyarımı yapıldığında komanın erken ve geç dönemlerinde hastanın uyanıklılık düzeyinde olumlu yönde değişiklikler kaydedilmiştir.[26] Bu stimülasyon yönteminde, elektrodlar el bileğinin palmar yüzüne yerleştirilir. Uyarı impulsları genellikle asimetrik ve bifazik verilir. Uyarım koma durumu gelişmesinden sonra ne kadar erken başlanırsa uyarıma bağlı sinir nöromodülasyonu ve uyarnıklılık haline geri dönme ihtimali o kadar yüksek olur.[27]

b. Spinal kord stimülasyonu ya da dorsal kolon stimülasyonu: Genellikle ağrı semptomlarının tedavisinde kullanılır. Servikal, torakal ya da lomber seviyeden epidural mesafeye elektrodlar gönderilir.[28] Gönderilen elektrodlar üzerinden stimülasyon verilerek nöronal yolaklar aktive edilir. Çalışmalar, kazanılmış bilinç bozukluklarında spinal kord stimülasyonunun 35 yaş altı hastalarda ve travma sonrası erken dönemde stimülasyona başlanan hastalarda nöromodülasyonu daha iyi gerçekleştirdiğini göstermiştir. Spinal kord stimülasyonunun muhtemel nöromodülatuvar etkisi, bölgesel kan akımını beyinsapı yolakları aracılığı ile artırması, nörotransmitter ve nöromodülatörleri artırması, sempatik aktiviteyi tetiklemesi, santral sinir sisteminde nöroplastisiteyi tetiklemesi, nonspesifik hasar görmemiş yolakları uyararak rezidüel fonksiyonel kortikal alanları aktive etmesi olarak sıralanabilir.[29]

c. Derin beyin stimülasyonu (DBS): Derin beyin stimülasyonu, küçük silindirik elektrodlar yardımı ile beynin derin yapılarına elektriksel uyarımlar verme işlemidir. Stereotaktik olarak ya da nöronavigasyon ile gerçekleştirilebilir. Subkutan alanta yerleştirilen pulse jeneratörü ya da diğer adı ile pil yardımı ile stimülasyon gerçekleştirilir.[30] Bu piller ya 2 ilâ 5 yıl arasında değişen uzun ömre sahip bataryalara sahiptir, ya da tekrardan şarj edilebilir özelliktedirler. Uzaktan komuta sistemi ile pillerin elektrodlar aracılığı ile beynin derin bölgelerine göndereceği stimülasyonların voltaj, derinlik, kutup, açı ve frekans ayarları yapılabilmektedir. Kranial uçta yer alan silindirik halkalar yerleştirildiği bölgede 120 derecelik açılar ile 3 farklı yöne stimülasyon çıkarabilme özelliğine sahiptir. Bu özelliğe sahip kranial uç setlerinde daha da spesifik tedavi rejimleri oluşturmak mümkün olabilmektedir.[31]

Derin beyin stimülasyonu çok farklı hastalıkların tedavisinde kullanılabilmektedir; Parkinson hastalığı, distoniler, obezite, psikiyatrik hastalıklar vb. Hastalığın çeşidine göre bir hedef organ belirlemesi ve preoperatif planlama gerekmektedir. Planlama beyin MR görüntüleri üzerinden yapılmaktadır.[32] Beyinde bilinç çok yaygın olarak temsil edildiğinden bilinç bozukluklarında yolakları uyarabilmek için farklı anatomik noktalar hedef alınabilmektedir. Talamusun lateropolar çekirdeği, retiküler çekirdeği, mezensefalik retiküler formasyon, sentromedian parafasiküler çekirdek kompeksi çalışmalarda hedef alınan noktalardandır. Üst kortikal yapılar ile retiküler bağlantıyı sağlayan projeksiyon lifleri orta beyindeki retiküler formasyon ve talamik intralaminar çekirdeklerdir. Striatum, talamus ve korteksi birbirine bağlayan lifler orta striatal nöronlardır ve aksiyon potansiyellerinden sorumludur. Vejetatif durumdan minimal uyanıklı-

lık haline gelebilen hastaların ortak özelliklerinin EEG'de desenkronize dalgalar olduğu gösterilmiştir, bu da EEG'nin bilinç bozukluğu olan hastalarda derin beyin stimülasyonu endikasyonu belirlemede bize fikir verebileceğini göstermektedir.[33] Kazanılmış bilinç bozukluklarında bir yılın üzeri bir süre sonra yapılan talamik uyarımlarda hastaların takiplerde herhangi bir iyileşme belirtisi göstermediği tespit edilmiştir. Stimülasyona sekonder nöroplastisite, stimülasyon gerçekleştikten hemen sonra başlar ve stimülasyon kesilse dahi bir süre devam eder. Bu süre, kişinin yaşı, hastalığı, kazanılmış ise akut ya da kronik olup olmadığı ile yakından ilişkilidir. Santral talamik stimülasyon, frontal lob aktivasyonuna neden olur. Premotor merkez, uyarım üzerine harekete geçer. Anterior singulat korteks yüksek uyanıklılık gerektiren görevlerde rol alır.[34] Uyanıklılık regülasyonu talamus ve anterior singulat korteks arasındaki iletişim ile sağlanır. DBS ile beyinde bozulmuş bu yolakların stimülasyon ile kısmi ya da tamamıyla yeniden hayata geçirilmesi mümkündür. Nöron popülasyonlarındaki desenkronizasyon DBS sırasında istenilen etki olabilir. Hangi hastanın beynin hangi bölümünün stimülasyonundan fayda görebileceğine yönelik elimizde net bir algoritma bulunmamaktadır.[35] Derin beyin stimülasyonu işleminin pahalı bir işlem olması, hasta seçiminin zor olması, cerrahın mevcut veriler eşliğinde başarısızlığı göze alabilmesi gibi faktörlerin varlığından dolayı, bilinç bulanıklığından nöromodülasyon için derin beyin stimülasyonu ile ilgili kapsamlı tedavi şeması çıkarabileceğimiz yeterli çalışma bulunmamaktadır.

d. Ekstradural kortikal stimülasyon: 20. yüzyılın ortalarından bu yana Parkinson ve epilepsi için tedavi yaklaşımı açısından araştırma konusu olmuş bu yöntem, elektrodları korteksin üzerine ya da içerisine yerleştirmeyi temel alır.[36] Uyarım sırasında elektrodun boyu, açısı, stimülasyonun frekansı, elektrodun yerleşimi vb. faktörler de sonucu etkilemekle birlikte bipolar elektrodların unipolar elektrodlar ile karşılaştırıldığında bilinç bozukluğunda daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte üretilen yeni elektrodların çap, doku uyumu açısından daha tolere edilebilir olması, invaziv işleme bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.

2. Non-invaziv yaklaşım teknikleri

Beyin dokusuna direk hasar vermeden yapılan uyarım şekilleri non-invaziv yaklaşım teknikleri olarak geçmektedir. Bu yaklaşım tekniklerinde başın yüzeyine elektrodlar yerleştirilerek uyarım gerçekleştirilir ve yüzey elektrodları sayesinde beyne elektriksel enerji gönderilir. Uyarımlar SCALP içerisinden direk kafatasına yapılabilir. Doğru akım ya da alternatif akım kullanılarak uyarım yapılabilir. Doğru akım frontal ve oksipital bölgelere yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla sağlanırken etkisinin kısa sürede geri döndürülebilmesi ve ölçümünün kolay yapılabilmesi gibi avantajları bünyesinde taşır. Beyine yapılan stimülasyonlar dışında median sinir gibi periferik sinirlere uygulanarak da sinir stimülasyonuna sekonder iyileşmeyi tetikleyebilmektedir.

a. Transkranial doğru akım stimülasyonu: Transkranial doğru akım stimülasyonu kullanılırken akım negatif elektrod ucundan yani katottan pozitif elektrod ucuna yani anota doğru hareket eder. Bu akım sırasında beynin polarize olması sağlanır. Uygulama aşamasında 0,5-2 mA boyutundaki akımlar 10 dakika veya üzeri sürelerde verilir.[37] SCALP temizlendikten sonra sünger elektrot iletken jel sürülmesinin ardından SCALP üzerine yerleştirilir. Elektrodun boyu ile stimülasyon alanı belirlenebilir. Piramidal hücreler anot tarafından uyarıldıklarında fasilitasyon yanıtı verirler ve katot hiperpolarizasyonu önler. Doğru akım stimülasyonu ile beynin sadece uyarılan yolaklarının değil tüm primer motor korteksin intrensek fonksiyonel yapısının, büyük ölçekli beyin projeksiyon ağlarının ve istirahat durumundaki prefrontal korteks aktivitelerinin reorganize olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.[38] Uzun süreli stimülasyonların nöbet riski taşıdığı akıldan çıkarılmamalıdır. Çünkü uzun süreli uyarımlar spontan nöronal aktivite ve eksitabiliteyi değiştirmektedir.[37,38] Ayrıca doğru akım uyarımının etkisini gösterebilmek için birtakım biyomarkerlar geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Elektrotların SCALP'e yerleştirilmesi için genellikle 10-20 EEG kullanılmaktadır. Bunun dışında uyarılmak istenen yolağa özgü elektrod yerleşimi de seçilebilir. Elektrodların nereye ve nasıl yerleştirileceğinin seçiminde fonksiyonel MR bize yardımcı olabilir. Rutin EEG elektrodları stimülasyona uygun değildir. EEG kayıtları stimülasyonun değerlendirilmesi için kullanılır. Bunun yanında EEG kaydı ve yüksek dansiteli doğru akım stimülasyonunun eş zamanlı yapıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Akım stimülasyonu fonksiyonel MR ile birlikte de yürütülebilir ve bu şekilde yapıldığında akımın kısa ve uzun süreli etkilerini gerçek zamanlı görüntüleyebilmek mümkün olabilir. MR ile uyumlu probların kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

b. Transkranial alternatif akım stimülasyonu: Alternatif akım stimülasyonu doğru akım stimülasyonuna kıyasla daha az tercih edilen bir yöntemdir. Doğru ekım stimülatöründe kaynak bir bataryayken ve güç regülatörü ile takip ve kontrol imkanı var iken, alternatif akım stimülatöründe daha kompleks bir yapı söz konusudur.[38] Alternatif akım için SCALP, kafatası, dura ve beyin omurilik sıvısının yapılkan özelliklerinin fazla olması nedeniyle verilmesi gereken enerji miktarı fazla olup buna bağlı komplikasyon riski de yüksektir. İnvaziv yöntemlerden beyine implante edilen eletrodlar ile kıyaslandığında spasial rezolüsyonu daha azdır ve daha az tahmin edilebilir sonuçlar verir. Alternatif akım stimülasyonunun avantajlarına bakacak olursak, bir polarite olmadığı için doğru akım stimülatörü gibi iyontoforetik etkisi yoktur ve nöral membran polaritesini bozmadığı için etkisinin geri dönüştürülebilirliği daha kolaydır. Başka bir açıdan da değerlendirecek olursak alternatif akım stimülatörünün nöbet geliştirme riski doğru akım stimülatöründen azdır fakat unipolar stimülasyon nedeniyle daha yüksek akım verilmesi gerekliliği ve sonucun da daha uzun sürede alınabilmesi gibi nedenlerden dolayı alternatif akım stimülatörü doğru akım stimülatöründen daha nadir tercih edilmektedir. Yüksek akımlarda alternatif akım stimülatörünün de nöronal depolarizasyon yapma etkisi vardır. Alternatif akım stimülasyonu tüm kafatası içerisinde akım oluşturarak kortikal ağların uyarılmasını ve bu da lokal ve genel yolakların senkronizasyonunu sağlar.[39] Stimülasyon süresinin nöroplastik etkiler ile ilişkisi kısa süreli stimülasyonların yapıldığı çalışmalarda gösterilebilmiştir. Düşük elektriksel akıma maruz kalan nöronlar senkronize olmaya başlar fakat bu stimülasyon değerinin nöronun uyarılabilirlik eşiğinin üzerine çıkmaması gerekmektedir. Aksi takdirde nöronal eksitasyon meydana gelir ve fokal eksitasyonlar desenkronizasyona neden olur. Her hücrenin belli bir eksitasyon sınırı vardır. Stimülasyon frekansı arttıkça fokal eksitasyon ve sonrasında nöbet riski doğar. Genellikle nöromodülasyonun nöronal eksitasyon sınırını düşürücü etkisi geri dönüşümlüdür. Alternatif akım stimülasyonunun bu etkisinin sodyum kanalları üzerinden olduğu düşünülmektedir. Başka bir mekanizma da alternatif akım stimülasyonunda eksitabilitenin yükselmesine bağlı öğrenme ve hafızanın güçlenmesidir. Bunun NMDA reseptörlerindeki efikasitenin artışına bağlı uzun dönem potansitalizasyonlarda güçlenme ile ilişkisinin olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır. Sonuç olarak, akım stimülasyonu non-invaziv, selektif, ağrısız ve geri dönüştürülebilir eksitabilite modülasyonu sağlayan bir yöntemdir.[40] Ayrıca ucuz, taşınabilir, tekrarlanabilir ve standartizasyonu kolay bir yöntemdir. Transkranial alternatif akım enjeksiyonunun nöroplastisite üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Etkilerin uzun dönemde nasıl seyrettiğini değerlendirebilmek ve daha spesifik alanlara yönelerek uyarım gerçekleştirebilmek için hem teknik, hem teknolojik, hem de teorik olarak daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

c. Transkranial manyetik stimülasyon: Transkranial manyetik stimülasyon global kortikal eksitabiliteyi değerlendirmek ve motor yolak entegrasonunu görebilmek için çıkarılmıştır.[41] Temeli nöronların elektromanyetik indüksiyonuna dayanır. Manyetik alanın hızlı yükselip yavaş düşüşlerinin birbirini takip etmesi sonucunda gelişir. Bu yöntem, invaziv stimülasyon yöntemlerindeki doğru akım uyarımına benzemektedir. Hedef nöronal dokunun üzerine yerleştirilen koilin ani elektromanyetik dalga oluşturması ile membran depolarizasyonuna neden olması prensibine dayanır. Koiller sirküler ya da 8 şeklinde olabilir. Ele tutulabilir, ya da robotik bir kol yardımı ile nüronavigasyon sistemi üzerinden kontrol de edilebilir. Bu tekrarlayan standartize

edilmiş hedeflemeye imkan sağlar. Hedef organ beyin, omurga ya da periferik sinirler olabilir. Periferik sinir uyarımlarında motor uyarım sınırının tespitinden sonra mümkün olan en az enerji ile uyarım başlatılır ve uyarın sırasında EMG ile kar kontraksiyonunun kaydı tutulabilir.[42] Yine aynı şekilde santral sinir sistemi uyarılarında ise EEG kaydı ile stimülasyona yanıt takip edilebilir. Günümüzde kullanılan transkranial manyetik stimülasyon cihazları minimum 1,5 tesla gücündedir. Manyetik alan oluşturulduktan sonra cilt cilt altı yapılardan, periost ve kemikten direk yolla geçerek duraya ve beyin dokusuna, beyin omurilik sıvısına ulaşır. Etkisi bölgedeki beyin hücrelerinin şekline, sayısına, polarizasyon uçlarının duruşuna ve stimülasyonun gerçekleştirilmek istendiği yolağın pozisyonuna göre değişir. Hem eksitatör hem de inhibitör özellikte stimülasyonlar yapılabilir. Ayrıca düzenli aralıklar ile yapılan stimülasyonlara alınan yanıtlar kaydedilerek beyin haritalaması da yapmak mümkündür. Transmanyetik stimülasyon ile eksitasyon sürekli olarak devam ettirildiği takdirde nöronal eksitasyon eşiği düşebilir ve bu da hastada nöbet riski yaratır. Nöbet riskini en aza indirebilmek için uyarım süresini iyi ayarlamak gerekir.[43] Transmanyetik stimülasyon ayrıca medikal tedaviye dirençli depresyon ve serebrovasküler olay sonrası gelişen motor defisitin rehabilitasyonunda kullanılmaktadır. Taşınabilir olmaması, pahalı bir yöntem olması, çok kullanışlı olmaması, çok yer kaplaması, derin beyin stimülasyonu gibi kişisel kullanıma uygun olmaması gibi faktörler de transmanyetik stimülasyonun dezavantajları arasında sayılabilir.

Yeni ufuklar

Nöromodülasyon, patofizyolojiyi aydınlatabildiğimiz ölçüde geliştirilebilen bir tedavi yöntemidir. Sinir sistemi üzerinde uzun dönem aktivasyon, inhibisyon ve modifikasyon ya da regülasyon sağlar. Nöromodülasyon çok farklı şekillerde olabilir, kimyasal, fizyolojik, elektriksel ya da manyetik gibi. Nöromodülasyonun hangi hasta gruplarında uygulanabileceği, hangi yöntemin hangi hasta popülasyonu için daha uygun olduğu, spesifik yolak uyarımlarının nasıl sonuçlar verebileceği, hücresel düzeyde verilen stimülasyonların fizyolojiyi nasıl etkilediği gibi konularda daha fazla yanıt alabilmek için çok sayıda spesifik çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Günümüzde kliniğe uyarlanmamış deney aşamasında birçok farklı yöntem denenmektedir. Nanotüpler, kan akımını artırmaya yönelik nöromodülasyon çalışmaları, karbonfiberler ve karbon tüpler ile elektron transferi aracılığı ile stimülasyon, farklı dalga boylarında ve frekanslarda ışık kullanılarak stimülasyon, kök hücre çalışmaları bunlara örnek olarak gösterilebilir.[44,45,46] Serebrovasküler olay ya da travma gibi durumlarda primer hasara bağlı nöron hücrelerinde ölüm meydana geldikten sonra uykudaki nöronların uyarılması ile nöroplastisite, eski yolakların yeniden canlandırılması vb. mekanizmalar ile hastanın koma/vejetatif durumunun kısa ve uzun dönem iyileştirmeleri sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Franzini A, Messina G, Gambini O, et al. Deep-brain stimulation of the nucleus accumbens in obsessive compulsive disorder: clinical, surgical and electrophysiological considerations in two consecutive patients. Neurol Sci 2010;31:353-9.
2. Schiff, N.D, Purpura, K.P. Towards a neurophysiological foundation for cognitive neuromodulation through deep brain stimulation. Thalamus related systems 2 (2002) 55-69.
3. Tass PA, Popovych OV. Unlearning tinnitus-related cerebral synchrony with acoustic coordinated reset stimulation: theoretical concept and modelling. Biol Cybern. 2012; 106:27-36.
4. Zibly, Z et al. Modulation of mind: therapeutic neuromodulation for cognitive disability. J Clin Neuroscience 21 (204) 1473-1477.
5. Brown, P et al. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. J. Neurosci. 21, 2001;1033-1038.
6. Contreras, D, Steriade, M., Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. J. Neurosci. 15, 604-622. 1995.

7. Farmer, S. Neural rhythms in Parkinson's disease. Brain 125, 2002;1175-1176.
8. Braver, T.S, Barch, D.M. A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. Neurosc & Biobehavv. Rev. 26 (2002) 809-817.
9. Zangaglia R, et al. Deep brain stimulation and cognition in Parkinson's disease: an eight-year follow-up study. Mov Disord 2012;27: 1192-4.
10. Funahashi, S., Bruce, C.J., Goldman-Rakic, P.S. Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. Neurophysiology 65, 1993;1464-1483.
11. Giacino, J.T, et al. The thalamus as a place for interaction between the input and the output of the basal ganglia: a commentary. J. Chem. Neuroanat 16, 1999; 149-152.
12. Nguyen-Vu TD, Chen H, Cassell AM, Andrews RJ, Meyyappan M, Li J. Vertically aligned carbon nanofiber architecture as a multifunctional 3-D neural electrical interface. IEEE Trans Biomed Eng. 2007; 54:1121-1128.
13. Parpura et al. Neuromodulation: Selected approaches and challenges. J Neurochem. 2013 Feb;124(4): 436-453.
14. Hashimoto, T, Elder, C.M, Delong, M.R, Vitek, J.L. Responses of pallidal neurons to electrical stimulation of the subthalamic nucleus in experimental parkinsonism. In: Proceedings of the Society for Neuroscience 30th Annual Meeting Abstract 750.5, San Diego, California, 10-15 November 2001.
15. KE, Garris PA, Blaha CD, Lee KH. Wireless Fast-Scan Cyclic Voltammetry to Monitor Adenosine in Patients With Essential Tremor During Deep Brain Stimulation. Mayo Clin Proc. 2012.
16. Olabarria M, Noristani HN, Verkhratsky A, Rodriguez JJ. Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer's disease. Glia. 2010; 58:831-838.
17. Shah S.A, Schiff N.D. Central thalamic deep brain stimulation for cognitive neuromodulation-areview f proposed mechanisms and investigational studies. Eur J Neurosc Vol.32, pp. 1135-1144, 2010.
18. Kamal, A.R, Schiff, N.D. Does the form of akinetic mutism linked to mesodiencephalic injuries bridge the double dissociation of Parkinson's disease and catatonia? Behav. Brain Sci., in press. Psychiatry 60, 2002;217-220.
19. Llinas, R.R, Leznik, E, Urbano, F.J. Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and non-specific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices, 2002.
20. Martins A.R. et al. Neuromodulation as a cognitive enhancement strategy in healthy older adults: promises and pitfalls. Aging, Neuropsychology and Cognition Article in Press.
21. Bell E, Maxwell B, McAndrews MP, et al. Deep brain stimulation and ethics: perspectives from a multisite qualitative study of Canadian neurosurgical centers. World Neurosurg 2011;76:537-47.
22. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. J. Neurosci. 16, 2788-2808.
23. Agnesi F, Blaha CD, Lin J, Lee KH. Local glutamate release in the rat ventral lateral thalamus evoked by high-frequency stimulation. Journal of Neural Engineering. 2010; 7:26009.
24. Buibas M, Silva GA. A framework for simulating and estimating the state and functional topology of complex dynamic geometric networks. Neural Comput. 2011; 23:183-214.
25. Andrews R, Meyyappan M, Lee KH. Carbon nanofiber electrode array for electrochemical detection of dopamine using fast scan cyclic voltammetry. Analyst. 2011; 136:1802-1805.
26. Caselli, R.J., Graff-Radford, N.R., Rezai, K., 1991. Thalamocortical diaschisis: single-photon emission tomographic study of cortical blood flow changes after focal thalamic infarction. Neuropsych. Neuropsych. Behav. Neurol. 4, 193-214.
27. Fins, J.J., 2000. A proposed ethical framework for interventional cognitive neuroscience: a consideration of deep brain stimulation in impaired consciousness. Neurol. Res. 22, 273-278.
28. Roman JA, Niedzielko TL, Haddon RC, Parpura V, Floyd CL. Single-walled carbon nanotubes chemically functionalized with polyethylene glycol promote tissue repair in a rat model of spinal cord injury. J Neurotrauma. 2011; 28:2349-2362.
29. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. Alzheimers Dement 2011;7:80-93.
30. Tierney TS, Vasudeva VS, Weir S, et al. Neuromodulation for neurodegenerative conditions. Front Biosci (Elite Ed) 2013;5:490-9.
31. Ponce FA. Modulating memory. World Neurosurg 2012;78:564-5. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. Ann Neurol 2008;63:119-23.
32. Goldman-Rakic, P.S., 1996. Regional and cellular fractionation of working memory. Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 13473-13480.
33. Modulation of arousal regulation with central thalamic deep brain stimulation. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., 1, 3314-3317.
34. Milner B. The medial temporal-lobe amnesic syndrome. Psychiatr Clin North Am 2005;28:599-611 [609].
35. Whittle N, Schmuckrmair C, Gunduz Cinar O, et al. Deep brain stimulation, histone deacetylase inhibitors and glutamatergic drugs rescue resistance to fear extinction in a genetic mouse model. Neuropharmacology 2013;64: 414-23.
36. Heber IA, Coenen VA, Reetz K, et al. Cognitive effects of deep brain stimulation for essential tremor: evaluation at 1 and 6 years. J Neural Transm 2013;120: 1569-77.
37. Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, et al. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. Brain 2007;130:1608-25.
38. Penfield W. Functional localization in temporal and deep sylvian areas. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1958;36:210-26.
39. Husain, M., Mannan, S., Hodgson, T., Wojciulik, E., Driver, J., Kennard, C., 2001. Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect. Brain 124, 941-952.
40. Denning T, Matsuoka Y, Kohno T. Neurosecurity: security and privacy for neural devices. Neurosurg Focus 2009;27:E7.
41. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual, Leone A. Non-invasive human brain stimulation. Annu Rev Biomed Eng. 2007;9:527-65.
42. Huang YZ et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron. 2005;45:201-6.
43. Rossi S et al. Safety ethical considerations and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009;120(12):2008-39.
44. Keane M, Deyo S, Abosch A, Bajwa JA, Johnson MD. Improved spatial targeting with directionally segmented deep brain stimulation leads for treating essential tremor. J Neural Eng. 2012;9(4):046005.
45. Watanabe H et al. Intravascular Neural Interface with Nanowire Electrode. Electron Commun Jpn. 2009;92:29-37.
46. Lee BY et al. Virus-based piezoelectric energy generation. Nat Nanotechnol. 2012;7:351-6.153.

189

Sakral Sinir Stimülasyonu

Nilgün Şenol, Aydın Aydoseli

Günümüzde fonksiyonel nöroşirürji de en önemli silahlardan biri, hedeflenmiş nöronal dokudaki elektrik sinyallerinin dışarıdan idare edilebilmesi ve nörolojik semptomların azaltılması için dizayn edilmiş nörostimülasyon implantlarıdır.[1]

Elektrik akımının tedavi edici özelliği Roma İmparatorluğu zamanından beri bilinmektedir. İlk tıbbi dokümanlar, gut ağrısı olan hastasının elektrik-alan üreten torpil balığına basması ile ağrısının hafiflediğini bildiren Scribonius Largus adlı doktora aittir.[2] Bu bilgilere rağmen elektrik akımı yüzyıllar boyunca sinir sisteminde tedaviye yönelik olarak kullanılmamıştır. Bunun yerine, sinir sisteminde kalıcı nöromodülatör etki yaratmak için kontrollü lezyon yapılması üzerinde yoğunlaşılmıştır. 1930'lu yıllarda nöral yolları bozmak için açık kraniotomi yaklaşımına öncülük etmiş olan doktor Russ Meyers'in fiziksel güç ile oluşturduğu lezyonlar, 1950'lerde lökotomun gelişmesine yol açmıştır.[3] Sonraki 3 dekatta lezyon oluşumu, alkol/wax/yağ, ısı, kriyo-enerji ve son olarak radyofrekans enerji kullanılarak geliştirilmiştir. Her bir teknik ile hasta morbiditesini azaltan, daha iyi kontrol edilebilen, daha kesin lezyonlar elde edilmiştir.[4-8]

Elektrik stimülasyonu ile lezyonun oluşturduğu etkiye benzer sonuçların gözlenmesi ile araştırmacılar için implante edilmiş elektrodların devri başlamıştır. Modern nörostimülasyonun kökeni, 1965'de Science dergisinde Ron Melzack, PhD, ve Pat Wall, PhD'nin, ağrının kapı kontrol teorisi olarak bilinen "Ağrı mekanizması: yeni bir teori" başlıklı yayınlarına dayanmaktadır.[9] Bu teori C. Norman Shealy'nin 1967'de kronik ağrı tedavisi için ilk dorsal kolon stimülatörü (DKS)'nü yerleştirmesine yol açmıştır.[1] Sonrasında spinal kord stimülasyonu (SKS), radikülopati[10], başarısız bel cerrahisi sendromu[11], periferal nöropati[12], periferal vasküler hastalık[13], kronik anstabil anjina[14] ve kompleks bölgesel ağrı sendromunda[15] kullanılmıştır. Sakral sinir stimülasyonu ise 1975 yılında, mesanenin boşaltılması için mesane duvarı ve pudental sinir uyarımı ile kullanılmıştır.[16] Ancak yüksek voltaj ile doğrudan mesane duvarının uyarılması sonucunda termal hasar, ağrı, yüksek intravezikal basınç oluşması gibi sonuçlarla karşılaşılmıştır. Doğrudan pudental sinir uyarımında da kontinans gelişmiştir.

Nöromodulasyonun işleyişi tam anlaşılmamış olmasına rağmen, hem inhibisyon hem de ilgili nöral devrenin aktivasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir. Arka kolona bir elektrik akımı uygulanarak afferent lifleri stimüle edilen bölgeden geçen dermatomlarda karıncalanma hissi oluşturulur. Ağrısız olan bu duyu, hastanın etkilenen alanda ağrı algısını azaltmaktadır; hasta ağrı yerine ağrısız parestezi hissetmektedir.[17] Stimülasyonun etkili olabilmesi için parestezi alanı ağrı alanı ile örtüşmelidir.[18]

Cerrahi teknik

Sakral sinir uyarımı ile ilişkili denemeler 1970'lere kadar gitmektedir. Bu dönemlerde mesaneyi boşaltmak için mesane duvarı uyarımı ve kontinansı sağlamak için pudental sinir stimülasyonu ile başlanmıştır.[16,19,20] Ancak mesane duvarına direkt uygulama termal hasara, ağrıya ve detrusor sfinkter dissinerjili hastalarda intravezikal basıncın artmasına neden olmuştur.[21]

1. Ön sakral kök uyarımı ve Brindley yöntemi:

Ön sakral sinir köklerinin uyarımı ile hem mesanenin kasılmasına neden olan parasempatik efferentler, hem de eksternal sfinkterdeki somatik motor lifler uyarılmaktadır.[21]

İngiliz fizyolog Brindley, eksternal sfinkterin çizgili kaslardan oluştuğu ve detrusordaki düz kaslardan daha hızlı gevşediği üzerinde durmuştur. Bu karşıt yanıtlara dayanarak, paraplejik maymunlarda sürekli maksimal detrusör kasılması ve aralıklı eksternal sfinkter kasılması elde etmek için ön sakral sinir köklerini uyarmış (her 1,5 sn'de bir, 100 ms süren 12 pulse patlaması ile) ve işemeyi sağlamıştır.[22] Daha sonra Brindley intradural olarak S2'den S5'e bilateral ön köklerin üzerine yerleştirilen, internal pasif bir alıcıya bağlanan subkutanöz kabloları olan elektrodların yerleştirilebildiği bir cihaz tasarlamıştır. İç tarafta pil yoktur ve uyarı programlanabilen external kontrol ile elektromagnetik indüksiyon ile sağlanmaktadır. Brindley, bu cihazı üriner retansiyonu olan tam spinal kord hasarlı hastalar üzerinde denemiş ve ilk olarak 1976'da bir insana implante etmiştir. Hasta makinayı açarak inkontinansı azaltmak, retansiyonu engellemek için işeme zamanlarını kontrol etmiştir.[23] Ancak işeme epizodlarının arasındaki sürede detrüsör hiperrefleksi sorunu çözülmediği için Brindley 1981'den itibaren stimülatörü yerleştirirken aynı zamanda S2-S3 düzeylerine posterior rizotomi de yapmıştır. Brindley stimülatörü kullanılarak, sakral ön kök stimülasyonu ve posterior rizotomi birlikte "Brindley yöntemi" olarak adlandırılmıştır. Bu yöntemin kullanımı, en az 1 yıl süreyle tam spinal kord hasarı olan ve refleks mesane kontraksiyonları intakt olan, nörolojik olarak stabil hastalarda endikedir **(Tablo 1)**.[21]

Tablo 1: Ön sakral kök uyarımı ve Brindley yöntemi

Cerrahi işlem iki basamaklı olarak yapılmaktadır:
1. Test stimülasyonu:
   a. Peruktan sinir değerlendirmesi
   b. Kuadripolar elektrod implantasyonu
2. Kalıcı implantasyon (şikayetlerinde %50'den fazla azalma olanlar)

Test Stimülasyonunun Değerlendirilmesi:
En az birinde %50 den fazla iyileşme olmalı
1. Sıkışma inkontinansı
   . günlük idrar kaçırma sayısı
   . kaçırma şiddeti
   . günlük ped sayısı
2. Sıkışma sıklığı.
   . Günlük tuvalete gitme sayısı
   . İdrar hacmi
   . Sıkışma şiddeti
3. Retansiyon
   . günlük kateterizasyon sayısı
4. İnterstisyel sistit
   . mesane ağrısında azalma

Test stimülasyon cihazı parametreleri:
- Geçici batarya ile çalışan cihaz
- Test stimüsyon ayarları:
  - Amplitude - start at 0.0V (OFF)
  - Pulse Width - 210 usec
  - Rate - 15pps
  - Rate and Pulse Width Select Switch to "A"
  - Amp Limit - 10V
  - Elektrot Ayarları: 0 (-), 1 (off), 2(off), 3 (+)

2. Sakral nöromodulasyon (SNM):

Schmidt, sakral sinir kökünü (özellikle S3 siniri kullanıldığında) uyararak nörojenik detrusor fazla aktivasyonunu suprese edebilmiştir. Böylelikle nörojenik ve nörojenik olmayan etyolojilere sekonder gelişen urge-inkontinans ve sıkışma sıklığı gibi alt üriner sistem semptomlarının düzeldiğini bildirmiştir.[24] Tam mekanizması net olarak ortaya konmuş olmasa da sakral sinirler boyunce uzanan somatik duyu liflerinin uyarımının mesanedeki parasempatik çıkışı inhibe ettiği ve böylece detrusör fazla aktivasyonunun engellendiği düşünülmektedir.[21]

İki aşamada implantasyon yapılmaktadır. Birinci aşama: lokal anestezi altında ve skopi eşlİğinde bilateral S3 foramenlerine geçici tek kanallı elektrodlar yerleştirilmesi ile periferik sinir değerlendirimi yapılır.[21]

Perkütanöz retrograd yaklaşımda, bir lomber seviyeden kılavuz iğne lumbosakral sinir kökleri hedef alınarak epidural alana yönlendirilir. İğne yerleştirildikten sonra elektrod retrograd olarak sakrum boyunca geçirilir, lomber ve/veya sakral sinir köklerine paralel veya üzerinde olacak şekilde yerleştirilir.[25] Perkütanöz anterograd yaklaşımda lumbosakral sinir kökleri hedef alınır, kılavuz iğne sakral hiatustan epidural alana doğru yönlendirilir. Sonrasında elektrod anterograd yönde (başa doğru) geçirilerek uygun lokalizasyona ilerletilir.[26,27] Elektrotlar external bir kontrol ünitesine bağlanır ve hasta evine gönderilir.[21]

Semptomlarda %50 oranında düzelme olması "başarılı" olduğunu gösterir. Daha sonra ikinci safhaya geçilerek genel anestezi altında pulse jeneratörü yerleştirilir. Bu işlem sürecinde geçici elektrotlar gerekirse kalıcılar ile değiştirilebilir. Eğer geçici elektrotların kullanıldığı vakalarda ilk test başarılı olmazsa, periferik sinir değerlendirimi başarı oranının daha yüksek olduğu düşünülen kalıcı elektrotlar ile tekrarlanabilir. Vakaların çoğunda sadece bir S3 sinir kökü nöromodülasyon için seçilebilir. Randomize klinik çalışmalarda bu yöntemin bilateral stimülasyon kadar etkili olduğu bulunmuştur. Brindley yönteminde olduğu gibi SN'de de işemenin sağlanabilmesi için stimülasyonun kontrolü hastadadır.[21]

SNM'nin Brindley yöntemine göre avantajı, SNM'de laminektomi veya BOS kaçışına neden olabilecek intratekal işlem gerekmemesidir, bu durumda ön kök hasar riski de azalmaktadır. Aynı zamanda geri dönüşsüz olan posterior kök rizotomiye de ihtiyaç yoktur.[21]

Endikasyonlar ve kullanım alanı

Nörojenik mesane, sinir sistemi hastalığına sekonder gelişen mesane disfonksiyonudur. En sık neden multiple skleroz ve spinal kord hasarıdır. Etkili tedavi yapılmazsa, nörojenik mesane nefropati ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Oral ilaç tedavisi ve aralıklı kateterizasyon öncelikli tedaviler olarak seçilebilir, ancak ilaçlar kısmen faydalı olmakta, aralıklı kateterizasyon da hastalar tarafından çok rahat uygulanamamaktadır. Bu durumda, kaybolan nöral fonksiyonların yapay stimülatörler kullanılarak düzenlenmesi oldukça etkili bir alternatif seçenektir.[21]

Sakral sinir stimülasyonu, üroloji tedavi usülleri arasında, idrar kaçırma, inkontinans veya ilaç tedavisine yanıt vermeyen nonobstruktif üriner retansiyonda da bir tedavi seçeneği olarak eklenmiştir. Esas olarak detrüsor hiperaktivitesinde kullanılırken, detrüsör sfinkter dissinerji de kullanılmamaktadır.[21]

Test stimülasyonuna yanıt veren hastalarda uzun dönem semptomlarda sürekli başarılı kontrol sağlanmıştır. İnterstisyel sistit/mesane ağrı sendromu olan hastaların tedavisinde tanı konur konmaz ağrı kontrolünün sağlanması oldukça önemlidir. Bazı çalışmalarda, nöromodülasyonun ağrının olmamasının yanısıra idrar sıklığında ve sıkışma hissinde azalmada başarı sağladığı öne sürülmüştür.

Sakral sinir stimülasyonunun pelvik, anal ağrılarda ve abdominal, pelvik organların fonksiyonlarının düzenlenmesinde kullanımını bildiren çeşitli yayınlar vardır.[28-30] Fekal inkontinansı, işeme disfonksiyonu, irritabl kolon sendromu ve pelvik ağrısı olan hastalarda tedavi amacıyla başarılı olarak 1980'lerden beri kullanılmaktadır.[28-33] Ağrının inhibisyonu kapı kontrol teorisi ile açıklanabilir. Aynı zamanda elektrik stimülasyonunun möromodulatör etkisi ile lokal kan akımını değişmesi, endorfin

salınımına neden olması, nöral metabolizmayı düzenlemesi, nörotransmitter ve aksonal iletimi etkilemesi, hücre membran depolarizasyonunu engellemesi ile de olabilir.[34] Kronik anal fissür ve geçmeyen perineal ağrılarda sakral sinir stimülasyonu güvenli, etkili ve uygun bir yöntemdir. Bu tekniğin cerrahi veya botilinyum enjeksiyonuna üstünlüğü, inkontinans gibi bir komplikasyonun bu yöntemle olmamasıdır **(Tablo 2)**.[35]

Tablo 2: Sakral sinir stimülasyonu için genel endikasyonlar

1-	İdiopatik aşırı aktif mesane
2-	Kronik üriner retansiyon
3-	İnterstisyel sistit
4-	Fekal inkontinans ve kabızlık
5-	Kronik anal fissür

Kontrendikasyonlar

SNM ve Brindley yöntemlerinin her ikisinde de ilerleyici hastalıklarda kullanım endikasyonu yoktur.[21]

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), spinal kord hasarı ve inme gibi nörolojik durumları olan hastaları, SNM kullanım grubuna dahil etmemiştir **(Tablo 3)**.[37]

Tablo 3: Sakral sinir stimülasyonu için kontrendikasyonlar

1. Test basamağına yeterli cevap vermeyenler
2. Mental durumu yetersiz, içinde bulunduğu durumu ve test aşamasını değerlendirme kapasitesine sahip olmayan hastalar
3. Daitermi kullanımı
4. Üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar
5. Sakrum anomalili hastalar
6. Benign prostat hiperplazisi, üretral darlık, ürolojik kanserler, mesane anomalileri
7. Epidural fibrozis, spina bifida okülta, lateral ve santral stenoz, ileri derecede spondilozis/ spondilolistezis
8. İnsizyon/giriş yeri enfeksiyonu

Yan etkiler/ komplikasyonlar

Santral kord stimülasyonu ağrılı birçok durumda etkili olsa da, hala bazı sınırlılıkları vardır; elektrod migrasyonu, elektrod dayanıklılığı, postural uyarılma değişikliği gibi.[36] Bunun yanısıra, spinal kord penetrasyonunun sınırlı olması nedeni ile kordun derininde yer alan alanlarda daha az etkili olmaktadır ve bazı alanlara (S2-5 dermatomu) ulaşılamamaktadır. Ancak son yıllarda teknolojik gelişmelerle birlikte (periferal sinir sitimülasyonu, spinal sinir kök stimülatörleri..) bu problemler de kısmen aşılmıştır.

Bunların yanısıra elektrodların geçtiği cilt altı tünel, hastada rahatsızlık hissi yaratabilir. Yüzeyel yara enfeksiyonu %3-17 görülebilir. Özellikle kronik anal fissür tedavisinde fissürün iyileşmesinden sonra gerek kalmamakta ve geçici olarak kullanılabilmektedir.[35]

Çeşitli nedenlerle reoperasyon oranlarının %33'e kadar çıktığını belirten yayınlar mevcuttur. M. Brazelli ve ark. nın yaptığı çalışmada; elektrodun ya da pilin olduğu tarafta ağrı (%24), elektrodun yer değiştirmesi (%16), pilin yeniden pozisyonlanması (%15), kablo ile ilgili problemler (%7), enfeksiyon (%5), sistemin kalıcı olarak çıkarılmasıyla sonuçlanan problemler (%9) oranında bildirilmiştir. Ayrıca paresteziler ve BOS kaçakları da görülebilecek diğer komplikasyonlardır.[38]

Lombardi ve arkadaşlarının yayınladıkları bir seri de, uyarım duyarlılığında değişiklik, etkisinin azalması, bacaklarda ağrı ve spastisite, bağırsak fonksiyonlarında değişiklik gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir.[39]

Farklı derecelerde anterior sinir kökü hasarının olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, son dönemlerde Castano-Botero'nun yaptığı ekstradural implantasyonun yapıldığı 104 hastalık bir çalışmada mesane kapasitesinde, idrar inkontinansı sıklığında ve idrar yolu enfeksiyonunda ön kök hasar insidansında herhangi bir artış olmadan belirgin bir düzelme olduğu bildirilmiştir.[40]

Pil ile ilgili problemler literatürde yaklaşık %27.1 olarak bildirilmiştir. Zeiton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pilin ortalama ömrü 5.4 yıl olarak bildirilmekle birlikte, pilin ömrünün amplitüd ve stimülasyon modu gibi cihazın ayarlanan stimülasyon parametreleri ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir.[41]

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilmesi gereken durumlarda, her ne kadar implante sakral sinir stimülasyonu ile yapılan görüntülemelerin başarılı olduğunu söyleyen yayınlar olsa da, bir hasta da ciddi nörolojik hasar ortaya çıkmıştır.[42,43] Bu nedenle, MRG çekilmeden önce, manyetik alanın elektrotlarda güçlü akımların indüklenmesi gibi karışıklıklara neden olmaması için stimülatörün kapatılması yerine sakral sinir stimülasyonu sistemi dışarıya alınmaktadır.[44]

Bu cerrahi prosedürün ardından gelişebilen ağrılı stimülasyon, bacak krampları, implant bölgesinde infeksiyon, stimülasyon kaybı veya etkisinin azalması gibi durumlar ilaç veya tekrar programlama ile çözümlenebilirken, migrasyon veya kırılma, pilin bitmesi veya jeneratörün bulunduğu yerde şiddetli ağrı durumlarında cerrahi müdahale gerekmektedir.[44-46]

Cerrahi revizyon oranları %16-41 arasında bildirilmekte ve kalıcı sakral sinir stimülasyonu yerleştirilmesinin ardından revizyon yaklaşık 2.6 yılda gerçekleştirilmektedir.[45,47-49]

Hastalar, metal detektörleri ve güvenlik amacıyla kullanılan diğer tarama araçlarının stimülatörü açıp kapatabilecekleri hakkında bilgilendirilmelidir.

Elektrokoterler ve eksternal defibrilatörler sistemin bozulmasına neden olabilecekleri için dikkatle kullanılmalıdır.

Brindley stimülatörü, 1,5 tesla MRG'ye uygun olarak bildirilmiştir.[21] Ancak MR tetkikinden önce de implantın temin edilidiği firma ile irtibata geçilmelidir.

SNM'nin terapötik etkisinin 2-96 ay arasında değiştiğini bildiren yayınlar mevcuttur.[50] Pilin ortalama kullanım ömrü 5.5 yıldır. Pil bittiğinde elektrod sistemi korunarak yenisi ile değiştirilebilmektedir.

Gebelikte kullanım

Sakral sinir stimülasyonun erken ve geç dönem gebelikte kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmış, prepartum nöromodulasyonda, gebelik sürecinde yerleştirilen cihazlarda ve hatta gestasyon sırasında nöromodülasyona devam edilen vakalarda fetal anomali veya abortus olmadığı bildirilmiştir.[51] Nöromodülasyonda kulanılan ve oldukça az olan voltajın güvenli olduğu görüşü olsa da, gebelik sürecinde cihazın kapatılması yazarların ortak fikridir. Aynı zamanda bu düşük voltajın, fetal kalp monitorizasyonunda herhangi bir etkisinin olmadığı da öne sürülmüştür.[52]

Bernardini, doğum sırasında intratekal veya epidural enejeksiyonlar gibi anestezi tekniklerinin kullanılabilirliği açısından, kablonun yolunun eğer mümkünse alt torasik veya üst lomber bölgede olmasını önermiştir.[52] Ön karın duvarına yerleştirilen cihazlarda kablo migrasyonunun olduğunu bildiren yayınlar vardır.[53]

Doğum yöntemleri incelendiğinde, birbirlerine bir üstünlükleri olmasa da, normal vajinal doğum sırasında annenin pozisyonuna bağlı pelvik kemiklere olan basıncın akım jeneratörüne zarar verebileceği, bu nedenle sezeryan ile doğumun daha makul olduğu düşünülmektedir.[54] Ancak, Khunda ve arkadaşları cihaz disfonksiyonlarını sezeryanlı hastalarda %38, normal vajinal doğumda %25 olarak bildirmiş ve obstetrik olarak endikasyon yok ise sezeryandan kaçınılmasını önermiştir.[55]

Sonuç

SNM, FDA tarafından onaylanmış, ürolojik ve non-ürolojik durumlarda 1980'li yıllardan beri kullanılan bir tedavi yöntemidir. Konservatif tedavi seçeneklerine yanıtsız alt üriner ve gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde önemli bir yere sahip olmasının yanı sıra uygulanma alanları giderek genişlemekte olan güvenli ve geri dönüşü mümkün olan bir tekniktir. Yeni gelişmelerle, işlem basit ve güvenli bir hale getirilmiş ve başarı oranları yükseltilmiştir ve cerrahi öncesi hastalara önerilebilecek önemli bir alternatif haline gelmiştir.

Tüm bu iyi gelişmelerin yanında aday hastalara; yabancı bir cisimle yaşamaları gerektiği, bu durumun mortalitesi ve morbiditesi yüksek olmasa da komplikasyonlara neden olabileceği ve 5-6 yıl sonra pil değişimi için bir operasyon geçirmeleri gerektiği belirtilmelidir.

Donanım üzerinde çalışmalar ve gelişmeler devam etmektedir. Örnek olarak, Bion (Boston Scientific Corporation, Valencia, CA) radyofrekans indüksiyonu ile çalışan 2.8 X 0.3 cm boyutunda enjektabl bir mikrostimülatör, hedefe 12 gauge iğne ile enjekte edilebilmektedir.[56] Bunun yanısıra yeni kateterler ve stimülasyon modaliteleri ile intravezikal elektrostimülasyon cihazları da kullanımdadır.

KAYNAKLAR

1. Kopell BH, Machado A, Butson C. Stimulation Technology in Functional Neurosurgery. Textbook of stereotactic and functional Neurosurgery, Ed:Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. Volume 2, 84:1401-1425,2009.
2. Gildenberg PL. Evolution of neuromodulation. Stereotact Funct Neurosurg 83:71-9,2005.
3. Obrador S, Dierssen G. Surgery of the pallidal region in Parkinson's syndrome;personal technic and early results in the first six cases of surgery. Rev Clin Esp 61:229-37,1956.
4. Narabayashi H, Shimazu H, Fujita Y, Shikiba S, Nagao T, Nagahata M. Procaine-oil-wax pallidotomy for double athetosis and spastic states in infantile cerebral palsy: report of 80 cases. Neurology 10:61-9,1960.
5. Cooper IS. Chemopallidectomy for parkinsonism and dystonia. Proc R Soc Med 52:47-60,1959.
6. Gildenberg PL. Variability of subcortical lesions produced by a heating electrode and cooper's balloon cannula. Confin Neurol 20:53-65,1960.
7. Cooper IS, Lee AS. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. J Nerv Ment Dis 133:259-63,1961.
8. Cosman ER, Nashold BS, Bedenbaugh P. Stereotactic radiofrequency lesion making. Appl Neurophysiol 46:160-6,1983.
9. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971-9,1965.
10. Burchiel KJ, Anderson VC, Brown FD, Fessler RG. Friedman WA, Pelofsky S, et al: Prospective multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain. Spine 21:2786-2794,1996.
11. North RB, Calkins SK, Campbell DS, Sieracki JM, Piantadosi S, Daly MJ, et al: Automated, patient-interactive, spinal cord stimulator adjustment: a randomized controlled trial. Neurosurgery 52:572-580,2003.
12. Kumar K, Toth C, Nath RK, Laing P: Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain-some predictors of success. A 15-year experience. Surg Neurol 50:110-121, 1998.
13. Amann W, Berg P, Gersbach P, Gamain J, Raphael JH, Ubbink DT: Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS_EPOS). Eur J Vasc Endovasc Surg 26:280-286,2003.
14. De Jongste MJ, Hautvast RW, Hillege HL, lie KI: Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for interactable angına pectoris: a prospective randomized clinical study. Working Group on Neurocardiology. J Am Coll Cardiol 23:1592-1597,1994.
15. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, et al: Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. N Engl J Med 343:618-624,2000.
16. F22- Caldwell KP, Flack FC, Broad AF: Urinary incontinence following spinal injury treated by electronic implant. Lancet 17:846-847,1965.
17. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB: Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns:preliminary clinical report. Anesth Analg 46:489-491,1967.
18. North RB, Ewend MG; Lawton MT, Piantadosi S: Spinal cord stimulation for chronic, interactible pain: superiority of "multichannel" devices. Pain 44:119-130,1991.
19. Dreyer DA, Nashold BS Jr BS, Somjen G, Grimes JH. Improved voiding in response to electrical stimulation of the spinal cord of paraplegic dogs. Invest Urol. 14:54-58,1976.
20. Nashold BS Jr BS, Friedman H, Glenn JF, Grimes JH, Barry WF, Avery R. Electromicturition in paraplegia. Implantation of a spinal neuroprosthesis. Arch Surg. 104:195-202,1972.
21. Li LF, Ka-Kit Leung G, Lui WM. Sacral nerve stimulation for neurogenic bladder. World Neurosurg 90:236-43,2016.
22. Brindley GS. Emptying the bladder by stimulating sacral nerve roots. J Physiol 237:15P-16P,1974.
23. Haqueeb R, Winfree JC. Spinal nerve stimulation. Neurosurg Focus 21(6):E4, 2006.

24. Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. J Urol 140:1331-1339,1988.
25. Alo KM, Yland MJ, Redko V, Feler C, Naumann C: Lumbar and sacral nerve root stimulation (NRS) in the treatment of chronic pain: a novel anatomic approach and neurostimulation technique. Neuromodulation 2:23-31,1999.
26. Falco FJE, Rubbani M, Heinbaugh J: Anterograde sacral nerve root stimulation (AS-NRS) via the sacral hiatus: benefits, limitations, and percutaneous implantation technique. Neuromodulation 6:219-224,2003.
27. Feler CA, Whitworth LA, Fernandez J: Sacral neuromodulation for chronic pain conditions. Anesthesiol Clin North America 21:785-795,2003.
28. Comiter CV,. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. J Urol 169:1369-1373,2003.
29. Siegel S, Paszkiewicz E, Kirkpatrick C, Hinkel B, Oleson K. Sacral nerve stimulation in patients with chronic intractable pelvic pain. J Urol 166:1742-1745,2001.
30. Dudding TC, Vaizey CJ, Jerrett ME, Cohen RG, Kamm MA. Permanent sacral nerve stimulation for treatment of functional anorectal pain: report of a case. Dis Colon Rectum. 50:1-4,2007.
31. Arabi Y, Alexander-Williams J, Keighley MR. Anal pressures in hemorrhoids and anal fissure. Am J Surg 134:608-610,1977.
32. Jerrett ME, Matzel KE, Christiansen J, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence in patients with previous partial spinal cord injury including disc prolapsed. Br J surg. 92:734-739,2005.
33. whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. Int Urogynecol J 14:303-309,2003.
34. Novak CB, Mackinnon SE. Outcome following implantation of a peripheral nerve stimulatior in patients with chronic nerve pain. Plast Reconstr Surg 105:1967-1972,2000.
35. Yakovlev A, Karasev SA. Successful treatment of chronic anal fissure utilizing sacral nerve stimulation. Wisconsin Medical Journal 109(5):279-282, 2010.
36. Alo KM, Holsheimer J: New trends in neuromodulation fort he management of neuropathic pain. Neurosurgery 50:690-704,2002.
37. Schmidt RA, Jonas U,Oleson KA, Jankgnegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. J Urol. 162:352-357,1999.
38. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systemic review. J Urol 175(3):835-41,2006.
39. Lombardi G, Dei Popolo G. Clinical outcome of sacral neuromodulation in incomplete spinal cord injured patients suffered from neurogenic lower urinary tract symptoms. Spinal Cord. 47:486-491,2009.
40. Castano-Botero JC, Ospina_Galeano IA, Gomez-Illanes R, Lopera-ToroA. Extradural implantation of sacral anterior root stimulator in spinal cord injury patients. Neurourol Urodyn,2015.
41. Zeiton M, Faily S, Nicholson J, Telford K, Sharma A. Sacral nerve stimulation-hidden costs (uncovered). Int J Colorectal Dis 31:1005-1010,2016.
42. Elkelini MS, Hassouna MM. Safety of MRI at 1,5 tesla in patients with implanted sacral nerve neurostimulator. Eur Urol 50(2):311-316,2006.
43. Henderson JM, Tkach J, Phillips M, Baker M, Shellock FG, Rezai AR. Permanent neurological deficit related to magnetic resonance imaging in a patient with implanted deep brain stimulation electrodes for Parkinson's disease: case report. Neurosurgery 57(5):E1063,2005.
44. Dudding TC, Hollingshead JR, Nicholls RJ, Vaizey CJ. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence: optimizingoutcome and managing complications. Colorectal Dis 13(8):E196-E202,2011.
45. Norderval S, Rydningen M, Lindsetmo R-O, Lein D, Vonen B. Sacral nerve stimulation. Tidsskrift for den Norske lageforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny rakke 131(12):1190-1193,2011.
46. Das AK, White MD, Longhurst PA. Sacral nerve stimulation fort he management of voiding dysfunction. Rev Urology 2(1):43-60,2000.
47. Maeda Y, Lundby L, Buntzen S, Laurberg S. Sacral nerve stimulation for constipation: suboptimal outcome and adverse events. Dis Colon Rectum 53(7):995-999,2010.
48. Faucheron JL, Voirin D, Badic B. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence: causes of surgical revision from a series of 87 consecutive patients operated on in a single institution. Dis Colon Rectum 53(11):1501-1507,2010.
49. Melenhorst J, Koch SM, Uludag O, van Gemert WG, Baeten CG. Sacral neuromodulation in patients with faecal incontinence: results of the first 100 permanent implantation. Colorectal Dis 9(8):725-730,2007.
50. Hohenfellner M, Humke J, Hampel C, Dahms S, Matzel K, Roth S, et al. Chronic sacral neuromodulation for treatment of neurogenic bladder dysfunction: long term results with unilateral implants. Urology. 58:887-892,2001.
51. Staskin DR, peters KM, MacDiarmid S, Shore N, De Groat WC. Percutaneous tibial nerve stimulation: a clinically and cost effective addition to the overactive bladder algorithm of care. Curr Urol Rep 13:327-334,2012.
52. Bernardini DJ, Pratt SD, Takoudes TC, Simopoulos TT. Spinal cord stimulation and the pregnant patient-spesific considerations for management: a case series and review of the literatüre. Neuromodulation 13:270-274,2010.
53. Yaiesh SM, Al-Terki AE, Al-Shaiji TF. Safety of sacraln nerve stimulation in pregnancy: a literatüre review. Neuromodulation 19:770-779,2016.
54. El-Khawand D, Montgomery OC, Wehbe SA, Whitmore KE. Sacral nerve stimulation during pregnancy: case report and review of the literatüre. Female Pelvic Med Reconstr Sur 18:127-129,2012.
55. Khunda A, Karmarkar R, Abtahi B, Gonzales G, Elneil S. Pregnancy in women with Fowler's syndrome treated with sacral neuromodulation. Int Urogynecol J 24:1201-1204,2013.
56. Groen J, Arniel C, Bosch JL. Chronic pudental nerve neuromodulation in women with idiopathic refractory detrusor overactivity incontinence: results of a pilot study with a novel minimally invasive implantable mini-stimulator. Neurourol Urodyn 24:226-230,2005.

190

Görsel ve İşitsel Nöroprostetikler

Vural Hamzaoğlu, Erkan Özbay

Nöro-bilimdeki son gelişmeler beynin bilgiyi nasıl işlediği konusunda daha ileri araştırmalar yapılmasına olanak sağlamaktadır. Bilginin dış dünyadan alınıp elektriksel aktivite dizilerine çevrilmesi, bu dizilerin de bir şeyler yapmak (görmek, duymak, motor hareketler ve hissetmek gibi) için kullanılmasının şifreleri dâhili ve cerrahi tıp bilimler, biyofizik, fizyoloji, yazılım mühendisliği, biyomühendislik, elektrik-elektronik mühendisliği gibi birimlerin multidisipliner çalışmalarıyla yavaş yavaş çözülmektedir.[1-4] İstemli motor kas hareketlerini etkileyen hastalıklarda önemli olan şey, hastalığın bilişsel işlevlerde zarar oluşturmamasıdır. Hafıza, kişilik, zekâ ve yorumlama becerileri korunur.[5] Bu durumda, hastanın bilişsel becerilerini yorumlayabilecek bir araç geliştirilirse hastanın çevresindeki insanlar ve araçlarla iletişim kurması gerçekleştirilebilir.

Dışarıdan alınan sinyallerin sorumlu reseptörlerce alınıp, ilgili bölümlerde işlenerek beynin spesifik bölgelerinde değerlendirilmesi prensibi temel alınmaktadır. Reseptör organdan alınan veriler ilgili nöronlarca kodlanarak, elektriksel diziler halinde beyindeki işlem merkezlerine belirli yolaklarla taşınmaktadır. Artık beynin hangi bölgesinde hangi spesifik sinyalin değerlendirildiği bilinmektedir. Bu spesifik merkezler çalışır durumda iken, doğru elektriksel sinyal dizilerinin bu merkezlere gönderilmesi duyu algısına ya da bu merkezlerden hedef organlara gönderilmesi motor fonksiyonların sağlanmasına olanak sağlamaktadır.

Hedef organ-beyin, algı organı-beyin arasındaki yolakların elektriksel sinyal dizilerini taşıma ve hedef organın/beynin bu elektriksel dizileri değerlendirip algı ya da motor fonksiyonlara çevirme prensiplerinin anlaşılması, ilerleyen robot ve yazılım mühendisliklerinin biyolojik sinyallerle ilgilenmeye başlaması ile birleşince nöroprostetik kavramı ortaya çıkmıştır.

Nöroprostetikler

Nöroprostetikler görevini yerine getiremeyen ilk/hedef organların işlevlerini yapan cihazlara verilen genel isimdir. Hâlihazırda yolakları ve beyinde bulunan merkezi çalışır durumda olan motor ya da algı fonksiyonlarının (görme, işitme, motor fonksiyonlar vb.) tekrar kazandırılması amacıyla

kullanılırlar. Günümüzde beyin-bilgisayar ara-yüzleri, myoelektrik kontrollü protezler, işitme ve göz implantlarında bu konuda heyecan verici gelişmeler yaşanmaktadır.

Fonksiyonel manyetik görüntüleme (fMRG), Elektroensefalografi (EEG) ve elektrokortikografi (EKG) tabanlı[6-10] beyin-makine ara-yüzleri ile motor korteks üzerinden alınan elektriksel sinyaller ile robotik uzuvlara komutlar yaptırılabilmektedir.[11-20] Bu yöntem sayesinde motor fonksiyonlarını kaybetmiş hastaların robotik uzuvlarla hayat kalitesi arttırılmaktadır.[11-25] Ayrıca dış iskeletler yardımıyla motor fonksiyonlarında zayıflama olan hastalarda, zayıflama olan uzuvlarında kendi düşünceleri ile eş zamanlı olarak harekete destek ile rehabilite edilme süreci hızlanmaktadır.[17-20]

Elektromyografi uzun yıllardır kullanılan bir gözlem yöntemidir. Kasların oluşturduğu aksiyon potansiyellerinin deri üzerinden alınan elektriksel sinyaller ile kaydedilmesi prensibine dayanır. Bu yöntem ile geliştirilen nöroprotezler neredeyse tüm fonksiyonları yerine getirmektedir.[26-29] Ön kolda bulunan, ele ve parmaklara hareket sağlayan kaslardan EMG ile kaydedilen elektriksel sinyaller, bilekten ampute hastalarda, olmayan el yerine takılan protez elin düşünce ile eş zamanlı hareketine imkan sağlamıştır. Daha üst seviye ampute hastalarda da "Hedefi Yeniden Sinirle Donatma" yöntemi ile motor komutları taşıyan sinirlerin güdük civarındaki başka kaslara nakli yapılmakta, hasta ampute olan uzvuna komut gönderdiğinde, yeniden sinirle donatılan kasları kasılmakta ve bu kaslardan kaydedilen EMG sinyalleri ile robotik organ düşünce ile eş-zamanlı olarak kontrol edilebilmektedir.[30]

Motor nöroprostetikler dışında gelişme yaşanan ve hastanın yaşam kalitesini arttıran diğer bir alan da duyumsal nöroprostetiklerdir. Reseptör organın işleyerek beyne gönderdiği biyo-elektrik sinyal dizileri taklit edilerek reseptör organın kullandığı sinirsel yolaklarla ilgili merkeze gönderilerek duyu oluşturan cihazlardır. Hastanın hedef organdan ilgili merkeze kadar olan hasarının yerine ve seviyesine göre duyu kalitesi üretebilmektedirler. Bu duyumsal nöroprostetikleri "dokunsal, görsel ve işitsel nöroprostetikler" olarak 3 başlık altında inceleyeceğiz.

1. Dokunsal nöroprostetikler: İleri seviye amputeler için geliştirilen "hedef organı yeniden sinirle donatma" operasyonu esnasında, hastanın pektoralis majör kasına 4 ana sinir (n. ulnaris, n. medialis, n. radialis, n. musculocutaneus) yerleştirilmiş ve iyileşme için beklenmeye başlanmıştır. İyileşme süreci sonrasında kişinin el ve kol motor fonksiyonlarının göğüs üzerinde topografyası çıkarılırken hasta göğsü üzerinde dokunulan bazı noktalarda olmayan uzuvlarını hissettiğini söylemiştir (Hasta doğuştan değil, 20 sene önce 40'lı yaşlarında kollarını omuzlarından kaybetmiş). Bunun üzerine pektoralis majör kası üzerine dikilen kol ve eldeki dokunma duyusunun yolağı olan sinirin de deri yüzeyine doğru filizlenme verdiği ve oradan elektriksel sinyaller aldığı belirlenmiştir. Bunun üzerine giden araştırmacılar, hareketin yanı sıra göğüs üzerinde olmayan kol ve elin his topografyası çıkarılmıştır.[30]

Güdük üzerine yerleştirilmesi planlanan sensörlerden gelen elektriksel sinyalleri göğüste ilgili bölgeye elektriksel uyarılar şeklinde verilmiş ve beyinde dokunma tanılama (set, sivri, keskin, sıcak, ıslak vb.) hissi oluşturulmuştur. Kol ve el protezlerinin en büyük dezavantajı, kullanan hastanın protezlerinin ucunda dokunduğu maddenin özelliklerini hissedemediği için, protezde kesikler, yanıklar ya da ıslanma sonucu arızalar meydana gelmekte ve yüksek fiyatlara mal olan bu protezler kullanılamaz hale gelebilmektedir. Geliştirilen dokunsal sensörler ile bu problemin üzerinden gelinebileceği düşünülmektedir. Ancak henüz sensör ile uyarıcı elektrot arasında çevirme, yükseltme ve kodlama dönüşümü yapan prosesörler ve uyarıcılar henüz çok büyük yapıda olup protezin içerisine yerleştirilememektedir. Araştırmacılar bu işlemcileri ve uyarıcıları geliştirmek ve protezlerin içine yerleştirilebilecek küçüklüğe getirmeye çalışmaktadırlar.[31]

2. Görsel prostetikler: Görme duyusu insan hayatında yüksek öneme sahiptir ve bu duyuda oluşan hasarlar kişinin hem yaşam standartlarını düşürmekte hem de sosyal hayatını etkilemektedir. Görme duyusundaki hasarlar göz merceğinden başlayıp görsel kortekse kadar anatomik yapılardan her birindeki işlevsizlikten kaynaklanabilir. Bu hasarların yerine ve işlevine göre zaman içerisinde çözümler üretilmiştir.[5]

Temel olarak düşünülecek olursa, korneaya gelen ışık ışınları kırılarak pupilladan geçer ve göz merceğine düşerler. Göz merceğinde odaklanan ışınlar retinada makülaya düşer. Bu ışınlar retina pigment epiteli tarafından absorbe edilirler. Retinada bulunan fotoreseptör hücreler ile bağlantılı oldukları nöronlar karmaşık devreler oluştururlar. Absorbe edilen ışınlar iki biçimde bulunan fotoreseptör hücrelere ulaşırlar. Bu reseptör hücrelerden çubuk biçimli olanlar (basil, rod) karanlıkta görmede, koni biçimli olanlar ise aydınlıkta görme, renkli görme ve ayrıntılı görmede fonksiyoneldirler. Görme keskinliğinin en üst düzeye ulaştığı sarı lekede (fovea) sadece koni hücreleri bulunur. Fotoreseptörlerin dış kısmında ardışık biyokimyasal işlemler ile çevrim işlemi sürdürülür. (rhodopsin→retinal+opsin). Buradan sonra sinaptik iletimlerle bipolar ve horizontal hücrelerde hiperpolarizasyon gözlenir. Daha sonra amakrin ve ganglion hücrelerinde depolarize edici potansiyel değişikliği ile dikensi dalgalar şeklinde ani boşalmalar gözlemlenir. Retinada alınan ışık bilgisinin önemli derecede işlenmesi ile optik sinire iletim sağlanır. Optik sinir ve yolağı ile alınan elektriksel sinyal dizileri beyinde optik merkeze iletilir. Burada işlenen veriler görüntü olarak algılanır.[32-36]

Görme işleminde önemli olan ve şimdiye kadar üzerinde çalışılan ışığın nasıl bir elektriksel dönüşüme uğradığı ve beynin ilgili merkezine gönderildiğidir. Yapılan son çalışmalarla bu sürekli değişen kodlama biçimi bir düzeyde çözülmüş olup üzerine araştırmalar devam etmektedir.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tahminlerine göre dünya üzerinde 314 milyon kişi körlük ya da düşük görme yetisi ile yaşamaktadırlar. (retinitis pigmentoza, maküler dejenerasyon). Bu engele bazı ilaç tedavileri mevcut ancak bu nüfusun çok azında yararlı olmaktadır. Bu sebeple hastaların büyük bölümünün görme umudu ilaç tedavisi dışındaki bir yöntemde yani protez aygıtlarda bulunmaktadır.[4,5,36]

Protez aygıtlarda gelişmeler mevcut olmakla birlikte sağlayabildikleri görüş halen oldukça sınırlıdır. Bu araçlarla parlak ışık ve yüksek zıtlığa sahip kenarlar görülebilmektedir. Ancak normal görüşe göre kıyaslanamaz bir fark mevcuttur.

İmplantlar gözün 4 bölgesinde uygulanmaktadır. Bunlar retina, optik sinir, lateral genikülat cisim ve vizüel kortekstir. Bu konuda öne çıkan çalışmalar;

- MIT-Harvard Device
- ASR-Artifical Silicon Retina
- MARC-Multiple Unit Artifical Retina Chipset Sistemidir.

Yukarıdaki çalışmalardan MIT-Harvard Device epiretinal yaklaşım yapmaktadır. Hasarlı fotoreseptörler yerine mikroelektrot dizilimi yerleştirilerek uygulanır. Güç kaynağı olarak 820 nm dalga boylu güç kaynağı ve görüntü alıcısı olarak CCD kamera kullanılır. Hasta kamera ve güç kaynağı taşıyan bir gözlük takar. Epiretinal olarak yerleştirilen çip fotodiyot dizileri, polimid şerit ve stimilatör çipten oluşur. Kamera girişi eksternal ışık yoğunluğunu alır, CCD çıkış amplitüdu lazer kaynağınca modüle edilir. Modüle edilen sinyal implantın fotodiyot dizisine ulaşır. Bu stimülatör çipine güç sağlar. Stimülatör çipi retina yüzeyindeki elektrotlara akımı yöneltir. Retina yüzeyindeki elektrotlarla ganglion hücreleri uyarılır ve burada oluşan elektriksel sinyal dizisi sırasıyla aksonlar, optik sinir ve beynin oksipital lobunda primer vizüel korteksdeki Broadman 17 alanına iletilir. Beyne ulaşan sinyal görüntü olarak algılanır.[37,38]

MIT-Harvard Device protezinin görsel yolakta yakın bölgelere uygulanması, vücudun içerisine herhangi bir güç kaynağı yerleştirilmemesi, çok komplike bir cerrahi operasyon içermemesi ve 0,25 mW enerjiye ihtiyaç duyması gibi avantajları olmasına rağmen, uyarılması gereken aksonların dışında istenmeyen aksonların da uyarılması sonucu yüksek görüntüde bulanıklık ve akıntı yönünde elektrik girişi olduğu için fazladan devre elemanı gereksinimi gibi dezavantajları vardır.[37,38]

Diğer bir protez ise "Yapay Retina Protezi"dir. Bu protezlerde yapay silikon retina (YSR) kullanılmaktadır. İnsan gözü günlük hayatta kullandığımız kameralara çok benzerlik gösterir. Yukarıda da bahsedildiği gibi, görmüş olduğumuz net görüntüler makülada sağlanan yüksek çözünürlüklü görüntülerdir. Makülanın çok katmanlı hücreleri, göze gelen ilk analog ışık enerjisini işleyerek dijital elektrokimyasal impulslara çevirir. İnsan gözünde yaklaşık 100 milyon reseptör bulunmaktadır.[39,40,41,42]

Retinitis Pigmentosa gibi hastalıklar ve ileri yaş, maküla dejenerasyonuna ve dış retinada hasarlı nöronlara yol açmaktadır. Bu gibi durumların bilinen herhangi bir etkin tedavisi mevcut değildir. Bazı uygulamalar bu rahatsızlıkların yavaşlatılmasında ya da ilerlemesinin durdurulmasında kullanılmıştır. Belli büyüme faktörlerinin intravitreal enjeksiyonu bu uygulamalardan birisidir. Spesifik gen mutasyonlarının identifikasyonu gen terapisindeki gelişmelere izin vermektedir. Transplantasyon da fotoreseptörleri dejenerasyondan kurtarmak için etkili olabilmektedir. Burada sayılan ilk iki yaklaşım hastanın dejenerasyon sürecinin erken tanısında umut vadeder. Ancak ileri düzeyde ve geç kalınmış tanılarda, zaten dejenerasyona uğramış olan reseptörler için gerçekçi bir çözüm üretilememektedir.[39,40,43]

Yapay silikon retina katı hal biyo-uyumlu çiptir. Üzerinde fotoreseptörler içerir ve hasarlı fotoreseptölerin işlevini yapmak üzere implante edilirler. Işık uyaranına cevaben akım üreten cihaz nöronların üzerini kaplayan membranda potansiyel değişikliğine neden olur. Böylece vizüel sistem aktive edilmiş olur. Görsel duyu göz küresinden vizüel kortekse kadar görsel yolağın değişik seviyelerinden elektriksel uyarılarla aktive edilebilir. Yapay görme de retinanın kontrollü elektriksel uyarısı ile gerçekleştirilmektedir.[39,40,44]

Retinal prostetik implantlara epiretinal ve subretinal olarak yaklaşılmaktadır. Epiretinal implant, yarıiletken tabanlı cihazın retina yüzeyine yerleştirilerek retinanın yüzeyini kapladığı, halen çalışabilir durumda olan reseptörlerin elektriksel olarak uyarılması prensibini temel alır. Subretinal implant ise, geriye kalan yaşayabilir hücreleri stimüle etmek için retina arkasına yerleştirilmiş yapay silikon retina prensibini temel almaktadır.[39,40,45-53]

Yapay silikon retina, parsiyel dış retinal dejenerasyonlu retinalar da ara-yüz ve fonksiyonel olarak tasarlanmıştır. Sadece retinanın fotoreseptörleri içeren tabakası hasarlı olduğu zaman işlevseldir. Eğer geri kalan hücresel tabakalarda hasar varsa fonksiyonel değildir. Retinitis pigmetosa ve ileri yaş maküler dejenerasyon vakalarında etkili bir şekilde uygulanabilmektedir. Yapay silikon retina kullanılarak tedavi edilen durumlarda, uzun süreli takiplerinde retina dekolmanı, Usher sendromu ve koni-rod distrofisi görülebilmektedir.[39,40,53-60]

Üçüncü çeşit görsel nöroprostetik ise "Multiple Unit Artificial Retina Chipset (MARC)"dır. Bu protez de kısmi retinal deformasyonu ve yaşla ilgili deformasyonlar sonucu ortaya çıkan görsel kayıplar için yapay silikon retinanın geliştirilmiş formatıdır. İşlemcisi daha gelişmiş, stimülasyon görevini yerine getiren elektrotların sayısı arttırılmış ve dizilimi değiştirilmiştir.[61-68]

Yukarıda saydığımız uygulamalar dışında, optik sinirin sağlam olduğu, ancak retinal hücrelerin hasarlı olduğu hastalarda uygulanan optik sinir protezleridir. Temel prensip olarak, alınan görüntüler kodlama yapıldıktan sonra optik sinire kelepçe yardımıyla spiral bir şekilde dolanan elektrot dizisinin optik siniri stimüle etmesine dayanır. Henüz tam anlamıyla fonksiyonel olarak kullanılamasa da görsel yolağı optik sinire kadar hasarlı olan hastalar için umut vadetmektedir.[67,68]

Görme kaybı olan hastalarda son nokta ise görsel yolağın kortekse kadar olan kısmının hasarlı olmasıdır. Bu derecede hasarlı hastalarda görsel korteks implantı kullanılmaktadır. Temel olarak deri altına yerleştirilen 64 elektrot ile korteks yüzeyden uyarılmasına dayanır. Yapılan araştırmalarda hastaların 150 cm'den 6 cm'lik yazıları okuyabildiği rapor edilmiştir. %5'lik bir görsel kazanım sağlayan bu uygulama ile orta kısmı net, kenarları bulanık görüş kazanan hastalar etraflarına çarpmadan hareket edebilmişlerdir. Bu implantların geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.[69,70,71]

Korteks implantları korteksi yüzeysel olarak stimüle ettikleri için yüksek uyarı akımları gerekmektedir. Bu soruna çözüm getirmek için yüzeysel elektrotlar yerine iğne elektrotlar kullanılan kortikal implantlar halen geliştirilmektedir.[72]

Sonuç olarak görme organının işlevi dış dünyadan gelen ışınları almak, bunları retina üzerine odaklamak ve burada beynin görme merkezinde görüntü olarak yorumlanabilecek elektriksel sinyal dizileri haline getirerek optik sinire iletmektir. İşin geri kalanı optik sinir ve görme merkezi tarafından tamamlanmaktadır. Önemli olan optik sinire doğru yerden, doğru genlik ve doğru frekanslarda elekt-

riksel uyarıları iletebilmektir. Anlık bir uyarı ile bu görsel yolaktan gönderilen sinyal dizileri görme merkezinde görüntü olarak yorumlanabilir. Ancak dış dünya sürekli olarak değişmekte ve göze gelen ışınlar dış dünyanın değişkenliğiyle paralel hareket etmektedir. Yani sürekli ve değişken bir elektriksel sinyal dizisi iletimi söz konusudur. İlk görsel nöroprostetikler keskin hatları ve zıt renkleri ayırt edebilmekte ancak yüksek bulanıklık ve süreklilik içermemekteydi. Son yıllarda yapılan araştırmalarla retinada bulunan fotoreseptörlerin ışık sinyallerini nasıl kodlayarak ve hangi bölgelerden optik sinire ilettiği büyük ölçüde ortaya çıkarılmıştır. Araştırmacıların yazdıkları programlar kamera ile alınan görüntüleri kodlayarak sabit bir resimden gelen sabit görüntüyü tam olarak olmasa da anlaşılabilir bir şekilde beynin yorumlayabileceği elektriksel sinyaller olarak çevirmişler ve subretinal stimülasyonlarla optik sinir yoluyla görme merkezine gönderip burada görüntü oluşturmayı başarmışlardır. İlerleyen işlemci teknolojisi ile sürekli ve değişken olarak gelen bu görsel sinyalleri, gene sürekli olarak kodlayarak anlaşılabilir değişken görme yetisini kazandıracak görsel nöroprotezler geliştirilmiştir.[61-66,72,73,85-87]

Henüz tam anlamıyla net ve eş zamanlı bir görüntü oluşturulamasa da sürekli kodlama ve işlemci teknolojisinin ilerlemesi görme yetisini, hatta kullanılacak olan kameranın özelliklerine bağlı olarak (gece görüş, kızılötesi, termal kamera, x-ray vb.) daha ileri seviyede görme becerisini kazandırabilecek olan görsel nöroprotezlerin geliştirilebilmesi konusunda umut vadetmektedir.

3. İşitsel nöroprostetikler: İnsanlığın bilinen tarihinden bu yana duyusal deformasyonlar insanların yaşam kalitesini ve sosyal iletişim becerisini ciddi anlamda düşürmektedir. Bu deformasyonlardan birisi de işitme kaybıdır. Geçmişten günümüze kadar bu probleme çözümler üretilmeye çalışılmış ve kısmi de olsa başarı sağlanmıştır. Ancak son yıllardaki geliştirilen teknolojiler ile işitme yetisinin geri kazanılması konusunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

İşitme kaybı konusundaki protezler kaybın seviyesine göre değişmektedir. Ses dalgalar halinde yayılır ve kulak kepçesi tarafından toplanırlar. Toplanan ses dalgaları işitme kanalında ilerlerler. Burada bazı frekanslardaki ses dalgaları rezonansa girerek 10 dB kadar amplifiye edilirler. Dış kulakta son olarak timpanik membrana çarparak titreştirirler. Buraya kadar olan işitsel hasarlarda insanlık bir teknolojik merdiven gibi uzanan huni şeklindeki ses toplayıcılarından başlayarak elektronik yükselticilere kadar gelişmelerle çözümler üretmişlerdir.

Timpanik membrandaki titreşimler orta kulakta bulunan malleus, incus, stapes kemikçiklerine ve oval pencere ile 22 kat amplifiye edilmiş olarak iç kulağa iletilir. Dış dünyadan ses dalgaları olarak alınan ses böylece önce dış kulakta titreşime ve orta kulakta oval pencereden iç kulağa basınç olarak iletilmiş olur.[88,89] Ses bu noktaya kadar mekanik bir enerjidir. Bu mekanik enerjinin elektriksel enerjiye dönüştürüldüğü yer kokleadır. Koklea içi sıvı dolu 2,5 kıvrımlık bir kanaldır. Oval pencereden gelen basınç dalgaları koklea içerisindeki bu sıvıyı etki ederek sıvıda dalgalanmalar oluşturur. Bu dalgalanmalar gelen ses dalgasının özelliklerine göre (genlik ve frekans) basınç, dolayısıyla bu özelliklere paralel olarak koklea içerisindeki sıvıda dalgalanmalar oluşturur. Koklea içerisinde korti organı, korti organı içerisinde de tüy hücreleri bulunmaktadır. Tüy hücreleri farklı mekanik özelliklere sahiptir. Her bir tüy hücresi frekans seçici özelliktedir ve belli aralıktaki frekanslara spesifiktirler. Ayrıca her tüy hücresi spesifik olduğu frekans aralığında, kendi üzerinde bulunan bölgelerde de ayrıca daha küçük frekans aralıklarına spesifiktir. Gelen basınç dalgaları, dalganın sahip olduğu özelliklere uygun olan tüy hücresinde harekete (dalgalanmaya) yol açar. Tüy hücrelerinin bir yönde eğilmesi reseptörde depolarizasyon oluşturur, dolayısıyla reseptörün sinaptik olarak bağlı olduğu nöronda aksiyon potansiyelleri frekansında artış meydana getirir. Ters yönde eğilmeler ise hiperpolarizasyon, dolayısıyla frekans azalmasına yol açar. Tüy hücresindeki bu salınımlar sinüzoidal olarak depolarizasyon-hiperpolarizasyon arasında dalgalanmalar yapmaktadır. Ses bilgisi, tüy hücresinden sinaptik iletimle bağlı olduğu spiral ganglion hücresine aktarılır. Buradan da koklear sinir ve 8. kranial sinir (vestibulokoklear) yolağı ile beynin işitsel korteksinde değerlendirilerek işitme duyumu gerçekleşmiş olur. Pek çok spiral ganglion hücresi sadece bir tüy hücresi tarafından innerve edilir. Bu nedenle her bir işitme siniri lifinin bağlı olduğu tüy hücresinin özelliği doğrultusunda spesifik bir frekansa yanıt verdiği söylenebilir.[90,91]

Sonuç olarak ilgili reseptör tarafından alınan ve işlenen duyu kaynağı, daha önceki konularda bahsedildiği gibi elektriksel sinyal dizilerine dönüştürülerek ilgili yolak üzerinden ilgili merkeze iletilerek duyum sağlanmış olur.[92-94]

İşitme kayıpları 4 ana başlık altında toplanabilir. Bunlar iletim tipi işitme kayıpları (buşon, timpanik membran perforasyonu, otitler, otoskleroz gibi dış kulak yolu, timpanik membran, orta kulak kavitesi veya kemik zincirini ilgilendiren patolojiler vb.), sensorinöral işitme kayıpları (Meniere hastalığı, presbiakuzi, 8. sinir tümörü vb.), mikst tip işitme kayıpları (aynı kulakta hem iletim, hem de sensorinöral işitme kaybı) ve santral işitme kayıplarıdır. (beyinsapından, beyinde temporal lobdaki işitme merkezine kadar olan bölgedeki sinir liflerinin etkilenmesi).[94] Bu işitme kaybı çeşitlerinden ileti tipi kayıplar tıbbi ya da cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir. Ayrıca sesin şiddetini yükseltme prensibiyle çalışan işitme cihazları, sesi dışarıdan alıp işlemlerden geçirerek mekanik enerjiye çevirme prensibiyle çalışan aktif orta kulak implantı ve kemiğe monte orta kulak implantları da işitme kayıplarında çözüm sunmaktadır. Sensorinöral işitme kayıpları ise henüz avantaj ve dezavantajları konusunda yeterli çalışma bulunmamakla birlikte ilaç taşıyıcı sistemler ve medikal enjeksiyonlarla tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Diğer bir çözüm ise işitsel nöroprostetiklerdir.

Vücuda ameliyat ile yerleştirilen, sesi algılayıp işlemden geçirdikten sonra elektriksel sinyaller olarak iç kulağa veren cihazlardır. İleri ve derin işitme kaybı tedavi seçeneğidir. Hasarlı olan iç kulak parçalarının (koklea) işlevini yapar. Her iki kulakta da orta dereceli ile ağır arasında işitme kaybı olanlar, işitme cihazından çok az fayda görenler ya da hiç fayda görmeyenler, işitme uzmanınca yapılan testlerde %50 ya da daha düşük puan alan hastalarda uygulanabilir.[95,96]

1790'li yıllarda ilk olarak işitme sisteminin elektriksel olarak stimüle edilme girişimleri başlamıştır. 1930'da kulağa uygulanan değişken akımlar sonucunda işitsel duyum oluştuğu bulunmuş, kokleanın ses dalgasındaki enerjiyi elektriksel enerjiye çeviren bir transduser olduğu keşfi ile işitmenin yapay stimülasyonlarla da sağlanabileceği sonucuna ulaşılmıştır. 1957 yılında yapılan bir ameliyat sırasında ileri derecede işitme kaybı olan iki hastanın işitme siniri elektriksel olarak direk stimüle edilmiş ve hastalar rulet çarkının sesine benzer bir ses duyduklarını ifade etmişlerdir. 1964'de işitme kaybı olan kişilerde işitme siniri bipolar elektrotlarla stimüle edilmiş ve bu gün kullanılmakta olan, taşınır yapay sistemin temelini atmışlardır.[1,97-99] 1973 yılında ise FDA tarafından onaylanan ilk implant piyasaya sürülmüştür.[100]

Koklear implant iki bölümden oluşur. İlk kısım operasyonla iç kulağa yerleştirilen implantın iç kısmı, ikincisi ise ses dalgalarının yakalanmasını sağlayan ve işleyerek kodlara çeviren mikrofon, ses hassasiyet birimi ve ses ayar kontrolünün bulunduğu dış birimdir.[101] Koklear implant ses dalgasının mekanik enerjisini elektriksel sinyal dizileri olarak işitme yolaklarında beyne gönderilmesi prensibine göre çalışır.[102] Ses alıcısı tarafından yakalanan ses, kulak arkasında ya da vücutta taşınan ses işlemcisi tarafından dijital kodlara dönüştürülür. Ses işlemcisine içerisinde bulunan bir batarya güç sağlar. Dijital olarak kodlanmış ses dalgaları başın dışında bulunan bobin üzerinden implanta gönderir (deri üzerinden radyo dalgaları ile). İmplant dijital olarak kodlanmış ses dalgalarını elektriksel sinyal dizilerine dönüştürür ve koklea içerisine yerleştirilmiş olan elektrot dizisine gönderir. Elektrot dizileri kokleada bulunan işitme sinirini uyarır ve elektriksel sinyal dizileri işitme siniri yoluyla beynin ilgili merkezine gönderilir. Böylece hastada işitsel duyum sağlanmış olur.[1,103]

Koklear implant operasyonu genel anestezi altında, kulak arkasındaki kemiğe ve iç kulağa açılan delikten implant yerleştirilerek yapılır. Elektrot taşıyıcı ve implant sabitlenir. Yara kapatılmadan önce cihaz test edilir. 2-4 saat süren ağrısız bir cerrahidir ve hasta post-operatif 1.gün taburcu edilir. Cerrahinin riski diğer kulak operasyonları ile aynı seviyededir.[104-108] Uygulama sonrasında intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar görülebilir.[109,110]

Koklear implant diğer işitme cihazlarına göre 8 kat daha fazla başarı sağlar. Gürültülü bir ortamda daha iyi odaklanma sağlayarak kalabalık ortamlarda sohbet edebilme, kendine seslenenleri ve yaklaşanları algılayabilme ve hastanın daha önce duyamadığı sesleri duymasını sağlayarak kişiye kendini

daha güvende hissetme kazancı sağlar. Ayrıca hasta telefonda konuşup dinlediği müzikten de keyif alabilir.

Koklear implantın başarısı, implant uygulanmadan önce yaşanan işitme kaybının süresi, işitme kaybının düzeyi, kokleanın durumu, hastanın diğer tıbbi durumları ve koklear implant uygulanırken günlük yaşamda bu uygulamaya ayrılan zaman faktörlerine göre değişkenlik göstermektedir.[99,105,111]

Koklear implantlar yukarıda da açıklandığı gibi belli düzeye kadar işitme sisteminde hasar olan hastalara uygulanabilmektedir. Daha ileri işitme hasarı olan hastalarda (işitme siniri hasarlı ya da olmayan) ise bahsettiğimiz uygulamaların hiç biri işe yaramamaktadır. Kodlamayla elde edilen elektriksel sinyalleri beynin ilgili değerlendirme merkezine iletecek olan yolak olmadığı için işitme geri kazandırılamamaktadır.[103,104] Böyle durumlar için son yıllarda ortaya çıkan beyinsapı implantları umut vadetmektedir.

Beyinsapı implantındaki amaç beyinsapında bulunan işitme çekirdeklerinin belirlenmesi ve buralara yerleştirilen elektrotlarla ses dalgalarından kodlanarak elektriksel sinyal dizilerine dönüştürülen uyarıları beynin ilgili merkezine ulaştırmaktır. Uygulamanın dış ünite kısmı ve prensibi koklear implanta çok yakındır. Operasyon uygulamasında KBB, Odyoloji ve Beyin cerrahisi birlikte çalışır. İmplant kafatasının içerisine beyinsapının sağ noktasına yerleştirilir.

Beyinsapı implantının yan etkileri olarak fasial stimülasyon, boğaz ağrısı, öğürme, omuz ağrısı, nistagmus ve sersemlik hali ortaya çıkabilmektedir. Yan etkiler yaş ile birlikte artmaktadır. Yan etkilerin azalmasında plastisite veya nükleus alanının büyümesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sesleri tanıma yaşı, ilk aylarda bebeklerde çok daha etkilidir.

İşitsel beyinsapı uygulamalarının sonuçları son derece değişkendir. Ayrıca bu yöntemle alınan sesin ilgili merkezce işlenme süresi uzundur. Yerleştirilen elektrotlar beyinsapına dışarıdan elektriksel stimülasyon uygular. Bu sebeple beyinsapından geçen tüm sinir lifleri bu stimülasyonlardan etkilenebilmektedir. Sadece işitsel sinir lifleri açısından düşünüldüğünde bile, sadece gelen ses dalgasına spesifikleşmiş olan sinir lifi değil, tüm sinir lifleri inerve olmaktadır. Bu da bir işitmeden daha çok bir uğultu olarak algılanmaktadır. Ses tanımaya başlamayan hastalarda ya da daha önce hiç sesle tanışmamış hastalarda uygulama daha başarılıdır. Duyulan uğultu yeni yorumlanmaya başlayacağı için beynin işitme merkezi sesi bu şekilde tanıyacak, değerlendirecek ve kodlayacaktır. Bu sayede sonradan oluşan hasarlara nazaran işitme daha iyi olacaktır. Bu sayede hastanın konuşma merkezi de daha çabuk gelişecektir. Yetişkin hastalarda ise dudak okuma ya da işaret dili ile iletişim kurabilen hastaların da beyinsapından uyarılarak beyne gönderilen sinyalleri işitme olarak yorumlamada ve anlamlandırmada daha da başarılıdırlar. İşitsel beyinsapı implantının bir diğer etkisi de stimülasyonun olduğu bölge vücut içi iletkenliğinden dolayı her stimülasyon ile elektriksel bir etkiye maruz kalmakta ve bu da o bölgede bulunan dokularda kuruluğa yol açmaktadır.[112,113,114]

İşitsel beyinsapı implantı, işitme sisteminin beyinsapına kadar olan bölgelerinde hasar olan hastalarda en uygun çare gibi görülmekte ve uygulamaları her geçen gün artmaktadır. Konu üzerine yapılan çalışmalar diğer nöroprostetiklerde olduğu gibi devam etmektedir. Ortada olan bir gerçek bu çalışmaların yaşam kalitesi oldukça düşük olan ve sosyal iletişim konusunda büyük sıkıntı yaşayan hastalara nöroprosteklerin olumlu katkılar sağladığıdır. Birçok tedavi yönteminde olduğu gibi tedavinin sonucu hastaya ve uygulama sonrası verilen desteğe de bağlıdır. Bu şartlar altında hastanın uygulamaya her gün zaman ayırması ve rehabilitasyon desteği ile uygulamalar çok daha başarılı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Loizou, P. (1998). "Mimicking the Human Ear," IEEE Signal Processing Magazine, 1053-5888; 98
2. Chaudhary, U., Birbaumer, N., Ramos-Murguialday, A., 2016. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. Nature Reviews Neurology.
3. Kryger, M., Wester, B., Pohlmeyer, E.A., Rich, M., John, B., Beaty, J., McLoughlin, M., Boninger, M., Tyler-Kabara, E.C., 2017. Fligh stmulation using a Brain-Computer Interface: A pilot, pilot study. Experimental Neurology 287, 473-478
4. Wolpaw, J.R., Birbaumer, N., McFarland, D.J., Pfurtscheller, G., Vaughan, T.M., 2002. Brain-computer interfaces for communication and control. Clinical Neurophysiology 113, 767-791
5. Amyotrophic Lateral Sclerosis Fact Sheet, http://www.ninds.nih.gov/disorders/amyotrophiclateralsclerosis/detail

i. amyotrophiclateralsclerosis.htm, 19 Kasım 2007

6. Ball, T., Demandt, E., Mutschler, I., Neitzel, E., Mehring, C., Vogt, K., et al., 2008. Movement related activity in the high gamma range of the human EEG. Neuroimage 41, 302-310. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.032.
7. Kubańek, J., Miller, K.J., Ojemann, J.G., Wolpaw, J.R., Schalk, G., 2009. Decoding flexion of individual fingers using electrocorticographic signals in humans. J. Neural Eng. 6, 066001
8. Pistohl, T., Schulze-Bonhage, A., Aertsen, A., Mehring, C., Ball, T., 2012. Decoding natural grasp types from human ECoG. Neuroimage 59, 248-260
9. Waldert, S., Pistohl, T., Braun, C., Ball, T., Aertsen, A., Mehring, C., 2009. A review on di-rectional information in neural signals for brain-machine interfaces. J. Physiol. Paris 103, 244-254.
10. Zhuang, J., Truccolo, W., Vargas-Irwin, C.E., Donoghue, J.P., 2010. Decoding 3-D reach and grasp kinematics from high-frequency local field potentials in primate primary motor cortex. IEEE Trans. Biomed. Eng. 57, 1774-1784.
11. Contreras-Vidal, J.L., Presacco, A., Agashe, H.A., Paek, A., 2012. Restoration of whole body
12. Gharabaghi, A., Naros, G., Walter, A., Grimm, F., Schurmeyer, M., Roth, A., Bogdan, M., Rosenstiel, W. Birbaumer, N., 2014. From assistance towards restoration with epidural brain-computer interfacing. Restorative Neurology and Neuroscience, Vol. 32, No. 4, pp. 517-525.
13. Hill, N.J., Lal, T.n., Schröder, M., Hinterberger, T., Wilhelm, B., Nijboer, F., Machty, U., Widman, G., Elger, C., Schölkopf, B., Kübler, A., Birbaumer, N., 2006. Classifying EEG and ECoG signals without subject training for last BCI implementation: comparison of nonparalyzed and completely paralyzed subjects. IEEE Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering, Vol. 14, Issue, 2.
14. Hong, Keum-S., Naseer, N., Kim, Yun-H., 2014. Classification of prefrontal and motor cortex signals for three-class fNIRS-BCI. Neuroscience Letters, Vol. 587, pp. 87-92.
15. Lebedev, M.A., Nicolelis, M.A.L., 2006. Brain-machine interfaces: past, present and future. Trends Neurosci. 29, 536-546.
16. Pailla, T., Jiang, W., Dichter, B., Chang, E.F., Gilja, V., 2016. ECoG data analyses to inform closed-loop BCI experiments for speech-based prosthetic applications. Engineering in Medicine and Biology Society (MBC), IEEE 38th Annual International Conference.
17. Kim, S.P., Sanchez, J.C., Rao, Y.N., Erdogmus, D., Carmena, J.M., Lebedev, M.A., et al., 2006. A comparison of optimal MIMO linear and nonlinear models for brain-machine in-terfaces. J. Neural Eng. 3, 145-161.
18. Musallam, S., Corneil, B.D., Greger, B., Scherberger, H., Andersen, R.A., 2004. Cognitive control signals for neural prosthetics. Science 305 (80), 258-262.
19. Serruya, M.D., Hatsopoulos, N.G., Paninski, L., Fellows, M.R., Donoghue, J.P., 2002. Brain-machine interface: instant neural control of a movement signal. Nature 416, 141-142
20. Taylor, D.M., Tillery, S.I.H., Schwartz, A.B., 2002. Direct cortical control of 3D neuropros-thetic devices. Science 296 (80), 1829.
21. Bradberry, T.J., Gentili, R.J., Contreras-Vidal, J.L., 2011. Fast attainment of computer cursor control with noninvasively acquired brain signals. J. Neural Eng. 8, 036010.
22. Ganguly, K., Carmena, J.M., 2009. Emergence of a stable cortical map for neuroprosthetic control. PLoS Biol. 7, e1000153.
23. Hochberg, L.R., Serruya, M.D., Friehs, G.M., Mukand, J.A., Saleh, M., Caplan, A.H., et al., 2006. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. Nature 442, 164-171.
24. McFarland, D.J., Sarnacki, W.A., Wolpaw, J.R., 2010. Electroencephalographic (EEG) con-trol of three-dimensional movement. J. Neural Eng. 7, 36007.
25. Schalk, G., Miller, K.J., Anderson, N.R., Wilson, J.A., Smyth, M.D., Ojemann, J.G., et al., 2008. Two-dimensional movement control using electrocorticographic signals in humans. J. Neural Eng. 5, 75-84.
26. Cipriani, C., Antfolk, C., Controzzi, M., Lundborg, G., Rosen, B., Carrozza, M.C., et al., 2011a. Online myoelectric control of a dexterous hand prosthesis by transradial amputees. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 19, 260-270.
27. Cipriani, C., Controzzi, M., Carrozza, M.C., 2011b. The SmartHand transradial prosthesis. J. Neuroeng. Rehabil. 8, 29. http://dx.doi.org/10.1186/1743-0003-8-29.
28. Cipriani, C., Segil, J., Birdwell, J., Weir, R., 2014. Dexterous control of a prosthetic hand using fine-wire intramuscular electrodes in targeted extrinsic muscles. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 22, 828-836.
29. Resnik, L., Borgia, M., Latlief, G., Sasson, N., Smurr-Walters, L., 2014. Self-reported and performance-based outcomes using DEKA arm. J. Rehabil. Res. Dev. 51, 351-362.
30. Kuiken, T.A., Li, G., Lock, B.A., Lipschutz, R.D., Miller, L.A., Stubblefield, K.A., et al., 2009. Targeted muscle reinnervation for real-time myoelectric control of multifunction artificial arms. JAMA 301, 619-628.
31. Kuiken,T.A., Marasco, P.D., Lock,B.A., Harden, R.N., Dewald,P.A. 2007. Redirection of cutaneous sensation from the hand to the chest skin of human amputees with target reinnervation.PNAS, 2007, Vol. 104, No. 50, 20061-20066.
32. Kamburoğlu, E., Dürük, K., Özyol, E., "Görmenin biyokimyası", Türkiye Klinikleri J. Ophthalmol.,14:180-187 (2005).
33. Bowmaker, J.K., Dartnall, H.J.A., "Visual pigments of rods and cones in a human retina", J. Physiol., 298: 501-511 (1980).
34. Yanoff, M., Duker, J.S., "Ophthalmology 2nd ed.", Mosby Inc., London-UK, 59 (2003).
35. Wässle, H., Boycott, B.B., "Functional architecture of the mammalian retina", Physiol. Rev., 71 (2): 447-480 (1991).
36. Long, G.K., "Göz Hastalıkları El Kitabı-Atlas", Çev. Sezen, F, Palme Yayıncılık, Ankara, 215-320 (2001).
37. Rizzo, J., Wyatt, J., Loewenstein, J., Kelly, S., Shire, D., "Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with microelectrode arrays", Investigative Ophthalmology&Visual Science, 44(12):5355-5361 (2003).
38. Wyatt, J., Rizzo, J. 1996. Ocular implants fort he blind. IEEE Spectrum, 47-53.
39. Chow, A., Peyman, G.A., Pollack, J.S., Packo, K.H. 2002. Safety, Feasibility, and Efficacy of Subretinal Artificial Silicon RetinTM Prosthesis fort he Treatment of Patients with Retinitis Pigmentosa. Investigative Ophthalmology&Visual Science. Vol.43, 2849.

40. Chow, A.Y., Chow, V.Y:, Packo, K.H. 2004. The Artificial Slicon Retina Microchip for the Treatment of VisionLoss From Retinitis Pigmentosa. Arch Ophthalmol. 122(4): 460-469.
41. Schubert, M., Stelzle, M., Graf, M., Stert, A., Nisch, W., Graf, H., Hammerle, H., Gabel, V., Hofflinger, B., Zrenner, E., "Subretinal implants for the recovery of vision", IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics, Tokyo, 376-381 (1999).
42. Eckmiller, R., Becker, M., Hunermann, R., "Concepts for learning retina encoders", International Conference on Neural Networks, New York, USA, 4:2315-2320 (1997).
43. Yagi, T., Ito, Y., Kanda, H., Tanaka, S., Watanabe, M., Uchikawa, Y., "Hybrid retinal implant: fusion of engineering and neuroscience", IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics, Tokyo, 4:382-385 (1999).
44. Peachey, N., Chow, A., "Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: progress and challenges", Journal of Rehabilitation Research & Development, 36(4):371-376 (1999).
45. Rothermel, A., Wieczorek, V., Liu, L., Stett, A., Gerhardt, M., Harscher, A., Kibbel, S., "A 1600-pixel subretinal chip with dc-free terminals and ±2v supply optimized for long lifetime and high stimulation efficiency", ISSCC, 144-146 (2008).
46. Rothermel, A., Liu, L., Aryan, N.P., Fischer, M., Wuenschmann, J., Kibbel, S., and Harscher, A., "A CMOS chip with active pixel array and specific test features for subretinal implantation", IEEE Journal Of Solid-State Circuits, 44(1):290-300 (2009).
47. Karl, B.H., Bartz-Schmidt, U., Besch, D., Bruckmann, A., Gekeler, F., Greppmaier, U., Harscher, A., Kibbel, S., Kusnyerik, A., Peters, T., Sachs, H., Stett, A., Štingl, K., Wilhelm, B., Wilke, R., Wrobel, W., and Zrenner, E., "Restoration of useful vision up to letter recognition capabilities using subretinal microphotodiodes", IEEE EMBS, Argentina, 5919-5922 (2010).
48. Shire, D.B., Kelly, S.K., Chen, J., Doyle, P., Gingerich, M.D., Cogan, S.F., Drohan, W.A., Mendoza, O., Theogarajan, L., Wyatt, J.L., and Rizzo, J.F., "Development and implantation of a minimally invasive wireless subretinal neurostimulator", IEEE Transactions On Biomedical Engineering, 56(10):2502-2511 (2009).
49. Koch, C., Mokwa, W., Walter, P., "First results of a study on a completely implanted retinal prosthesis in blind humans", IEEE SENSORS Conference, Lecce, 1237-1240 (2008).
50. Mokwa, W., Goertz, M., Koch, C., Krisch, I., Trieu, H.K., and Walter, P., "Intraocular epiretinal prosthesis to restore vision in blind humans", IEEE EMBS Conference, Canada, 5790-5793 (2008).
51. Kelly, S.K., Shire, D.B., Doyle, P., Gingerich, M.D., Drohan, W.A., Rizzo, J.F., Chen, J., Theogarajan, L.S., Cogan, S.F., Wyatt, J.L., "The Boston Retinal Prosthesis", IEEE Applied Sciences in Biomedical and Communication Technologies, Bratislava, 1-6 (2009).
52. Tokuda, T., Hiyama, K., Sawamura, S., Sasagawa, K., Terasawa, Y., Nishida, K., Kitaguchi, Y., Fujikado, T., Tano, Y., and Ohta, J., "CMOS-based multichip networked flexible retinal stimulator designed for image-based retinal prosthesis", IEEE Transactions On Electron Devices, 1-9 (2009).
53. Tran, N., Yang, J., Bai, S., Ng, D., Halpern, M., Grayden, D.B., Skafidas, E., Mareels, I., "A fully flexible stimulator using 65 nm CMOS Process for 1024- electrode epiretinal prosthesis", IEEE EMBS, USA, 1643-1647 (2009).
54. Humayun, M.S., Dorn, J.D., Ahuja, A.K., Caspi, A., Filley, E., Dagnelie, G., Salzmann, J., Santos, A., Duncan, J., daCruz, L., Said, S.M., Eliott, D., McMahon, M.J., and Greenberg, R.J., "Preliminary 6 month results from the ArgusTM II epiretinal prosthesis feasibility study", IEEE EMBS, USA, 4566-68 (2009).
55. Koo, K., Lee, S., Bae, S.H., Seo, J.M., Chung, H., and Cho, D., "Arrowheadshaped microelectrodes fabricated on a flexible substrate for enhancing the spherical conformity of retinal prostheses", Journal of Microelectromechanical Systems, 20(1):251-259 (2011).
56. Bahrami, S., Cheldavi, A., "Investigation of novel microstrip antennas for an implantable retinal prosthesis", Proc. Of the 4th European Conf. on Antennas and Propogation, Barcelona, 1-4 (2009).
57. Kaiho, Y., Ohara, Y., Takeshita, H., Kiyoyama, K., Lee, K.W., Tanaka, T., and Koyanagi, M., "3D Integration technology for 3D stacked retinal chip", IEEE int Conf. on 3D System Int. San Francisco, 1-4 (2009).
58. Miura, Y., Hachida, Y., and Kimura, M., "Artificial retina using thin-film transistors driven by wireless power supply", IEEE Sensors Journal, 1-4 (2010).
59. Degenaar, P., Grossman, N., Palmini, R.B., McGovern, B., Pohrer, V., Drakakis, E., Dawson, M., Toumazou, C., Burrone, J., Nikolic, K., Neil, M., "Optoelectronic microarrays for retinal prosthesis", BIOCAS, Beijing, 185-188 (2009).
60. Grossmana, N., Nikolica, K., Poherd, V., McGoverna, B., Drankasisc, E., Neild, M, Toumazoua, C., and Degenaara, P., "Photostimulator for optogenetic retinal prosthesis", IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, Antalya, 68-71 (2009).
61. Wilke, R., Bach, M., Wilhelm, B., Durst, W., Klosinski,S.T., and Zrenner, E., "Testing visual functions in patients with visual prostheses", Artificial Sight, Springer Science+ Business Media LLC, USA, 91-110 (2006).
62. Srivastava, N.R., Troyk, P. R., Towle, V. L., Curry, D., Schmidt, E., Kufta C., and Dagnelie, G., "Estimating phosphene maps for psychophysical experiments used in testing a cortical visual prosthesis device", IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, USA, 130-133 (2007).
63. Pezaris, J.S., and Reid, R.C., "Simulations of electrode placement for a thalamic visual prosthesis", IEEE Transactions On Biomedical Engineering, 56(1):172- 178 (2009).
64. Kagawa, K., Yasuoka, K., Ng, D.C., Furumiya, T., Tokuda, T., Ohta, J., and unoshita, M., "Pulse-domain digital image processing for vision chips employing low-voltage operation in deep-submicrometer technologies", IEEE Journal Of Selected Topics In Quantum Electronics, 10(4):816-828 (2004).
65. Zaghloul, K.A., and Boahen, K.A., "An ON-OFF log domain circuit that recreates adaptive filtering in the retina", IEEE Transactions on Circuits and Systems—I: Regular Papers, 52(1):99-107 (2005).
66. Kwek, B., Sunars, F., Teoh, M., Zal, A. Preston, P., Diessel, O., "FPGA-based video processing for a vision prosthesis", IEEE Int. Conf. on FPT, Beijing, 345-349 (2010).
67. Veraart, C.W., Defalque, M.C., Gérard, B., Vanlierde, A., Delbeke, J., "Pattern recognition with the optic nerve visual prosthesis", Artificial Organs, 27(11):996-1004 (2003).
68. Suaning, G.J., Lovell, N., Kwok, C., "Fabrication of platinum spherical electrodes in an intra-ocular prosthesis using high-energy electrical discharge", Sensors and Actuators A: Physical, 108:155-161 (2003).
69. Dobelle, W., "Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex", ASAIO Journal, 46(1):3-9 (2000).
70. Schmidt, E., Bak, M., Hambrecht. F., Kufta, C., O'Rourke, D., Vallabhanath, P.,"Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex", Brain, 119:507-522 (1996).
71. Chen, S.C., Suaning, G.J., Morley, J.W., Lovell, N.H., "Simulating prosthetic vision: I. Visual models of phosphenes", Vision Research, 49(12):1493-1506 (2009).
72. Normann, R., Maynard, E., Rousche, P., Warren, D., "A neural interface for a cortical vision prosthesis", Vision Research, 39(15):2577-2587 (1999).
73. Zaghloul, K.A., Boahen, K., "Circuit designs that model the properties of the outer and inner retina", Ophthalmology Research:Visual Prosthesis and Ophthalmic Devices, 135 - 159 (2007).

74. Boyle, J., Maeder, A., Boles, W., "Visual perception of low quality images", International Conference on Neural Information Processing, Singapore, 1:153-157 (2002).
75. Thompson, R.W., Barnett, G.D., Humayun, M.S., Dagnelie, G., "Facial recognition using simulated prosthetic pixelized vision", Investigative Ophthalmology & Visual Science, 44(11):5035-5042 (2003).
76. Hallum, L.E., Chen, S.C., Cloherty, S.L., and Lovell, N.H., "Psychophysics of prosthetic vision: II. Stochastic sampling, the phosphene image, and noise", 28th IEEE EMBS Annual International Conference, New York City, 1634-1637 (2006).
77. Sommerhalder, J., Oueghlani, E., Bagnoud, M., Leonards, U., Safran, A.B., Pelizzone, M., "Simulation of artificial vision: I. Eccentric reading of isolated words, and perceptual learning", Vision Research 43:269-283 (2003).
78. Chang, M.H., Kim, H.S., Shin, J.H., and Park, K.S., "A comparison of text reading speed using square and rectangular arrays for visual prosthesis", ITAB, Larnaca, 1-3, (2009).
79. Meers, S., Ward, K., "A vision system for providing 3d perception of the environment via transcutaneous electro-neural stimulation", Proceedings of the Eighth International Conference on Information Visualisation, Australia, 546- 552 (2004).
80. Walter, M., Yang, L., and Dagnelie, G., "Prosthetic vision simulation in fully and partially sighted individuals", Artificial Sight, Springer Science+ Business Media LLC, USA, 71-90 (2008).
81. Hallum, L.E., Suaning, G.J., Taubman, D.S., Lovell, N.H., "Simulated prosthetic visual fixation, saccade, and smooth pursuit", Vision Research, 45: 775-788 (2005).
82. Ling, S., Dai, C., Fan, J., Zhao, Y., Chen, P., Ren, Q., Chai, X., "Study of simulated phosphene size based on tactile perception with three distributions", ICBBE, Beijing, 1-3 (2009).
83. Guo, H., Qin, R., Qiu, Y., Zhu, Y., and Tong, S., "Configuration-based processing of phosphene pattern recognition for simulated prosthetic vision", Artificial Organs, 34(4):324-330 (2010).
84. Guo, H., Wang, Y., Yang, Y., Tong, S., Zhu, Y., and Qiu, Y., "Object recognition under distorted prosthetic vision", Artificial Organs, 34(10):846-856 (2010).
85. Voroshazi, Z., Nagy, Z., and Szolgay, P., "FPGA-based real time,multichannel emulated digital retina model implementation", EURASIP Journal on Advances in Signal Processing, 1-10 (2009).
86. Banks, D., Toumazou, C., "Reverse engineering the principal image processing architectures of the macula lutea within the human retina", IEEE BIOCAS, Baltimore, 237-240 (2008).
87. Zqu, Y., SHI, G., Jin, Y., and Zheng, Y., "Extraocular image processing for retinal prosthesis based on DSP", IEEE conf. on Nano-micro Eng. Mol. Sys., China, 563-566 (2009).
88. Cranford JL. Odyolojinin temelleri titreşimden seslere (çev.ed. Yılmaz Ġ). Ġstanbul, Plural Publıshıng.2008: 30-44
89. Brenda L, Lonsbury-Martin MG, Luebke A. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. Otolaringoloji Bas Boyun cerrahisi. 1996;15:879-929.
90. Gordon KA, Harrison RV. Ear &Hearing Activity- dependent developmental plasticity of the auditory brain stem in children who use cochlear implants. 2003:24
91. Musiek FE, Weihing JA, Oxholm VB. Anatomy and physiology of the central auditory nervous system: a clinical perspective. In: Roeser RJ,Valente M, Hosford- Dunn H. Audiology: Diagnosis 2. ed. New York, Thieme Medical Publishers. 2007;1:17-36
92. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi, Cilt I, 1998; 22-61, 77- 101.
93. Onur Çelik, Otoloji ve Nöro-otoloji Cilt-1 2013; 5-62
94. McCormick S. Early language intervention. In: Hall DM, ed. The child with handicap, Oxford.
95. Gerber, S. E. (1996). The Handbook of Pediatric Audiology, 277-314 26.
96. McCormick, B. (1995). The Medical Practitioner's Guide To Pediatrick Audiology First published, 112-126
97. Akyıldız, N. (2002). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Cilt II, 590-607
98. Niparko, J. (1998). Cochlear implants, auditory brainstem implants, and surgically implantable hearing aids. In: Cummings CW ed. Otolaryngology Head and Neck Surgery, St Louis, Missouri, 2934-71
99. American Speech-Language-Hearing Association. (2004). Cochlear Implants https://www.asha.org/docs/pdf/TR2004-00041.pdf
100. House W. Cochlear implants: My perspective, Melgrade S. History of Cochlear Implants. Boston University Press, Mass, 1993.
101. Nadol, J. (1984), Histological considerations in implant patients. Arch 1. Otolaryngol, 110; 160.
102. Luxford WM. Surgery for Cochlear İmplantation. In:Brackmann DE, Shelton C, Arriaga MA, eds, Otologic Surgery, Philadelphia:WB. Saunders Campany, 1994: 426-436.
103. Wilson, B. S. (2000). Cochlear İmplant Tecnology. Cochlear İmplants Principles and Practices, Ed(s), Niparko, Kirk, K. I., Robbins, A. M., Tucci, D. L., Wilson, B. S., Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 109-127.
104. Luxford, W. M. (1994). Surgery for Cochlear İmplantation. In:Brackmann DE, Shelton C, Arriaga MA, eds, otologic Surgery, Philadelphia:WB. Saunders Campany, 426-36
105. Sennaroğlu, L., Sennaroğlu, G. and Yücel, E. (2002). Koklaer İmplantasyon. In: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş, Boyun Cerrahisi. (Ed. Çelik O.). Turgut Yayıncılık, 326-338.
106. Heman-Ackah, S. E., Roland, J. T. Jr., Haynes, D. S. and Waltzman, S. B. (2012). Pediatric cochlear implantation: candidacy evaluation, medical and surgical considerations, and expanding criteria. Otolaryngol Clin North Am. 45; 41-67.
107. Kirk, K. I., Diefendorf, A. O., Pisoni, D.B. and Robbins, A. M. (1997). Assesing speech perception in children. In:Danhauer JL, Mendel LM, Eds. Audiologic Evaluation and Management and Speech Perception Assessment, SanDiego, London: Singular Publishing Group Inc. 101-132.
108. Cohen, N. L. (2000). Surgical Techniques for Cochlear Implants. In: Waltzman SB, Cohen NL (eds.) New York, Thieme Medical Publishers, Inc, 8; 151-156.
109. Clark, G. (2003). Cochlear Implants Fundamentals & Applications. New York: Springer-Verlag, 621-39.
110. Cohen, N. L. (1991). Hoffman, R. A. Complications of cochlear implant surgery in adults and children. Ann Otol Rhinol Laryngol, 100; 708-11.
111. Arriaga, M. A. and Carrier D. (1996). MRI and clinical decision in cochlear implantation. Am J Otol, 1996;17:547-53.
112. Lim, H.H., Lenarz, M., Lenarz, T. (2009). Auditory Midbrain Implant: A review. Trends in Amplification, Vol.13, No. 3: 149-180.
113. Vincent, C. (2012). Auditory Brainstem Implants: How Do They Work?. The Anatomical Record 295: 1981-1986.
114. Lo, W.M.W., Tasaka, A., Zink, B., Harris, O. (1993).A Simple CT Method for Location of Auditory Brain Stem Implant Electodes. American Society of Neurıradiology 16: 599-601.

191

Stereotaktik Radyocerrahi Komplikasyonları ve Yönetimi

Selhan Karadereler

Stereotaktik radyocerrahi (SRC) tedavide, radyolojik olarak sınırları belirlenmiş intrakranial bir hacme, çoklu noktadan gönderilen ve aynı noktada birleşen iyonize radyasyon kullanılır. Kafa içi tümörler, vasküler malformasyonlar ya da fonksiyonel hastalıkların tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Kafa içi açılış olmadan uygulanması, ışının hedefe gönderilmesinde konvansiyonel radyoterapiye göre hata payı çok düşük olan stereotaksi kullanılması, tek seanslık kısa bir işlem olması gibi avantajları yanında yan etki ve komplikasyonlarının diğer tedavi yöntemlerine göre çok daha düşük olması önemli bir artısıdır.[18,23]

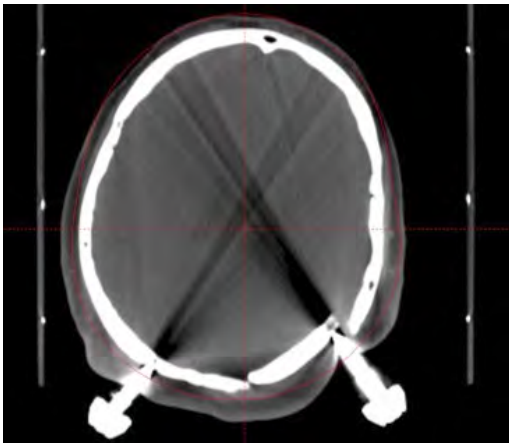
Uluslararası Radyocerrahi Birliği (International Radiosurgery Association-IRSA) SRC yöntemlerini üç temel başlık altında toplamıştır. Partikül ışın (proton) kullananlar, Cobalt-60 (foton) bazlılar ve lineer akselatör bazlılar (linac). Foton bazlı bir yöntem olan gamma knife radyocerrahi, halen en sık kullanılan, en fazla verinin elde edildiği, tümör ve vasküler malformasyonlar yanında fonksiyonel hastalıklarda en fazla kullanılan yöntemdir. Bu nedenle, tedavi sonuçlarında olduğu gibi SRC komplikasyonlarıyla ilgili verilerin de büyük bir kısmı gamma knife radyocerrahi tedavi deneyimleri ile elde edilmiştir.

SRC komplikasyonları klasik radyoterapiye göre daha lokal ve daha ılımlıdır. Bunun nedenleri arasında; daha küçük bir volümün daha yüksek dozla tedavi edilmesi, stereotaktik olarak hedefin ve korunacak dokunun daha hassas demarke edilmesi, hedefin hareketsiz hale getirilmesi, doz homojenitesi ve konformitesinin teknik olarak daha optimal sağlanması sayılabilir.[18] SRC tedavi komplikasyonları, uygulama tekniği ile ilgili komplikasyonlar ve radyotoksisiteye bağlı komplikasyonlar olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Uygulama ile ilgili olanlar nadir ve genellikle minör komplikasyonlardır. Bunlar, çerçevesiz uygulamaları son yıllarda kullanıma girmiş olmakla beraber, çoğunlukla çerçeve temelli bir SRC yöntemi olan gamma knife radyocerrahide çerçeve uygulamasına bağlı görülen sorunlardır. Radyotoksisite etkisi ile oluşan komplikasyonlar ise iyonize radyasyonun normal dokuda oluşturduğu etkiye bağlı ortaya çıkar ve erken veya geç dönemde görülürler. Bu komplikasyonlar, işlem sonrası hafif bir baş ağrısından, fokal nörolojik bulgular ve komaya kadar farklı seviyelerde ola-

bilen geniş bir grubu oluşturur. SRC'de, fokal nörolojik defisit, kranial sinir bulguları, fokal fonksiyonel komplikasyonlar ön plandayken, tüm beyin radyoterapisi veya fraksiyone konvansiyonel radyoterapide ise kognitif fonksiyon bozuklukları ve daha majör nörolojik sorunlar ağırlıklıdır.[70,73]

Teknik uygulamaya bağlı komplikasyonlar

Burada, özellikle çerçeve bazlı stereotaktik uygulama komplikasyonları görülebilir. Vida yerleşim yerlerinde cilt infeksiyonu veya çok nadiren bildirilmiş osteomyelit görülebilir. Önlem olarak, işlem öncesi cilt antisepsisi ve kullanılan materyalin uygun sterilizasyonu yeterlidir. Genellikle, antibiyotik profilaksisi uygulanmaz. Daha önce kranial cerrahi geçirmiş olgularda bur hole ya da kraniotomi alanlarına, şant valvi gibi cilt altı implantlarına dikkat etmek gerekir. Vidaların bu noktalara gelmesi, ağır komplikasyonlara yol açabilir **(Şekil 1)**. İşlem öncesi ayrıntılı öykü alınması önemlidir. Cilt altı kemik defekti ya da implant yerleri önceden belirlenip cilt üzerinde işaretlenerek vidaların buraya denk gelmesinden kaçınılabilir. Vidaların çıkarılması aşamasında özellikle antikoagülan tedavi alan olgularda, uygun bir süre uygulanan kompresyonla kontrol altına alınabilen kanamalar olabilir.



Şekil 1: Rezidüel meningiom için gamma knife radyocerrahi yapılması planlanan hastada stereotaktik çerçeve vidalarından biri kraniotomi flebine baskı yaparak çökmeye yol açmış.

Radyotoksisite komplikasyonları

SRC tedavi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar akut, subakut, geç dönem ya da erken ve geç dönem reaksiyonları gibi değişik şekillerde sınıflandırılmıştır.[72,73]

Akut faz komplikasyonları

Burada akut (erken) fazın zamanlaması konusunda farklı görüşler vardır. Erken fazı ilk 48 saatten, ilk üç aya kadar uzatan değişik yaklaşımlar ve sınıflamalar yapılmaktadır.[9,19] Akut faz olarak olarak adlandırılabilecek ilk 48 saatte görülen reaksiyonların bazılarını komplikasyon yerine yan etki olarak tanımlamak daha doğru olabilir. Hemen tamamı geçici olan bu bulgular içinde baş ağrısı en sık görülenlerden biridir.[9,23,72] Kısa süren bir beyin ödemi ile ilişkilendirilen baş ağrısı için birçok radyocerrahi merkezinde işlem günü tek doz intravenöz deksametazon tedavisi rutin olarak verilir. Diğer akut faz etkileri olarak yorgunluk, bulantı, kusma ve daha çok akustik nörinom tedavisinde görülen baş dönmesi sayılabilir.[4,7,22,47] Bu bulgular için semptomatik tedavi rutin olarak verilebileceği gibi bulgu ortaya çıktığında da verilebilir. Burada lezyonunun hangi bulgu için daha çok risk taşıdığı öngörülerek buna yönelik semptomatik tedaviyi rutin vermek daha uygun olabilir. Akut faz komplikasyonları içinde en önemli bulgulardan biri epileptik nöbettir. Supratentorial lezyonlarda işlem sonrası 72 saate kadar uzayan sürede bu risk vardır.[19,25,73] SRC uygulanan motor korteks lezyonlarında bu risk daha fazladır. Antiepileptik kullanan olgularda işlem günü tedaviyi devam ettirmek gereklidir. Antiepileptik kullanmayan ve nöbet öyküsü olmayan olgularda tedavi başlanması tercih edilen bir uygulama değildir. Radyocerrahi işlemi sırasında olası bir nöbet için hazırlıklı olunmalı ve acil bir durumda çerçeveyi hızla çıkaracak önlemler alınmalıdır. Supratentorial lezyonu olan olguları tedavi sonrası ilk 3 gün araba kullanmamak, yalnız kalmamak konusunda uyarmak gerekir.

Subakut ve geç komplikasyonlar

Akut faz komplikasyonlarında hedefin çevresindeki normal dokuda oluşan ödem sorumluyken, geç dönem komplikasyonlarında tümör ödemi, vasküler endotel değişiklikleri, kranial sinir hasarları da ayrıca olaya eklenir.[25,59] Bu tümör ödeminin ardından tümör küçülmesi gelir. Aslında burada paradoksal bir durum olarak tümörde görülen ödem, bir komplikasyon değil, tümör küçülmesi açısından olumlu prognostik bir gösterge olarak kabul edilebilir. Bu geç dönem radyotoksisitesinde etkili olan parametreler; verilen doz, tedavi edilen hacim, doz verilme hızı ve olgunun radyoduyarlılığıdır.[18,19,32,35,73] Radyoduyarlılığı ve derecesini önceden bilmek olası değilken, diğer faktörler tedavi planlaması içinde ayarlanabilir parametrelerdir. Sağlıklı nöral doku için emniyetli en düşük radyasyon dozu sınırı yoktur. Çevre normal dokunun alabileceği maksimum doz konusunda farklı görüşler olmakla beraber, pratik olarak normal beyin dokusu için 12 Gy, kranial sinirler ve beyinsapı için 10 Gy'i, tolere edilebilen maksimum doz sınırı olarak kabul etmek eğilimi vardır. Ancak bir radyoterapi prosedüründe normal dokuyu tamamen korumak da olası değildir. Burada temel prensip, radyotoksisiteyi tedavi etmekten çok oluşmasını önlemek olmalıdır. Bunu sağlamanın yolu, patolojinin tedavisinden ödün vermeden, çevre nöral doku, kranial sinir ve vasküler yapıların olabilecek en az dozu almasıdır. SRC tedaviler bu amaca hizmet eden ve konvansiyonel radyoterapinin bu komplikasyonlarını azaltmak üzere geliştirilen yöntemlerdir. Bu anlamda tedavinin optimizasyonu arttıkça, birçok lezyonda klasik radyoterapinin ötesinde mikrocerrahi tedaviye de alternatif olmuştur.

Normal beyin dokusunda geç dönem hasarını gösteren T2 hipersinyal değişiklikleri, 2 yıl üstünde süreye kadar sebat edebilir.[6,9,13,25,35,72] Bu T2 değişiklikleri arteriyovenöz malformasyonda %30, selim tümörlerde %10'a kadar görülebilir.[25,59] Bu radyolojik bulgunun daha erken dönemde görülen ve spontan veya antiinflamatuar tedavi ile gerileyen tipleri perilezyoner ödem olarak kabul edilebilir.[25] Ancak birinci yıldan sonra görülen, radyolojik olarak sebat eden ve kontrast tutulumu gösterenler terminolojik olarak radyonekroz olarak tanımlanır.[9,35] Lokalizasyona göre fokal nörolojik defisitlere yol açabilen bu durum çoğunlukla spontan veya antiödem tedavi ile gerilerken nadiren cerrahi dekompresyona gerek olabilir. Özellikle yüksek gradeli tümörlerde peritümöral radyonekrozu, tümör nüksü ile ayırmak olguların yönetiminde en zorlu sorunlardan biridir. Bu ayrımı yapmada MR spektroskopi, perfüzyon MR ve sintigrafik incelemeler yardımcı olabileceği gibi nadiren stereotaktik biopsi gerekebilir. Bu olguların takibinde en sık başvurulan yöntem antiödem tedavi vererek radyolojik takip yapmak ve lezyonun tedavi ile küçülmesi durumunda radyonekroz olarak kabul etmektir.

Radyonekrozun tanısı gibi tedavisi de zor bir konudur. Tedavide vasküler endotelyal büyüme faktörünü bloke eden monoklonal antikor türevlerinin kullanımı halen denenmekle beraber tartışmalı ve henüz tam sonuca ulaşmamış bir konudur.[1,6] Bunların içinde en bileneni olan bevacizumab, primer ve metastatik beyin tümörlerinde tedavi sonrası gelişen radyonekrozda kullanılmaktadır. Ayrıca nüks olgularda daha yüksek dozlara çıkabilmek için radyonekroz oluşmadan baştan da verilmesine dair çalışmalar devam etmektedir.[1,6] Bu tedavi ile hem radyolojik düzelme sağlandığı hem de olguların yoğun steroid kullanmak gerekliliği azaldığı bildirilmiştir. Bunun yanında antiplatelet, antikoagulan tedaviler ve hiperbarik rejimler uygulanmakla beraber bunlar rutin uygulamaya geçen etkin tedaviler olamamıştır.[20]

Sağlıklı dokuda oluşan radyonekroz, radyasyonun geç bir komplikasyonu olmakla beraber özellikle gamma knife radyocerrahinin uygulama alanı olan trigeminal nevralji, hareket bozuklukları, epilepsi gibi fonksiyonel hastalıkların tedavisinde hedeflenen bir etkidir.

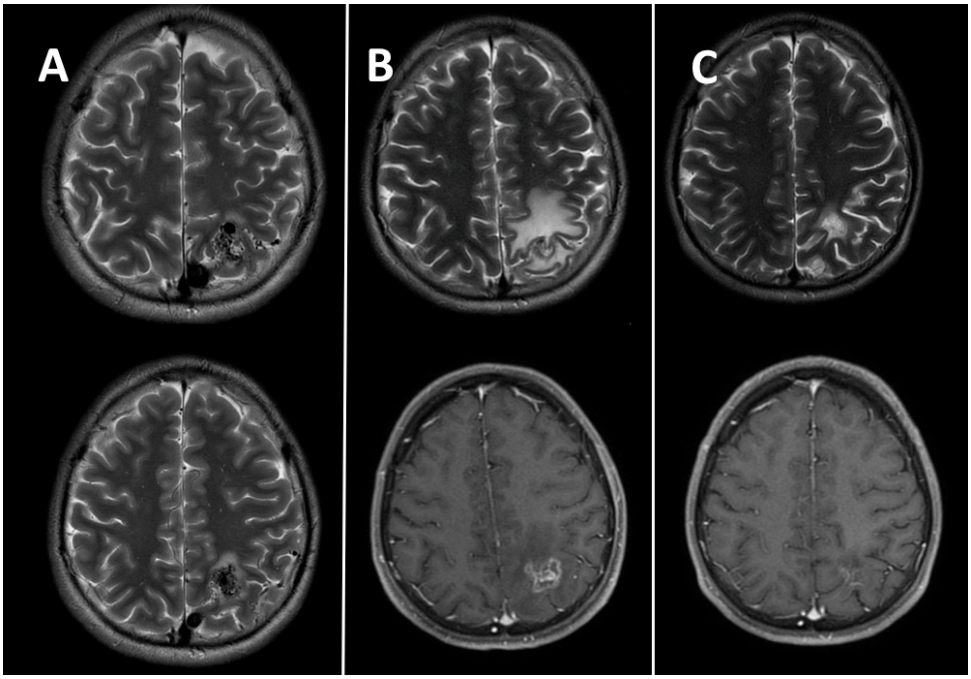
Hastalık gruplarında SRC tedavi komplikasyonları

Gamma knife radyocerrahi başta olmak üzere SRC tedavide hedeflenen lezyonun cerrahi ve fonksiyonel anatomisi, çevre nöral doku ve kranial sinirleri koruma yöntemleri, oluşan komplikasyonlar ve bunların yönetimi ile ilgili çok ciddi deneyim birikmiştir. Bu nedenle özellikli ve lokal bir tedavi olan SRC komplikasyonlarını her patoloji için ayrı ayrı ele almak daha doğru olabilir. Bu verilere, SRC tedavi sonuçlarıda eklenerek bu lezyonların tedavisinde yarıştığı cerrahi ve konvansiyonel radyoterapi ile karşılaştırması ve uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi daha sağlıklı yapılabilir.

Arteriyovenöz malformasyon

Selim ve malin tümörlerin takibinde perilezyoner radyonekrozu tanımlamak ve bir tümör nüksünden ayırmak zorluklar gösterir, ancak arteriyovenöz malformasyon (AVM) takibinde bu ayrımı yapmak daha kolaydır. Bu nedenle SRC sonrası sağlıklı beyin dokusunda görülen radyonekroz ile ilgili bilgiler çoğunlukla AVM geç takiplerinde elde edilmiştir.[10,11,16,40,71]

SRC yapılan AVM serilerinin takip çalışmalarında, tedavi alanı komşuluğunda %30'a varan oranlarda MR değişiklikleri gösterilmiştir.[10,11,12,13] Bunların semptomatik olanları %3-11 oranlarındadır.[10,12,15,38,40,71] Semptomatik radyonekroz gelişmesini etkileyen faktörler, AVM anatomik lokalizasyonu, nidus çapı, verilen doz ve 12 Gy doza maruz kalan normal beyin hacmi olarak belirlenmiştir.[10,12,15] Asemptomatik olan %90'ın üzerindeki olgularda radyolojik takip dışında bir tedavi gerekmez. Hatta perilezyoner MR değişiklikleri AVM kapanması açısından iyi prognostik faktör olarak kabul edilir **(Şekil 2)**. Semptomatik olanlarda genellikle 3 haftaya kadar uzayan periodda deksametazon tedavisi vermek, epilepsi riski olan ve özellikle motor kortekse yakın lezyonu olanlarda ise antepileptik tedavi başlamak gerekir. Nadir görülmekle beraber, geniş alanda kontrast tutan ve kitlesel bir lezyon halini alıp fokal nörolojik defisit ya da uyanıklık kusuru yapan lezyonlarda cerrahi dekompresyon gerekebilir.



Şekil 2: Sol paryetal arteriovenöz malformasyon (AVM) içim gamma knife radyocerrahi yapılan 19 yaşındaki olgunun tedavi öncesi ve takip MR görüntüleri. A) işlem öncesi T2 ağırlıklı kesitlerde AVM ve geniş drenaj venleri görülüyor, B) SRC tedaviden 18 ay sonra T2 ağırlıklı kesitte AVM ve drenaj venleri kaybolmuş ancak T1 ağırlıklı kesitte görülen ve kontrast tutan alan, radyonekrozu gösteriyor, C) 30. ayda T2'de ödem azalmış, T1 kontrast tutan alan ileri derecede küçülmüş.

SRC yapılan AVM olgularında görülen ikinci önemli bir komplikasyon ise AVM'nin kapanmasına kadar geçen sürede (latent period) görülen kanamadır. Bu latent periodda görülen kanama riskinin normal seyre göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar[28,37] olmakla beraber, çoğunlukla kanama riskinin doğal seyirle aynı olduğu bildirilmiştir.[15,55,56] AVM kanaması açısından riskli olan bu dönemin süresi konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Bu periodun 1 ile 3 yıl arasında olduğu kabul edilir.[37,55] Bu süre içinde AVM kapandığı tespit edilene kadar takip edilir. Ne kadar bekledikten sonra tedavinin başarısız olduğuna karar verileceği tartışmalı bir konudur. Bir başka komplikasyon olan epileptik nöbetler, genellikle ilk 24 saatte ve özellikle daha önce nöbet öyküsü olan olgularda ve motor kortekse yakın lezyonlarda daha fazla görülür. Bu açıdan riskli olan olgularda kortizol ve antiepileptik tedavi verilebilir.

Akustik nörinom

En yaygın komplikasyonlar işitme kaybı, fasial paralizi ve trigeminal disfonksiyonlardır.[4,22,29] Radyocerrahi tedavinin teknik ilerlemesi ve doz rejiminin daha optimal hale gelmesi ile son yıllarda bu komplikasyonlar çok azalmıştır. Özellikle MR teknolojisi ve görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesi ile özel sekanslar kullanılarak fasial sinir ve trigeminal sinir görüntülenmesi olanağı artmış ve doz dağılımı buna göre yapılmaya başlanmıştır.

Akustik nörinomanın gamma knife radyocerrahi tedavisinde işitme %61-80 oranlarında korunmaktadır.[24,26,31,47,69] Tedavi planlamasında MR'da koklea sınırları tam belirlenerek bunun total olarak 4 Gy'den daha az ışın alması hedeflenir.[18,45] İşitme kaybı oluşmasında tedavi sonrası tümör ödemi, 8. kranial sinire direkt radyasyon hasarı, radyasyon etkisi ile koklear vasküler beslenmenin bozulması ve beyinsapı etkilenmesi sorumlu tutulmaktadır.[26,45,48,74] Özellikle gamma knife radyocerrahide düşük doz tedavi protokolu uygulanmaya başlanan son 2 dekadda, fasial sinir hasarı görülme oranı %1-2 aralığına gerilemiştir.[7,22,31] Bu oranı %1'in altında veren bildiriler de vardır.[39] Trigeminal sinir disfonksiyonu ise %2-3 oranında görülür.[14,26,41]

Meningiom

SRC çoğunlukla kaide meningiomlarında uygulanır. Erken dönemde tümör ödemi ve buna bağlı bası bulguları ya da direkt radyasyon hasarı ile kranial sinir disfonksiyonu olabilir.[25] Bu durum tümörün lokalizasyonu ve komşulukları ile ilgilidir. Meningiom tedavisinde kranial sinir defisitleri, semptomatik beyin parenkim değişiklikleri, karotis interna darlığı ve semptomatik kist formasyonu gibi komplikasyonlar olabilir. Bütün bu komplikasyonların oranı toplamda %10-15 bulunmuştur.[30,68]

Beyin metastazı

SRC tek veya çoklu beyin metastazlarında yalnız başına ya da tüm beyin ışınlama ile ile bağlantılı olarak kullanılır. Erken komplikasyon olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, epileptik nöbet %10-20 oranında görülür.[23,54,59,70] Metastazlarda ana problem peritümöral radyonekrozdur. Özellikle daha önce tüm beyin radyoterapisi yapılmışlarda bunu dikkate alarak doz ayarlaması yapmak gerekir. Sadece SRC yapılanlarda radyonekroz oranı %5[54] olmakla beraber tüm beyin ışınlaması sonrası radyonekroz oranı 6, 12, 24. aylarda sırasıyla %5, 8, 11 olarak bildirilmiştir.[63] Radyonekroz riskini minimalize etmek için total tümör volümünün 20 cc'yi aşmaması, tümör dozunun 20 Gy'i aşmaması önerilir.[18] Diğer bir yaklaşım ise, tümör boyutu artışıyla ters orantılı olarak doz azaltılmasıdır. Bu yöntemde, metastaz çapı 1 cm altındaysa 24 Gy, 1-2 cm arası 20 Gy, 2 cm üzerinde 16 Gy doz tanımlaması yapılır ve daha önce tüm beyin ışınlaması yapılmışsa doz azaltılır.[32]

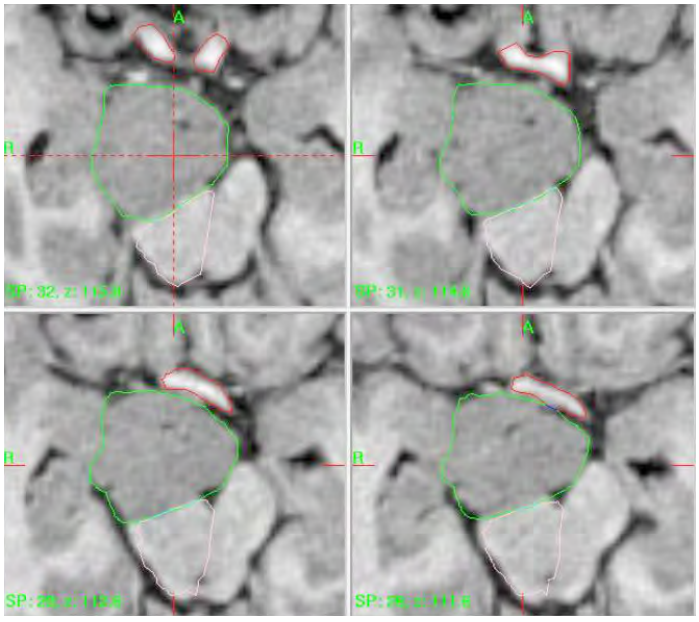
Trigeminal nevralji

Tedavi edilen tarafta trigeminal sinir alanında hipoestezi ve hipoaljezi en sık görülen komplikasyondur. Trigeminal nevraljinin gamma knife radyocerrahide öncü olan kliniklerin geniş serilerinde büyük çoğunluğu fasial uyuşma olan komplikasyonlar %5-38 oranında bildirilmiştir.[2,3,5,42-44,46,49,50,53,57,58] Retrogasseryan radyofrekans termokoagulasyon ya da balon kompresyon serilerinde olduğu gibi radyocerrahi tedavi sonrası görülen hipoestezi, tedavinin başarısı açısından iyi prognostik bir bulgu olarak kabul edilir. Trigeminal sinir üzerinde hedeflenen alanda geç dönemde T2 hiperintensitesi ve/veya fokal kontrastlanma görülebilir **(Şekil 3)**. Bu bulgu trigeminal sinir üzerinde arzu edilen radyonekroz ve destrüksiyonun oluştuğunu gösteren pozitif bir göstergedir. Bu durum komplikasyondan çok hedeflenen bir etki olarak kabul edilebilir. Trigeminal nevralji başta olmak üzere tüm fonksiyonel hastalıklarda, tek ve yüksek dozda atış yapılarak normal dokuda destrüksiyon yapılır. Radyocerrahi işlemi öncesi hedeflenen noktada işlem sonrası yapılan geç MR ile destrüksiyonun gösterilmesi fonksiyonel hastalıkların SRC tedavisinde özel bir durumdur. Bu durum kullanılarak radyocerrahi yöntemin hedefi tam vurma hassasiyetinin bir çeşit doğrulanması olanağı vardır. Fonksiyonel hastalıkların SRC tedavisinde büyük çoğunlukla gamma knife radyocerrahinin kullanılması, gamma knife radyocerrahinin hedefi vurma hassasiyetindeki üstünlüğünün bir göstergesi olarak kabul edilir. Hata oranı azaldıkça komplikasyon oranı azalmaktadır. Radyocerrahi teknikleri ve radyolojik olarak fonksiyonel bölgelerin görüntülenme olanağı ilerledikçe, fonksiyonel hastalıklarda SRC kullanımı artmaktadır.

Şekil 3: Trigeminal nevralji için gamma knife radyocerrahi yapılan olguda 18 ay sonra yapılan kontrol kranial MR'da T1 ağırlıklı kontrastlı kesitte sol trigeminal sinir üzerinde hedeflenen noktada kontrastlanma (beyaz ok) görülmektedir.

Sellar, parasellar lezyonlar

Bu grupta pituiter adenomlar, parasellar meningiomlar, kraniofaringiom, hamartom gibi lezyonlar sayılabilir. Bu bölge lezyonlarının radyocerrahi tedavisinde optik sinir hasarı ve hipopituitarizm en önemli komplikasyonlardır. Optik sinirler için maksimum doz sınırı konusunda değişik öneriler olmakla beraber genel kanaat 10 Gy'i rahatlıkla tolere edebileceği yönündedir.[17] Optik sinir ve tümör arasında bir mesafe olmadığında, optik sinir sınırına total 10 Gy verilmesi ve komşu tümör dokusunda küçük bir alanın suboptimal doz almasına razı olunması, genel kabul gören yaklaşımdır. Bunu yanında 9 mm^3'ü aşmamak kaydıyla optik sinirin bir kısmının 10 Gy üzerinde doz almasına izin verilebileceğini bildiren görüşler vardır.[17] Optik sinir korunmasında doz ayarlamasından daha kritik konu özellikle tümör basısı olanlarda optik sinirin MR'da gösterilmesidir. Bu amaçla kontrastlı ve kontrastsız MPR (Multiplanar Recontructed) ve benzeri T1 ağırlıklı sekanslar yapılabilir **(Şekil 4)**.[27]



Şekil 4: Kavernöz meningiom için gamma knife radyocerrahi tedavi yapılan olguda prekontrast MPR (Multiplanar Constructed) MR sekansı. Optik sinir ve kiazma (kırmızı çizgi), hem tümörden (yeşil çizgi) hem de beyin parenkim dokusundan kolayca ayrılmaktadır.

Bu bölge tümörlerinin radyocerrahi tedavisinde bir başka sorunda pituiter yetmezliktir. Özellikle pituiter adenom tedavisinde karşılaşılan bir komplikasyondur. Takip sürelerine bağlı olarak, pituiter yetmezlik sayıları oldukça değişiktir ve %11,6-%39 oranlarında bildirilmiştir.[8,21,33,36,51]

Vasküler tıkanma

SRC ile AVM tedavisinde erken dönemde arteryel vasküler sistemde önce endotel hücrelerinde hasar ardından sırasıyla intimal tabakada progresif kalınlaşma, hücresel dejenerasyon ve hiyalin transformasyonu olur.[61] Bu süreç sonunda oluşan tıkanma ile AVM kapanması sağlanır. Aslında burada istenen bir etki olmakla beraber meningiomlar başta olmak üzere arterleri saran kaide tümörlerinde, trigeminal nevraljide sinire komşu arterlerde veya daha nadir olarak internal karotis arteri çevreleyen pituiter adenomlarda tedavi sonrası istenmeyen vasküler tıkanmalar ve iskemiler olabilir.[52,67]

SRC sonrası malinite

İyonize radyasyon kullanılan diğer yöntemler gibi, SRC tedavinin de sekonder malinite gelişimi ile ilgisi olabileceği iddiası vardır. Literatürde çok az sayıda bildirilen ve SRC sonrası geliştiği bildirilen malinite olguları bu düşüncenin dayanağını oluşturur.[62,64,75] Bununla beraber, SRC tedavi yapılan olgu sayısının milyonları geçtiği ve bildirilen bu malinite oranının normal populasyonda görülme olasılığından daha fazla olmadığını iddia eden karşı bir görüş de vardır.

Radyasyona maruz kalınması sonrası meningiom ve meningiomatosis gelişimi arasında güçlü bir ilişki kurmayı sağlayacak tarihsel veriler olmakla beraber, diğer tümörlerin gelişimi ile ilgili bu ilişkiyi kuracak sağlam bir veri yoktur.[60,66] Diğer yandan, radyasyonun yeni neoplazi oluşmasını, geniş bir alanda uzun süreli ve düşük doz etkisiyle yapabileceği düşüncesi vardır.[18] Ancak SRC'de küçük bir alana tek seansta çok yüksek doz verilir ve bunu etrafında oldukça dar bir düşük doz alanı vardır. Bu da SRC ve yeni tümör gelişimi arasındaki bağlantının aleyhine bir durumdur.

Literatürde çok az sayıda bildirilen ve SRC tedavi sonrası malin transformasyona uğrayan selim tümör olguları vardır.[34,65] Bu çeşit maliniteye dönüş daha çok akustik nörinomalarda bildirilmiştir. Diğer yandan, takip altındayken, spontan olarak malinite gelişen akustik nörinoma olguları da vardır.[7] Tanı konduğunda malin nörinom olan tümörlerin başlangıçta selim olup olmadığı ve bu transformasyona uğramış olabileceği olasılığı yanıtsız kalırken, radyocerrahi yapılan tüm olgulara işlem sonrası sık radyolojik tetkik yapılması, bunların takibinde açık bir nokta bırakmamaktadır. Bu nedenle SRC sonrası malin transformasyon gelişebildiği düşüncesi bugünün bilgileriyle oldukça zayıf ve çok şüpheli bir olasılık olarak kalmaktadır.

Sonuçlar

SRC komplikasyonlarını azaltmak amacıyla; işlem öncesi, işlem sırasında ve takipte dikkat edilmesi gereken konular vardır.

- Tedavi öncesi, olgunun hazırlığı, tedavi endikasyonu, alternatif tedavilerin gözden geçirilmesi, verilecek dozun belirlenmesi, olası tedavi ve hastalığın doğal seyir risklerinin karşılaştırması, doğru lezyonun doğru olguda doğru zamanda tedavi edildiğinin kritiğinin yapılması ve olgunun iyi bilgilendirilmesi gereklidir.
- Tedavi aşamasında, çerçevenin doğru uygulanması, uygun radyolojik görüntülerin elde edilmesi, hem lezyon için optimal dozun belirlenmesinde hem de korunması gereken sağlıklı dokular için tolere edilebilecek maksimum dozun aşılmamasında itina gösterilmesi gereklidir.
- Tedavi sonrası ise hemen akut fazdan itibaren sıkı takip gerekir. Olası erken komplikasyonlar öngörülüp önceden semptomatik tedavi verilebilir, özellikle tümör ve vasküler malformasyonlarda ödem ve radyonekroz tedavisinde steroid kullanımı gerekebilir, olguların klinik takipleri yanında radyolojik takipleri de önemlidir. Rutin radyolojik takibin gittikçe arası açılan periodlarla yapılması ve bir sorun oluştuğunda sık aralıklarla yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Abbassy M, Missios S, Barnett GH, Brewer C, Peereboom DM, Ahluwalia M1, Neyman G, Chao ST, Suh JH, Vogelbaum MA: Phase I Trial of Radiosurgery Dose Escalation Plus Bevacizumab in Patients With Recurrent/Progressive Glioblastoma. Neurosurgery, 21 Jul 2017
2. Baschnagel AM, Cartier JL, Dreyer J, Chen PY, Pieper DR, Olson RE, Krauss DJ, Maitz AH, Grills IS: Trigeminal neuralgia pain relief after gamma knife stereotactic radiosurgery. Clin Neurol Neurosurg 117:107-111, 2014
3. Brisman R: Gamma knife surgery with a dose of 75 to 76.8 Gray for trigeminal neuralgia. J Neurosurg 100:848-854, 2004
4. Brown M, Ruckenstein M, Bigelow D, Judy K, Wilson V, Alonso-Basanta M, Lee JY: Predictors of hearing loss after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: age, cochlear dose, and tumor coverage. Neurosurgery 69(3): 605-13, Sep 2011
5. Chan MD, Shaw EG, Tatter SB: Radiosurgical management of trigeminal neuralgia. Neurosurg Clin N Am 24(4): 613-621, 2013
6. Clarke J, Neil E, Terziev R, Gutin P, Barani I, Kaley T, Lassman AB, Chan TA, Yamada J, DeAngelis L, et al: Multicenter, Phase 1, Dose Escalation Study of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy With Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma and Anaplastic Astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys Nov 15;99(4):797-804, 2017
7. Demetriades AK, Saunders N, Rose P, Fisher C, Rowe J, Tranter R, Hardwidge C: Malignant transformation of acoustic neuroma/vestibular schwannoma 10 years after gamma knife stereotactic radiosurgery. Skull Base (20):381-387, 2010
8. Elson A, Bovi J, Kaur K, Maas D, Sinson G, Schultz C. Effect of treatment modality on the hypothalamic-pituitary function of patients treated with radiation therapy for pituitary adenomas: hypothalamic dose and endocrine outcomes. Front Oncol 4:73, 2014
9. Fetcko K, Lukas RV, Watson GA, Zhang L, Dey M: Survival and complications of stereotactic radiosurgery: A systematic review of stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent high-grade gliomas. Medicine (Baltimore) 96(43): e8293, Oct 2017
10. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Epstein AH, Simons SR, et al: Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosur- gery for arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:19-26, 1992
11. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD: Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: mul- tivariate analysis and risk modeling. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:485-490, 1997
12. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, et al: A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:67-74, 1999
13. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al: Development of a model to predict permanent symp- tomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46:1143-1148, 2000
14. Foote KD, Friedman WA, Buatti JM, et al: Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg 95:440, 2001
15. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS: The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg 84:912-919, 1996
16. Karlsson B, Friedman WA, Bova FJ: Linear accelerator radiosurgery for arterio- venous malformations. J Neurosurg 77:832-841, 1992
17. Ganz JC, El Shehaby A, Reda W, Abdelkarim K: Protection of the anterior visual pathways during gamma knife treatment of meningiomas. Brit J Neurosurg 24(3): 233-243; 2010
18. Ganz, JC: Gamma Knife Neurosurgery, Ganz, JC(ed), Principles of Information and Follow Up, pp115-122, 2011
19. Ganz JC: Complications of gamma knife neurosurgery and their appropriate management. Acta Neurochi Suppl 116:137-46, 2013
20. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC, Jr: Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. Neurology 44:2020-2027, 1994
21. Gopalan R, Schlesinger D, Vance ML, Laws E, Sheehan J: Long-term outcomes after Gamma Knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma. Neurosurgery 69(2):284-293, 2011
22. Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, Yoshimoto M, Mori Y, Yoshida J: Long term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10 year follow-up. J Neurosurg 102(1):10-16, 2005
23. Heller C: Principles and practice of stereotactic radiosurgery, Chin LS, Regine WF(ed), Techniques of stereotactic radiosurgery, pp 25-32, 2010
24. Hirato M, Inoue H, Nakamura M, et al: Gamma Knife radiosurgery for acoustic schwannoma: early effects and preservation of hearing. Neurol Med Chir 35(10):737-741, 1995
25. Hoe Y, Choi YJ, Kim JH, Kwon DH, M.D. Kim CJ, Cho YH: Peritumoral Brain Edema after Stereotactic Radiosurgery for Asymptomatic Intracranial Meningiomas: Risks and Pattern of Evolution. J Korean Neurosurg Soc 58(4): 379-384, Oct 2015
26. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD: Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. J Neurosurg 111(4):863-873, 2009
27. Karadereler S, Göker B, Alço G, Arıca O, Hamamcıoğlu MK, Kırış T: Trigeminal Nevraljide Radyocerrahi Tedavi. Türk Nöroşir Derg Cilt: 24, Sayı: 2, 85-94, 2014
28. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L: Effect of Gamma Knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. Minim Invasive Neurosurg 39:21-27, 1996
29. Kim KM, Park CK, Chung HT, Paek SH, Jung H, Dong GK: Long-term outcomes of gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas. J Korean Neurosurg Soc 42(4):286-292, 2007
30. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, et al: Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. J Neurosurg 91:44, 1999
31. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD: The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? Neuro- surg Focus 33(3):E8, 2012
32. Kondziolka D, Shin SM, Brunswick A, Irene Kim, Silverman JS: The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. Neuro Oncol 17(1): 29-44, Jan 2015
33. Kong DS, Lee JI, Lim DH, Kim KW, Shin HJ, Nam DH, et al: The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: long-term results of 125 consecutive patients treated in a single institution. Cancer 110(4):854-860, 2007
34. Lall RR, Lall RR, Smith TR, Lee KH, Mao Q, Kalapurakal JA, Marymont MH, Chandler JP: Delayed malignant transformation of petroclival meningioma to chondrosarcoma after stereotactic radiosurgery. Clin Neurosci 21(7):1225-8, Jul 2014
35. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, et al: Radiation dose-volume effectsin the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76 (3 Suppl): S20-S27 1 Mar 2010
36. Leenstra JL, Tanaka S, Kline RW, Brown PD, Link MJ, Nippoldt TB, et al: Factors associated with endocrine deficits after stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. Neurosurgery 67(1):27-32, 2010

37. Lindquist C, Steiner L: Effect of Gamma Knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. Minim Invasive Neurosurg 39:21-27, 1996
38. Liscák R, Vladyka V, Simonová G, Urgosík D, Novotný J Jr, Janousková L, et al: Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. Neurosurgery 60:1005-1014, 2007
39. Litre CF, Gourg GP, Tamura M, et al: Gamma Knife surgery for facial nerve schwannomas. Neurosurgery 60(5):853-859, 2007
40. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous mal-formations of the brain. J Neurosurg 75:512-524, 1991
41. Lundsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D: Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. J Neurosurg 102(suppl):195-199, 2005
42. Maesawa S, Salame C, Flickinger JC, et al: Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 94:14-20, 2001
43. Marshall K, Chan MD, McCoy TP, Aubuchon AC, Bourland JD, McMullen KP, deGuzman AF, Munley MT, Shaw EG, Tatter SB, Ellis TL: Predictive variables for the successful treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. Neurosurgery 70(3): 566-572, 2012
44. Massager N, Nissim O, Murata N, Devriendt D, Desmedt F, Vanderlinden B, Régis J, Levivier M: E ect of beam channel plugging on the outcome of gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(4): 1200-1205, 2006
45. Massager N, Nissim O, Delbrouck C, et al: Irradiation of cochlear structures during vestibular schwannoma radiosurgery and associated hearing outcome. J Neurosurg 107(4):733-739, 2007
46. Matsuda S, Nagano O, Serizawa T, Higuchi Y, Ono J: Trigeminal nerve dysfunction after Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: A detailed analysis. J Neurosurg 113 Suppl 184-190, 2010
47. Moller P, Myrseth E, Pedersen PH, Larsen JL, Krakenes J, Moen G: Acoustic neuroma: treatment modalities: surgery, Gamma-Knife or observation? Acta Otolaryngol Suppl 543:34-37, 2000
48. Noren G, Greitz D, Hirsch A, Lax I: Gamma knife surgery in acoustic tumors. Acta Neurochir Suppl 58:104-107, 1993
49. Oturai AB, Jensen K, Eriksen: Neurosurgery for trigeminal neuralgia: Comparison of alcohol block, neurectomy and radiofrequency coagulation. Clin J Pain 12:311-315, 1996
50. Pan HC, Sheehan J, Huang CF, Sheu ML, Yang DY, Chiu WT: Quality-of-life outcomes after Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia. J Neurosurg 113 Suppl:191-198, 2010
51. Park KJ, Kano H, Parry PV, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD, et al: Long-term outcomes after gamma knife stereotactic radiosurgery for nonfunctional pituitary adenomas. Neurosurgery 69(6):1188-1199, 2011
52. Patibandla MR, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan JP: Cavernous carotid stenosis following stereotactic radiosurgery for Cushing's disease: A rare complication and review of the literature. J Clin Neurosci 47:151-154, Jan 2018
53. Petit JH, Herman JM, Nagda S: Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: Evaluating quality of life and treatment outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 1147-1153, 2003
54. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, et al: Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. J Neurosurg 97:499, 2002
55. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz A, Flickinger JC: Patient out- comes after stereotactic radiosurgery for “operable” arteriovenous malforma- tions. Neurosurgery 35:1-8, 1994
56. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D: Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 38:652-661, 1996
57. Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA, Foote RL, Sta ord SL: Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 97(2): 347-353, 2002
58. Riesenburger RI, Hwang SW, Schirmer CM, Zerris V, Wu JK, Mahn K, Klimo P Jr, Mignano J, Thompson CJ, Yao KC: Outcomes following single-treatment Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia with a minimum 3-year follow-up. J Neurosurg 112(4):766-771, 2010
59. Ruzevick J, Kleinberg L, Rigamonti D: Imaging changes following stereotactic radiosurgery for metastatic intracranial tumors: differentiating pseudoprogression from tumor progression and its effect on clinical practic. Neurosurg Rev 37(2): 193-201, Apr 2014
60. Sadamori N, Shibata S, Mine M, et al: Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic- bomb survivors. Int J Cancer 67: 318-322; 1996
61. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE: Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg 87(3):352-7, Sep 1997
62. Shamisa A, Bance M, Nag S, Tator C, Wong S, Noren G, Guha A: Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery. Case report and review of the literature. J Neurosurg 94(5): 816 - 821, 2001
63. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:291, 2000
64. Sheehan J, Yen CP, Steiner L: Gamma knife surgery-induced meningioma. Report of two cases and review of the literature. J Neurosurg 105(2): 325 - 329, 2006
65. Shin M, Ueki K, Kurita H, Kirino T: Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. Lancet 360(9329):309-310, 2002
66. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, et al: High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. J Radiat Res 40: 49-57, 1999
67. Spatola G, Frosio L, Losa M, Del Vecchio A, Piloni M, Mortini P: Asymptomatic internal carotid artery occlusion after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: Report of two cases and review of the literature. Rep Pract Oncol Radiother 21(6):555-559, Nov-Dec 2016
68. Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, et al: Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. Neurosurgery 49:1029, 2001
69. Van Eck AT, Horstmann GA: Increased preservation of functional hearing after gamma knife surgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg 102 (suppl):204-206, 2005
70. Xue J, Kubicek GJ, Grimm J, LaCouture T, Chen Y, Goldman HW, Yorke E: Biological implications of whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery of multiple brain metastases. J Neurosurg 121 Suppl:60-8, Dec 2014
71. Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG: Interim report on the radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. The influence of size, dose, time, and technical factors on obliteration rate. J Neurosurg 83:832-837, 1995
72. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, et al: Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1;99(1):31-40, Sep 2017
73. Yang I, Sneed PK: Larson Daç Principles and Practice in Radiosurgery. Chin LS, Regine WF (ed), pp 649-663, 2008

74. Yang I, Aranda D, Han SJ, et al: Hearing preservation after stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a systematic review. J Clin Neuro- sci 16:742-747, 2009

75. Yoshida K, Ichikawa T, Kurozumi K, Yanai H, Onoda K, Date I: Fatal glioblastoma after Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformation in a child. J Clin Neurosci 21(8):1453-5, Aug 2014

192

Nörolojik Hastalıklarda Transkranial Stimülasyon Teknikleri

Emre Ata, Engin Çakar

Transkranial manyetik stimülasyon (TMS) yaklaşık 30 yıldır tıp alanında kullanılan nörofizyolojik bir uygulamadır. İlk olarak Sheffield Üniversitesi'nde 1985 yılında kullanılmıştır. Günümüzde sıklıkla tanısal amaçlı kullanılmasına rağmen, son yıllarda da artan bir ilgiyle tedavi amacıyla da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.[1]

Özellikle 2008 yılında FDA tarafından repetitif TMS (rTMS) uygulamasının dirençli majör depresyon hastalarının tedavisinde kullanımının onaylanması ile oldukça yaygınlaşmıştır. Artan klinik çalışmaların da desteği ile depresyon tedavisinin yanı sıra inme, afazi, kronik ağrı, şizofreni, post-travmatik stres bozukluğu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, tinnitus ve migren gibi klinik durumlarda da kullanılmaya başlamıştır.[2] Son yıllarda da kronik ağrı, Parkinson hastalığı, post-travmatik stres bozukluğu, şizofreni, Alzheimer hastalığı, otizm ve sigara bırakma endikasyonları için de CE belgesi ile pazarlama onayı alınmıştır.[2,3]

Ülkemizde nörorehabilitasyon ve kronik ağrı konusunda ilk çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniklerince gerçekleştirilmiş olup fiziksel tıp ve rehabilitasyon pratiğinde yeni bir nörofizyolojik tanı ve tedavi yöntemi olarak yerini alması adına önemli adımlar atılmıştır.[4]

Nöroplastisite

Santral sinir sisteminin değişen koşullara (çevresel faktörler, hastalık ve hasar gibi) uyum sağlamak üzere tekrar organize olabilme ve yeniden şekillenebilme yeteneği nöral plastisite olarak bilinir. Bu özellik beyin hasarı sonrası fonksiyonel yetinin tekrar kazanılmasında büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda ileri görüntüleme teknikleri (fonksiyonel MRG, pozitron emisyon tomografi) ve transkranial manyetik stimülasyon gibi non-invaziv beyin stimülasyon yöntemlerinin kullanıldığı bilimsel çalışmalar da insan beyninin adaptif plastisite yetisine sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, görme özürlülerde kabartma (Braille) alfabesini okumada kullanılan parmağın sensoriomotor kortikal temsil alanının genişlediği ve bunun okuma aktivitesinin miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun tam tersine,

ampütasyon veya immobilizasyon sonrası belirli bir aktivitenin engellenmesi sonucu kortikal temsil alanında azalma olur. Örnek olarak, 4-6 hafta süreyle tek taraflı ayak bileği immobilizasyonu sonrası, inaktif ayağın kortikal motor temsil alanında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Görülmektedir ki, nöral sistem doğal olarak birçok faktöre karşı esnektir ve adaptasyon yetisine sahiptir.[5,6]

Günümüzde, inme sonrası da serebral kortekste fonksiyonel ve yapısal olarak dinamik bir süreç yaşandığı ve nöral reorganizasyon oluştuğu ispatlanmıştır. Transkanial manyetik stimülasyon (TMS) kullanılarak inme sonrası beyinde hasarlı bölge çevresinde uyarılabilirliğin ve etkilenmiş kasların kortikal temsiliyetinin azaldığı gösterilmiştir. Birkaç haftalık rehabilitasyon sonrası yapılan haritalamada ise bu kasların motor temsilinin başlangıca göre arttığı gösterilmiştir.[7]

Nöromodülasyon

Nöromodülasyon nöral dokular boyunca ilerleyen elektriksel impulsların düzenlenmesi veya modifiye edilmesidir ve sinir sisteminin normal bir özelliği olarak kabul edilir. Nöromodülasyon implant ve non-implant elektriksel stimülasyon sistemleri kullanılarak periferik sinirlerin, dorsal kök ganglionlarının, omuriliğin veya beynin manyetik veya elektrik stimülasyonunun yanı sıra kimyasal ajanların santral sinir sistemine doğrudan infüzyonu ile gerçekleştirilen kimyasal nöromodülasyonunu da içeren nondestrüktif ve reversibl bir tedavi şeklidir.[8]

Nörorehabilitasyon alanında nöromodülasyon dediğimizde akla ilk gelen uygulamalar TMS ve transkranial doğru akımla stimülasyondur (TDAS). TMS'un tanısal amaçla kullanımına ilaveten son yıllarda birçok hastalığın tedavisinde de kullanılması dikkat çekicidir. rTMS ve TDAS'nin birçok nöropsikiyatrik hastalıkda umut vadeden tedavi yöntemleri olduğu bildirilmiştir.[9]

Noninvaziv beyin stimülasyonu teknikleri

En yaygın kullanılan noninvaziv beyin stimülasyon tekniği rTMS uygulamasıdır**.** Temelde ve birçok klinik çalışmada çeşitli rTMS protokolleri kullanılmaktadır. Bu protokoller sabit frekansla tekrarlayan tek uyarı ve uyarımda farklı intervallerin kombine edildiği kalıplaşmış protokoller olarak ayırılabilir. Farklı stimülasyon protokolleri tarafından elde edilen etkiler, uyarı frekansı ve yoğunluğu, manyetik atımın şekli, uygulama süresinin süresi ve toplam uyarı sayısı dahil olmak üzere çeşitli değişkenlerden etkilenir.

Basit bir rTMS'nin hedef beyin bölgesine birkaç dakika süreyle uyarılması frekansa bağlı bir şekilde etkiler yaratır. Düşük frekanslı (≤1 Hz) rTMS, kortikal uyarılabilirliği azaltırken, yüksek frekanslı (5-20 Hz) rTMS tersini yapar.[9]

Kalıplaşmış rTMS protokolleri arasında, teta-burst stimülasyon (TBS) (200 ms aralıklarla tekrarlanan 50 Hz'lik üç atım) geleneksel rTMS uygulamalarına kıyasla daha kısa uygulama süresi ile daha uzun süreli etkilere neden olur. Sürekli TBS'nin (20-40 sn süren atımlar dizisi) öncelikle kortikospinal uyarılabilirlik üzerinde inhibe edici etkisi varken, aralıklı TBS'nin ise (her 10 sn'de tekrarlananuyarı dizisi) uyarıcı etkisi vardır.[9]

I-dalga TMS, 1.5-2 ms'de bir gönderilen 2 atımın her 5 saniyede bir tekrarlanması oluşur ve eksitabilitede iki yönlü değişiklikleri indükler. 1.5 ms'lik intervaller ile gönderilen 4 atım ise (dörtlü puls stimülasyonu, QPS) daha geniş bir zamansal ölçekte çift yönlü plastik değişikliklere neden olabilir.[9]

TDAS, bir çift salinli sünger elektrot kullanarak 5-20 dakika boyunca beyne zayıf sabit bir akım (1-2 mA) uygulanan ve kortikal eksitabilitede değişiklikleri indükleyen bir diğer yöntemdir.

TDCS, kortikal eksitabilitede polarite bağımlı değişimler üreterek plastisiteyi indükleyen bir noninvaziv stimülasyon tekniğidir. TMS'den farkı aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli eşik değerin daha düşük olmasıdır.

İnmede transkranial manyetik stimülasyonun kullanımı

İnme sık görülen, yüksek oranda sakatlık ve mortaliteye sebep olabilen ve dünya çapında sağlığı tehdit eden bir hastalıktır. Hastalar sıklıkla günlük yaşam aktivitelerinde yardıma gereksinim duyarlar ve farklı derecelerde işlev bozukluğuna sahiptirler. Bu hastalarda morbiditeyi azaltmak ve hayatta kalanlarda yaşam kalitesini arttırmak rehabilitasyon faaliyetlerinin temel amacıdır. Günümüzde, egzersiz ve fizik tedavinin kombinasyonu, inmeden sonra motor fonksiyonun iyileşmesi için altın standart tedavi olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, yüksek yoğunluklu rehabilitasyon programlarında bile, hastaların büyük bölümünde motor disfonksiyon kalmaktadır ve bu da yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir.[10,11] TMS'nin, hemiplejik hastalarda beyin korteksini aktive ederek motor fonksiyonlarının iyileşmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.[12] Özellikle de rTMS'nin, kortikal nöronların yeniden yapılandırılmasına ve üst ekstremitenin işlevlerinin yeniden kazanılmasında olumlu etkilerinin olduğu bildirilmekle birlikte bu konuda kesin mekanizma belirsizliğini korumaktadır.[13]

Normal bireylerde iki serebral hemisfer arasında bir denge vardır. İnme sonrası, bu fizyolojik denge bozulur ve etkilenen hemisfer, etkilenmemiş hemisferden devamlı inhibisyon alarak zayıflar. Bunun aksine, etkilenmemiş hemisferde ise eksitabilite artar.[14]

İnme sonrası rTMS ile maladaptif kortikal plastisitenin supresyonu ve adaptif kortikal plastisitenin uyarılması daha iyi rehabilitasyon sonuçlarının elde edilmesini sağlayabilir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında inme sonrası etkilenmemiş beyin alanlarında artmış aktivite gösterilmiştir, ancak bu alanların rolü tartışmalıdır. Etkilenmemiş beyindeki bazı aktiviteler fonksiyonel iyileşmeyi destekleyen adaptif kortikal reorganizasyonu gösterebilir, fakat bazı değişiklikler de maladaptif olabilir ve supresyonu fonksiyonel sonuçların daha iyi olmasını sağlayabilir. Beyin hasarı sonrası semptomlar, hasara bağlı olabileceği kadar hasarlanmamış beyindeki aktivite değişikliklerine de bağlı olabilir. İnmede özellikle etkilenmemiş beyin hemisferine uygulanan düşük frekanslı rTMS uygulanması ile artmış maladaptif kortikal aktivasyonun baskılanması yolu ile etkilenmiş hemisferde kortikal uyarılabilirliğin arttırılarak düzenlenebildiği gösterilmiştir.[15] Bu yolla etkilenmiş vücut yarımında motor beceride artış sağlandığı çalışmalarda gösterilmiştir.[16] Diğer bir şekilde etkilenmiş hemisferde kortekse uygulanan yüksek frekanslı akım ile bu bölgenin uyarılabilirliği arttırılmaktadır ancak bu etki oldukça kısa etkili olmaktadır.[17]

TMS'de uyarılma frekansı en önemli parametrelerden biridir. Birçok çalışmada kontralateral hemisferin düşük frekanslı uyarımı ve etkilenen tarafın yüksek frekanslı uyarımı üzerine çalışılmış, ilaveten farklı uyaran frekanslarının etkinlikleri ve yan etkileri gözlemlenmiştir.[18,19] Yapılan bir çalışmada inmeli hastalarda yüksek frekanslı TMS'nin daha fazla düzelme sağladığı bildirilmiştir.[19] Bununla birlikte yapılan daha güncel bir çalışmada inmeli hastalarda hem yüksek frekanslı hem de düşük frekanslı TMS'nin üst ekstremite motor fonksiyonlarında olumlu etkilerinin olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.[20]

69 iskemik inmeli hastada yapılan bir çalışmada ipsilezyonel 3 Hz, kontralezyonel 1 Hz frekansında rTMS uygulamasının akut ve subakut dönemde motor düzelme ve motor korteks eksitabilitesinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir.[21] Kwon ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise inmeli hastalarda kontralezyonel katodal TDAS ve ipsilezyonel 10 Hz frekansında rTMS kombinasyonunun motor fonksiyonlar ve kortikomotor eksitabilite üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır.[22]

İnmeli hastalarda yapılan bir diğer çalışmada gövde kasları ile ilgili motor kortekse yüksek frekanslı rTMS uygulanmış ve yüksek frekanslı rTMS'nin denge problemi olan kronik inmeli hastalarda gövde kaslarına olumlu etki ederek denge üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.[23]

Afazi ve ihmal sendromu inmeli hastalarda sık karşılaşılan durumlardır. TMS'nin afazi ve ihmal sendromunda olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir.[24] Yapılan bir çalışmada, maladaptif sağ-hemisferik aktivitenin rTMS ile suprese edilmesiyle inme sonrasında dil fonksiyonlarında olumlu etkilerinin olabileceği ve dil aktivitesinin perilezyonel sol-hemisferik bölgelere doğru yeniden düzenlenmesiyle yararlı olabileceği bildirilmiştir.[25]

İnmeli hastalarda yapılan başka bir çalışmada bilateral mylohyoid kas motor korteks alanına uygulanan 10 Hz frekansında rTMS'nin inme sonrası gelişen disfajide olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir.[26] Yutma ile ilgili bir diğer çalışmada rTMS'nin geleneksel yutma rehabilitasyonu ile kombine edilmesinin inmeli hastalarda yutma fonsiyonu üzerine olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir.[27]

Yine inmeli hastalarda yapılan bir çalışmada santral nöropatik ağrı tedavisinde ipsilezyonel 10 Hz frekansında rTMS uygulamasının egzersiz ve ayna terapisi ile kombinasyonunun ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir.[28]

Parkinson hastalığında transkranial manyetik stimülasyon kullanımı

Parkinson hastalığı (PH) yaşlı popülasyonun %1'inden fazlasında görülen ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Motor dalgalanmalar, diskinezi ve refrakter tremorun tedavisinde konvansiyonel tedaviler yetersiz kaldığında derin beyin stimülasyonu tedavi seçenekleri arasındadır. Derin beyin stimülasyonunun ciddi komplikasyonları ve nöropsikiyatrik yan etkileri nedeniyle noninvaziv beyin stimülasyonu teknikleri alternatif bir tedavi yöntemi olarak önem kazanmaya başlamıştır. PH'da denenen noninvaziv beyin stimülasyonu yöntemleri rTMS ve TDAS'dir. PH ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda rTMS uygulanmıştır ve yayınlanan metaanalizlerde motor performansın iyileşmesinde orta düzeyde etkinliği olduğu bildirilmiştir.[29]

PH'de TMS uygulaması ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda ulaşılmak istenen sonuç yalnızca primer motor korteksin mi; yoksa dorsolateral prefrontal korteksin de beraberinde uyarılıp uyarılmayacağıdır. Uluslararası konsorsuyum PH'de bilateral primer motor korteksin yüksek frekansda (5-25Hz) uyarılması gerektiği sonucuna varmıştır. Dorsolateral prefrontal korteksin yüksek frekanslı rTMS ile uyarılmasının Parkinson hastalarında depresyon üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.[29]

PH'de serebellum lateraline inhibitör devamlı TBS uygulamasının diskineziyi 4 haftaya kadar azalttığı bildirilmiştir.[30] Diskinezinin azaltılmasında primer motor korteksin, premotor korteksin ve inferior frontal korteksin 1 Hz frekansında rTMS ile inhibe edimesinin de olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir.[29] Cerasa ve ark. tek seans devamlı TBS uygulamasının PH'de diskineziyi anlamlı oranda azalttığını bildirmişlerdir. Geç dönem PH'de yapılan bir diğer çalışmada bilateral primer motor korteksin düşük frekanslı rTMS ile uyarılmasının Levadopa'nın indüklediği diskinezide etkili olmadığı bildirilmiştir.[31]

Yapılan sistematik bir derlemede rTMS uygulamasının üst ekstremite fonksiyonlarını kısa vadede; yürüme performansı ve motor bulguları ise hem kısa hem de uzun vadede artırdığı bildirilmiştir.[32]

Moisello ve ark. yaptıkları çalışmada PH'de visuo-motor beceri kazandırıldıktan sonra uygulanan 5 Hz frekansında rTMS'nin kazandırılan becerinin kalıcılığını artırdığını bildirmişlerdir.[33]

PH ile ilgili bir diğer çalışmada primer motor kortekse uygulanan hem tek atım hem çift atım TMS'nin postural ve dinlenim tremorunda modülasyon sağladığı bildirilmiştir.[34]

İnme sonrası gelişen vasküler PH ile ilgili yapılan bir çalışmada ise hem ultra düşük frekanslı (0,1 Hz) hem de yüksek frekanslı (5 Hz) rTMS uygulamasının klinik semptomlarda ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı bildirilmiştir.[35]

Alzheimer hastalığında transkranial manyetik stimülasyon kullanımı

Alzheimer hastalığı (AH) bilişsel bozukluk ve davranış bozukluğu ile ortaya çıkan nörodejeneratif hastalıktır ve yaşlı erişkinlerde demansın en yaygın nedenidir. 65 yaş altı bireylerin %4'ünde, 85 yaş üzeri bireylerin %40-50'sinde görüldüğü bildirilmiştir.[36] Tedavisinde farmakolojik yöntemlerin etkisinin sınırlı kalması ve yan etkileri nedeniyle alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Son yıllarda sağlıklı yaşlı bireylerde ve AH'de fizyolojik veya patolojik kognitif bozuklukların tedavisinde noninvaziv beyin stimülasyon yöntemleri de kullanılmaya başlanmıştır. En sık kullanılan yöntemler ise rTMS ve TDAS'dir. Yüksek frekanslı rTMS uygulamasının kognitif fonksiyonlar üzerindeki iyileştirici etkisi olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[37,38]

Yapılan bir çalışmada AH'de kognitif eğitim ile birlikte beynin 6 bölgesine (bilateral dorsolateral prefrontal ve parietal somatosensoryel korteksler, Broca ve Wernicke alanları) 6 hafta süreyle haftada 5 seans olmak üzere 10 Hz frekansında rTMS uygulanmış. Uygulanan tedavinin özellikle hafif düzey AH'de koliesteraz inhibitörleri ile birlikte adjuvan bir tedavi olabileceği ve AH sebebiyle ciddi şekilde etkilenmiş bellek ve dil alanlarında olumlu etkisinin olabileceği bildirilmiştir.[39]

Orta düzey AH'si olan hastalarda yapılmış bir çalışmada kognitif eğitimle birlikte uygulanan rTMS uygulamasının sonuçları kantitatif EEG ile takip edilmiş ve uygulanan tedavinin uzun dönem olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.[40]

Ayirame ve ark. nın yaptığı bir çalışmada ise ciddi düzeyde AH'de derin TMS ile prefrontal korteksin stimüle edilmesinin en azından tedavi süresince kognitif fonksiyonlarda koruyucu hatta iyileştirici etkisinin olabileceği bildirilmiştir.[41]

Nörolojik hastalıklarda transkranial stimülasyonun diagnostik ve prognostik kullanımı

TMS motor korteksin uyarılabilirliği, intrakortikal nöronal yapıların bütünlüğü, kortikospinal, kortikonükleer ve kallozal lifler arasındaki iletim, sinir köklerinin ve periferik motor yolakların fonksiyonları hakkında fikir veren bir yöntemdir. TMS ile elde edilen bulgular, sinir sistemindeki lezyonun lokalizasyonunu tespit etmeyi, motor yollardaki demiyelinizan veya aksonal lezyonları ayırt edebilmeyi veya bir hasar sonrası fonksiyonel sonuçları öngörebilmeyi sağlar. TMS ile saptanan anormal bulgular hastalığa spesifik değildir ve klinik bilgiler ile birlikte yorumlanmalıdır. Birtakım bulgular bazı hastalıkların (multipl skleroz, Bell's palsi, psikojenik parezi, pleksus nöropatileri gibi) erken tanısında ve bazı hastalıkların (multipl skleroz, inme, servikal spondiloz gibi) prognozunu öngörmede faydalı olabilir.[15] Serebellar hastalıklar, demans, fasial sinir tutulumu, hareket bozuklukları, inme, epilepsi, migren ve kronik ağrı TMS ölçümlerinin klinik olarak faydalı olabildiği hastalıklardır.[42]

İnmede erken dönemde motor uyandırılmış potansiyel (MUP) elde edilebilmesi iyi prognoz açısından prediktif olarak değerli bulunurken MUP elde edilememesi kötü prognoz açısından prediktif bulunmamıştır. Ancak inme sonrası 3-6. haftalarda hala alınamayan MUP'un kötü prognoz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Kronik dönemde santral motor iletim zamanı belirgin olarak uzamıştır, motor eşik artmıştır, MUP amplitüdü azalmıştır, MUP latansı uzamıştır.[43] Miyelopati tanısında klinik ve görüntüleme yöntemlerini tamamlayıcı olarak SMİZ önemli bir parametredir. SMİZ uzamasının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan bir çalışmada sensitivitesi %100, spesifitesi %84 olarak tespit edilmiştir. Erken dönemde tanıda servikal spondilozlu hastalarda radyolojik bulgu yok iken SMİZ uzaması ve servikal spondilozda klinik bulgular oluşmadan önce önemli bir kısmında öncelikle SMİZ'de anormallik geliştiği gösterilmiştir.[42]

KAYNAKLAR

1. Barker AT. (2002). The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: Handbook.
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Transcranial_magnetic_stimulation (Erişim 26.08.2013).
3. http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/cemarking/index_en.htm (Erişim.
4. Cakar, E. Kronik dönemdeki iskemik inmeye bağlı hemiplejik hastalarda repetitif transkranial manyetik stimülasyonun beyindeki reorganizasyon sürecine ve elektrofizyolojik parametrelere etkisi.Yüksek Lisans tezi, tez danışmanı Akyuz G. tez no267554, 2010.
5. Harvey RL, Roth EJ, Yu D. Rehabilitation in Stroke Syndromes. InBraddom RL (Eds), Physical Medicine and Rehabilitation. 3rd ed,Elsevier Inc, Philadelphia, 2007, pp 1175-212.
6. Carr JH, Shepherd RB. Brain reorganization, the rehabilitationenvironment, measuring outcomes. In: Stroke Rehabilitation:Guidelines for Exercise and Training to Optimize Motor Skill. Elseiver Science Limited. London, 2003, pp 4-32.
7. Nudo RJ. The mechanisms and neurophysiology of recovery fromstroke. In: Stein J, Harvey RL, Macko RF, Winstein CJ, ZorowitzRD (Eds). Stroke recovery and rehabilitation. Demos MedicalPublishing. New York, 2009, pp 123-34.
8. Abejón, Reig E. Is Pulsed Radiofrequency a NeuromodulationTechnique?. Neuromodulation 2003;6(1):1-3.

9. Cirillo G, Di Pino G, Capone F, Ranieri F, Florio L, Todisco V, Tedeschi G, Funke K, Di Lazzaro V. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. Brain Stimul. 2016 Nov 17. pii: S1935-861X(16)30310-2. doi: 10.1016/j.brs.2016.11.009.
10. Levin MF, Kleim JA, Wolf SL. What do motor "recovery" and "compensation" mean in atients following stroke? Neurorehabil Neural Repair. 2009;23:313-319.
11. Hoyer EH, Celnik PA. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. Restor Neurol Neurosci. 2011;29:395-409.
12. Koganemaru S, Mima T, Thabit MN, Ikkaku T, Shimada K, Kanematsu M, Takahashi K, Fawi G. Recovery of upper limb function due to enhanced use-dependent plasticity in chronic stroke patients. Brain. 2010;133:3373-3384.
13. Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. Ann Phys Rehabil Med. 2014;57:530-542.
14. Increase in short-interval intracortical facilitation of the motor cortex after low-frequency repetitive magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in the subacute phase after stroke. Neural Plast 2015. 2015:407320. Mello EA, Cohen LG, Monteiro Dos Anjos S, Conti J, Andrade KN, Tovar Moll F, Marins T, Fernandes CA, Rodrigues W.
15. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol. 2003; 2(3):145-56.
16. Kakuda W, Abo M, Uruma G, Kaito N, Watanabe M. Low frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory-dominant aphasia: case series of two post-stroke Japanese patients. Brain Inj. 2010;24:1113-1117.
17. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. Eur J Neurol. 2009;16:1323-1330.
18. Mongabadi S, Firoozabadi SM, Javan M, Shojaei A, Mirnajafi-Zadeh J. Effect of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on acquisition of chemical kindled seizures in rats. Neurol Sci. 2013;34:1897-1903.
19. Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22:413-418.
20. Li J, Meng XM, Li RY, Zhang R, Zhang Z, Du YF. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction. Neural Regen Res. 2016 Oct;11(10):1584-1590.
21. Du J, Tian L, Liu W et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. Eur J Neurol. 2016 Nov;23(11):1666-1672.
22. Kwon TG, Park E, Kang C, Chang WH, Kim YH. The effects of combined repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation on motor function in patients with stroke. Restor Neurol Neurosci. 2016 Nov 22;34(6):915-923.
23. Choi CM, Kim JH, Lee JK, Lee BY, Kee HS, Jung KI, Yoon SR. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Trunk Motor Spot on Balance Function in Stroke Patients. Ann Rehabil Med. 2016 Oct;40(5):826-834.
24. Inoue Y. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Higher Brain Function Deficits. Brain Nerve. 2016 Dec;68(12):1459-1470.
25. Heiss W.-D., Hartmann A., Rubi-Fessen I., et al. Noninvasive brain stimulation for treatment of right- and left-handed poststroke aphasics. Cerebrovascular Diseases. 2013;36(5-6):363-372.
26. Park E, Kim MS, Chang WH, Oh SM, Kim YK, Lee A, Kim YH. Effects of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Post-Stroke Dysphagia. Brain Stimul. 2016 Aug 11. doi: 10.1016/j.brs.2016.08.005. [Epub ahead of print].
27. Ghelichi L, Joghataei MT, Jalaie S, Nakhostin-Ansari N, Forogh B, Mehrpour M. A single-subject study to evaluate the inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation combined with traditional dysphagia therapy in patients with post-stroke dysphagia. Iran J Neurol. 2016 Jul 6;15(3):140-5.
28. Le Déan Y, Brissebrat B, Castel-Lacanal E, De Boissezon X, Marque P. Management of neuropathic central pain by non-invasive brain stimulation and mirror therapy. Ann Phys Rehabil Med. 2016 Sep;59S:e145.
29. Benninger DH, Hallett M. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and Outlook. NeuroRehabilitation 37 (2015) 11-24.
30. Kishore, A., Popa, T., Balachandran, et al. Cerebellar sensory processing alterations impact motor cortical plasticity in Parkinson's disease: Clues from dyskinetic patients. Cereb Cortex, 2014, 24(8), 2055-2067.
31. Flamez A, Cordenier A, De Raedt S et al. Bilateral low frequency rTMS of the primary motor cortex may not be a suitable treatment for levodopa-induced dyskinesias in late stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22:54-61.
32. C.L. Chung, M.K.Y. Mak. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Stimulation 9 (2016) 475-487.
33. Moisello C, Blanco D, Fontanesi C et al. TMS enhances retention of a motor skill in Parkinson's disease. Brain Stimul. 2015 Mar-Apr;8(2):224-30.
34. Lu MK, Chiou SM, Ziemann U, Huang HC, Yang YW, Tsai CH. Resetting tremor by single and paired transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease and essential tremor. Clin Neurophysiol. 2015 Dec;126(12):2330-6. .
35. Xie R, Li Y, Lei D. Treatment of vascular Parkinson's syndrome after stroke by ultralow frequency and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2015 Apr;40(4):351-5.
36. Wan-Yu Hsu , Yixuan Ku , Theodore P. Zanto , Adam Gazzaley. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neurobiology of Aging 36 (2015) 2348-2359.
37. Anderkova L., Rektorov I. Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases - clinician's perspective. J. Neurol. Sci., 2014,339, 15-25.
38. Nadeau S.E., Bowers D., Jones T.L., Wu S.S., Triggs W.J., Heilman K.M. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. Cogn. Behav. Neurol., 2014, 27, 77-87.
39. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Clin Neurol. 2016;12(1):57-64.
40. Gandelman-Marton R, Aichenbaum S, Dobronevsky E, Khaigrekht M, Rabey JM. Quantitative EEG After Brain Stimulation and Cognitive Training in Alzheimer Disease. J Clin Neurophysiol. 2017 Jan;34(1):49-54. .
41. Avirame K, Stehberg J, Todder D. Benefits of Deep Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer Disease: Case Series. J ECT. 2016 Jun;32(2):127-33.
42. Chen R, Cros D, Curra A et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation:Report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2008; 119:504-32.
43. Lissens MA. Clinical appliations of transcranial magnetic stimulation in rehabilitation medicine. In: Practical Guide on Electrodiagnosis. Akyüz G, Tanrıdağ T, Türkdoğan D, Gündüz H. (Eds). Güneş Tıp Kitabevleri.2010. Ankara. p.319-322.
44. Cakar, E. Kronik dönemdeki iskemik inmeye bağlı hemiplejik hastalarda repetitif transkranial.

193

Psikiyatrik Hastalıklarda Transkranial Stimülasyon Teknikleri

Gökben Hızlı Sayar, Nevzat Tarhan

Giriş

Transkranial Manyetik Uyarım (TMU) tüm dünyada giderek artan biçimde araştırma ve klinik tedavi alanlarında kullanılan, invazif olmayan bir nöromodülasyon tekniğidir. Modern biçimine en yakın ilk TMU cihazının 1985 yılında Anthony Baker tarafından geliştirilmesinden bu yana gerek araştırma, gerekse tedavisel kullanım alanlarında önemli teknik, bilimsel ve etik gelişmeler olmuştur. Ancak teknisyen eğitimi, sertifikasyon, endikasyon dışı kullanımlar, idame tedavisinde kullanım gibi bazı konuların sınırlarında halen eksiklikler bulunmaktadır. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında gösterdiği etkinlikle göz dolduran ve ilk üretiminden bu yana 30 yaşını dolduran bu nöromodülasyon tekniği ilerleyen dönemlerde daha birçok gelişme göstereceği konusunda umut vermektedir.

Bir TMU cihazının, 2008 yılında tedaviye dirençli depresyonda uygulama için FDA onay alması psikiyatrik hastalıkların tedavisinde TMU kullanımı konusunda dönüm noktası olmuştur. O'Reardon ve ark., 2007 yılında, endüstri destekli, çok merkezli randomize klinik çalışmalarının sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışmada daha önce en az bir ilaç tedavisine yanıt vermemiş majör depresyon tanılı 301 hastaya sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) alanından 4-6 hafta, haftada 5 seans TMU ya da sham uygulama yapılmıştı.[1] Bu çalışmanın sonuçları hastalardan geçmişte daha az sayıda ilaç denemesi olan ve daha az dirençli olduğu düşünülen bir alt grubun istatistiksel olarak anlamlı biçimde TMU'ya sham uygulamaya göre daha iyi yanıt verdiği gösteriliyordu. Bu çalışmanın sonuçları ile birlikte araştırmayı destekleyen Neuronetics firması tedaviye dirençli depresyonda kullanılmak üzere TMU cihazına FDA onayını 2008 yılı ekim ayında aldı. FDA onayı bu araştırmada kullanılmış olan NeuroStar markalı cihaz ve yine araştırmada kullanılmış olan 10 Hz uyarım içindi. FDA onayı alınmasını sağlayan araştırmanın endüstri destekli olması etik tartışmalar yaratsa da 2010 yılında ise George ve arkadaşlarının depresyon hastalarında TMU etkinliğini inceleyen çalışması tartışmaları büyük ölçüde sona erdirdi. Zira bu çalışma endüstri destekli değildi ve National Institutes of Mental Health (NIMH) ilk defa bir TMU çalışmasına destekleyici olmuştu.[2] Araştırmacılar Neuronetics firmasının önceki verilerini doğrular sonuçlar elde ettiler. Böylece TMU hem NIMH desteğini arkasına almış hem de daha önceki araştırmanın endüstri destekli olmasının yarattığı etik tartışmayı bertaraf etmişti.

1985'teki ilk TMU cihazından bu yana oldukça mesafe kat edilmiş olsa da halen tartışmalı konular bulunmaktadır. FDA'nın vermiş olduğu tedaviye dirençli depresyonda belli bir protokol kullanımı ile sınırlı onay nedeniyle günümüzde birçok hasta "endikasyon dışı" uygulama alıyor görünmektedir. Ayrıca uzun dönem sonuçlar ve idame tedavide TMU kullanımı ile ilgili bir FDA onayı henüz bulunmamaktadır. Ancak yapılan her TMU çalışması tedavisel değerine ve güvenlik konularına katkıda bulunmaktadır.

TMU etki mekanizması

TMU cihazı, kablosuz olarak elektrik enerjisini insan beynine transfer eden ve bu yolla beynin elektrot kullanılmadan elektriksel olarak uyarılmasını sağlayan bir teknolojiye sahiptir. Kablosuz enerji transferi ise elektromanyetik indüksiyon yoluyla yapılır. Manyetik alanın geçişine kafa derisi ve kafatası herhangi bir direnç göstermez, kortekste ise herhangi bir aktivite meydana getirmez. Manyetik alandaki değişimle, ikincil bir etki olarak (indüksiyon) ortaya çıkan elektrik alan, nöronların membran potansiyellerini etkiler dolayısıyla yeterli seviyeye sahipse nöronal aktiviteyi modüle eder. TMU cihazı, içerisinde iletken sargılar bulunan bir bobin üzerinden akım geçirerek manyetik alan üretmektedir. Bobin içerisinden dolaşan akım, sıfırdan başlayarak tepe değere ulaşır ve 1 milisaniyeden daha kısa sürede tekrar sıfıra düşer. Akımdaki bu anlık dalgalanma vuruş (pulse) olarak adlandırılır.

Üzerinden akım geçen bobinin ürettiği değişken manyetik alanın şiddeti ve yönelimi, tasarım şekliyle doğrudan bağlantılıdır. Geliştirilen bobinlerde çoğunlukla uyarım derinliği ve odaklamanın her ikisini veya birini artırmak amaçlanır. Günümüzde mevcut 50 farklı bobin tasarımı üzerine yapılan bir inceleme çalışması hiçbir bobinin hem derin hem de odaklı uyarımı aynı anda başaramadığını ortaya koymuştur.[3] Geniş ve büyük bobinler daha derine ulaşabiliyorken odaklama özellikleri zayıflamaktadır. Derin bölgeler uyarılıyorken komşuluğundaki bölgelerin de beraberinde uyarılması, istenmeyen yan etkiler doğurabilir. Sonuçta farklı klinik pratiklerde en uygun bobinin tercih edilmesi ve bobin özelliğinin bilinmesi önemlidir. Halka şeklindeki ve 8 şeklindeki bobinlerin her ikisi de elektrik alandaki hızlı zayıflama nedeniyle korteksin yüzeysel bölgelerini etkilemektedir.[4]

TMU cihazının kortekste oluşturduğu etki vuruş gücü ile ayarlanır. Çoğunlukla vuruş gücünün birimi ise cihazın ürettiği gücün net değeri yerine, üretilebileceği en yüksek güce göre yüzde değer (en yüksek değer %100) olarak tanımlanır. Öte yandan TMU cihazı aynı miktarda güç harcarken, anatomik çeşitlilik dolayısıyla farklı hastalarda farklı derecede etki oluşturabilir. Kafa yüzeyi ve korteks yüzeyi arasındaki mesafe bu etkinin en belirleyici parametresidir. Özellikle atrofi gelişmiş hastalarda belirgin etkiyi oluşturmak için daha yüksek güçler gerekir.

TMU cihazının etkisinin belirgin olduğu eşik değeri hasta veya gönüllüye özel belirlenir ve bu bilgi referans alınarak yüzde değişim temelli uygulama yapılır. İstirahat motor eşiği (MT-motor threshold) olarak tanımlanan bu değer, primer motor alana yönelik TMU sonucu belirgin kontralateral kas aktivitesi üreten en düşük vuruş gücüdür.[5]

TMU ile yapılan uygulamaların etki çeşitliliği sadece farklı bölgelerin uyarımı veya uyarım şiddeti ile sınırlı değildir. TMU sistemlerinin sunduğu önemli özelliklerden birisi de uyarımın uygulama yöntemi yani uyarım protokolleridir. Vuruş süresi, vuruşlar arası süre, toplam vuruş adedi, tekrarlı vuruşların frekansı ve vuruş dizisinin adedi gibi parametreler üzerinden yapılan farklı kombinasyonlar, klinik pratiğe ve araştırmalara yeni bir boyut açmıştır. Özellikle tekrarlı TMU protokollerinin parametrelerinde yapılan değişikliklerin, kortikal uyarılabilirlik, kortikal inhibisyon ve kortikal güçlenme ile kortikal plastisite temelinde farklı fizyolojik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

Ardışık vuruşlar arası süre veya vuruş frekansı TMU protokolünün fizyolojik etkilerini değiştiren önemli bir parametredir. Genellikle 1 Hz üzeri frekanslarda uygulanan TMU protokolleri yüksek frekanslı uyarım kabul edilmektedir. Vuruş dizisinin kendi içerisinde bloklar şeklinde olduğu ve bloklar arasında boşlukların bırakıldığı uygulama şekilleri çok yaygın kullanılır. Düşük frekansta uygulanan TMU protokolleri, tipik olarak 1 Hz veya daha düşük frekanslarda ve kesintisiz tek bir uzun blok şeklinde vuruş dizisi kullanır. Düşük ve yüksek frekanslı TMU protokollerinden ilki inhibitör, ikincisi ise eksitatör etki yapar.[6]

Tekrarlı TMU'nun kortikal plastisite üzerine de etkilerinin olduğu bilinmektedir.[7] Ziemann ve ark. tarafından ortaya konulan bulgular tekrarlı TMU'nun plastisite faydalı iken artıracak, zarar verici iken azaltacak şekilde plastisiteyi modüle edebileceğini ortaya koymaktadır.[8]

Derin TMU

Derin TMU olarak da bilinen derin transkranial manyetik stimülasyon ise, beyinde daha derin bölgelere, subkortikal yapılara ulaşabilen, ancak çalışma prensipleri standart TMU ile aynı olan bir nöromodülasyon yöntemidir. Derin TMU kafatasının altındaki 4 cm'ye kadar uzanabilen, H bobin olarak adlandırılan özel bobinler kullanır. Farklı H bobinleri farklı beyin bölgelerini hedef alacak şekilde tasarlanmıştır. H1 bobinle uygulanan derin TMU tedaviye dirençli depresyon tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Sayıları giderek artan araştırmalar, derin TMU'nun, subkortikal yapıların ve nöral çevrimlerin etkilendiği madde bağımlılığı, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik tabloların yanı sıra Alzheimer hastalığı, kronik ağrı, multipl skleroz, Parkinson hastalığı gibi nörolojik tablolarda da umut verici sonuçlar bildirmektedir. Daha büyük ve kafayı saran yapıdaki bobinlerin derin beyin uyarımında etkin olduğu gösterilmiştir. 9 bobinin büyüklüğü sayesinde derin bölgelere inildikçe ürettiği elektrik alanda azalma nispeten daha azdır. H-bobin ve 8 şeklindeki bobinin beyin simülasyonu üzerinden yapılan incelemesinde 8 şeklindeki bobin 1.5 cm'ye kadar derinlikte etkin elektrik alan oluştururken, H bobinlerin lateral ve medial frontal bölgelerde 4 ila 6 cm derine kadar etkin uyarım yapabileceği gösterilmiştir.[10]

Majör depresif bozukluk tedavisinde TMU kullanımı

Majör Depresif Bozukluk (MDB), henüz patofizyolojisi iyi tanımlanamamış heterojen bir psikiyatrik sendromdur. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre MDB 2020'de en fazla yetiyitimine neden olacak klinik tablodur. Mevcut antidepresan tedavi yaklaşımlarının yetersizliği ya da yan etkileri dikkate alındığında TMU gibi umut vaat eden antidepresan tedavi alternatiflerine ihtiyaç duyulduğu açıktır. TMU'da tedaviye dirençli MDB'de başarılı sonuçlar veren, etkisi çok sayıda randomize, sham-kontrollü çalışmada gösterilmiş bir tedavidir.[11]

MDB tedavisinde, farklı uyarım parametrelerinin hastalık belirtileri ve şiddeti üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, özellikle sol DLPFK üzerine uygulanan yüksek frekanslı uyarımların daha belirgin antidepresan ortaya çıkardığı görülmektedir.[12] Yüksek frekanslı, eksitatör TMU'nun DLPFK üzerine uygulanması, MDB'da limbik alanlar (örn. hipokampus, amigdala, anterior singülat ve insula) ile prefrontal korteks (PFK) arasındaki bağlantıların dengesiz olduğu varsayımına dayanır.[13] MDB olgularıyla yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında DLPFK aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir.[13]

Kortikal nöronların hızlı, TMU ile depolarizasyonu, bobin altındaki alanda kan akımını ve metabolizmayı arttırır. Ek olarak, sinapslar arası bağlantılar beynin diğer kortikal ve daha derin alanlarını etkiler. Örneğin, sol DLPFK üzerine TMU uygulandığında mezolimbik "duygudurum nöral çevrimi" modüle olabilir.

Dumas ve ark. MDB tedavisinde TMU'nun etkisinin nelerle ilişkili olduğunu 29 yayın arasında araştırmışlardır. TMU antidepresan tedaviye yanıt verenlerin başlangıçtaki inferior frontal aktivitesi yanıt vermeyenlere göre farklı bulunmuştur. Tedavi başında serebellar, temporal, anterior singülat ve oksipital bölgelerde bazal metabolizma düşüklüğüyle TMU'ya iyi yanıt verme arasında ilişki bulunmuştur.[14]

Yakın zamanda Gaynes ve ark. seçtikleri 18 araştırmayı (n=1970) analiz ettiklerinde, TMU'nun üç majör sonuç olan depresif belirtilerin şiddeti, yanıt oranı ve remisyon oranı üzerinde sham prosedürüne üstün olduğunu göstermişlerdir.[15] Aktif TMU sham uygulamasıyla karşılaştırıldığında Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanlarında ortalama 4 puandan daha fazla bir azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Aynı analizde, aktif TMU alanların sham grubuna göre tedaviye yanıt verme ihtimali 3 kat ve remisyona ulaşma ihtimaller ise 5 kat daha fazla bulunmuştur.

Tarhan ve ark. (2014) yapmış olduğu çalışma, ülkemizde yapılmış ilk ve şu ana kadar dünyada yapılmış tek merkezli en geniş ölçekli çalışmadır. Tedaviye dirençli MDB tanısına sahip 419 olguya sol DLPFK üzerine 25 Hz 1000 vuru 20 seans TMU uygulanmıştır. Olguların ortalama Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanları tedavi öncesi ve sonrası 22.6±5.9 ve 10.5±5.8 bulunmuştur. Tedavi döneminden sonra 268 (%64) olguda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanında %50'den fazla düşme ile kendini gösteren belirgin duygudurum iyileşmesi kaydedilmiştir. Ayrıca 140 olgunun (%33.4) tedavi sonrası Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanı 8'in altına inmiştir. Bu MDB için klinik remisyon kriteridir.[16] Bu çalışmada tedaviye cevap oranlarının literatürdeki 10 Hz uygulama kullanan diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek olması, 25 Hz uygulanan TMU'nun daha etkili olabileceği düşüncesi oluşturmuş ve takip eden bir çok çalışma 10 Hz yerine 20 Hz protokoller uygulamaya başlamıştır.

Literatürde TMU'nun postpartum depresyon tedavisinde etkili olduğuna dair yayınlar birikmektedir. Myczkowski ve ark. 14 postpartum depresyon olgusunu 20 seans 5 Hz TMU ya da sham-TMU olacak biçimde randomize etmişlerdir. Aktif TMU alan grup tedavi bitişinden 2 hafta sonra Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ile yapılan değerlendirmede anlamlı gelişme göstermiştir.[17]

Her ne kadar literatürde depresyon tedavisinde sol DLPFC'ye uygulanan 5-25 Hz arası farklı frekansların etkisi incelenmiş olsa da çalışmaların büyük çoğunluğu 10 Hz'lik uyarımla yürütülmüştür.[18] Diğer frekanslardaki uyarımın herhangi bir özel avantajını gösteren çalışma yoktur. Bu özel frekansa odaklanmış olan araştırmaların derinliği göz önünde bulundurulduğunda, zıddını gösteren kanıt ortaya çıkmazsa, tedavilerin çoğu 10 Hz'de verilmelidir. Eğer diziler motor eşiğin %120'si şiddetinde verilecekse, dizi süresi 4.2s olarak sınırlandırılmalıdır. Daha uzun diziler, en yaygın olarak 5s, daha düşük yoğunlukta güvenle uygulanabilir, örneğin MT'nin %110'u gibi. Seanstaki toplam vuru ve dizi sayısı ile klinik yanıt arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığını inceleyen araştırmalara acil ihtiyaç vardır. Bu verilerin yokluğunda, MDB'nin TMU ile tedavisinde literatürde en sık kullanılmış olan tedavi seansı başına 75 dizi uygulanması önerilebilir.

Sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı TMU, sistematik olarak araştırılan tek protokol değildir. Sağ DLPFC'ye uygulana düşük frekanslı uyarım (genellikle 1 Hz) da bir dizi randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların çoğunluğu pozitif antidepresan etki göstermiştir. Bu bulgu, aktif ile sham uyarımın karşılaştırıldığı 0.634 etki büyüklüğü gösteren yakın tarihli bir meta-analizde doğrulanmıştır.[19] Bu sonuç güçlü gözükmektedir, çünkü etkiyi anlamsız kılmak için yaklaşık 120 negatif çalışma gerekmektedir. Düşük frekanslı uyarımın, TMU kaynaklı nöbet indükleme riskini sınırlayarak kortikal uyarılabilirliği yükseltmekten ziyade azalttığından yüksek frekanslı uyarımdan daha güvenli olduğu akılda bulundurulmalıdır.[20] Özellikle EEG değerlendirmesinde subklinik epileptiform aktivite gösteren, nöbet eşiğini düşüren ilaçlar kullanan, şüpheli nöbet öyküsü olan MDB olgularında sağ DLPFC'e düşük frekanslı (1 Hz) TMU tercih edilmelidir.

İlaçlarla ya da diğer nöromodülasyon teknikleriyle karşılaştırıldığında TMU'nun yan etki profili de daha iyidir. Örneğin EKT'nin kullanımını kısıtlayan nörokognitif yan etkiler TMU'da nadir görülmektedir. Serafini ve ark. tedaviye dirençli depresyon tedavisinde TMU uygulamasının nörokognitif etkilerini araştırmak için şimdiye dek yayınlanmış 22 makaleyi analiz ettiklerinde, birkaç olumsuz bulguya karşın TMU'nun nörokognitif profil üstündeki olumlu etkisinin baskın olduğunu bulmuşlardır.[21]

Özetle, tedaviye dirençli depresyonun tedavisinde TMU giderek yaygınlaşan bir tedavi seçeneğidir. Sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı uyarımın kullanımı birçok sham kontrollü çalışmada etkili bulunmuştur. Sağ DLPFC'ye uygulanan düşük frekanslı uyarımın etkinliğine dair de kanıtlar vardır. Düşük frekanslı sağ taraflı uyarım, sol taraflı tedaviyi tolere edemeyen, nöbet indüklenmesi için ilave risk faktörleri olan veya sol taraflı tedavinin başarısız olduğu hastalar için iyi bir seçenektir.

Bipolar bozukluk tedavisinde TMU kullanımı

TMU araştırmalarının büyük çoğunluğu unipolar MDB tedavisine odaklanmıştır. Bununla beraber, bipolar bozuklukta gerek depresif gerekse manik epizot döneminde tedavide TMU'nun etkili biçimde

kullanılabileceğine dair kanıtlar vardır. TMU'nun en büyük avantajları olan "odaklanabilme" yeteneği ve dozunun büyük bir aralıkta ayarlanabilmesi sayesinde zıt klinik etkiler oluşturulabilir. Nitekim Speer ve ark. bölgesel beyin kan akımını yüksek frekanslı akımın arttırdığını, düşük frekanslı uyarımın ise azalttığını bulmuşlardır.[22]

Praharaj ve ark.nın sham kontrollü çalışması (2009), mani hastalarında bugüne kadar yapılmış en büyük çalışmadır (n=41).[23] Sağ DLPFK'ya yapılan 10 seans yüksek frekanslı uygulama sonucunda, aktif TMU alanlardaki iyileşme, sham TMU alanlara göre anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Araştırmacılar, TMU'nun etki mekanizmasına ilişkin şu görüşü ileri sürmüşlerdir: Manide sağ kortikal aktivitede azalma, sol taraf aktivitesinde ise görece bir artış vardır. Yüksek frekanslı sağ uygulama ile o bölgede aktivite arttırılmakta, böylece manik semptomlarda iyileşme sağlanmaktadır.

Şu ana kadar elde edilen bulgular, manik epizotta TMU kullanımını desteklemeye yetecek düzeyde değildir. Ama manide TMU'nun ciddi yan etkilerle ilişkili olmadığı, güvenli olduğu söylenebilir.

TMU bipolar bozukluğun depresif epizodunun tedavisinde de kullanılmıştır. Dell'Osso ve ark (2015) tedaviye iyi cevap vermeyen 33 depresif kişide (%58'i bipolar depresyon, diğerleri unipolar depresyon) üç farklı uyarım yöntemini karşılaştırmışlardır:

(1) Sağ DLPFK, 1 Hz, motor eşiğin %110'u, günde 420 uyarım (n=10);

(2) Sağ DLPFK, 1 Hz, motor eşiğin %110'u, günde 900 uyarım (n=10);

(3) Sol DLPFK, 10 Hz, motor eşiğin %80'I, günde 750 uyarım (n=13).

Tedavi sonucu her üç grupta da tedavi öncesine göre anlamlı klinik iyileşme görülürken üç grup arasında farklılık saptanmamıştır.[24]

Bipolar depresyonda TMU'nun etkisini araştıran üç adet randomize kontrollü çalışma yapılmıştır.[25-27] Örneklem hacimleri düşüktür (bu çalışmalara katılan hasta sayısı toplam 48'dir). Bipolar depresyonda TMU'nun sol DLPFC'yi uyararak veya sağ DLPFC'yi inhibe ederek yarar gösterdiği ileri sürülmüştür. Takip çalışmalarında TMU sonrası sağlanan cevabın veya remisyonun uzun süre sonra da (bir yıla kadar) devam ediyor olması, hatta bazen hastaların daha da iyileşmesi, kortikal plastisitedeki değişimlerle açıklanmıştır.[28]

TMU'nun bipolar bozukluğun idame tedavisindeki etkililiğine ilişkin bir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır. Olumlu etki bildiren iki açık çalışma ve bazı olgu sunumları vardır. Dolayısıyla bipolar bozuklukta remisyonun sürdürülmesinde TMU'nun yeri konusunda henüz yeterli kanıt mevcut değildir.

Obsesif kompülsif bozukluk tedavisinde TMU kullanımı

Obsesif kompülsif bozukluk (OKB) hastalarının önemli bir bölümü, farmakoterapiye ve psikoterapiye iyi cevap vermemektedir.

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları OKB'de en çok orbitofrontal subkortikal devrelerin, kortikostriatotalamik yapıların ve medial kaudat çekirdeklerin etkilendiğini göstermektedir.[29] Gerek bu bölgelere yakınlığı, gerekse daha önce yapılmış olan depresyon çalışmalarında tercih edilmesi sebebiyle, OKB hastalarında TMU çalışmalarının ilk hedefi dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) olmuştur.[30] Nörogörüntüleme çalışmaları sonucunda OKB'de anterior singulat korteksteorbitofrontal kortkeste (OFK), kaudat çekirdekte ve talamusta glukoz metabolizmasında hiperaktivasyon olduğu anlaşılmıştır.[31] Subtalamik çekirdeğe derin beyin uyarımı yapıldığında başarılı sonuçlar alınınca OKB tedavisinde OFK'nın uyarılması düşünülmüştür.[32] OKB'de suplemanter motor alan (SMA) ve dorsal anterior singulat gibi premotor alanların da hiperaktif olduğu saptanmıştır.[33] Söz konusu alanların düşük frekanslı TMU ile inhibisyonunun, motor korteks eksitabilitesini azaltarak OKB'de yarar sağlayabileceği düşünülmüştür.

Alonso ve ark. OKB'de TMU etkisini değerlendiren ilk randomize, sham kontrollü, çift kör çalışmayı yürütmüşlerdir.[34] On sekiz OKB hastasının 10'una aktif TMU, sekizine sham uyarım uygulanmıştır. Uyarımı sağ DLPFK'dan, düşük frekansla (1 Hz) yapılmıştır. TMU seanslarının sonunda ve bitiminden dört hafta sonra yapılan değerlendirmelerde iki grup arasında depresyon ya da obsesif kompulsif bozukluk değerlendirme ölçekleri skorlarında bir fark izlenmemiştir.

Tan ve ark. tedaviye dirençli ve kronik OKB hastalarını hastaneye yatırarak TMU ile birlikte yoğun bilişsel davranışçı psikoterapi uygulamışlardır.[35] Bu çalışmada TMU frekansı OKB literatüründeki en yüksek değerdir (25 Hz). İlaç kullanmaya da devam eden hastaların Yale Brown Obsesif Kompülsif Derecelendirme Ölçeği puanlarında tedavi öncesine göre %40 düşüş "cevap" kabul edildiğinde, 18 hastadan 15'i tedaviye cevap vermiştir (%83.3). Yazarlar bu başarılı sonuçların bağlı olabileceği faktörleri şöyle açıklamışlardır: 1) Eş zamanlı yoğun bilişsel davranışçı psikoterapi uygulanması, 2) farmakoterapiye devam eden hastaların kullandıkları ilaçların kan düzeylerinin ölçülerek dozların elverdiğince arttırılması, 3) TMU seans sayısının diğer araştırmalara göre daha fazla olması.

Yakın tarihli iki metaanaliz, OKB'de TMU'nun etkililiğini desteklemektedir. Berlim ve ark. 1995'ten 2012'ye kadar yapılan çalışmaları taramışlar, 10 randomize kontrollü çalışmaya katılan 282 hastaya ait verilerin metaanalizini yapmışlardır.[36] Aktif TMU'nun anlamlı ve orta büyüklükte bir etkisi olduğunu hesaplamışlardır. Berlim ve ark. inceledikleri çalışmalarda cevap oranı aktif TMU alanlarda %35, sham uyarım alanlarda %13'tür (OR=3.4, p=0.002). Aktif ve sham uyarım grupları başlangıçtaki depresyon skorları veya çalışma sırasında hastanın ayrılması oranları açısından farklılık göstermemişlerdir.[36]

Ma ve Shi psikotrop ilaç tedavilerine dirençli OKB'de TMU güçlendirme tedavisinin etkisini saptamak amacıyla 2014'e kadar yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların metaanalizini yapmışlardır.[37] Dokuz çalışmadan 290 katılımcının verileri analiz edilmiş, aktif TMU'nun etkili bir güçlendirme stratejisi olduğunu ortaya koymuşlardır.

Özetle, OKB tedavisinde TMU'nun denendiği ilk kontrollü çalışmalar yüz güldürücü sonuç vermemiş, fakat sonraki yıllarda tedavi parametrelerini ve uyarılacak hedef beyin bölgelerini değiştiren araştırmacılar iyi sonuçlar almışlardır. Randomize, sham kontrollü çalışmalar ve metaanalizler, OKB tedavisinde TMU'nun yeri olması gerektiğini düşündürmektedir. OKB'de aktif TMU'nun yarar sağladığı çalışmalarda bilateral DLPFK'ya yüksek frekanslı, SMA ve OFK'ya ise düşük frekanslı uygulama yapılmıştır. TMU'nun OKB tedavisinde kullanımına dair çalışma sayısı az, çalışma tasarımları ve tedavi parametreleri heterojen, örneklemler küçüktür. Bilateral olarak dorsolateral bölgelere, suplemanter motor alana ve orbitofrontal kortekse yapılan uyarım ümit vaat etmektedir.

Şizofreni tedavisinde TMU kullanımı

Şizofrenide belirtiler tipik olarak iki kategoride ele alınır: Pozitif belirtiler (sanrı, varsanı gibi) ve negatif belirtiler (avolüsyon, aloji, künt affekt, anhedoni gibi). Pozitif belirtiler ilaç tedavilerine olumlu yanıt vermesine rağmen, negatif belirtilerde ilaç tedavilerinin etkisi sınırlı kalabilmektedir. Patofizyolojik modeller, şizofrenideki kortikal uyarılabilirlik ve inhibisyon bozukluklarını göstermektedir. Şizofrenik hastalarla yapılan TMU motor uyarılmış potansiyel (MEP) ve pre-pulse inhibisyon çalışmaları, girdileri baskılama yanıtlarında fonksiyon bozukluğunu göstermiştir. Bu durum hipereksitabilite (aşırı uyarılabilirlik) olarak bilinir. Negatif belirtilerin ön planda olduğu şizofreni hastalarında, frontal beyin bölgelerinde aktivasyon azalması gösterilmiştir.[38] Şizofrenide TMU'yu olası bir tedavi yöntemi olarak değerlendiren araştırmalar bozulmuş olan kortikal uyarılabilirlik ve inhibisyon üzerine odaklanmıştır.

Şizofrenik hastaların yaklaşık %60-80'i işitsel varsanılar yaşamaktadırlar. Hastaların yaklaşık %25'inde, işitsel varsanılar antipsikotik tedaviye az cevap verir.[39] Nörogörüntüleme çalışmaları, işitsel varsanılar boyunca Wernicke's alanına yakın olan temporoparietal kortekste (TPC) aktivasyon olduğunu ve bu aktivasyonun işitme algısı süresince devam ettiğini tespit etmişlerdir.[40] Bu durum, 1 Hz TMU'nun bu alanlara uygulanması durumunda işitsel varsanılarda azalma olabileceği hipotezine yol açmıştır. Çeşitli çalışmalarda, işitsel varsanıların kortikal aşırı uyarılmışlıkla ilişkili olmasından yola çıkarak çoğunlukla sol TPC üzerine düşük frekanslı inhibitör TMU protokolleri kullanılmıştır. Tipik

parametreler; 1 Hz frekans, sol TPC'ye, eşikaltı yoğunlukla uygulamadır. Birkaç çalışma 1 Hz tedavinin etkisini belirtmiştir; ancak sonuçlar tutarsızdır. Slotema ve ark.nın 1966'dan 2008'e kadar mental hastalıklarda randomize, sham kontrollü TMU çalışmalarını taradıkları metaanalizde işitsel varsanılar için 7 çalışma ve şizofrenide negatif belirtilerin incelendiği 7 çalışmayı ele almışlardır. Bu analizde TMU'nun etki büyüklüğü şizofreninin negatif belirtilerinin tedavisinde 0.39, işitsel varsanıların tedavisinde ise 0.54 olarak bulunmuştur.

Yan etkiler hafif olarak bildirilmiştir ve araştırmacılar TMU'yu şizofrenide işitsel varsanılar ve negatif belirtilerin tedavisi için umut verici olarak değerlendirmişlerdir.[41]

Aleman ve ark. sham kontrollü, 212 hastanın dâhil olduğu 10 çalışmayı inceledikleri metaanalizlerinde genel psikotik belirtiler üzerinde TMU'nun anlamlı bir etkisi olmadığını, ancak işitsel varsanılarda azalma olduğunu belirtmişlerdir.[42]

TMU'nun etkinliğini değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bir konu da belirtilerin tedaviye ne kadar dirençli olduğudur. Şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan ve 42 hastanın tedaviye direnç ölçütlerini karşıladığı 50 hastalık bir örneklemde TMU'nun işitsel varsanılar üzerine etkisi incelenmiştir.[43] Hastalar aktif TMU veya sham uyarımı grubuna randomize olarak ayrılmış, araştırma bitiminde işitsel varsanılarında en az %50 azalma olan hastalar "cevap veren" olarak sınıflanmıştır. Cevap oranları aktif grupta %51,9, sham grubunda ise %17,4 olarak saptanmıştır. İşitsel varsanıları daha sık olan hastalar gruplandığında, TMU'ya cevap oranlarının sham uygulama alanlara göre daha büyük anlamlı fark gösterdiği bildirilmiştir. Daha düşük varsanı sıklığına sahip olgularda ise aktif TMU ve sham uygulama arasındaki etki farkı istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte daha düşük düzeyde kalmıştır.

Farklı parametrelerin değerlendirildiği çalışmalardan birisinde, Lee ve ark. tedaviye dirençli işitsel varsanılara sahip 39 hastayı randomize 3 grupta incelemişlerdir: sol TPC'ye aktif TMU, sağ TPC'ye aktif TMU ve sham uyarım. Sağ ve sol her iki TPC'ye uygulanan aktif TMU'nun sham uyarıma kıyasla, işitsel varsanılarda anlamlı düzeyde daha fazla düzelme sağladığı bildirilmiştir.[44]

Bir başka çalışmada ise TMU'nun şizofrenide işitsel varsanılar üzerine daha uzun dönem etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada Chibbaro ve ark. şizofreni tanısı ve işitsel varsanıları olan 16 hastayı aktif TMU ve sham uygulama gruplarına randomize etmişler. Aktif TMU grubuna sol TPC'ye peş peşe 4 gün 1 Hz %90 MT uyarım yapılmış. Her iki grupta da işitsel varsanılarda belirgin azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte 8 haftalık izlem çalışmasında sham grubundaki iyileşme kaybolup hastalar tedavi öncesi değerlere dönerken, TMU grubunda iyilik halinin devam ettiği bildirilmiştir.[44]

Olumlu sonuç bildirilen çalışmaların yanı sıra şizofreni hastalarında işitsel varsanıların tedavisinde TMU kullanımı ile ilgili negatif sonuçlanan çalışmalar da vardır. Fitzgerald ve ark., şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı olan 20 hastada TMU ve sham grupları arasında işitsel varsanıların sıklık, süre ve şiddeti açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır.[45] Bununla birlikte araştırmacılar, varsanıların yoğunluğunda bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Şizofreni hastalarında, sıklıkla zayıf bilişsel yetiler rapor edilmiştir. Tedavideki hedeflerden birisi de bu bozulmuş bilişsel yetileri düzeltebilmektir. Ne tipik ne de atipik antipsikotik ilaçlar, yüz ifadesi tanıma yetisindeki bozulmayı düzeltmektedir. Bununla birlikte, genel sosyal biliş veya yüz ifadesi tanıma üzerine odaklanan bilişsel yeni tedaviler umut verici sonuçlar göstermektedir. Beyin uyarım teknikleri gibi diğer tedavilerin, şizofrenideki sosyal bilişsel yetersizlik üzerine etkileri henüz yeterince araştırılmamıştır. Kronik şizofreni hastalarında TMU'nun yüz ifadesi tanıma yetisi üzerine etkisi bir sham kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Şizofreni tanısı olan 36 hasta randomize ve çift kör şekilde, sol DLPFC'ye 10 seanslık 10 Hz TMU veya sham uyarım grubuna dağıtılmışlardır. Araştırmacılar, yüz ifadesi tanımada düzelmenin TMU grubunda belirgin derecede daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yine araştırmacılar, klinik düzelme ile yüz ifadesi tanıma arasında bağıntı olmadığını da belirtmişlerdir. Sonuçlar, şizofren hastalarda bozulmuş yüz ifadesi tanımada düzeltme açısından, prefrontal 10 Hz TMU'nun yardımcı olabileceğini işaret etmektedir.[46]

Negatif belirtiler normal düşünce sürecinin ve duygusal cevapların bozulması ile karakterize olup, antipsikotik tedaviye görece az cevap vermektedir. Yaşam kalitesini azaltmakta, fonksiyonel yeteneği düşürmekte ve çoğu zaman da pozitif belirtilere kıyasla hastaya daha fazla sıkıntı vermektedir. Tedaviye düşük cevap nedeniyle, yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi sırasında hedeflerden birisi de negatif belirtili şizofren hastaları için, bu belirtilerin düzeltilmesidir. TMU negatif belirtili şizofreni hastaları için umut vericidir. Geçen on yıllarda TMU tedavisinin etkisi birkaç çalışmada incelenmiştir, ancak sonuçlar tutarsızdır.[47]

Dlabac ve ark., 213 hastanın dâhil olduğu 9 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi ile negatif belirtili şizofreni hastalarında yüksek frekanslı prefrontal TMU'nun etkisini araştırmışlardır. Ortalama etki büyüklüğü aktif TMU için küçük-orta düzeyde bulunmuş ve sham grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Sadece 10 Hz frekanslı TMU kullanan çalışmalar ele alındığında ortalama etki büyüklüğü 0.63'e yükselmiştir. Ayrıca etki büyüklüğü 3 hafta ve daha uzun süre uyarım yapılan çalışmalarda daha kısa tedavi süreli olanlara göre daha büyük olarak saptanmıştır.[48]

Şizofrenide negatif belirtilerin tedavisinde uygulanan TMU ile ilgili birbiri ile çelişen araştırma sonuçları daha, fazla seans sayısında TMU uygulamasının başarılı olabileceği, ya da farklı TMU parametrelerinin kullanılması ile sonuçların değişebileceği düşüncesini yaratmıştır.[49] Bu düşünceden yola çıkarak Zhao ve ark negatif belirtili şizofreni hastalarında 4 farklı TMU protokolünün etkisi karşılaştırmışlardır.[50] Negatif belirtileri baskın olan 96 hasta randomize olarak; 10 Hz, 20 Hz, theta patlamalı (theta burst) ve sham TMU grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İlk 3 gruba motor eşiğin %80'i şiddetinde, 4 hafta ve haftada 5 seans olmak üzere sol DLPFC'ye uyarım verilmiştir. Sham grubundan 2 hasta ve 20 Hz grubundan 1 hasta çalışmadan ayrılmıştır. TMU tedavisinden 4 hafta sonra, tüm aktif TMU gruplarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında negatif belirtiler klinik ölçeğinde ve genel psikopatoloji ölçeğinde daha düşük puanlar tespit edildiği bildirilmiştir. Theta burst uyarım grubunda 10 Hz ve 20 Hz gruplarla karşılaştırıldığında, genel psikopatoloji değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düşme saptanmıştır. 10 ve 20 Hz grupları arasında ise sham gruptan farklı ancak kendi aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Dört grup arasında pozitif belirtiler ölçek puanlarında tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Önemli bir yan etki rapor edilmemiştir. Araştırmacılar, TMU tedavisinin, özellikle de theta burst uyarımlı protokolün, negatif belirtileri baskın olan hastalarda güvenli ve etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Özetle, sol TPC'ye düşük frekanslı baskılayıcı TMU'nun işitsel varsanıların tedavisinde faydalı olduğunu düşündürmektedir. Ancak sayıca az olmakla birlikte olumlu etki bildirmeyen sham kontrollü ve açık çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmalardaki metodolojik farklılıklar, belirtilerin tedaviye direnç şiddetleri, antikonvülzanlar gibi ek ilaçların kullanımı sonuçlardaki farklılığı yaratıyor olabilir. Çok sayıdaki umut verici sonuçları olan çalışmalara rağmen, eldeki bulgular şizofren hastalardaki bilişsel bozukluğun veya negatif belirtilerin tedavisinde TMU kullanımını kısmen desteklemektedir.

Diğer psikiyatrik hastalıkların tedavisinde TMU kullanımı

Alkol ve madde kullanım bozuklukları çok yaygın ve kronik tekrarlayıcı hastalıklardır. Tekrarlayıcı bir şekilde maddeye maruz kalınması bozulmuş kortikal eksitabilite ile birlikte mezo-kortiko-limbik yolakta dopamin salınım aktivitesinin bozulmasının eşlik ettiği nöral adaptasyonlara sebep olmaktadır. Psikoterapi ve ilaç tedavileri gibi yöntemlerin aşermeyi azaltma ve ayıklığı sürdürmedeki etkinlikleri kısıtlıdır. TMU tedavileri tedaviye dirençli olgularda kullanılmaktadır.

TMU'nun madde bağımlılığında olası etki mekanizmasının beyin ödül sistemlerinin ve aşermenin düzenlenmesi ile karar verme ve dürtüsel davranışların kontrolü üzerinden olduğu düşünülmektedir. TMU hem kortikal hem de subkortikal uyarılmayı ve nörotransmisyonu düzenlemektedir.

Bağımlılığın temelinde striatal ve kortikal dopaminerjik disfonksiyon olduğu düşünüldüğünde DLPFK bölgesinin TMU ile uyarılmasının dopaminerjik iletiyi arttırarak ödül merkezlerinin dolaylı aktivasyonu ve aşermenin azaltılması yolu ile etki ettiği düşünülmektedir.[51] DLPFK bölgesine uygulanan yüksek frekanslı TMU'nun bağımlılık süreçlerinde bozulmuş olan yürütücü işlevler, yanıt inhi-

bisyonu, karar verme ve seçici dikkat işlevlerini düzenleyerek tedaviye katkı sağladığı değerlendirilmektedir.[52]

DLPFK bölgesine uygulanan yüksek frekanslı TMU'nun aynı zamanda aşermeyi inhibe eden beyin bölgelerini aktive ederek aşermeyi azaltmaktadır.[53] DLPFK bölgesine uygulanan düşük frekanslı TMU'nun ipucu ile tetiklenen aşerme ve madde ile tetiklenen reaktiviteye eşlik eden artmış DLPFK aktivitesini azaltarak aşermeyi azalttığı düşünülmektedir.[54] Farelerle yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle yüksek frekanslı TMU uygulamalarının hipokampus ve NA bölgesindeki AMPA tipi glutamat reseptörlerini arttırmak yolu ile madde arama davranışını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır.[55]

Madde kullanım bozuklukları ile ilgili TMU çalışmalarının %50'si tütün kullanım bozukluklarında yapılmıştır. Sol DLPFK bölgesine uygulanan yüksek frekanslı TMU uygulamalarının aşermeyi azalttığı görülse de istatistiki bir fark ortaya konmamıştır. Çalışmaların çoğunluğunda elde edilen veriler aktif TMU uygulanan grupta aşermenin azaldığı yönündedir.

Özetle, madde bağımlılığı tedavisinde TMU'nun aşerme, bozuk yürütücü işlevler, bozuk yanıt inhibisyonu üzerine olumlu etkileri ve tedavi değeri gösterilmiş olmakla birlikte bu alandaki çalışma sayılarının kısıtlılığı, hasta sayılarının azlığı, çalışma desenlerinin heterojen bir yapıda olması, karşılaştırma parametrelerinin farklılığı sebebi ile en iyi tedavi sonucu veren uygulamaların ne olduğu net değildir.[56] Hangi bobinin kullanılması gerektiği, atım sıklığı ve sayısı, uygulama alanı gibi TMU uygulama özellikleri ile tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği ve diğer ilaç/psikososyal müdahalelerle birlikte TMU uygulanabilirliği ile ilgili net sonuçlar elde edebilmek için randomize, çift kör, sham kontrollü uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dikkat eksikiliği hiperaktivite bozukluğu'nun (DEHB) temel özellikleri dikkat bozukluğu ve/veya hiperaktivite-impulsivitedir. DEHB sosyal ve akademik yaşamda ciddi bozukluklara neden olmaktadır. Hem çocukluk hem de erişkinlik hayatında bu denli sık görülen DEHB'nin tedavisinde de çeşitli zorluklar görülmektedir. Özellikle farmakolojik ajanların yarattığı advers olaylar nedeniyle ilaç bırakması nedeniyle ilaç dışı girişimler de önem kazanmıştır. DEHB'de TMU kullanımı birkaç nedenden dolayı etkili ve kullanışlı olabilir. Bunlardan en önemlisi hastalığın patogenezinde rol alan yapıların doğrudan uyarılması dolayısıyla kısa sürede etki alınmasıdır.[57]

DEHB'de TMU'nun kullanımını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunluğu sağ frontal alanı uyarmaya yöneliktir. Bunun başlıca rasyoneli DEHB'de nörogörüntüleme çalışmalarında sağ prefrontal alanda bozukluklar görülmesidir.[58] Randomize çift kör bir çalışmada Bloch ve ark. sağ prefrontal kortekse tek seans yüksek frekans TMU uyguladıktan sonra dikkat performansını ölçmüşlerdir.[59] Çalışmada TMU lehine anlamlı dikkat artışı gözlenmiştir. Ancak TMU uygulamasının tek seans olması ve çalışmanın kısa süreli olması önemli kısıtlılıklar olarak sayılabilir.

Weaver ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada ergen ve erişkinlerde sham kontrollü çaprazlama TMU uygulamışlardır.[60] Uyarı 10 seans halinde sağ DLPFC'ye ve seans başına 2000 uyarı halinde iki hafta içinde verilmiştir. Çalışmanın başı ve sonu arasında DEHB ölçeği puanları arasında fark olmasına karşın plasebo ve sham arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu durum çalışma örnekleminin çok küçük olmasına da bağlı olabilir (N=9). Bu çalışmada TMU'nun plaseboya karşı bir üstünlüğü görülmese de çalışmaya alınan bütün bireylerin çalışmayı tamamlaması ve önemli bir yan etki gözlenmemesi açısından dikkat çekicidir.

Özetle, TMU erişkin DEHB'si için güvenli bir tedavi seçeneği olabilir. Etkinlik açısından şu ana kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde örneklem büyüklüklerinin çok düşük olması TMU'nun DEHB'de etkinliği ile ilgili kesin bir yargıya varılmasını güçleştirmektedir. Gelecekte daha fazla randomize çift kör çalışmanın daha büyük örneklemlerle yapılmasına ihtiyaç vardır.

Son yıllarda TMU'nun kognitif güçlendirici etkileriyle ilgili çalışmalar sıklıkla demans hastaları ile yapılmaktadır. Cotelli ve ark., Alzheimer hastaları ile yaptıkları çalışmada hafif ve ılımlı düzey Alzheimer hastalarının DLPFK'e uygulanan tekrarlayıcı TMU uygulaması sonrası; bu hastaların başta adlan-

dırma olmak üzere farklı dil becerilerinde gelişmeler gözlemlemişlerdir.[61] Yüksek frekanslı, DLPFK'i hedef alan ve günlük devam eden TMU uygulamasında, Ahmed ve ark. Alzheimer tanılı hastaların kognitif ve fonksiyonel değerlendirme puanlarında artış gözlemişlerdir. Tedavi etkisi üç ay boyunca sebat etmiştir.[62] Ash ve ark.nın 40 Alzheimer hastasını dahil ettikleri 2014 tarihli çalışmada, prefrontal kortekse uygulanan yüksek frekanslı TMU ile hastalarda 2 ay boyunca devam eden klinik ve kognitif ölçümlerde gelişmeler görülmüştür.[63] Gelecek yıllardaki çalışmalarla beraber TMU, kognitif kaybın gözlendiği pek çok hastalıkta sıklıkla başvurulan, temel tedavi yöntemlerinden biri olabilecektir.

Psikiyatride TMU tedavisinde kontraendikasyonlar

TMU tedavisi genellikle iyi tolere edilir. Toplam tedaviye devam etmeme oranı normalde depresyon tedavi çalışmalarında, ilaç çalışmalarında görülenden daha düşüktür ve genellikle %5'ten azdır. Bununla beraberTMU tedavisi yan etkileri açısından bazı net kontraendikasyonlar vardır. Ancak bu kontraendikasyonlar psikiyatriye özel değil, genel olarak TMU tekniğiyle ilgilidir.

TMU tedavisi için ana kontraendikasyonlar iki kategoriye ayrılır:

1. İndüklenen manyetik alan ile etkileşime girebilecek materyal varlığı: TMU potansiyel olarak implant materyalde akım indüksiyonuyla, ısınmayla, manyetik güç sonucu implante materyalin hareket etmesi ile veya manyetik olarak programlanmış aygıtların parametrelerinin değişmesiyle etkileşime girebilir. Etki alanı içindeki pacemakerlar, işitme cihazları kapatılmalı ya da bozuk çalışma riski değerlendirilmelidir.

2. Nöbet indüksiyonu riskini arttıran durumlar: Bunlar; epilepsi veya başka nöbet bozuklukları veya yakın zamanlı serebral vasküler olay gibi diğer aktif beyin hastalıkları formları veya kortikal uyarılabilirliği büyük oranda artıran tıbbi durumlardır. Ayrıca alkol veya uyuşturucu yoksunluğu, benzodiazepin yoksunluğu da nöbet riskini önemli düzeyde arttırabilir.

TMU'nun psikotrop ilaç tedavileri ile birlikte güvenli bir şekilde uygulandığı bilinmektedir.[64] Bununla birlikte kortikal eksitabiliteyi arttıran, nöbet eşiğini düşürülebilen ilaçlarla birlikte çok dikkatli uygulanmalıdır. Metilfenidat, klomipramin, klozapin, wellbutrin gibi terapötik dozlarda kortikal eksitabiliteyi arttıran ilaçların yüksek dozlarında epileptik nöbeti tetikleyebileceği dikkate alınarak bu ilaçları kullanan hastalarda TMU dikkatle ve mümkünse düşük frekansta uygulanmalıdır. Voltaj kapılı kalsiyum ve sodyum kanalları üzerinden etki eden topiramat ve GABA aktivitesini arttıran baklofen ve vigabatrin gibi kortikal inhibisyon yapan ve kortikal eksitabiliteyi azaltan ilaçlarla birlikte uygulandığında TMU'nun etkinliğin azalabileceği dikkate alınmalıdır.[65]

Sonuç

Transkranial manyetik uyarım halen tedavi kılavuzlarında birinci basamak tedavisi olarak tavsiye edilmese de, depresyonu uzun süren veya standart tedavilerle düzelmemiş olan hastalar bu prosedüre aday olabilirler. Tedaviye dirençli psikiyatrik vakalarda, negatif belirtili şizofreni, halüsinatuar durumlar, bağımlılık, OKB, DEHB ve dirençli diğer psikiyatrik bozukluklar için TMU önemli bir seçenektir. Ümit vaat eden bir tedavi olarak ilgiyi hak eden TMU'nun, şimdiye kadar biriken bilimsel veriler güvenli bir yöntem olduğuna işaret etse de kısa ve uzun dönem riskleriyle ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized control trial. Biol Psychiatry 2007; 62:1208-16.
2. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:507-16.
3. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimul 2013; 6(1):1-13.
4. Lontis ER, Voigt M, Struijk JJ. Focality assessment in transcranial magnetic stimulation with double and cone coils. J Clin Neurophysiol 2006; 23(5):462-71.
5. Westin GG, Bassi BD, Lisanby SH, Luber B. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. Clin Neurophysiol 2014; 125(1):142-7.
6. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 1994; 117:847-58.
7. Bayram A, Tarhan N. Transkranial manyetik uyarım cihazının teknik özellikleri ve etki mekanizması. Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2017; 10(2):72-8.
8. Ziemann U, Corwell B, Cohen LG. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. J Neurosci 1998; 18(3):1115-23.
9. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. Clin Neurophysiol 2005; 116(4):775-9.
10. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. J Clin Neurophysiol 2007; 24(1):31-8.
11. Janicak P, Carpenter L. The efficacy of transcranial magnetic stimulation for major depression: a review of the evidence. Psychiatr Ann 2014; (44):284-92.
12. Önen Ünsalver B, Tarhan N. Majör depresyon tedavisinde transkranial manyetik uyarım tedavisi kullanımı. Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2017; 10(2):79-87.
13. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behavioral Brain Research 2009; 201(2):239-43.
14. Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lançon C. Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor. Encephale 2012;38(4):360-8.
15. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L,Hansen RA, Brode S, Jonas DE,et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2014; 75(5):477- 89.
16. Tarhan N, Sayar FG, Tan O, Kagan G. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. Clin EEG Neurosci 2012;43(4):279-84.
17. Myczkowski ML, Dias AM, Luvisotto T, Arnaut D, Bellini BB, Mansur CG, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression. Neuropsychiatr Dis Treat 2012; 8:491-500.
18. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry 2010; 67(5):507-16.
19. Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. Psychol Med 2010; 40(11):1789-95.
20. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. Clin Neurophysiol 2006; 117(12):2584-96
21. Serafini G, Pompili M, Belvederi Murri M, Respino M, Ghio L, Girardi P et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review. Neuropsychobiology 2015; 71(3):125-39.
22. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. Biol Psychiatry 2000; 48(12):1133-41.
23. Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. J Affect Disord 2009; 117:146-50.
24. Dell'Osso B, Oldani L, Camuri G, Dobrea C, Cremaschi L, Benatti B, et al. Augmentative repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the acute treatment of poor responder depressed patients: a comparison study between high and low frequency stimulation. Eur Psychiatry 2015; 30(2):271-6
25. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. Bipolar Disord 2002; 4(supp 1):94-5.
26. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. Bipolar Disord 2003; 5(1):40-7.
27. Tamas RL, Menkes D, El-Mallakh RS. Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2007; 19(2):198-9.
28. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3:383-93.
29. Baxter Jr LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. Arch Gen Psychiatry 1987; 44(3):211-8.
30. Tan O, Karamustafalıoğlu O. Obsesif kompülsif bozuklukta transkranial manyetik uyarım tedavisi. Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2017; 10(2):106-16.
31. Millet B, Dondaine T, Reymann J-M, Bourguignon A, Naudet F, Jaafari N, et al. Obsessive compulsive disorder networks: positron emission tomography and neuropsychology provide new insights. PLoS One 2013; 8(1):e53241.
32. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. N Engl J Med 2008; 359(20): 2121-34.
33. Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in OCD. Arch Gen Psychiatry 2007; 64(8); 946-55.
34. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double blind, placebo controlled study. Am J Psychiatry 2001; 158(7):1143-5.

35. Tan O, Hızlı Sayar G, Önen Ünsalver B, Arat MM, Karamustafalıoğlu O. Combining transcranial magnetic stimulation and cognitive behavioral therapy in treatment resistant obsessive-compulsive disorder. Anadolu Psikiyatri Derg 2015; 16(3):180-8.
36. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res 2013; 47(8):999-1006.
37. Ma ZR, Shi LJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD): a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med 2014; 7(12):4897-905.
38. Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, Rosler M, Kadovic D, et al. Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. Pharmacopsychiatry 2009; 42(5):194-201.
39. Gromann PM, Tracy DK, Giampietro V, Brammer MJ, Krabbendam L, et al. Examining frontotemporal connectivity and rTMS in healthy controls: implications for auditory hallucinations in schizophrenia. Neuropsychology 2012; 26(1):127-32.
40. Benson RR, Whalen DH, Richardson M, Swainson B, Clark VP, et al. Parametrically dissociating speech and nonspeech perception in the brain using fMRI. Brain Lang 2001; 78(3):364-96.
41. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. J Clin Psychiatry 2010; 71(7):873-84.
42. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wolwer W, Winterer G, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. Biol Psychiatry 2015; 77(11):979-88.
43. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(1):49-56.
44. Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, Di Pasquale C, Cannavo M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. Neurosci Lett 2005; 383(1-2):54-7.
45. Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K, McQueen S, Segrave R. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. Brain Stimul 2008; 1(1):27- 32.
46. Wolwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. Brain Stimul 2014; 7(4):559-63.
47. Hızlı Sayar G, Ateş Ö. Şizofrenide tekrarlayıcı transkranial manyetik uyarım kullanımı. Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2017; 10(2): 117-124.
48. Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. Psychol Med 2004; 34(7):1157-63.
49. Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, Renken RJ, Knegtering H, et al. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: a proof-of-principle study. Schizophr Research 2015; 168(1-2):475-82.
50. Zhao S, Kong J, Li S, Tong Z, Yang C. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. Shanghai Arch Psychiatry 2014; 26(1):15-21.
51. Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. Neuroscience and biobehavioral reviews 2010; 34(4):559-74.
52. Fecteau S, Fregni F, Boggio PS, Camprodon JA, Pascual-Leone A. Neuromodulation of decision-making in the addictive brain. Substance use & misuse 2010; 45(11):1766-86.
53. Jansen JM, Daams JG, Koeter MW, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2013; 37(10):2472-80.
54. George O, Koob GF. Control of craving by the prefrontal cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences 2013; 110(11):4165-6.
55. Gorelick DA, Zangen A, George MS. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. Annals of the New York Academy of Sciences 2014; 1327(1):79-93.
56. Noyan O, Dilbaz N. Madde kullanım bozukluklarında transkranial manyetik uyarım tedavisi. Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2017; 10(2):128-37.
57. Metin B, Metin S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda transkranial manyetik uyarım kullanımı. Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2017; 10(2):152-7.
58. Zaman R. Adult-ADHD and potential role of transcranial magnetic stimulation (TMS & RTMS) investigation and treatment. Psychiatr Danub 2013; 25(Suppl. 2:366-7.
59. Bloch Y, Harel E V, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. World J Biol Psychiatry 2010; 11:755-8.
60. Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. J ECT 2012; 28(2):98-103.
61. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. Eur J Neurol 2008; 15(12):1286-92.
62. Ahmed M., Darwish ES, Khedr EM, El Serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. J Neurol 2012; 259:83-92.
63. Ash E, Bregman N, Moore O, Korczyn A, Zangen A. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions in Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 2014; 10:450.
64. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. The Journal of clinical psychiatry 2013; 74(2):122-9.
65. Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, et al. State of the art: pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. Brain stimulation 2008; 1(3):151-63.

194

Nöroonkolojide Kuramsal Yaklaşım ve Fonksiyonel Çıkarımlar

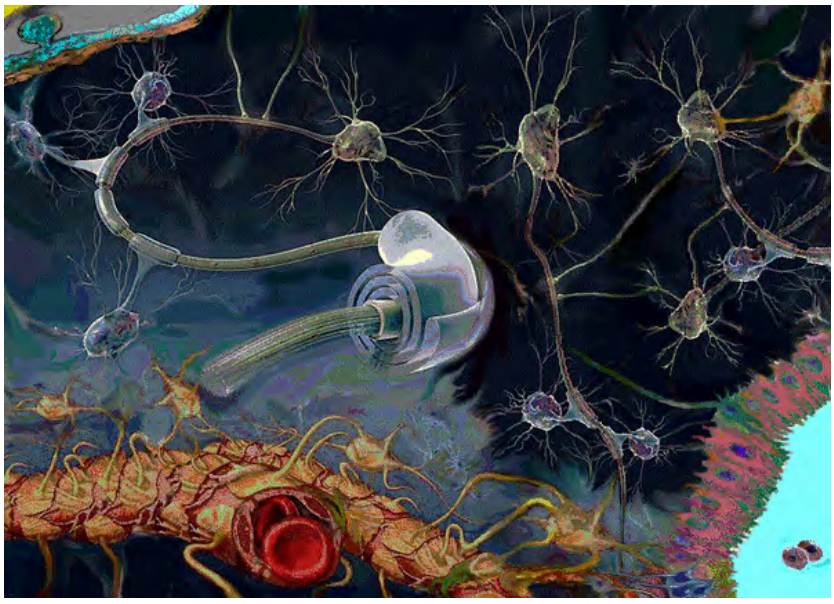
Nezih Oktar

En son yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi tümörlerinin 2016 sınıflandırmasında 156 çeşit beyin tümörü patolojisi sergilenmektedir ve bu tümörlerin içinde hipofiz adenomları yer almamaktadır.[6] Hipofiz adenomları endokrin tümörler bölümünde sınıflandırılmaktadırlar.[5] Nöroşirürji pratiğinde sıkça görülen bu tümörler de eklendiğinde sayı 173 olmaktadır. Genelde bu tümörlerin gelişim kaynağı santral sinir sistemi içinde yer alan hücrelerdir. Nöronlar ve glial destek doku hücreleri başta olmak üzere, diğer mezankimal doku ve sinir kılıfı hücrelerinin proliferasyonu nöro-onkolojide uğraş verdiğimiz materyelin temelini oluştururlar. Her geçen gün bu hücre grubuna yeni tanımlanan hücreler dahil olmaktadır. Beyin hücrelerini eğitim amacı ile temsili olarak gösteren bir resim **(Şekil 1)** içinde nöron, astrosit, oligodendrosit, mikrogliom, ependim hücresi, epitel hücresi, perisit, tanisit, kök hücre, Langerhan hücresi, kep hücresi yer almaktadır. Metastazları oluşturan diğer organ hücreleri ise misafir olarak nöroonkolojide çok ayrı bir konumdadırlar ve tabloyu daha da zenginleştirirler. Beyin tümörlerinin uzak organ metastazları çok enderdir.

Bu makalede Nöroonkoloji'de kuramsal yaklaşım bazı önemli başlıklar altında irdelenecek ve işlevsel olacak pratik çıkarımlardan bahsedilecektir.

Epidemiyoloji

Beyin tümörlerinin görülme sıklığı ülkemizde Dünya verileri ile eş değerdedir. Öne çıkan ya da daha az görülen bir tümör çeşiti mevcut değildir. Türk Nöroşirürji Derneği bünyesindeki Nöroonkoloji Grubunun (TURNOG) 2005 yılında yaptığı ülke çapındaki bir çalışmada beyin tümörlerinin 100000'lik bir popülasyonda görülme sıklığı **%13,4** olarak saptandı. Kötü huylu tümörlerin genel beyin tümörleri içersindeki oranı ise **%22,4, malign gliomların** 100 000 'lik popülasyonda görülme oranı ise **4,7** olarak saptandı. Bu rakamlar Dünya ortalama değerleri ile paralellik göstermektedir. Ülkemizde bize ulaşan verilere göre yüksek dereceli gliomların (YDG) operasyonları ve patolojik tanıları genel olarak büyük merkezlerde yoğunlaşmaktadır. Tüm Türkiye'den 27 ilden ve toplam 36 merkezden toplanan 14168 opere olan beyin tümörlü olgunun 3179 adeti YDG olarak bildirilmiştir. Opere edilen tüm olguların takvim olarak spektrumu son 8 ay ile son 10 yıl arasında değişmektedir. Büyük çoğunluğunu 2006

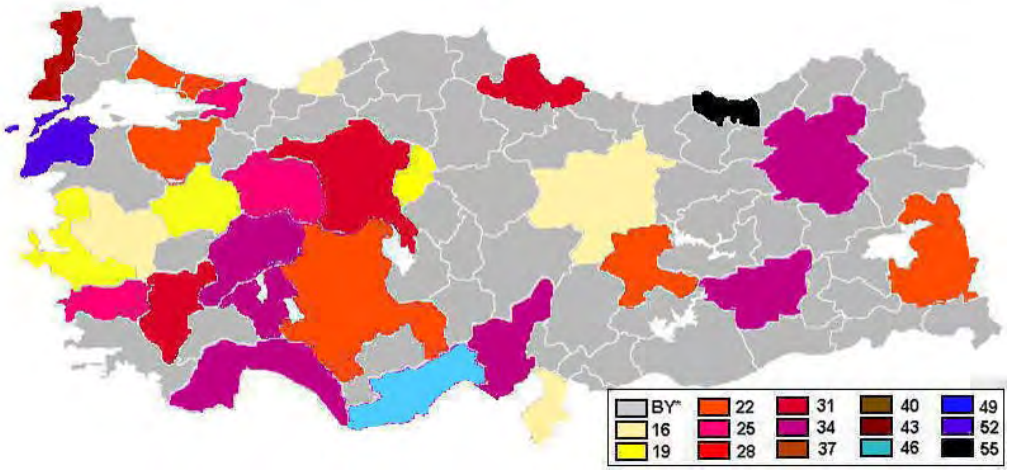


Şekil 1: Tüm beyin hücrelerini toplu halde gösteren temsili resim. Ortada büyütülmüş olarak myelin ve akson resmedilmiştir. Tüm beyin hücreleri aynı karede- nöron, astrosit, oligodendrosit, endotel hücresi, perisit, epandim hücresi, tanisit, pial hücre, araknoid hücresi, kep hücresi, eritrosit, lenfosit, progenitor (kök) hücre ve Langerhans hücresi. Bu temsili çizim Cell dergisinin 40. yılı kutlamaları çerçevesinde interaktif kapak için tüm Dünya'dan gönderilen resimler içinden seçilen 40 resimden biridir ve derginin http://www.cell.com/40/cover URL adresindeki sayfasında yer almaktadır.

yılı verileri oluşturmaktadır. Bu genel bir Türkiye ortalaması olarak **%22,4** değerini vermektedir. Bazı yörelerde %54,4 [Trabzon] gibi çok yüksek bir orana ulaşılırken, bazı yörelerde bu oran %9,6 [Hatay] gibi daha düşük bir ortalama değere düşmektedir. Bu değerlendirme tabiidir ki son derece kaba olarak elimize ulaşan verilerden elde edilen ilk bilgilerdir. Türkiye ortalamasının üstünde olan yerlerden örneğin Çanakkale (%52,7) sınırları içindeki Ezine'deki doğal radyoaktivite yüksekliğine, Edirne (%32,0) ve Karadeniz sahillerindeki yüksekliği de Çernobil nükleer kazasına bağlamak eğilimi olabilir ancak çalıştay sırasında da tartışıldığı gibi bu tür daha ayrıntılı çalışmaların vurgulanması gerekliliği ortada görülmektedir. Çernobil nükleer santral kazası sonrasındaki 20 yılı araştıran DSÖ ve BM nezdindeki uzman grubun çalışmaları sonucu çocuk ve genç erişkinlerde tiroid kanserinde dramatik bir artış saptanmıştır.[2] 26 Nisan 1986 tarihli Çernobil nükleer kazasını hedef alan ve Moldova'da 1981-1991 arasında rastlanan glial beyin tümörlerini kapsayan bir çalışmada ise malign gliomlarda önemli bir artış saptanmamış ancak oligo-astrositomlarda 1986 yılından sonra belirgin bir artış saptandığı bildirilmiştir.[3] Edirne ve Trabzon'daki yüksek oran bu olay ile ilişkilendirilebilir. Çanakkale'nin Ezine ilçesi Geyikli Beldesi Hantepe bölgesinde TAEK (Türkiye Atom Enerjisi Kurumu) tarafından saptanan standartların üstündeki radyasyon oranı ve bölgede doğal olarak bulunan toryum, uranyum ve radyum gibi elementlerden zengin bir bölge olması bu bölgedeki Türkiye ortalamasının üstünde bulunan yüksek dereceli gliom görülmesini açıklayabilir.

Bir başka eleştiri de çoğu merkezde (bazı Üniversite klinikleri de dahil olmak üzere) deneyimli ve iyi donanımlı bir nöro-patoloji uzmanının olmamasıdır. Genellikle nöro-onkolojik preparatların genel patologlarca değerlendirilmeleri ve tanıların da daha basit temellere dayandırılması ve fazla özen gösterilmemesidir.

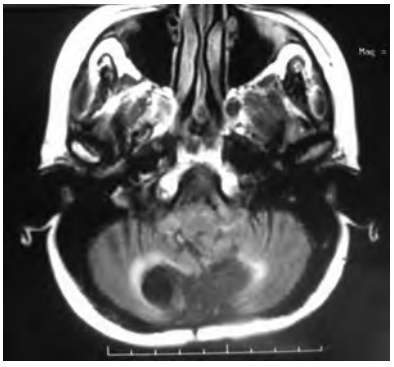
Türkiye'deki yüksek dereceli gliomların elimize ulaşan güvenilir veriler ışığında illere göre dağılımı renkli bir eşele göre (sarıdan-kırmızıya, maviden- siyaha) **Şekil 2**'de sunulmaktadır. Üç büyük ilimizdeki oranlar genel ülke oranına yakındır.



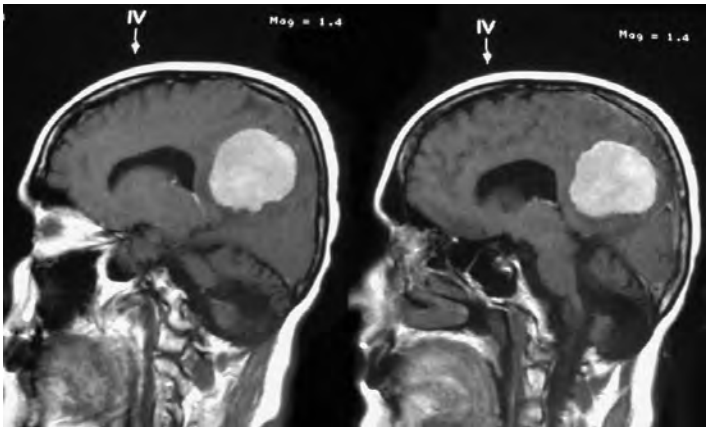
Şekil 2: *Türkiye'deki yüksek dereceli gliomların illere göre görülme sıklığı*. Eşelde opere tüm beyin tümörlerine göre anaplastik gliomların oranları verilmektedir. [*BY: Bilgi yetersiz ya da yok; açık sarı %15-17; sarı %18-20; turuncu %21-23; açık kırmızı %24-26; kırmızı %27-29; koyu kırmızı %30-32; bordro %33-35; açık kahve %36-38; kahve %39-41; koyu-kahve %42-44; açık mavi %45-47, mavi %48-50; lacivert %51-53; siyah %54-56]

Beyin tümörlerinin nedeni, genetik geçişli SSS tümörleri dışarıda tutulursa, hala bilinmemektedir. Etkili faktörler arasında alkol, radyasyon, nitrozamin, elektromanyetik ışımalar, baz istasyonları ve diğer kanserojen maddeler olarak sıralanabilir.

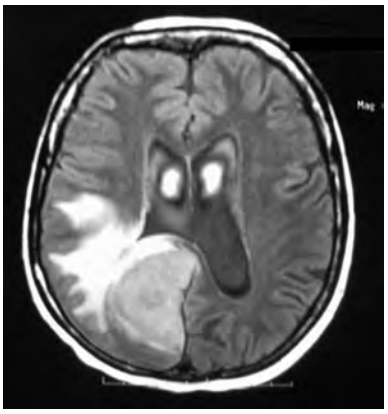
Post-operatif radyasyona bağlı beyin tümörü gelişimi oldukça enderdir. Posterior fossa mikst gliom nedeniyle 1994 yılında opere edilen 22 yaşındaki bir kadın hastada rezidiv kitle için radyoterapi uygulandı. Hastada 16 yıl sonra 2010 yılında posterior falks meningiomu gelişti ve opere edilerek meningioma total olarak çıkartıldı **(Şekil 3-6)**.



Şekil 3: Hasta (22y,♀) 16 yıl önce posterior fossada mikst astrositom nedeniyle cerrahi+radyoterapi görmüş.



Şekil 4: Hastada 16 yıl sonra posterior falks yerleşimli kitle



Şekil 5: İzlemde kitlede büyüme ve peritumoral ödem

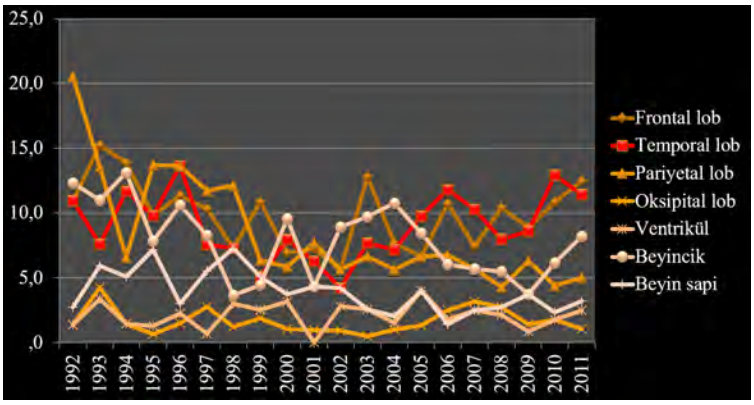
Şekil 6: Posterior falks meningiomu eksizyonu sonrası erken post-op BT

Güncel sorunlardan örnekler: Cep telefonları ve saç boyaları.

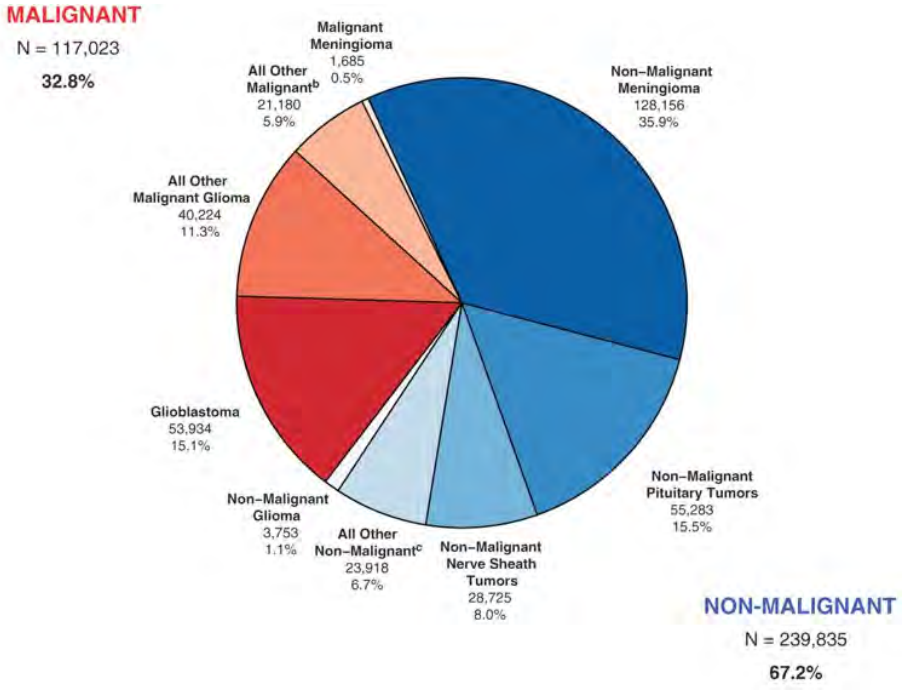
Cep telefon kullanımını Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne bağlı International Agency for Research on Cancer Mayıs 2011 yılında 2B sınıfına yani olası kanserojen olarak gruplandırdı. Daha sonraki yayınlarda cep telefonu tek taraflı ve yoğun kullanımının 2A sınıfına yani kuvvetle muhtemel kanserojen grubuna alınmasını öneren yayınlar yayımlandı.[7]

Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsünün, ENOK (Ege Nöroşirürji Nöro-Onkoloji Konseyi) verilerine dayanarak yaptığı bir araştırmada opere olan olgularda yıllara göre tümörün beyin lokalizasyonları değerlendirildiğinde Temporal lob lokalizasyonunda özellikle 2000 yılından bu güne anlamlı artış olduğu saptandı (GLM F=3,139; p<0,0001) **(Şekil 7)**.

ABD'de son beyin tümörü verilerinde (CBTRUS Central Brain Tumor Registry of the United States) yıllık gliom görülme oranında %2'lik bir artış var. Opere olan beyin tümörleri içinde en sık görülen tümör cinsi artık gliom değil %36 görülme oranına varan meningiomlardır **(Şekil 8)**.[10]



Şekil 7: Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü verilerinde yıllara göre beyin tümörlerinin yerleşimi. Temporal lob lokalizasyonunda özellikle 2000 yılından bu güne anlamlı artış olduğu saptandı. (GLM F=3,139; p<0,0001)



Şekil 8: ABD'den son CBTRUS verilerine göre görülme sıklığında meningiomlar (%36,4) gliomları (27,5) geçmiş durumda

Israil'li nöropatolog Sadetsky yaşadıkları deneyimlere dayanarak[11] cep telefonlarının özellikle çocuklarda yoğun kullanım sonucu 2039 yılında Dünya'da meningiom insidansında bir patlama yapacağı endişesini dile getirmişti bir Nöroonkoloji kongresinde (EANO 2010).

Büyük ölçekli çalışmalardan yoksunuz ama özellikle çok erken yaşlarda başlayan saç boyası kullanımı ve küçük çapta yapılan bilimsel çalışmalarda 21 yılı aşan saç boya kullanımı risk faktörü listesinde yer almaktadır. Geçici saç boyası kullanımı ve aralıklı saç boyamanın ise daha az risk taşıdığı bilinmektedir.

Kan-beyin bariyeri

Kan-beyin bariyeri hem beyin tümörü gelişiminde hem de tedavisinde bilinmesi gereken önemli bir yapıdır. Beyin tümöründe kısmi olarak (%60 oranlarına kadar) bozulur. Ancak bozulmayan bölümleri kemoterapi esnasında tedaviyi olumsuz yönde etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkar. Son yıllarda bu yapıya yeni tanımlanan ve bir çeşit kök hücresi olan perisitler de dahil edilmiştir. Bu hücrelerin görevleri henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Perisitlerde; miyozin, aktin ve tropomiyozinin bulunması

bu hücrelerin kasılma özelliğine sahip oluklarını gösterir. Perisitler ile gliom kök hücrelerine değişim ve karşılıklı ilişkileri konusu henüz araştırma safhasındadır.

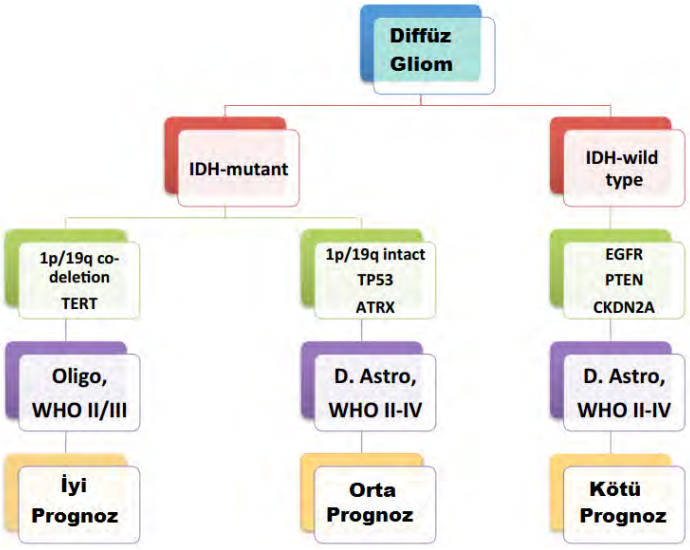
Son yıllarda nanoteknolojinin de katkıları ile kemoterapötik ajanlarının KBB sorununu aşmayı hedefleyen çalışmalar gündemdedir.[4,14]

Beyin tümörü mikroçevresi

Özellikle gliomlarda kanser kök hücrelerinin eşlik ettiği tümör nişleri ve mikroçevresi son yıllarda araştırma konusu olmaktadır. Tedavide direngen yapıları nedeniyle hem radyoterapiye hem de kemoterapiye direnç gösteren kanser kök hücreleri hücre gelişim zincirinin en tepesinde yer alan ve kemoradyasyondan sonra tümör gelişimine başlıca neden olan kaynaklardır. Bu mikroçevrede kanser kök hücresinin vasküler yapılanma, mezankimal kök hücreleri, bağışıklık sistemi ve normal beyin hücre tipleri ile olan ilişkileri deneysel çalışmalarla sorgulanmaktadır.

Moleküler biyolojinin gelişimi

Genetik ve moleküler biyolojide devasa gelişmeler bizleri beyin tümörleri konusunda çok farklı bir konuma getirmiştir. Girişte de belirttiğim gibi ana sınıflamada değişiklikten kişiye özel tedaviye değin bir çok terim ve uygulamaların öncüsü olmuştur. Örneğin bir diffüz gliom olgusunda son DSÖ sınıflamasına göre bir hastanın prognozuna yönelik pratik çıkarım **Şekil 9**'da özetlenmektedir. Bu değerlendirmede ana aşamalar tümörün IDH mutant olup olmaması, 1p ve 19q yitimleri ve diğer moleküler işaretleyicilerin mevcut olup olmamasıdır.



Şekil 9: Bir diffüz gliom olgusunda son DSÖ sınıflamasına göre prognoza yönelik pratik çıkarım

Aynı histolojik görüntülü düşük dereceli astrositomlar çoğunlukla değişik klinik davranışlar sergilemektedir. Son zamanlarda, farklı prognozlu ve tedavi yanıtlı moleküler alt-tipler tanımlanmıştır. Bu gerekçe, güvenilir prognostik belirteçlerin ve terapötik hedeflerin araştırılmasında moleküler genetik temeli daha derin araştırmaya zorunlu olduğumuzun nedenidir.[9] Beyin tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, tedavi geliştirmenin yolunu ortaya çıkarmak ve beyin tümörlü hastaların yeterli yaşam kalitesini devam ettirmesi için gereklidir.

Hastaya özel moleküler düzeyde tedaviler

Tıp dünyası son dönemde artık kişiye özel tedavilerle kansere karşı ciddi bir savaşın içine girdi. Hastanın genetiğine uygun ilaçlar ile tümör artık doğrudan hedef alınıyor ve her hastaya aynı kemoterapi tedavisi uygulanmasından vazgeçilmeye çalışılıyor. Şu anda kanser tedavisinde doğrudan hücre bölünmesini hedefleyen kemoterapi ilaçları kullanılırken, artık bazı genetik testler yapılarak hangi hastaya hangi ilacın daha faydalı olabileceği tespit ediliyor. Hastaya gereksiz yere kemoterapi verilmesinin önüne geçilmesiyle hem sağlam dokuların hasar görmesinin hem de gereksiz maliyetin önüne

geçilmesi hedefleniyor. Ancak bu özel tedavilerin masrafları da çok gelişmiş laboratuvarlara gereksinim duyulduğundan ve yeni geliştirilecek ilaçların maliyetlerinin klasik tedavinin üzerine çıktığından ve tümörün bu yeni tedaviye önce beklenen iyi yanıt verdiğini ancak daha sonra fenotipini değiştirerek daha da agresifleştiğini de katarsak daha çok yol almamız gerektiği gerçeği ile karşılaşırız. Gliom kanser kök hücreleri, perivasküler nişler (mikroçevreler), hipoksi karşısında kanser hücre metabolizması, miRNAlar, tümör-yüklü mikroveziküller, hücreler arası bağlantılar, ilik kökenli pro-anjiogenik hücreler, postnatal vaskülogenez, antianjiogenez tedavileri konusunda yeni hedef alanlar ortaya konmuş olmasına karşın bir o kadar da pratikte çözülmesi gereken ciddi sorunları beraberinde getirmişlerdir.[12]

Topografik cerrahi anatomi

Nöroşirürjiyen olarak kuramsal bilgiler temelinde nöroonkolojide santral sinir sistemi tümörlerinin patofizyolojisini ve en etkili tedavi olarak cerrahi eksizyonunda topografik cerrahi anatominin bilinmesinin hayati önemi vardır. Tümörün yerleşiminin "ekstrensek" dediğimiz nöraks dışı ya da "intrensek" dediğimiz SSS içinde olmasının önemi büyüktür. Herhangi bir beyin tümörü ya da intrakranial YKO olgusunda cerrahı en çok üzen durum birlikte az ya da aşırı beyin ödeminin oluşudur. Bu ödemin nedeni pre-operatif dönemde çok iyi irdelenmelidir. Örneğin meningiom düşünülen ve uzun süredir semptomsuz seyreden bir hastada peritumoral ödem ile birlikte semptomların ortaya çıkışı meningiomun komşuluğundaki ven sisteminin etkilenmesinden olabilir ve bu venlerin operasyon esnasında korunması elzemdir. Ekstrensek tümörlerin beslendiği dura çevresi cerrahide ilk atak yapılacak yer olarak seçilmelidir. Çevresinde belirgin ödemi olan entrensek bir tümöre ulaşmak ve güvenli bir şekilde eksize edebilmek için BOS boşaltımının önemi büyüktür. Ameliyat başlangıcında beyin bazal sisternalarına ya da ventrikül sistemine kolayca ulaşılabilecek cerrahi yaklaşımları tercih etmek gereklidir. Bu sayede BOS boşalımı ile beyin traksiyonunu daha az yapılarak ve daha güvenli ve daha az sıkıntılı bir cerrahi plan uygulanabilir.

Özellikle intrensek dediğimiz beyin tümörlerinin korteks ya da beyaz cevher komşulukları da bir başka önemli konudur. Burada yılların getirdiği tecrübelerle zaman içinde kortikal yerleşimlerin beyin plastisitesi nedeniyle ikinci plana alındığı ve beyaz cevherdeki yolak ve liflerin ön plana çıktığı bir döneme girmiş durumdayız. Bu durumu ilk kez pratikte gündeme getiren Gazi Yaşargil[13], sisternaları kullanarak ve buradaki BOS hacmini elimine ederek cerrahi yeteneğimizi, görüş açımızı geliştirerek, dokulara saygıyla daha derin beyin bölgelerine zararsız erişilebilirliği sağlamıştır. Beyaz cevher yolak ve liflerin anatomik diseksiyon çalışmaları da bu nedenle son yıllarda yeniden gündeme gelmiştir. Öte yandan özellikle son yıllarda teknolojik yeniliklerle birlikte ve yukarıda kısaca değindiğim kaygılarla SSS parankimini kullanmayan yollardan tümöre ulaşım tercihleri ön plana çıkmıştır. Bunun en güzel örneği genişletilmiş ve endoskopik yardımlı transnazal, transsfenoidal, transklival girişimlerdir. Daha yolun başında olunmakla birlikte bu kısa süreç içinde bile örneğin kafa tabanına yapışık dev meningiomların bu yolla başarılı çıkarımlarında çok ileri düzeylere ulaşılmıştır. Komplikasyonlarla (bu yöntem için örneğin BOS fistülleri) baş etmek için önceden tedbirlerini alma ve cerrahi tekniklerin zaman içinde deneyimlerle evrilmesi halen sürmektedir.

Multidisipliner çalışma

Beyin ve sinir cerrahları egosu ön planda olan hekimlerdir. Bunu doğal karşılamak gerekir. Aksi taktirde uzun ve yorucu, zorluk derecesi tavan yapmış operasyonlara kalkışamazlardı. Ancak bu cerrahi, özellikle nörlojik onkolojide, başarı eğer ek tedaviler ve uygun izlem ile birleştirilmezse sonuç hasta için fayda getirmeyecektir. Özellikle gliomlarda diğer kardeş disiplinlerden hem motivasyon hem de deneyim olarak destek alarak "multidisipliner" bir tavır takınmak zorundadır nöronkoloji ile ilgilenen bir beyin ve sinir cerrahı. Bu amaçlarla çalışan nöroonkoloji konseyleri ülke çapında hızla yayılmaktadır. Türkiye'de multidisipliner çalışmaya çok iyi bir örnek olarak kurulan Türk Nöronkoloji Derneği gösterilebilir. Bu derneğin yönetim kurulu 5 ayrı disiplinden seçilerek gelen üyelerden oluşur ve 2017 yılında 10. sempozyumuna ulaşmıştır (mnos2017.org).

Ayırıcı tanı

Ülkemizin en eski (1996 yılından beri) süregelen Nöroonkoloji konseylerinden biri olan Ege Üniversitesi Nöro-Onkoloji konseyi (ENOK) verilerine göre SSS tümörü olarak ön tanısı olan ancak operasyon sonucu tümör dışı patoloji (enfeksiyon, parazit, non-neoplastik tümör v.b.) saptanan olgu oranı %8-14'tür. Bu kadar deneyimli bir klinikten çıkan bu veri düşündürücüdür. Genelde tümör dışı bu patolojilerin tedavileri eğer erken tanı konabilmişse SSS tümörlerinden daha yüz güldürücü olmaktadır. Özellikle gliomların ayırıcı tanısı çok zengindir. Son yıllarda patolojisi olmaksızın radyoşirürjiye verilen tümörlerin bir kısmının tümör dışı patolojiler olabilme olasılığı söz konusudur. Bunlara en güzel örnek özellikle kavernöz sinüs yerleşimini seven Masson'un tanımladığı IPEH (Intravasküler Papiller Epitelial Hiperplazi)'dir.[1] Meningioma benzer radolojik görüntüsü ile radyoşirürji tedavisine verilebilir. IPEH radyasyona çok iyi yanıt verir ve adeta radyasyon sonrası yok olur. Radyasyonu uygulayan kurumun kayıtlarına da radyoterapiye çok iyi yanıt veren meningiom olarak geçer hatalı olarak.

KAYNAKLAR

1. Cagli S, Oktar N, Dalbasti T, Islekel S. Intravascular papillary endothelial hyperplasia of the central nervous system Neurologia medico-chirurgica 2004;
2. Cardis E, Howe G, Ron E, et al.: Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on J Radiol Prot 26: 125-6, 2006
3. Dumitrescu G, Logofatus S, Balan M, et al.: The evaluation of the incidence of glial brain tumours in Moldova in 1981-1991: the effect of excessive accidental hyper-radioactivity Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 99:211-4, 1995
4. Kumari S, Ahsan SM, Kumar JM, Kondapi AK, Rao NM. Overcoming blood brain bar-rier with a dual purpose Temozolomide loaded Lactoferrin nanoparticles for combating glioma (SERP-17-12433). Sci Rep. 2017 Jul 26;7(1):6602. doi: 10.1038/s41598-017-06888-4.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10, 2014
6. Louis DN et al WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System IARC Lyon 2016 Revised 4th Ed.
7. Morgan LL, Miller AB, Sasco A, Davis DL. Mobile phone radiation causes brain tumors and should be classified as a probable human carcinogen (2A) (review).
8. Int J Oncol. 2015 May;46(5):1865-71. doi: 10.3892/ijo.2015.2908. Epub 2015 Feb 25. Re-view.
9. Oktar N. Moleküler biyolojinin klinik nöroonkolojiye katkısı. Türk Nöroşir Derg 27(2):105-111, 2017
10. Ostrom QT, Gittleman MPH, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagno-sed in the United States in 2009-2013 Neuro-Oncology, Volume 18, Issue suppl_5, 1 October 2016, Pages v1-v75,
11. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiationfor tinea capitis. Radiat Res. 2005 Apr;163(4):424-32.
12. Susluer SY, Avcı BA, Dodurga Y, Ozlem Dogan Sigva Z, Oktar N, Gunduz C: Downregulation of miR-195 via cyclosporin A in human glioblastoma cells. J BUON 20(5):1337-1340, 2015
13. Yaşargil MG Microneurosurgery IVA Georg Thieme Verlag 1994
14. Zou D, Wang W, Lei D, Yin Y, Ren P, Chen J, Yin T, Wang B, Wang G, Wang Y. Penetra-tion of blood-brain barrier and antitumor activity and nerve repair in glioma by doxorubicin-loaded monosialoganglioside micelles system Int J Nanomedicine. 2017; 12: 4879-4889.

195

Nöroşirürji ve Felsefe: Beyin ve Sinir Cerrahisi Felsefesi, Fonksiyon ve Estetik

İsmail Hakkı Aydın

Nöroşirürji, imtiyazlı branş

Beyin, Omurilik ve Sinir Cerrahisi, evrensel adı ile Nöroşirürji; yaratılan evrende, ahenk, armoni, estetik, balans ve sanatın en muhteşem örneğini temsil eden, sonsuz kapasite, cevher ve kabiliyete sahip olan, şahsiyetimizi oluşturan ve geliştiren konnektomumuzu barındıran, bir mücevher kutusunu andıran kafatası içerisinde muhafaza edilmiş beyin denen meçhule ve onun uzantılarına dokunabilme, o esrarengiz yapıya müdahale edebilme ve üzerinde değişiklikler yapabilme kabiliyetine ve yetkisine haiz olan, tıbbın sıradışı bir branşıdır.

Bu mesleğin mensupları olan Beyin Cerrahları ise, galaksileri ve yıldızları izlemelerine rağmen onlara asla dokunamayan Gökbilimcilere, muazzam atom parçalayıcılarının buhar izlerinde Allah'ı hissedebilen ancak parçacıkları göremeyen, protonlara temas edemeyen, kuarklara el süremeyen Atom Fizikçilerine ve çifte sarmal DNA'nın, gen ve kromozomların hikâyelerini anlatan ve sadece bunların fotoğraflara düşen gölgelerini izlemekle yetinme mecburiyetinde olan Moleküler Biyologlara kıyasla, çok imtiyazlı ve haklı bir gururun temsilcileridir. Zira onlar, o müstesna "BEYİN"e dokunabilmekte, ve hatta üzerinde işlem yapabilmektedirler.

Ben bu sebeplerle, oldum olası hep nöroşirürjinin, tıbbın sıra dışı bir dalı olduğunu ve bu branşla uğraşanların da her açıdan farklı olmalarının gerekliliğini iddia ederim. Beyin en kutsal organdır. Ona dokunan, tüm cerrahlar arasında farklı bir yeri bulunan/bulunması gereken ve bunun kutsiyetinin farkında olmak mecburiyetindeki nöroşirürji uzmanı da, en kutsal mesleği yapar. Onun için, bu kutsiyetin hem gururunu hem de mesuliyetini taşımanın verdiği ruh hali ile, bütün cerrahları genelleyerek, Fransız cerrah Ambrose Paré (1510-1590), yüzyıllar önce "Tanrı komplikasyonları, cerrahları alçak gönüllü yapmak için yaratmıştır" şeklinde, hınzırca serzeniş ve yakınmasında bulunmuştur.

Tarih

Minimal ekposure, minimal retraksiyon, minimal operasyon süresi triadı, temel kavram olarak, asırlardır hiç değişmedi. Ancak genel olarak baktığımızda, özellikle nörobilim alandaki gelişmeler, her

şeyin ilacı olan zamanın akışı ile yarış halindedir. Hangi birimiz, bir gün önce yaptığımız ameliyatı, bu gün yapıyoruz, ya da yıllar önce yazdıklarımıza ve yaptıklarımıza dönüp baktığımızda gülümsemiyoruz? "Daha iyi olmak için değişim şarttır, en mükemmel olmak için ise, sıklıkla değişim şarttır" diyen Churchill ne kadar haklı imiş! Her şey değişir, değişmelidir, değişmeyen ve değişmemesi gereken tek şey değişimin kendisidir. Ama değişim değişim diyerek asla geçmişimizi, bizden öncekileri, bizi bu duruma getirenleri, ufkumuzu açanları, hiçbir beklentileri olmadan bilimsel miraslarını bizlere aktaranları ve tarihimizi unutmamalıyız. Zira, bir Rus atasözü ne güzel ifade etmiş "Dwell on the past and you'll lose an eye. Forget the past and you'll lose both". Yine, Isaac Newton'un 5, Şubat 1675 de Robert Hooke'a yazdığı mektupta, "If I have seen further, it is by standing on the shoulders of giant" ifadesinde bulunarak, zarif bir gururla tevazusunu göstermiştir. Ya, Marquis de Halifax'ın (1633-1695) "The best qualification of a prophet is to have a good memory" sözüne ne demeli?

Bilgi dümensiz bir gemi gibidir. Onu yakalamak için devamlı reseptörlerimiz açık olmalıdır. Aldığımız bilgiyi aktardığımız sürece kalıcı olur. Yine Çin atasözüne göre "The best learning with the teaching" en iyi öğrenme öğretmek iledir. Diğer taraftan, zekanın ve aklın zekatı, mizah ve espiri, bilginin, ilmin ve tecrübenin ise öğretmektir. Herkesten öğrenebileceğimiz bir şey mutlaka vardır, bu fırsatı kaçırmamak gerekir.

İnsan fenotipi iki şeyden oluşur. Birincisi endojen bilgi ki bu yıllarca hiç değişmeden aktarılan genetik bilgidir. Diğeri ise eksojen bilgidir, çevremizden tecrübe kazanarak edindiğimiz bilgi. Bu bilgiyi bulduğumuz her yerde almalıyız, verebildiğimiz her yerde de vermeliyiz. Mevlana'nın felsefesindeki gibi, aldığın kadar vermesini de bileceksin. Yine aynı paralelde, Halil Cibran'ın "Der Prophet" adlı eserinde söylediği gibi "alabileceğin her şeyi al, verebileceğin her şeyi ver, bu insanı Tanrıya yaklaştırır".[1-22]

Değişim-insan

Evet değişim baş döndürüyor, kuantum fiziği, Laniakea, Kosmoz, nörobiyokimya, nörobiyoloji, Nörozihin, Konnektom, Konnektom cerrahisi, (Konnektom, Konnektom cerrahisi ve Laniakea konusu, ayrı bir makale olarak düşünüldüğünden, burada üzerinde durulmayacaktır.) nörofizyoloji, nörofarmakoloji, mikronöroanatomi, nöroimmunoloji, nörogenetik, geno-kromozomal cerrahi, telemedisin, robotik cerrahi, endonöroşirürji, nanonöroşirürji heyecan veriyor, adrenalin deşarjına sebep oluyor, seratonin tepe yapıyor, nöroşirürjiyenleri empati, otokritik ve vicdan muhasebesi yapmalarına zorluyor, cerrahi tatmini etkiliyor, operatif libidoyu tetikliyor, insanın kaliteli yaşam ve refahını yükseltiyor, dünyayı daha yaşanılabilir bir ortam haline getiriyor, gençlere yeni ufuklar açıyor, velhasıl her alanda sıra dışı etkileşimlere neden oluyor. Her ne kadar tüm dünyada her alanda, teknolojik sömürüye mani olabilecek BASİT, UCUZ, KOLAY ilkeleri sarsılmaz ekonomik düstur olsa da, bütün bunlar, külfetsiz nimet olmaz, sefasını sürmek için cefasını çekmek, bu yolda ter dökmek, acı ve sıkıntıları hazza dönüştürebilmek bağlamında, bizlere çok zor görev ve sorumluluklar yüklüyor. Görmeden önce bilmenin ve hayal etmenin erdem ve öneminin farkında olması gereken bizleri, bir başka boyuta taşıyor.

Bugün geldiğimiz noktayı ne küçümsemeliyiz ne de itibara almalıyız. Düne bakarak bugün iyi olduğumuzu söylüyoruz ama yarını düşündüğümüz ve hayal edebildiğimiz zaman, ne denli ilkel ve ne denli kötü bir noktada olduğumuzu anlıyoruz.

Bütün bunları dikkate alarak düşündüğümüzde, gelecekte bir gün ameliyat masasında ya da hastanin yatağının başında portatif bir makinede, nöropeptit ve nörotransmitter hatta gen salınımları ile santral sinir sisteminin, organların multimedia olarak izleyebileceğiz. Bunu bugünden hayal etmek durumundayız. Zira bunlar çok uzak değil. Nöronlarla barışık yaşamayı öğrenmeliyiz. Bunu düşündüğümüzde bugün ne kadar geri olduğumuzu görüyoruz. Bugün belki kendimizi çok modern olarak düşünebiliriz, fakat unutmayalım ki yarın eskiyeceğiz. Asla eskileri küçümsememeliyiz. Bugün eskiler için söylediklerimizi, yarın bizim için söyleyecekler. Bugün 1900'lü yıllardaki nöroşirürjikal ameliyatları eleştirirken yarının nöroşirürjiyenleri bugünkü nöroşirürjiyenler için çok daha büyük hakarete haiz sözler söyleyebilirler. Bunlar 1900 veya 2000'li yillarda hangi cesaretle beyin ameliyatı yapıyorlar demiyecekler mi? Çünkü bugün moderniz ama, yarın eskiyeceğiz. Çünkü onlar içinde asırlar sonra

başkaları aynı şeyi söyleceklerdir. Kendimizi buna hazırlamalıyız. Onlara bizim için bu sözleri söyleme fırsatını vermemek için ufuk ve hayalimizin geniş, azim, hırs, gayret ve istikrarımız sonsuz olması gereklidir.

Cushing'ten önce de cerrahi vardı. Ama Cushing ile kraniospinal cerrahi, fizyolojik nöroşirürji devreye girdi ve ondan sonra santral sinir sisteminde fizyolojik ve fizyopatolojik hemostaz, estetik, balans ve armoni ehemmiyet kazandı. Cushing bugünleri ya da yarınları sıra dışı hayal etmiş olmalı ki, bu gün biz buradayız.

Tarihin temellerine ayaklarımızı sağlam basmalıyız, ama istikbali de ihmal etmemeliyiz. Ancak istikbalin bizleri şekillendirmesine de izin vermemeliyiz. George Bernard Shaw (1856-1950) ironik bir şekilde "The reasonable man adapts himself to the world. The unreasonable one persists in trying to adapt the world to himself. Therefore all progress depends on the unreasonable man." sözleri ile bu konuya parmak basmış olsa da, bizler farklı merak, ilham ve hayal dünyamızla istikbali şekillendirmeliyiz.

Hasan Ali Yücel, çok haklı olarak, aruzu ve divan şiiri okumayı tavsiye eder ve divan şiirinin beynin jimnastiği olduğunu iddia eder. Edebiyat, Matematik, Etik, Teknoloji, Teoloji, Sanat ve Felsefe beyni güçlendirir. Sanat ve felsefenin, estetik etik ile etik estetik arasındaki dinamik bir denge sağladığını unutmamalıyız. Çünkü felsefe insana muhayyile gücü kazandırır, tevekkül imkanı verir. Cerrahi-tibbi başarı, teknoloji, bilim, sanat ve felsefenin birlikte koordineli estetik balans uyumu içerisinde kullanılması sonucu elde edilir. Küçük şeyler, büyük buluşlara, evrensel yeniliklere ve tarihsel devrimlere sebep olabilecek ilhamlara zemin hazırlayabilir. "Big Mini" kavramının özü budur. Her bir şeyden, muhakkak alınabilecek bir ders vardır. Topal (Aksak) Timur fütühatını ve başarısını, bir bacağı kopmuş topal bir örümceğe borçludur. Bu örümceğin düştüğü hamamdaki kurnadan çıkma çabası ve sonundaki başarısı, Timur'u çok etkilemiş, ona ilham, azim, hırs vermiş ve Timur'u Timur yapmıştır. Fatih, İstanbul'u feth ettiği kadar gemileri karadan Haliçe indirme cesareti, hayali, azmi ve gayreti gösterdiği için, hala dillerde… Ama Bizans çok mu kötüydü, kimseden yardım almadan 54 gün dayanmış ve o zamanın şartları ile Haliç'e zincir çekebilmiş bir cesaret ve dayanma gücü sembolu… Ya yaklaşık 250 yıl, doğru olsun yanlış olsun, Selçuklulara felsefe, mizansen, hırs ve azim ile kök söktüren Alamut Hükümdarı (!) Hasan Sabbah'a ne demeli, cesaretini, inadını inkar etmek mümkün mü?.[21-41]

Sanat

Sanat, özgürlük, güven, hırs, yetenek ve yaratıcılık duygusunun ortaya çıkmış şeklidir. Kendisi ile barışık olan bir insanın, toplumla da barışık olduğunu, bir şekilde ifade etmelidir. Her insanda, bu barışıklığın sonucu olarak, az ya da çok, kendisinde var olan her hangi bir kabiliyetini ortaya koymak, insanlığın yararlanmasına sunmak durumundadır. Aldığı hazzı, duyduğu mutluluğu diğer insanlarla paylaşmak, insani bir haslettir. Ölçü ve sınır tanımayan yaratıcılık, ahenk, denge, armoni, hoşgörü ve uyum özellikleri, yozlaşan toplum ve çevreyi yeniden barışık hale getirir. Toplum için yararlı duyguları baskı altında tutan, soy ve insanlığından nefret eden ve utanan kişi, ne kendi mutlu olabilir ne de çevresine huzur verebilir. Hayatın özü SEVGİ'dir. Bu da kendisini EVRENSEL SANAT olarak gösterir. Yaratılan varlıkların içerisinde, zevk, ahenk ve armoninin, kısaca bütün güzelliklerin zirveye çıktığı yegane sanat şahikası, insandır. Bunun estetik orgazm noktası ise beyindir. İnsanı kendine meslek ve uğraşı edinen ve onu malzeme olarak kullanan insan, içindeki yetenek ve güzellikleri daha kolay keşif ve ifade etme imkanı bulur. Bu nedenle, TIP ve SANAT birbirinden ayrılamayan iki sevgili gibidir.

Hekimlik

Hekimlik, bir sanat şekli, hekim de bir sanatçıdır. Hekimler, cerrahlar, özellikle nöroşirürjiyenler duyarlı, hassas ve ince bir kalbe, güçlü ve engin bir hafıza ve ruha, derin bir sezgiye, geniş kültür, bilgi birikimi ve muhakeme gücüne sahip olmalıdırlar Hemen her hekim, sanatının gereği olarak, dikkatli bir gözlemci, iyi bir araştırıcı, usta bir yorumcu ve kompozitör olmak zorundadır. O, en küçük ayrıntıyı bile değerlendirerek, büyük başarılar elde edilebilir. Diğer bir ifade ile hekim, bildikleri ile bulduklarını birleştirerek bir sonuca varır. Bu arada, hepimizin çok iyi bildiği, deneysel tıbbın kurucusu,

Fransız Hekim Claude Bernard'ın (1813-1878) "… He who does not know what he is looking for, will not understand what he finds" (Ne aradığını bilmeyen, bulduğunu anlayamaz) sözünü bir kez daha hatırlatmak isterim.

Hekimlik sanatının tüm özellikleri, aynı zamanda bir sanatçı kimliğinin de en önemli kriterleridir. Nitekim hekim, yaradılanı Yaradandan ötürü, en yüce değer sayan bir görüş ve düşüncenin somut bir örneğidir. Bu felsefenin temelini, resimden edebiyata, müzikten mimariye bütün güzelliklerin zirvesi olarak tecelli eden, O Yüce Varlıktan bir parça olan "insan" oluşturmaktadır. Bu nedenle, sanatçı bir hekimin konu ve malzeme aramasına gerek yoktur. Çünkü, hekimin işleyeceği tema, Allah'ın en güzel şekilde yarattığı sanat harikası, hala Nuh'un gemisinden inmeyi başaramamış, metamorfotik bir kaynaşma ve çalkalanmanın hüküm sürdüğü, ruh ve beyinlerinde kasırgaların koptuğu, her bir özelliğinin keşfedilmeyi beklediği, İNSAN denen meçhuldür. Bu meçhulü ancak sanatçı, yaratıcı bir kimlikle çözmek mümkün olabilir. Bu anahtarı bulabilmek, sanat gibi ebedi olabilmenin ilk merhalesidir. İnsanların dertlerine yetişebilmek, bu nedenle de, ilahi bir haslettir. Yüzyıllar önce, bu sebeple Hipokrat "SEDARE DOLOREM OPUS DiViNUM ARTEM" (Ağırıyı dindirmek ilahi bir sanattır) demiştir. Yine buna paralel olarak "ARS LONGA ViTA BiREViS" (insan fani, sanat ebedidir) ifadesi ile de, sanatı da ezeli ve ebedi olan ALLAH'tan bir parça olarak görmüşlerdir.[1-41]

Bilim

Bilim, her zaman değişime ve tekamüle mahkümdür. Düzenli ve birikime bağlı gelişmeler, ürettiği bilgi oranında değerli ve etkin sayılabilecek olan bilimin özelliğidir. Bilimi, bir başka ifade ile, kendini bulma, evreni ve gerçeği tanıma ve keşf etme, tutarlılık ve tecrübelerle yanılgı ve yanlışları ayıklayıp, hangi yöntemle olursa olsun, doğruyu bulabilme ve kişilik arayışı olarak da tanımlayabiliriz. Bilim, semavi dinde olduğundan farklı olarak, "yanılgısız duru gerçek" kavramından yoksundur. Bir anlamda, özü eleştirilerle dolu ve ondan kesinlikle tamamen arıtılmamış, bir deneme-yanılma sürecinden ortaya çıkan, geçici ya da kalıcı olduğunu bilemediğimiz ilkelerdir. Sanatla iç içe olmasına karşın, bilimde yaratıcılık, inanç sistemlerinin temelini oluşturmasına rağmen, bilimde yanılmazlık prensipleri yoktur. Bilimin yenilenmeye açık ve özlem dolu dinamik bir yapısı vardır. Konservatif düşünceden sıyralabilen, anane ve geleneklerini ilmi çalışmalarının dışında tutabilen ve en acımasız eleştiri ve cezalardan yılmayan bilim adamlarının, bilim tarihinde en büyük atılım ve devrimsel buluşlarını gerçekleştirdiklerini görüyoruz. Sezgi enginliği, fütürsuz hayal gücü, sınır tanımayan ve merak dolu şüphecilik, gerçeğe giden yoldaki bireysel kilometre taşlarını oluşturan özelliklerdir.

İşte bilim, sanat, felsefe, estetik, din, matematik, tıp, cerrahi… Bütün bunların en mükemmeli, nöroşirürjiyen olarak tecelli etmelidir.

Başarının üç temel esası **sevgi, inanç ve azim**dir. Mazeret aczin ifadesidir. Mazeret bulmak çok kolay, başarmak zordur. Kolayı başarmak basitliktir, sufliliktir. Uluhiyyet ve uluviyyet, zoru başarmaktır. Zoru başardığımız oranda erdemimiz artar ve Tanrı'ya yaklaşırız. Einstein, kendisine "sen ne kadar zeki bir adamsin" diyenlere "hayır bende çok büyük akıl ve zeka olduğuna inananlar yanılıyorlar, bende bitmek tükenmek bilmeyen bir merak, azim ve arzu vardır" şeklinde cevap vermiştir. Yine o, basarı %99 ter, %1 ilhamdır diyor. Bu %1 ilhamın da %99'u yine terdir. Gerçek ilhamı A. Einstein söyle açıklar. "L'intuition est une marque divine, lorsque DİEU vent restér discret". Yani, ilham, Allah'ın (çalışan, gayretli, azimli ve istekli) insanlara farkettirmeden yaklaşma halidir. İstemeyene, azm etmeyene, bütün gücünü ortaya koymayana Allah ilham vererek yardım etmez. Ter, işte bu nedenle kutsal sayılır.

Bilim insanlığın ortak malıdır. Bilimin dini, mezhebi, milliyeti, vatanı yoktur. İnsan olarak olsa da, bilim adamı kişiliği ile olamaz, olmamalıdır. Bilim ve bilim adamı insanlığın ortak mirası ve sermayesidir. İlim insanın ve insanlığın kayıp ettiği çok kıymetli bir mucevheri gibidir. Onu nerede bulursa almalıdır ve tüm insanlığın hizmetine sunmalıdır.

1945 yılında daha tıp öğrencisi iken Saal'da bir kurbağadan transpalatin yolla hipofizi eksplore edip orta lobu çıkartabilen, muhayyilesi çok geniş, 20 Şubat 1960'ta, Th11-12 seviyesine, özel olarak yaptırdığı teleskopik vidayı, bugünkü spinal cerrahi ile uğraşan nöroşirürjiyenlere müstehzi bir sükse ile göz

kırparak transtorakal girişimle dünyada ilk olarak yerleştirebilen ve bunu Swiss Medical Journal'de yayınlayan Dr. Mahmut Gazi Yaşargil, bize hayalin ne denli önemli olabileceğinin işaretini verirken, daha o günlerden bugünün hayaliyle yaşayabiliyor ve 2000 li yılarlıdaki hedefini görür gibiydi.[1-40]

İnsanın bilmediğini bilmesi en büyük nimettir. Yaşargil birçok konuya hiç değinmemiştir. Ancak ufuk açmıştır. Mesela, kavernöz sinüs cerrahisinde durdurulamayan kanamalar olabileceği sabit fikrinden dolayı hep bundan çekinmiştir, ama Dr. Vinco Dolenc'i bu konuya yönlendirmiş, ve Dolenc daha sonra yapmış olduğu kadavra çalışmaları ile kavernöz sinüs cerrahisinde söz sahibi olmuştur. Bu arada hemen ifade etmeliyim ki; anatomiyi ameliyatta değil laboratuvarda öğrenmek gerek. Ameliyathaneyi cerrahın tecrübe kazanacağı yer olarak görmek doğru değildir. Yani hocalık, yapmasan bile yol göstermektir, ışık tutmasını bilmektir.

Şöyle bir nörolojik ve cerrahi hafızamızı yoklasak, gözlerimizin önünde neler hala dün gibi canlanır. Sadece serebrovasküler tarih bile, bizin nereden gelip nereye gideceğimizi ve nerede olmamız gerektiğini göstermesi açısından yeterlidir.

Son yıllarda, özellikle anevrizmalar, arteriovenöz malformasyonlar, kanayıcı ve tıkayıcı serebral hastalıkların insan hayatını ileri derecede tehdit eden diktatörlüğü ve hegomanyası, serebrovasküler cerrahi yetenek ve hünerin nöroteknolojik gelişmelerle desteklenmesi sonucu, büyük bir oranda sarsılmış, halen devam etmekle olan nanonöroşirürjikal ilerlemelerle de, nerede ise tamamen yıkılmış duruma gelmiş olacaktır.

Serebrovasküler cerrahinin karanlık çağı, Cushing'in yaklaşım gücünü, Dandy'nin sabır ve cerrahi maharetini, ve Krause'nin atılgan enerjisini kendisinde toplayarak Mikronöroşirürjiyi bizlere en büyük miras olarak bırakan, ve bütün dünya tarafından, "ASRIN BİLİM ADAMI" seçilen, YAŞARGİL'in ışığı ile aydınlanmış, nöroşirürjiyenler daha emin adımlarla, daha gururlu ve daha ümitvar bir şekilde insanlığa hizmet yolunda yürümeye devam etmişlerdir.

Nöroendovasküler girişimlerin, gerek teşhis ve gerek serebrovasküler tedavi modaliteleri arasında yer alması sonucu, insanlık tarihi ile başlayan ve süregelen "Sarsılmaz bistüri saltanatı, tartışılmaz neşter hakimiyeti" bir oranda etkilenmiş, yaratılan en yüce ve en esrarengiz metamorfotik organ olan beyine dokunma ayrıcalığına sahip bulunan biz bistüri tutan Beyin Cerrahlarının, bu konudaki araştırmaların uzun dönem sonuçlarının halen tatmin edici düzeyde olmaması sebebi ile, çok hoşlarına gitmese de, Galileo Galilei'nin "EPPUR Sİ MOUVE" (ama dünya dönüyor) haykırışının günümüze ulaşan yankılarıyla, serebrovasküler cerrahi bambaşka bir boyut daha kazanmıştır.

Dünya tarihine baktığımız zaman ne kadar saçma sapan fikirler olursa olsun ister teknolojik, ister metafizik, ister modern bilim anlanında olsun, müsbet anlamda katkıda bulunmuştur. Bunun için çesitlilik esastır, farklı düşünmek ayrıcalıktır. Oscar Wilde "ne zaman insanların benimle aynı fikirde olduğunu görürüm, o zaman fikrimin yanlış olduğu inancına kapılırım" der. Yani farklı düşünmek ayrıcalıktır. Biruni'nin (973-1048) de bildirdiği gibi, farklılık dünyanın düzenidir. Hangi fikir olursa olsun mutlaka tartışılmalıyız, yeni yeni düşüncelere, farklı dünyalara yelken açmayacağımızı kim garanti edebilir ki…

Hakikatın, gerçeğin, bilimin ve bu uğurda yapılanların ve dökülen terin, her şeyden daha aziz, daha değerli ve daha kutsal olduğunu, Aristo'nun (M.Ö. 384-322) hocası için söylediği "AMICUS PLATO, SEL MAGIS AMICA VERITA" (Eflatun benim için çok kutsaldır, ama hakikat herşeyden daha aziz ve daha kutsaldır) özdeyişi ile de, bir kez daha vurgulamak istiyorum.[1-18]

Akıl-zeka etkileşimi

Akıl, zeka, hareket, aktivite ve faaliyet çizgisindeki etkileşimlerle ilgili olarak bir çok filozof farklı düşünceler beyan etmişler, M.Ö.'ki yıllarda, hatta insanlığın başlangıcı ile ortaya çıkan bu değişik bakış açıları günümüze kadar gelmiş, insanlık var oldukça, ve insan düşündükçe de bu devam edecektir.

Sokrat, Eflatun ve Aristo üçgeninde özellikle "Akıl" kavramı üzerinde farklı görüşler temayüz etmiş ve "Akıl-Düşünce" ekseninde insanlık önemli bir yol kat etmiştir. Kendisine zaman zaman Tanrıdan il-

ham geldiğinin imasında bulunan ve bu nedenle de, bir anlamda Tanrının yerdeki temsilcisi olduğunu dolaylı olarak, insanların beyinlerine yerleştirmeye çalışan "Atinalı Sahte Peygamber!?" Sokrat, bir taraftan eleştirel aklın arkasına gizlenip, diğer yandan fikirlerinin eleştirilmesine tahammül edememiştir. Oysaki eleştirel aklın olmadığı yerde medeniyetin barınamayacağı, insanlığın bağnazlık ve cehalet karanlığında çırpınmaya ve fikri diktatörlük batağında debelenmeye mahkum olduğu çok açıktır.

Gerçek, hakikat, doğru, hak ve hukuk kavramlarını "Akıl"ın ürünü olarak gören Aristo, bu mefhumları her şeyin üstünde tutmuş ve insanlığın en önemli mirası olarak görmüştür. "Amicus Plato, Sel Magis Amicas Veritas" (Hocam Eflatun benim için çok kıymetlidir, ancak hakikat daha kıymetlidir) diyerek bu gerçeği gözler önüne sermiştir.

Eleştirel aklın hararetli savunucuları arasında felsefi kimlikleri ile temayüz etmiş filozofların yanında, Hipokrat, İbn-i Sina ve Farabi gibi hekimlikleri ile öne çıkan düşünürlerin de bulunduğunu ve insanlık-medeniyet çizgisinde önemli kilometre taşları olduklarını unutmamak gerekir. Zira hekim, doğru düşünmek ve bir çok istifhamdan hareketle gerçeğe ulaşmak mecburiyetindedir. Bu, akli melekelerinin bilim, zeka ve tecrübe ışığı altında doğru ve ihtirastan arındırılmış olarak kullanılması ile mümkündür. Bu nedenle her hekim, aynı zamanda bir filozof olmak ve insanlığın medeniyet ufkuna katkı yapmak durumundadır. Tarih bu abidevi şahsiyetlerin, kutsal hatıraları ile dolu olup, ışıkları yolumuzu aydınlatmaya devam etmektedir. Bazı düşünürlerin toplum tarafından hep ruhani bir lider ve bir hekim olarak kabul edilmesinin ardında yatan gerçek de budur.

İnsanı olgunlaştıran, doğruyu bulmakta ve isabetli karar vermekte etkin olan en önemli olan faktör, tartışılabilir-eleştirilebilir akıldır. Eleştirel aklın olmadığı yerde tekamül mümkün değildir. Son asırlarda bu gerçeği, batıda Kant (1724-1804) ve Nietzsche (1844-1900), doğuda İkbal (1877-1938) hararetle savunmuş ve "İnsan-i Kamil", (ÜSTÜN İNSAN) her şeyi ile İNSAN, olabilmenin başka yolunun bulunmadığını vurgulamışlardır.

Kanaatime göre, akıl karar vermede, ruh (kişilik) ve vicdanı danışma, tartışma ve beyin fırtınası kurulu olarak kullanır. Akıl, ruh, ve vicdan üçlüsünün karşısında, zeka, ego ve şeytan (aykırı dürtüler) paktı bulunur. Bu iki taraf devamlı çatışma halindedir. Karar ve bunun sonucu oluşan hareket, bu çatışmanın sonucuna göre iyi, ya da kötü olarak tecelli eder. Akıl, ruh ve vicdan süzgecinden geçen fikir, zeka, ego ve aykırı dürtüler (şeytani dürtüler) bloğunun fikrine galip gelirse, hareket insan ve insanlığın, bilimin, gerçeğin ve medeniyetin yararına olan "Sen" merkezli bir faaliyet olarak ortaya çıkar. Aksi takdirde "Ben" merkezli egosentrik, bencil, kendisinden başkasını görmeyen ve bağnaz bir fiil olarak insanlığın başına bela olur. "Vicdan içimizdeki Tanrının sesidir" diyen Biruni (973-1048) her halde bunu vurgulamak istemiştir. Zira akıl ve vicdan senkronize çalışır. Bunun yanında zeka, daha ziyade egosentrik ve menfaatperest bir yaklaşım gösterir. İnsandan, yani "Sen"den çok "Ben"i dikkate alır. "Detay"ı akıldan çok, zeka enstrüman olarak kullanır. Detayda başarı , sanat ve hasis ince bir düşünce, aykırı dürtü (Şeytan) gizlidir. Sanat ve başarı, "Detay"ın egosentrik çizgideki fonksiyonunun bir sonucudur. Detay, akıl ile etkilense de, genelde bu hususta zeka dominanttır. Güçlü ruh (kişilik) ve vicdan ile desteklenen akıl, genelde zekanın egosentrik planlarını alt-üst eder ve insanlık-medeniyet doğrultusuna katkıda bulunan "Sen" merkezli paralel fonksiyon yaratır. "Ben" ya da "Sen" merkezli ortaya çıkan fikrin harekete dönüşmesinde, hem akıl, ruh ve vicdan, hem de zeka, ego ve aykırı dürtüler birlikte hareket eder. Kısaca "Ben" ve "Sen" merkezli çatışmalar hayatı şekillendirir. En büyük hüner ve erdemin, "Seni ben sanmak yerine, beni sen sanmak" olduğunu unutmamak gerekir.[1-13]

"Nefs-i emmareye, şeytana uyduk", "Akil insanlar doğru karar verdiler", "Akl-ı Selim galip geldi" ya da "Vicdanım el vermedi" gibi deyimleri sık sık kullanan atalarımız, bu gerçeği ironik bir şekilde ifade etmişlerdir.

Hala, neyin doğru, neyin yanlış olduğu hususunda metamorfotik bir iç çatışma yaşayan insanlık, bilim ve medeniyetin ilerlemesine engel olan, ayağındaki bu eleştiri kabul etmeyen egosentrik prangadan mutlaka kurtulmak mecburiyetindedir. Aksi takdirde insanlığın, bilim, gerçek ve medeniyet ekseninde, bir damlada ummanı, bir noktada evreni görebilmesi mümkün olamayacaktır.

Ah bu ağrılar!

Ağrı, hayatın her safhasında şu ya da bu şekilde yer almaktadır. Her insan hayatı boyunca, mutlaka ağrıya maruz kalmaktadır. Hayatı çekilmez hale getiren unsurlardan biri de, yine ağrıdır. Sağlıklı olabilmeyi de, ağrısız bir ömür ile özdeşleştirenler de vardır. Paul Valery "La santé, c'est le silence des organes" (sağlık, organların dinginliği, sükunetidir) diyerek bu hususa parmak basmıştır. Organsal demokrasi, ahenk, balans, armoni ve denge bozulduğunda, ağrı, bir alarm sistemi olarak devreye girmektedir. Diğer bir deyişle ağrı, organsal demokrasideki ihtilalin ayak sesleridir.

Hipokrat'ın "Sedare Dolorem Opis Divinum Artem" (Ağrıyı dindirmek İlahi bir sanattır) sözü her kes tarafından bilinmektedir. Bu söz bir anlamda da tıbbın kutsal, pragmatik ve teknik yönünü ifade eder.

"Ağrı" kelimesine XI. yüzyılda, Kaşgarlı Mahmut'un Divan-i Lügat-i Türk adlı eserinde "ağrı" ve ağrımak olarak yer alması sebebi ile, Türkçe bir kelime olduğu açıktır. Yine Türkçe olan "acı" kelimesi, daha çok soyut ve bedensel, ağrı ise, daha somut bedensel orjinli olarak kullanılır. Zaman zaman "ağrı" ile eş anlamlı olarak kullanılan "Dert" kelimesi, farsça kökenlidir. "Dolor" Latince ızdırap anlamına gelmektedir. Ancak çok yoğun keder karşılığı olarak da kullanılabilmektedir. Hazreti İsa için üzülen, endişe eden ve kederlenen Hazreti Meryem "Mater Dolorosa" (Acılı Anne)'dır.

Fransızca "Peine", İngilizce "Pain" ağrı anlamına, eski Yunanca "poine" ve Latince "poena" ceza anlamına kullanılmakta olup, "penalty" ile ayni kökten gelmektedirler. İskenderiye prokonsülü Decius, Azize Apolonia ve Aziz Blaise'i Hristiyanlıktan vaz geçirmek ve Hazreti İsa'yı inkar etmeleri için bir direğe bağlanmalarını ve dişlerinin sökülmesini emretmişti (M.S. 249). Bu örnekte, insanları cezalandırmak amacı ile ağrı ve acı vermenin bir araç olarak kullanıldığını görmekteyiz. Bazı teolojik kaynaklarda, ilk insan Adem ile Havva'nın ilk günahı işledikleri için Cennetten kovulduklarına ve ağrı ve acı ile cezalandırıldıklarına inanılmaktadır. İncil'in Tekvin Suresinde ifade edildiğine göre, Adem ile Havva'nın dünyaya gönderilmesi esnasında, Allah, Havva'ya "bundan böyle, acı içerisinde doğuracaksın" diyerek cezalandırmıştır.

İngilizcede kullanılan "Ache" kelimesi, Grekçe ve Latince olmayan, bir Cermen sözcüğünden türediği sanılmaktadır.

İnsanı olgunlaştıran ve hayatının özünü teşkil ettiğine inanılan ağrı ve acı kavramları, mitolojide, teolojide, felsefede, tarihte, edebiyatta, müzikte, şiirde ve güzel sanatlarda sıkça kullanılmaktadır.

Afrodit, İda dağında (Kazdağı), haşhaşlar üzerinde yatarak uykuya dalar ve ağrılarını dindirirdi. İlk çağ sanatlarında ağrı ve acının geniş bir şekilde yer aldığı bilinmektedir. Nippur kaynaklı bir çivi yazılı tablette "Ağrılar bedenimi kapladı. Ey Tanrım, kurtar beni ızdıraptan" duası ile karşılaşmaktayız. Bir çok motifte, yaralanmış Adonis, oklarla delik deşik olmuş Niobe ve Aziz Sebastian, ve yılanın ısırdığı Laocon figürleri yer almaktadır. Ortaçağ Hıristiyan sanatının ana temasını, Müslümanlar tarafından inanılmasa da, çarmıha gerilen Hazreti İsa'nın maruz kaldığı acı ve ağrılar oluşturmaktadır. İslam inancında ağrı ve acı çekme sembolü olarak Kerbela şehitleri kabul edilmekte, ve asırlar boyu, "en kolay katlanılan ağrı, başkalarının çektiği ağrıdır" özdeyişine inat, bu acıyı tatmak için, bir çok inanan tarafından her yıl törenler düzenlenmektedir. Bir çok teolojik akımlarda ve mistisizmde olduğu gibi, Hint felsefesine göre de, ağrı, ızdırap ve acı çekmek insanı olgunlaştıran ve Nirvana'ya ulaştıran unsurlardan biridir.

Tarihsel çizgide, Fatih Sultan Mehmet'in ve Kristof Kolomb'un gut ağrıları, Roterdamlı Erasmus'un böbrek taşı ağrısı, Bethoven'ın karaciğer bölgesindeki ağrısı (belki safra koliği), ve "beni öldürmeyen ağrı ve acı, ancak güçlendirir" diyen ve çektiği ağrıları "köpek" olarak adlandıran Nietzsche'nin yılbaşı ağrıları kayıtlarda ağdalı olarak ifade edilmektedirler.[11-19]

Ağrılarını, acılarını, sızılarını ve elemlerini, rubaileri ile sarıp sarmalayan bu satırların yazarı, "acıyı bal eylemek"in en büyük sanat ve hayatın özü olduğunu beyan eden Mustafa İsen, aşk ağrısından ve acısından şikayetçi olmadığını ve haz aldığını ifade eden Fuzuli, ağrılarının sevgilisinin gözlerin-

de dindiğini itiraf eden Abidin Dino, esas ağrının sebebinin bizzat hekimin kendisi ve hastanelerin olduğunu mısralarında kendine has bir yöntemle iddia eden Neyzen Tevfik, yaşamayı ölecek kadar sevebilmek için ağrılarına katlanmayı bir erdem gören Can Yücel ve musikimizdeki sayısız eserler, edebiyat ve sanat alanındaki örneklerdir. Acılarını, udunun, kemanının ve tamburunun tellerinden çıkan melodiler ile yoğuran, mızrabı ile estetize eden ve onlara ruh veren nice bestekarlar, kompozitörler var! "Ah bu kalp ağrıları..!" diye iç çeken insanların dünyalarını ve hissiyatlarını anlatmak için ise, her harfe, her heceye, her kelimeye ve her cümleye çok farklı anlam ve mesaj yükleyebilmek gerekir ki, bu da her edibin harcı değildir!

Batılı ressamların, ömrümüzün her safhasında, hiç beklemediğimiz bir anda bile, davetsiz misafir gibi, şu ya da bu şekilde kapımızı çalan ve kendisine yer bulmayı başaran ağrı ve acı duygusunu, kendi yorum ve hissiyatına göre, tuallerine yansıttığını görmekteyiz. Belki de, Paul Valery'e nazire olarak, kendilerinin muzdarip oldukları ağrılarının patofizyolojik izahını yapmaya çalışıp, psikofizyolojik sukunet umut ve hayal etmişlerdir. Ancak bu sanatçıların, bu ağrı ve acı duygularını, bir çok edebi şahsiyette gördüğümüz gibi, bu eserleri ile ölümsüzleştirmek arzusunda olma ihtimalini de göz ardı etmemek gerekmektedir.[1-41]

George Cruikshank (1792-1878), "La colique (1819)" ve "Le mal de tete (1819)" adlı eserlerinde, şeytani yaratıkların ağrıya nasıl sebep olduklarını (!) ifadeye çalışmıştır **(Şekil 1 ve 2)**.

Kan veren (hacamat) bir kişinin duyduğu acının yüzüne yansımasını, ressam fırçası ile ne de güzel tualine aktarmış!.. **(Şekil 3)**.

Ah bir de Salvador Dali'yi bulup, bizim spinal stabilizasyon endikasyonlarımıza ve enstrümantasyon ameliyatlarımıza inat, şu **(Şekil 4)**'ü yorumlatabilsek!

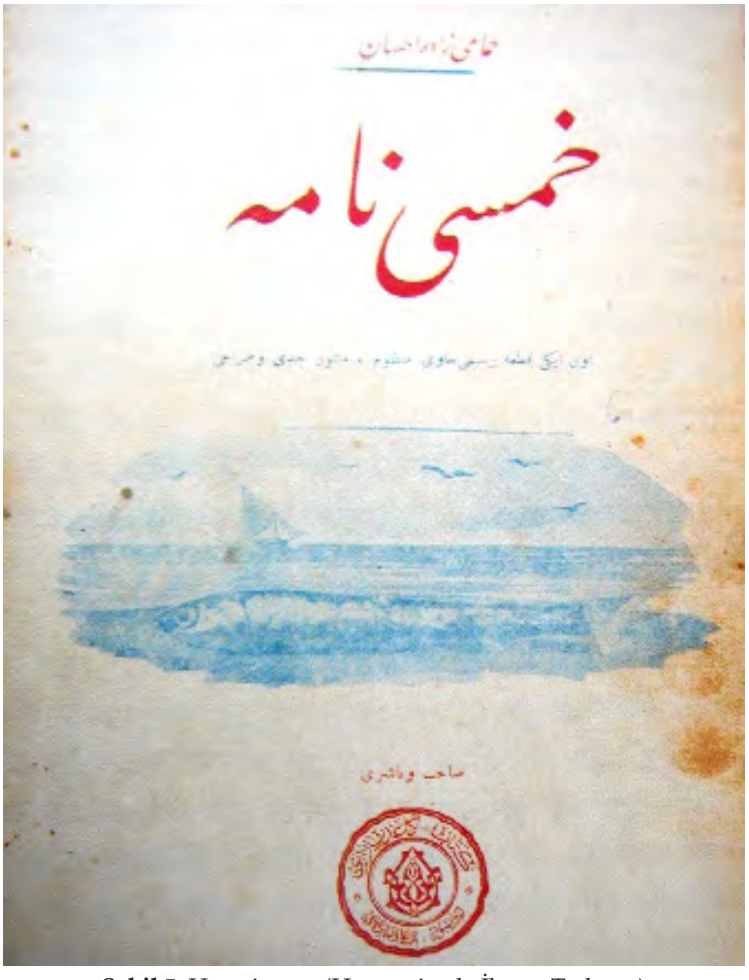
Belki o zaman, Osmanlı İmparatorluğunun son yıllarında Trabzon'da, Hamamizade İhsan tarafından yazılan ve bastırılan "Hamsiname" adlı eserde, neden hamsi suyunun bütün ağrılar için iyi bir ilaç olduğunu mizahi-manzum bir üslupla iddia ettiğini anlamak mümkün olurdu! **(Şekil 5)**.

Şekil 1: George Cruikshank (1792-1878), "La colique (1819)"

Şekil 2: George Cruikshank (1792-1878), "Le mal de tete (1819)"

Şekil 3:

Resim 4:



Şekil 5: Hamsiname (Hamamizade İhsan, Trabzon)

Matematik ve düşünce

Ben hep başarı ve düşüncenin temelinde, insanlık zekâsının ortak anıtsal bir mirası olarak gördüğüm ve bundan dolayı da kutsallığı konusunda asla kuşku duymadığım matematiğin yattığına inanırım. Bu nedenle de, rakamların büyüleyici ve hayranlık uyandıran gücü olarak tanımlayabileceğim matematik, bana hep manevi bir haz vermiş, tanrısal-teolojik ve esrarengiz bir tarafının olduğunu düşündürmüştür. Kelime olarak da matematik, antik Yunanca "matesis, (ben bilirim)" kelimesinden türetilmiştir.

Başarı, ilmî devlerin omuzlarından uzaklara bakabilmek ve çözüm arayışında yoğun ve sürekli matematiksel düşünebilmek sureti ile elde edilebilir. Rakiplerini geçmenin ve geride bırakmanın en kestirme ve en kesin yolu da yine, nöronal ve sinaptik aktiviteyi maksimum seviyede devreye sokabilme ve kullanabilme kabiliyetini kazandıran matematikten geçmektedir. Matematiksel fonksiyonlar üzerine kurulan ve matematiksek doğrularla faaliyet gösteren en büyüleyici, metamorfotik, enigmatik, esrarengiz ve hayranlık uyandıran organ da beyindir. Bu nedenle kudretin bilgide, bilginin de matematikte olduğu düşüncesindeyim. Matematik bilmeyenin de, matematik geçirmez bir kafanın da, matematiğe dirençli bir beynin de, doğru düşünemeyeceği, isabetli karar veremeyeceği ve evrensel anlamda, insanlığın sırtında bir yük ve ayağında bir diken olarak kalmaya devam edeceği kanaatindeyim.

Pür matematik, diğer bilimlerin aksine, her zaman zararsız, masum, entelektüel ve ilahi bir meşguliyettir. Biraz iddialı da olsa, semavi dinlerin esasını, matematiğin oluşturduğunu düşünmekteyim. Nitekim rakamlar birer sır küpüdür. "Bende özel yetenek arayanlar yanılıyorlar, sadece derin bir anlama merakım vardır" sözü ile rakamsal boyutta, neden-niçin çizgisindeki ter dökme merakını vurgulayarak "Doğa olayları istatistiksel değildir, çünkü Allah zar atarak iş görmez" diyen Albert Einstein, Tanrının da matematiksel kurallar çerçevesinde evreni yarattığını ima etmektedir.

Teoloji ve matematik arasında yakın bir ilişki vardır. Zira bilimin diğer dalları yanılmaz dogmalar içermezken, din ve matematik genelde yanılmaz dogma ve kanunlar içerir. Matematikçilerin malzemesi, eskimeyen fikir ve düşüncelerdir. Bu nedenle, matematiksel kalıplar da kalıcı olur. Kelimeler çok hızlı eskir, fakat fikirler, ya çok yavaş eskir ya da hiç eskimez. Matematik, memur kafalı olmayan entelektüel bilim adamlarının kullandıkları evrensel bir lisandır. Ancak matematiksel kalıp ve düşünceler de, bir ressamın tablosu, bir şairin şiiri ve bir heykeltıraşın yapıtı kadar estetik, uyumlu ve güzel olmalıdır. Zira matematik bir başka deyimle, aşkla yaşayabilmeyi ve matematiği aşkın içine sığdırabilmeyi gerektirir. Yani "güzellik" ilk sınavdır. Bir satranç oyununun ve probleminin güzel olduğunu söylemek, aslında matematiksel güzelliği ifade etmektedir. Küçük ve basit bir şeyi bile, matematikle büyük bir sanat harikasına çevirmek mümkündür. İnsanlığa çok önemli mesajlar veren ve herkesin farklı farklı boyutlarda yorumlayabileceği Rubailer'in yazarı Ömer Hayyam, belki de bu ustalığını aslında matematikçi olmasına borçludur.

Matematik bütün bilimlerin kaynağıdır. M.Ö. 300 yıllarında 13 ciltlik eser yazan Euclides'in, eğitimini tamamladığı Atina'daki Platon Üniversitesinin kapısında "Geometriyi bilmeyen hiç kimse bu kapıdan içeri alınmaz" yazmaktaydı. Uygarlıklar yok olabilir, ama bilim kaybolmaz. Babil ve Asur uygarlıkları kayboldu. Hammurabi, Sargon ve Nabuchadnezzar artık anlamsız isimler… Ancak bugün, Babil matematiği, 60 ölçekli Babil cetveli astronomide hala kullanılmaktadır. Konuşma dilleri ölür. Milletler, devletler kaybolabilir. Ama matematiksel düşünceler kalıcıdır. Belki bu nedenle, matematikçiler de ölümsüzlük şerbetini içen grup arasında sayılmalıdır. Yunan matematiğini inkâr mümkün müdür? Her bilim adamı gibi matematikçinin de görevi, bir şeyler ortaya koymak, yeni teoremler ispatlamak, alanına, matematik bilimine katkıda bulunmaktır. Maalesef birçok bilim adamının yaptığı gibi, kendisinin ya da diğer matematikçilerin neler yapmış olduklarını anlatmak değildir. Zira açıklama, eleştirme ve övgü ikinci sınıf beyinlerin işidir.

Matematikçilerde, diğer bilim dallarından farklı olarak, başka bir özellik daha göze çarpmaktadır. Matematikçiler en büyük atılımlarını 50 yaşlarından önce yaptılar ve ömürleri kifayet etmişse, daha sonraki yaşamlarını, bilimsel anlamda, daha sakin olarak devam ettirmişlerdir. 1666 yılında, 22 ya-

şında iken, yer çekimi kanunu ve değişme hızını (fluxions) geliştiren, 37 yaşında "eliptik yörünge"yi keşfeden Newton, matematiği 50 yaşında bırakmıştı.

Genel istatistiklere nispeten, daha erken yaşta ölmeleri de, diğer dikkat çekici bir husustur. Mesela, Hintli bir kâtip olan Ramanujan'ı matematik dehası olarak ilk önce G. H. Hardy keşfetmiş, bütün imkânlarını kullanarak, 1914 yılında Madras'tan İngiltere'ye getirmiştir. Ramanujan, "Royal Society" tarafından 30 yaşında üyeliğe seçilmiş ve İngiltere'nin verebileceği en büyük şeref payelerini almıştı. Gauss ve Euler ayarında bir matematikçi olarak tanıdığımız Ramanujan'ı son günlerinde yattığı hastanede ziyarete giden Hardy'e, geldiği taksinin 1729 olan plaka numarasının çok önemli olduğunu ve iki küpün toplamı olarak iki ayrı şekilde ifade edilebilen en küçük sayı olduğunu söylemişti. Böyle bir deha, öldüğünde sadece 33 yaşında idi. Ancak, Galios 21, Abel 27 ve Riemann'ın da 40 yaşlarında öldüklerini dikkate alırsak, bunun matematikçiler için, "acaba esrarengiz bir özellik midir?" sorusunu akla getirmektedir. Matematik yapmak yerine, matematik hakkında yazmak, ikinci sınıf bir iştir. Hardy son yıllarında bunu yapıyordu. Bu arada yeri gelmişken, edebiyat tezkirecileri tarafından sadece ve sadece aşkı anlatmak için dünyaya geldiği iddia edilen Şeyh Galip, bu hususta gelmiş geçmiş en muhteşem eser olan "Hüsn-ü Aşk"ı yazdıktan ve insanlığa armağan ettikten sonra 42 yaşında vefat ettiğini de ifade etmek isterim. Ah bir de kendimize bakabilsek, düşünebilsek ve ibret alabilsek! Utanmamız, sıkılmamız gerekirken, kibir ve havamızdan geçilmiyor!

Matematik ve fizik, iç içedir. Matematik ve fizik, birbirini tamamlayan, ruhu yücelten, beyni terbiye eden, aklı ve bedeni uyum içine sokan, birbirinden ayrılması mümkün olmayan iki bilim dalıdır. Hırslı olmak, insanların ilk görevi olmalıdır. Zira hırs, asil bir tutkudur. Dünyada gerçekleşmiş hemen her tür büyük işin ardındaki itici güç, sarsılmaz bir irade, kararlı ve istikrarlı çalışma, azim ve bunları katalize eden hırstır. Bu hırsı bize temelde matematik ve fizik sunmaktadır. Fiziğin babası sayılan Galileo, aslında tıp tahsilini yarıda bırakıp fiziğe yönelmiş, ancak Padua Üniversitesinde Matematik Profesörü olarak görev yapmıştı. Dirac ve Bohr gibi fizikçileri; Maxwell, Einstein, Eddington ve aynı zamanda harika bir kriket oyuncusu olan Hardy gibi matematikçilerden ayırmak mümkün değildir. Hardy, daha iki yaşında iken bile milyonlu sayıları yazabiliyordu. İngiltere'nin en iyi matematik okulu olan Winchester, 12 yaşında Hardy'ye burs vererek onu tek kişilik bir sınıfta okutmuştu. Hardy, Allaha inanmıyor ve okulun kilisesine seçimlerde oy kullanmak için bile gitmeyi reddediyordu. Trinity'de kiliseye gitmek mecburi olmasına karşın o gitmiyor ve birçok zorlukla karşılaşıyordu. Bir kriket oyununda, haçından yansıyan ışın sebebi ile oyuncuların gözlerinin kamaşmasından dolayı, hakem tarafından haçı çıkartılması istenen bir papazın durumu, onun için hayatta en büyük eğlence vesilesi olmuştu. Zira matematikçi, en basit bir olayı bile, büyük bir mutluluk vesilesi yapma yeteneğine sahiptir.

Aynı zamanda filozof ve tarihçi olan Bertrand Russell da önemli bir matematikçi idi ve savaşa gitmeyi reddettiği için kürsüsündeki görevine son verilerek açığa alınmıştı. Savaş aleyhtarı bir makalesi sebebi ile de hapsedilmişti. Hapiste bile, hiçbir engel tanımadan, üzüntüye kapılmadan ve umudunu yitirmeden, sarsılmaz bir iman, azim, irade ve hırsla "Matematiksel Felsefeye Giriş" adlı abidevi eserini yazmıştı. Bu çerçeveden bakıldığında, matematikçilerin huy, düşünce, karakter, mizaç ve duyguları ve hatta yaşam tarzları ve alışkanlıkları arasında paralellik gösteren yakın bir ilişki göze çarpmaktadır! Bu da bana, Mahatma Gandi'nin, hâlâ doyasıya, dolu dolu yaşayamadığımız multidimansiyonel (çok boyutlu) esrarlı evrendeki hayatı özetleyen çok ilginç ve ibret verici şu sözlerini hatırlatmaktadır!

"Söylediklerinize dikkat edin; düşüncelere dönüşür...

Düşüncelerinize dikkat edin; duygularınıza dönüşür...

Duygularınıza dikkat edin; davranışlarınıza dönüşür...

Davranışlarınıza dikkat edin; alışkanlıklarınıza dönüşür...

Alışkanlıklarınıza dikkat edin; değerlerinize dönüşür...

Değerlerinize dikkat edin; karakterinize dönüşür...

Karakterinize dikkat edin; kaderinize dönüşür..."

Bilim nereye koşuyor?

Bilim her zaman değişime ve tekamüle mahkumdur. Düzenli ve birikime bağlı gelişmeler, ürettiği bilgi oranında değerli ve etkin sayılabilecek olan bilimin özelliğidir. Bilimi, bir başka ifade ile, kendini bulma, evreni ve gerçeği tanıma ve keşfetme, tutarlılık ve tecrübelerle yanılgı ve yanlışları ayıklayıp, hangi yöntemle olursa olsun, doğruyu bulabilme ve kişilik arayışı olarak da tanımlayabiliriz. Bilim, semavi dinde olduğundan farklı olarak, "yanılgısız duru gerçek" kavramından yoksundur. Bir anlamda, özü eleştirilerle dolu ve ondan kesinlikle tamamen arıtılmamış, bir deneme-yanılma sürecinden ortaya çıkan, geçici ya da kalıcı olduğunu bilemediğimiz ilkelerdir. Sanatla iç içe olmasına karşın, bilimde yaratıcılık, inanç sistemlerinin temelini oluşturmasına rağmen, bilimde yanılmazlık prensipleri yoktur. Yenilenmeye açık ve özlem dolu dinamik bir yapısı vardır. Konservatif düşünceden sıyrılabilen, anane ve geleneklerini ilmi çalışmalarının dışında tutabilen ve en acımasız eleştiri ve cezalardan yılmayan bilim adamlarının, bilim tarihinde en büyük atılım ve devrimsel buluşlarını gerçekleştirdiklerini görüyoruz. Sezgi enginliği, fütursuz hayal gücü, sınır tanımayan ve merak dolu şüphecilik, gerçeğe giden yoldaki bireysel kilometre taşlarını oluşturan özelliklerdir.

Bilim, dışarıdan, konuya derinlemesine vakıf olmayan insanların sandığı şekilde, doğrudan, düzgün ve mantıklı bir biçim ve düzeyde ilerlemez. Tam tersine, baş döndüren bir hızla hareket halindeki bilimin ileriye hatta bazen de geriye doğru olan adımları, çoğunlukla kişilerin ve kültürel geleneklerin büyük rol oynadığı son derece insani ve değişken olaylardır. 16. yüzyılda Amerika kıyılarına ulaşan gemilerden sadece İspanyollar değil, aynı zamanda viruslar, bakteriler de yeni kıtaya ayak basıyordu. Bu nedenle, 100 milyon Amerikalı yerli, salgın hastalıklara maruz kalmıştı. Çiçek virüsü Meksika ve Guatemala'ya yayıldı, Maya ve İnka uygarlıklarını etkilendi.

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve bunların değişik kombinasyonlarına ek olarak immünoterapi ve gen tedavisi de gündeme gelmiştir. Primer kemoterapi, bazı hastaları total mastektomiden koruyabilmektedir. Akciğer kanserlerinde de, lokal olarak ilerlemiş hastalığı gerileterek cerrahi sınırlar içine çekebilmektedir. Kanseri yapan esas bozuk genin, tedavi edilmesi ile de gen tedavisi güncellik kazanmıştır. Şayet insan geninin tam yapısı bilinebilirse, bu gen tedavisi, nanorobotların devreye girmesi ile çok daha ileri merhalelere geçebilecek ve kanser korkulu rüya olmaktan çıkacaktır.

İnsanlarda genetik mutasyon hoş karşılanmasa da, son zamanlardaki adenozin deaminaz (ADA) enzimi ile ilgili gen sahneye çıkmıştır. Bu ADA enziminin etkinliğinde, vücutta toksik maddeler birikmek suretiyle immün hücreleri zehirleyerek etkilemektedir. ADA eksik olan çocuklarda, immün sistem harap oluyor ve 2 yıl içerisinde ölüm gerçekleşiyor. Ancak son zamanlarda ADA eksikliği olan bazı çocukların 7 yıl kadar yaşayabildikleri, bunun sebebinin de hasta genin kendi kendini tedavi ettiği ve iyi huylu bir mutasyon geçirdiği düşüncesi hakim oldu. Zira ADA enzim seviyelerinin normale yakın olduğu görüldü. Genetik mutasyon bu şekilde, gen tedavisinde önemli bir adım olarak karşımıza çıkmıştır. Genetik biliminin kurucusu, Johann Gregor Mendel (1822-1884)'dir. Mendel, o zamanki Avusturya İmparatorluğu sınırları içerisinde bulunan, küçük ve yoksul bir köyde fakir bir çiftçi ailesinin çocuğu olarak dünyaya geldi. İlkokul sıralarında zekasını keşfeden hocası ailesini ikna ederek orta öğrenime gitmesini sağladı. Ancak fakirlik yüksek tahsile imkan vermeyince bir Katolik manastıra gitmek mecburiyetinde kaldı ve 25 yaşında "Papaz" unvanını aldı. Bu manastır Brünn Manastırı idi. Bu manastır Avusturya'da, botanik müzesi, bahçe bitkileri ve zengin kütüphanesi ile meşhur ve Mendel için de ideal bir çalışma ortamı idi. Ortaokul öğretmenliği imtihanlarını kazanamayınca, Viyana Üniversitesinde fizik ve doğa tarihi okudu, tekrar imtihanlara girdi, ancak yine de kazanamadı. Evrim-kalıtım hakkındaki düşünceleri, jüriyi ön yargılı davranmaya iter ve artık Gregor'un manastıra dönerek çalışmalarına burada devam etmekten başka yolu kalmamıştır. Mendel çalışmalarını 20 yıl müddetle bu manastırın bahçesinde sürdürmüştür. Bilim düşünsel bir etkinlik olduğu için her yerde yapılabilmektedir. Zira, Arşimed kumlar üzerinde, Newton çiftlikte, Galileo eğik kulede, Darwin doğa araştırma gemisinde ve Einstein patent bürosunda araştırmalarını yapmışlardır. Mendel de bir bahçeyi zorunlu olarak çalışma sahası seçmiştir. Mendel, atalarımızdan beri taşıdığımız bir takım özellikleri

bilimsel olarak izah edebilmek için, 22 çeşit bezelye üzerinde çalışır. 7 çift karşıt özellik tespit ederek araştırmalarına devam eder. Çapraz döllemelerle, birinci ve ikinci kuşak ürünler elde eder. Kuşaktan kuşağa gizli kalan çekinik faktörlerin birbirleri ile (bb) birleşerek ortaya çıkabileceklerini gösterdi. Gregor, yavrunun anneye ya da babaya benzeyebilirliğini ilmi olarak izah etti. Ana-baba özelliklerinin yavruda bir tür kaynaştığı varsayımı kabul edilemezdi. Çünkü o zaman, doğal seleksiyonla üstünlük kazanan özelliklerin kuşaklar boyu zayıflama sürecine girmesi gerekirdi. Yani kuşaklar sonra, yetenekler kaybolmaya yüz tutacaktı. Yavrunun anne-babadan birine daha çok benzemesi, ayrı birimler olarak yavruya geçtiği düşüncesi, Mendel'in getirdiği bir açıklamadır. Mendel 1865'te, teorisini bilim çevrelerine sunar ancak kabul görmez. 35 yıl sonra, Hugo de Vries ve Weismann gibi bilim adamlarının çalışmaları ile, kavranabilir ve gün ışığına çıkar. Mendel bu açıdan genetik mühendisliğinin de kapılarını aralar.

James D. Watson 1928'de Chicago'da doğdu. 1950 ve 1953'te Kopenhag ve Cambridge'de çalıştı. Burada Francis Crick ile DNA'nın yapısını çözümledi ve Maurice Wilkins ile birlikte üçü 1962'de Nobel Ödülü'nü aldılar. 1956'da Harvard Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Biyokimya Profesörlüğü'ne getirildi.

"DNA, tüm hücrelerin kromozomlarında bulunur ve tüm genler DNA'dan meydana gelmektedir." Avery bu tezi ileri sürdü. Şayet bu faraziye doğru ise, hayatın sırları proteinlerde değil, DNA'da olmalıydı. Bu noktadan hareketle James, araştırmalarına başlar. Francis Crick'in Mükemmel Biyolojik İlkesi; genin kendi kendini çoğaltabilmesi, yani hücre bölünmesi sırasında kromozom sayısı iki katına çıktığında kendi kendisinin ikinci bir kopyasını çıkartabilme kabiliyetidir. 1950'li yıllarda bu fikre bir çok bilim adamı karşı çıkıyordu.

"DNA tuzu için bir yapı önermek isteriz. Bu yapının biyolojik öneme sahip yeni özellikleri vardır..." diye başlayan 900 kelimelik makaleyi daktilo eden Watson'un kız kardeşi Elizabeth idi. Bu Nobel alan çalışmayı içeren yazı, 2 Nisan Çarşamba günü yayınlanmak üzere NATURE editörüne gönderilmişti. Bu makalede, genetik maddenin kendini kopyalama mekanizmasını da içerdiğini görmekteyiz. Bu tarihte, çok ilginçtir ki, James D. Watson ancak 25 yaşında idi.

Kuran-ı Kerim'de, Nisa suresinde, insanların tek bir nefisten, dişi bir hücreden (Kopyalanarak?) yaratıldıkları, Adem'den de Havva'nın yaratıldığı, daha sonraki mahlukların da çift olarak yaratıldıkları ifade edilmiştir. İbn Mace'nin kaydettiği bir hadiste, Havva'nın, Adem'in kaburga kemiğinden (kopyalanarak) yaratıldığı belirtilmektedir. Diğer bir hadiste de, kadının kaburga kemiğine benzetilerek çok nazik ve kolay incinir olduğunun belirtilmesi, birbirini destekler mahiyettedir. Yaratılışın, cinsiyetin babaya bağlı oluşu, toprak, Adem, Havva ve tüm insanlık matematiksel çizgisinde, kromozomal bir gerçek olduğunu ortaya koymaktadır.

Bugün, bilim çevrelerinde kopyalama adı ile yapılan araştırmalar, Allah'ın yaratma fiilini sebepler planında anlayarak, onu taklit ederek ve sebepleri belli noktalarda değişikliğe uğratarak, yine O'nun yarattığı hücreyi, sistemi ve mekanizmaları kullanmak ve devreye sokmak suretiyle, bir canlının anne karnında gelişmesini değişik bir yoldan sağlamaya vasıta olmaktan ibarettir. Bu maturasyon merhale ve basamaklarının hızlandırılabilmesi, atlatılabilmesi ve birleştirilebilmesi, hiçbir zaman yaratılışa müdahale olarak addedilmemelidir. İlmin sonu yok ve her araştırma, öze varmada bir basamaktır. Yumurtanın spermle döllenmeden de elektriki veya fiziki faktörlerle bölünmesinin uyarılabileceği ve ana karnında bir canlıyı meydana getirebileceği gerçeği, Kuran'ın asırlar önce işaret ettiği hücresel füzyon olan Adem'den Havva'nın, Meryem'den İsa'nın kopyalanmasının (hem erkekten, hem de kadından kopyalamak) sistemini, mekanizmasını ve bu hususstaki ayet ve hadisleri anlamada önemli bir adım olmaktadır. Bu arada, Nisa suresinin ilk ayeti dikkatle incelendiğinde, ilk yaratılan canlı hücrenin Adem'in değil, Havva'nın hücresinin olduğu ve bu hücreden Adem'in ve ondan da Havva'nın (Kopyalandığı?) yaratıldığı kanaatimin hasıl olduğunu da ifade etmek isterim. Bu açıdan bakıldığında, sadece dişi hücreden değil, erkek hücresinden de kopyalamanın yapılabileceğine işaret edildiği ihtimal dahilindedir.

Bilimin ışığında bugün gelinen noktada, genetik alfabenin ve kodlamanın sınırları belli ölçüde çözülmüş ve genetik program mekanizmalarının işlevleri taklit ve takip edilerek canlılar üzerinde bir takım değişiklikler yapılmaya başlanmıştır. Bitki, besin ve hayvan ıslahlarının bütün bu çerçevede sayılabileceği, ve bilimin insanlığa daha yararlı bir hale gelebileceği düşüncesi ile bilim adamları art niyetten ari bir politika güderek ve buna yönelik önlemler de alarak, gayret sarf etmelidirler.

1970'li yıllardan beri, üreme hücrelerinin klonlama çalışmaları, büyük bir hızla devam ede gelmektedir. Bugün, değişim baş döndürüyor, nörobiyokimya, nörobiyoloji, nörofizyoloji, nörofarmakoloji, mikronöroanatomi, nöroimmunoloji, nörogenetik, geno-kromozomal cerrahi, telemedisin, robotik cerrahi, endonöroşirürji, nanonöroşirürji, nanoteknoloji heyecan veriyor, adrenalin deşarjına sebep oluyor, seratonin tepe yapıyor, tüm bilim adamlarını empati, otokritik ve vicdan muhasebesi yapmaya zorluyor, cerrahi tatmini etkiliyor, operatif ve ilmi libidoyu tetikliyor, insanın kaliteli yaşam ve refahını yükseltiyor, dünyayı daha yaşanılabilir bir ortam haline getiriyor, gençlere yeni ufuklar açıyor, velhasıl her alanda sıra dışı etkileşimlere neden oluyor.

Ancak, klonlomanın yanında tüm araştırma alanlarında, konuların ahlaki boyutları, asla göz ardı edilmemelidir. İnsan kopyalaması üzerinde çok düşünülmeli ve sınırları belirlenmelidir. Birçok yan ürün ya da kontrol dışı garip, hatta tehlikeli yaratığın neler doğurabileceği, çevreyi ve insanlığı ne büyük tehlikelerin beklediği unutulmamalıdır. Yarın, insanlık, Alfred Nobel gibi kefaret ödemekle de kendini kurtaramayabilir ve çok geç olabilir. Her işte olduğu gibi, laboratuvarlarda, bilimsel çalışma ve araştırmalarda da, insanlığa hizmet, iyi niyet, dürüstlük ve samimiyet temel düstur olmalıdır. Ancak, bu esaslar da mutlaka ulusal ve uluslararası kanunlarla belirlenmeli ve art niyetler kontrol altına alınmalıdır. Genetik kopyalama sistemine bağnazca karşı çıkmak da, ışığa, bilime, medeniyete ve gerçeklere karşı çıkmaktır.

Bugün bu makaleyi yazarken, ateşte kaynayan bizmut dolu kazanı, sabır, itina ve büyük bir umutla karıştıran kamburu çıkmış, avurtları çökmüş, uranyumun çok acı bir şekilde kendisinden intikam aldığı, bir polonyum ve dolayısı ile Polonya aşığı, Mari Küri'yi Konnektom alemi içerisinde görür gibiyim.

Beyin, temas, mikronöroşirürji

Beyin, bugün modern bilimin, hakkında bilmedikleri bildiklerinden daha fazla olan esrarengiz (enigmatik) ve bir o kadar da muhteşem bir organdır. Beynin bu özelliği ona olan ilgiyi ve merakı her zaman gündemde tutmuş ve giderek de arttırmıştır. Nitekim, yüzyıllar önce beyin ve özelliklerini araştıran ilim adamlarının sayısı çok az iken, bugün bu sayı milyonlara ulaşmıştır. Şüphesiz gelecek için sayı çok daha fazla olacaktır.

Beyin nöron ve glial hücreler denilen özel hücrelerden oluşmuştur. Bu hücrelerin yapıları kadar, kapasiteleri ve fonksiyonları da yine sadece beynin anlayabileceği şekilde karmaşık ve olağanüstü özellikler gösterir. Bu nöronların sayısı tahminen 100 milyar kadardır. Bir milimetreküp beyin dokusu içerisindeki nöron sayısı ortalama 100 bin'dir. Bu kadar nöronun birbirleriyle olan bağlantıları ise yaklaşık 20-30 (?) bin'dir. Bu nöronların arasında dolaşan ve destek (lojistik) görevi yapan glial hücrelerin sayısı ise trilyonlarla ifade edilmektedir. Bunlar arasındaki ilişki ve işbirliği tam olarak bilinmemekle beraber, bu muhteşem yapı fonksiyon ve kapasite kompleksinin, bilgisayarlarla benzetilmesinin ne kadar yetersiz ve anlamsız olduğu ortadadır. Dünyamızdaki telefon sayısını milyonlarla ifade edersek, nöronların sinaps dediğimiz bağlantıları, beyinde trilyon üzeri trilyon sayılarına ulaşmaktadır. Yine rakamlarla ifade etmek gerekirse, 3 mm. kalınlığındaki, 6 kat tabaka üzerinde oturan, beyin kabuğundaki nöronları ve etrafındaki damarları gerip uzatabilme imkanımız olsaydı, aya gidip gelen bir yol elde ederdik.

Beyin; geçmiş, şimdiki, ve gelecek zaman ve gelecek ile bu zamanlardaki birey ve toplumlar arasındaki bağlantılar ve etkileşimlere köprüler olabilen yegane organlardır. Geçmiş ve gelecek arasındaki maddi ve manevi köprüler kurup, geçmişin tecrübesizliğiyle, geleceği de yönlendirebilmektir. Beyin içindeki bu muhteşem enerji potansiyeli, her türlü tehlikeden korunacak şekilde 1500 cc'lik bir hacim içinde kafatası dediğimiz kemik yapı ile çevrelenmiştir.

Beyindeki enerjinin bireylerde oluşturduğu merak ve şüphe ile, bunların yönelttiği araştırmalar sonucu bir yığın yeni buluşlar ortaya çıkmıştır. Hâlen aktif olan bu enerji insanlığı bugünkü ileri teknoloji seviyesine getirmiştir. Bu enerjinin en hayranlık uyandıran tarafı ise, yüzyıllar sonraki gelişmelere ve buluşlara ise şimdiden hazır olmasıdır. Beyin davranışları nasıl kontrol ettiği, hücre fonksiyonlarının meydana geldiği bunların çevre ve topluma olan müthiş uyumları, bugün modern bilimin araştırma konusudur. İnsanın her bir davranışı beyin fonksiyonunun bir refleksiyonudur. Sadece, yürüme, nefes alma ve gülme gibi motor fonksiyonlar dediğimiz davranışlar değil, hissetme, öğrenme ve düşünme gibi kognitif davranışlar da beyin fonksiyonları dahilindedir. Yani ruhsal faaliyetlerimizin yönlendirilmesi de beynin aracılığıyla olmaktadır. Beyin fonksiyonlarındaki bozukluklar da nötorik ve psikotik rahatsızlıklar olarak kendini göstermektedir.

Beynin bu mikroskopik dünyasında, fonksiyonlarının ve lezyonlarının tedavi edilebilmesi için, onun mikrodünyasını ve anatomisini çok iyi bilmeyi gerektirmektedir. Bu düşünce ise beyinle beraber mikroşirürji kavramını gündeme getirmiştir. Şüphesiz ideal olan, beyin fonksiyonlarının hiç bozulmamasıdır. Ancak doğaldır ki, beyinin de tedavi edilmesi gereken hastalıkları ve hataları olacaktır. Bunu düzeltecek ve tedavi edecek olan ise, yine bir beynin hükmettiği mikroşirürjiyendir. Bu kadar engin bir mikroskobik dünyası olan beynin, hastalıklarını tedavi etmede de elbette mikroşirürjinin büyük bir yeri olacaktır. Her biri bugün bile tam olarak anlamadığımız bir potansiyel ve fonksiyonla donatılmış milyarlarca nöronu ve onları besleyen damarları korumak, ilmi tababetteki "dokuya saygı prensibini" mikroşirürjide daha mikroskobik bir dünyaya taşımaktır.

Beyinde hiçbir hücre boşuna yaratılmamıştır. Fonksiyonlarını tam olarak bilmememiz kesinlikle onların fonksiyon dışı olduklarını göstermez. Suarez ve Jacopson tarafından başlatılan mikroşirürji çalışmaları bugün oldukça ileri bir aşamaya gelmiştir. Yaşargil bu aşamanın zirvesini oluşturmaktadır. Temel prensip beyindeki lezyonun en kolay şekilde, en kısa yoldan ve doğal yollar kullanılarak çıkarılması ve sağlam dokulara kesinlikle zarar verilmemesidir. Doğal yollar, beyin yüzeyindeki girintileri oluşturan yapılardır. Sulkuslar adeta cerrahın, beyin dokusu içerisinde güvenle ilerlemesini sağlayan yollardır. İçi sıvı ile dolu olan sisternalar ise cerraha yol gösteren trafik levhaları gibidir. Cerrah bu sulkusları ve sisteransları dikkatlı bir şekilde takip ederek yönünü tayin eder. Lezyona ulaşmaya çalışır. Tedavisinde bile, adeta cerrahi yol gösteren bu kusursuz yapıya dokunabilmek, onun mikrodünyasına mikroşirürji ile girebilmek, dolaşımla senkronize sanlımı gözleyebilmek, bu dolaşım içerisinde eritrositlerin dansını izleyebilmek, cerrahın da sonsuz haz ve heyecan duyduğu bir olaydır.

Çok iyi yetişmiş bir mikroşirürjiyen için beyinde ulaşılamayacak yer yoktur. Bugün 30 mikronik iğneye bağlı 5-10 mikronluk ipliklerle, yarım mm. çapında, hatta daha ince damarlar ve sinirler mikroskop altında rahatlıkla dikilebilmektedir. Bu büyük bir özveri, beceri ve sabır işidir. Nanonöroşirürji ise, bu alanda baş döndürüyor. Mikroşirürjikal teknik kullanılarak yapılan binlerce ameliyat sonucu elde edilen tecrübeler ışığında mikroşirürji cerrahide giderek yaygınlaşmaktadır. İnsan beyni ile yine onun, bir ürünü olan mikroşirürji fonksiyon bozukluğu olan bir beyinde üstün bir teknoloji ve iyi bir performans ortamında birleştiklerinde ortaya birey ve toplum açısından harikulade, inanılmaz ve çok güzel sonuçlar çıkmaktadır.

Nörobalans

Bilgilerin geçmişten geleceğe aktarılması ve buna dayalı olarak bilimsel progresyonun sağlanması, insanın zaman bilincine sahip olması ve buna paralel olarak hayat ve ölüm kavramlarını rasyonel bir şekilde anlayıp kabul etmesi ile mümkündür.

İnsanlığın kesinlikle bilinmeyen bir kozmik tarihi, oldukça yavaş gelişme gösteren bir genetik tarihi ve bir de 500.000 yıl evvel basit aletlerin geliştirilmesi ile başlayıp 6000 yıl evvel ideogramlar, piktogramlar, alfabeler, rakamlar ve takvimler, ve 500 yıl evvel de matbaanın insanlık hizmetine girmesi gibi belli bir gelişmeyi kaydeden kültür-medeniyet tarihi vardır.

Milyonlarca yıllık bir tarihi olan genetik enformasyon, oldukça kompleks bir transmutasyona sahiptir. Biz onu daha yeni yeni okumaya, yorumlamaya ve anlamaya çalışıyoruz. 4 sembol ve 6 kelimeden oluşan bu mükemmel alfabeyi, hakkında 1,3 milyon kitap yazıldığı halde, henüz anlamış değiliz.

Oldukça kısa, yeterince keşfedilmemiş ve büyük bir kısmı ihmal edilen kültürel tarihimiz ise, yanlış yorumlanmakta ve yanlış anlaşılmaktadır. Üzerinde organize sistemik bir çalışma yapılmadığından, her kuşak kendi anlayış ve yorumu ile tarihi gerçeklere yaklaşmaktadır.

İnsan beyni, hareketlerimizin oluşumu için gerekli olan kavram ve idealleri geliştirir. O muhteşem güç, felsefi, ahlaki ve politik ideolojiler yaratarak, sadece kişilerin değil tüm toplumların kolektif olarak uyum içerisinde çalışabilecekleri bir ortam oluşturur. Bildiğimiz gibi rasyonel ve insanlık için realiter fikir ve ideolojiler her zaman, iyi kararlar, tecrübeler ve teknik kabiliyetler arasındaki balansın sonucudur. Bu balansı, kötü kararların kazandırdığı tecrübelerin ışığı altında, vereceğimiz iyi kararlarla sağlamak mümkündür. Beyin, kozmik, genetik ve kültür-medeniyet tarihi bilgilerini birbiri içerisinde yoğurarak, bunlar arasındaki balansı sağlayıp, geçmiş ile gelecek arasında bilimsel köprüleri kurup, yeni ufuklar geliştirmeli ve bize yeni bir çalışma aktivitesi kazandırmalıdır. Zaten beynimizin "Open-System" olmasının amacı da budur.

Spesifik olarak bir tıp doktoru, bilimsel ve teknik kabiliyetini, tıbbı sanatı ile birleştirerek, bahsedilen 3 değişik tarihi kavramın ışığı altında yeni ufuklar yaratabilmektedir. Bu ufuklar, temelini balansın oluşturduğu, sevgi, politika, ahlak ve bilim kavramlarının ayrılmaz bir parçası olan estetik ile doğabilir.

Socrates'in analitik düşüncesinden, Einstein'in relativitesine kadar uzanan platformdan, Euclide'n 3 boyutlu ideolojisi gelişti. Zaman boyutu artık, matematisyenlerin multidimensiyonel (çok boyutlu) teorileri ile aşılmış durumdadır. Bilim, ayrı bir boyut halini almıştır. Estetik-balans etkileşimi içerisinde, multidimensiyonel imajinasyon (hayal) yeteneği, bugün hayal edemiyeceğimiz bir noktaya ulaşmamızı sağlayacaktır. Emmanuel Kant ve Almexander Gottlmieb Baumgarten yaklaşık 200 yıl evvel bu kritik noktanın önemini vurgulamışlardır.

Geçmiş ile günümüz arasındaki bu köprüleri, estetik-balans koordinasyonu ile geleceğe aktarmak hedefimiz olmalıdır. Bilimsel progresyonumuz, manevi haz ve teminatımız, engin hayal gücü, azim ve sebat ile mümkün olacaktır.[1-41]

Bilim ve azim

Son noktanın asla söz konusu olmadığı bilim, her zaman değişime ve tekamüle mahkumdur. Düzenli ve birikime bağlı gelişmeler, ürettiği bilgi oranında değerli ve etkin sayılabilecek olan bilimin özelliğidir. Belki de, bilimdeki son nokta, bilimin, hayatın ve insanlığın da sonudur. Bilimi, bir başka ifade ile, kendini bulma, evreni ve gerçeği tanıma ve keşfetme, tutarlılık ve tecrübelerle yanılgı ve yanlışları ayıklayıp, hangi yöntemle olursa olsun, doğruyu bulabilme ve kişilik arayışı olarak da tanımlayabiliriz. Bilim, semavi dinde olduğundan farklı olarak, "yanılgısız, duru ve gerçek" kavramından yoksundur. Bir anlamda, özü eleştirilerle dolu ve ondan kesinlikle tamamen arıtılmamış, bir deneme-yanılma sürecinden ortaya çıkan, geçici ya da kalıcı olduğunu bilemediğimiz ilkelerdir.

Sanatla iç içe olmasına karşın, bilimde yaratıcılık, inanç sistemlerinin temelini oluşturmasına rağmen, bilimde yanılmazlık prensipleri yoktur. Yenilenmeye açık ve özlem dolu dinamik bir yapısı vardır. Konservatif düşünceden sıyralabilen geleneklerini, ilmi çalışmalarının dışında tutabilen ve en acımasız eleştiri ve cezalardan yılmayan bilim adamlarının, bilim tarihinde en büyük atılım ve devrimsel buluşlarını gerçekleştirdiklerini görüyoruz. Sezgi enginliği, fütursuz hayal gücü, sınır tanımayan ve merak dolu şüphecilik, gerçeğe giden yoldaki bireysel kilometre taşlarını oluşturan özelliklerdir. Hele bilimde şüphecilik, duru gerçeğin, sarsılmaz kuralların ve aydınlık geleceğin ağaran tan yeridir.

Azmi elden bırakmayan, oluşturduğu plan çerçevesinde hedefine ulaşmak için inatla merhaleleri başarı ile geçen bir bilim insanının kaybetmesi olağan değildir. Aslında bu yolda elde edilen kötü sonuçlar bile büyük başarıların ışığı olabilir. Zekasına güvenip, azim, hırs ve sebatı gözardı edenlerin,

ışığı görebilmesi, ufka yürüyebilmesi, yolun sonuna ulaşması ve bunun tahayyülü imkansız hazzını yaşayabilmesi mümkün değildir. Zira, "Başarı, başaracağım diyenlerindir" özdeyişi, bunun çok açık bir ifadesidir. Plansız, programsız, heyecansız ve istikrarsız çalışmalar hüsranla biter. Bu tip insanların gaipten ilham beklemeleri safdillik olur. Çünkü ilham, bu yolda azim, hırs, gayret ve sebatla kutsal ter dökenleri arar.

Bu çerçevede, Mevlana'nın, "Suya hasretten çatlamış dudaklar, dünyada bir damla su arar. O bir damla su da, cihanda kendisinin hasreti ile yanan dudakları arar" mealindeki beyti, fazla söze gerek bırakmamaktadır.[22-40]

Bilim ve saygı

Bilim, evrensel platformda hiç bir fark gözetmeksizin insanlığın ortak mirasıdır. Bilimin dini, mezhebi, ırkı, milliyeti, bayrağı ve vatanı olmaz. Bilim adamının da, bilim adamı kisvesi ile bu özelliklerde olması gerekir. Zira bilim adamının bilgisinde, tecrübesinde ve sanatında, çöldeki bir bedeviden, kutuplardaki bir eskimoya ve siyah Afrika'daki bir bebeğe kadar, kainattaki tüm insanların hatta bütün canlıların ve yaratıkların da hakkı vardır. Bilimin beslendiği çok önemli bir kaynak da, merak, sebat, azim, erdem, kontrol edilebilir bir hırs ve sarsılmaz bir ahlak ile çalışmaktır. Sadece akademik bir titr ile olmasa da, doçentliğin ulusal, profesörlüğün uluslararası, artık bugün yıldızlararası ve galaksilerarası bir süperstarlık kalitesi gerektirdiğini düşünürsek, bu hususların ne kadar önem arz ettiği ortaya çıkar. Bu kadar öneme haiz olan bilimin de, mutlaka bir ahlakı olmalıdır. Bilim adamını yücelten, ona ruhanilik kazandıran, onu ayrıcalıklı kılan ve saygınlık seviyesine yükselten de bu ahlaktır. Tarih boyunca bilim adamlarının kutsiyet kazanmalarının ve toplum tarafından, bir anlamda ruhban sınıfı içerisinde telakki edilmelerinin altında yatan sebeplerden biri de budur.

Bilimin kaynağına saygılı olmak çok önemli bir kriterdir. Bu saygı, hem maddi hem de manevi anlamda gösterilmelidir. Bir makalede, kitapta ve yazıda kullanılan bilginin kaynağını refere etmemek, kendisininmiş gibi sunmak, her ne kadar bugün kibar (!) tabiri ile "intihal" olarak addediliyorsa da, bu düpedüz, saygısızlık, ahlaksızlık ve hırsızlıktır. Bu husus, bir anlamda, bilimsel saygısızlığın ve ahlaksızlığın maddi boyutunu oluşturur. Ancak bunun bir de, hep gözardı edilen ruhani, psikolojik ve manevi boyutu vardır. Kitaba, kaleme, kağıda, ustaya ve hocaya saygı...

Kitabın, kalemin ve kağıdın kutsal olduğunu burada tekrar ifade etmeye bilmem gerek var mı? Bilim mukaddestir. Haliyle onu kaydeden kalem de, kaydedilen kağıt da, muhafaza edildiği kitap da kutsiyet kazanır. Kütüphanecilik tarihine baktığımızda, ilmi eserlerin kutsal kitaplarla ayni ihtimamı ve saygıyı gördükleri açıktır. Benim, kompozisyon (tahrir), matematik, kaligrafi (hüsn-ü hat), Fransızca, Farsça ve belagat hocam olan rahmetli babam, daha okula gitmediğim yıllarda, bana ilk öğrettiği şey, kitap yırtmanın, kalem kırmanın ve bir gazete kağıdı olsa bile, üzerine basmanın en büyük günahlardan biri olduğunu ve bu hareketlerde bulunanın asla ilim adamı olmayacağını, her üçüne de Kuran-ı Kerim'e gösterilen saygının ve ihtimamın aynısının gösterilmesinin gerektiğini öğretmesidir. Elime her kalem, kağıt ve kitap aldığımda, ya da artık bugün bilgisayarın karşısına geçtiğimde, babamın bu nasihatı aklıma gelir.

Ustaya ve Hocaya saygı ise, insanı insan, alimi alim ve bilimi bilim yapan haslettir. Atalarımız "Kaynağına saygı gösterilmeyen ilimden fayda gelmez" derler. İlmin ve sanatın karşılığı sadece saygı olmalıdır ve para ile satılmamalıdır. Nitekim, zekanın zekatı, mizah ve espiri, bilimin zekatı ise öğretmektir. Bu nedenle, bu gün değil ama eskiden, sanatkarlar, bestekarlar, hattatlar, ressamlar, müzisyenler ve hocalar para karşılığı ders vermezlerdi. Beklentileri sadece ve sadece öğrencisinden hürmetti. Bu konuda, kişilerin ailelerinden aldıkları terbiyenin de yerini unutmamak gerekir. Ben de bunun çok doğru bir prensip olduğu kanaatini taşımaktayım. Ancak, işi karşıya geçinceye kadar, umduğunu elde edinceye kadar, hedeflediği makam, mevki ve unvanı kazanıncaya kadar, aile boyu hürmette kusur etmeyip, saygısını gösterebilmek için fırsat kollayıp, ceketinin üç düğmesini kapadıktan sonra iliklemek için başka düğme yok mu diye arayan, huzurunda yerlere kadar eğilerek yağcılığın bile ötesinde saygı (!) gösterenlerin, daha sonra gerçek yüzlerinin, yetişme tarzlarının ve aldıkları aile terbiyesinin nasıl su

yüzüne çıktığını da görmek mümkündür. Bu tip bir saygı ise hakiki saygı olarak değil, sahtekarlık ve riya olarak kabul edilmelidir. Yaralı hafızada, incinen hatırada ve ihanete uğrayan hayalde bulunan bu ve benzeri durumlar, hocalık şevk ve heyecanını ortadan kaldırır.

Aynı zamanda, ruhumun bedenime, bedenimin kendime ve kendimin de evrene sığmaması için, hiç bir fedakarlığı esirgemeyerek iç dünyamı şekillendiren en büyük rehberim, edebiyat, tarih, felsefe, mantık, teoloji, din bilimleri, musıki ve Arapça hocam ve ismini gururla taşıdığım rahmetli dedem, bana ilim adamı olmanın beş şartının olduğunu öğretmişti. Bunlar; çok soru sormak, her kafana takılan sorunun cevabını bulmadan uyumamak, çok tekrar ve müzakere etmek, bildiğin her şeyi hiçbir beklentin olmadan layık olanlara, isteyenlere öğretmek ve en önemlisi, iliminden istifade edilen hocaya, kim olursa olsun asla hürmette kusur etmemek, hiç kimseye gösteremeyeceğin kadar saygı göstermek ve onun hizmetinde bulunmaktır. Aksi takdirde, gerçek bir bilim adamı olmanın mümkün olamayacağını bana tembihlerdi. Bu prensiplerin her zaman geçerliliğini muhafaza ettiği kanaatindeyim.[1-41]

Bir felsefi yolculuk ile bitirelim

Şimdi de, bir muhayyel rüya içerisinde felsefi bir yolculuk yapmak istedim.

Bu rüya seyahatının içerisinde, ben kendimi İskender'in ordusunda, çıplak sırtı güneşin ışınlarıyla kararmış, istikbale yönelik ve "ne nedir? varlık nedir? eşya nedir? hakikat nedir? insan nedir?" sorularına cevap arayan, bu soruların ağırlığı altında ezilmiş çıplak ayakları kızgın kumlarda nasırlaşmış, insanlığı kurtarmaya soyunmuş (!) bir nefer gibi gördüm. Yunan felsefesini, ellerinde sadece vahiy kültürü olan Müslümanlara, Ksenofanos, Anaksimenes ve Anaksimandros'un selamı ile sunan eleştiri isteyen ilmin kâinatın kendisi olduğunu, gerçek varlığın olduğunu iddia eden İyonya ekolünün bir temsilcisi olarak gördüm. Bir papaz gibi körü körüne fikirlerini topluma kabul ettirmek isterken eleştiriyi bir kalkan, bir maske olarak kullanan Sokratın yanıldığını gördüm. Ahlak, bilim ve tabiat üçgeninde Eflatun ve Aristo'nun zaman ve mekân kavramları içinde bir metamorfoz yaşadım.

İbn Rüşd'ün Gazali'ye cevaben, idrakin, aklın nedeni ve niçini bulacağını iddia ederken, 9. yüzyılda yaşamış Eş'ari'nin "nedenselliğin Tanrıdan bağımsız olarak savunulamayacağı, Kâinatın her parçası birer alemdir, her atom Tanrı tarafından ayrı ayrı yönetilir, atomlar birbirinden bağımsız olarak hareket eder", fikrini madde ve suretten meydana gelen tabiat kavramı içerisinde algılayamadığım, tasvir edemediğim metafizik çerçevede Gazali ile özdeşleştirdim. Zira Gazali'nin tüm problemleri çözmede yegane enstrümanların akıl ve idrak olduğunu söylemesinde, ne kadar haklı olduğunu bir kez daha anımsadım. Allah'ı bir saatçi gibi gören Descartes'ın insanların da bu saatin kurallarına göre inanıp yaşamalarının gerektiğini söylediğinde, Hakiki Evrensel düşünceye yakınlığını, hayretle düşündüm.

Bu arada mantıksal tutarlılık ve gözlemin hakikate, ilme giden gerçek yol olduğunu iddia eden Karl Popper ile kendimi aynı safalarda hissettim. Leyla ile Mecnun hikayesindeki ana temanın Muhiddin-i Arabi ile insan-ı kamil olarak tecelli ettiğini gördüm. İnsanın Tanrı, Tanrı'nın da insan olamayacağı kuralından hareketle, iyiliğin bir şekilde kötülüğe galip gelmesini ya da bir başka şekilde kötülüklerin baskılanması, hayatın, dolayısı ile hakikatin dirliğini oluşturur.

Protestan Hristiyanların düşüncelerinde olduğu gibi, Tanrı'nın tüm nimetlerini kullanarak bizzat sorumluluğu yüklenmek ve bu şekilde Allah'ı anlamaya çalışmak, insan-insan dışı doğa ilişkilerini, Tanrı-insan ve insan-insan ilişkilerini yorumlamak, daha müreffeh bir dünya ve caydırıcı güçlerin olmadığı, iyiliğin galip geldiği bir toplumun oluşabilmesi için, temelini, semavi olsun ya da semavi olmasın, genelde kabul gören bütün dinlerin ortak paydalarından alan, "iyi insan" olabilme çizgisinde, nasıl çok büyük bir paralelliğin ve armoninin yaşadığını ibretle gördüm![1-41]

KAYNAKLAR

1. Aydın İH; Geçmişten Geleceğe Nöroşirürji, Konferans, Ataturk Üniversitesi, Erzu-rum, 2002.
2. Aydın İH; Nanonöroşirürji, Konferans, Ataturk Üniversitesi, Erzurum, 2004.
3. Aydın İH; Robotik Nöroşirürji, Konferans, Ataturk Üniversitesi, Erzurum, 2003.
4. Cibran H: Der Prophet (Ermiş). Tercüme; İlyas Aslan, Kaknüs Yayınları, İstanbul 2002
5. Heros R, Morcos J; Cerebrovascular Surgery: Past, Present, and Future. Neurosur-gery: 47(5): 1007-1033, 2000.
6. Yaşargil MG; A Legacy of Microneurosurgery: Memoirs, Lessons, and Axioms. Neurosurgery: 45(5) p 1025, 1999.
7. Yaşargil MG; Bir Beyin Cerrahının Mesleki Yaşamı. Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2000.
8. Yaşargil MG: Reflections of a neurosurgeon. Clin Neurosurg 34: 16-21, 1988.
9. Aydın İH; Akıl, Bilim ve Nöroşirürji. Konferans. Atatürk Üniversitesi, Erzurum 2001.
10. Aydın İH; Earthquake and Neurosurgery. International Lecture of CNS, San Antonio, USA. 2000.
11. Bury J; The Idea of Progress. An Inquiry into its Origin and Growth. Dover Publications, New York, 1960.
12. Cornford FM; Before and After Socrates. Cambridge University Press, Camb-ridge, 1932.
13. Şengör AMC; Akıl, Bilim, Deprem, İnsan. Cogito (Özel Sayı) 20:5-39, İstan-bul, 1999.
14. Aydın İH; Ağrı Felsefesi. Konferans. Atatürk Üniversitesi, Erzurum 2002
15. Aydın İH; Nöropatik Ağrı. Konferans. Zorlu Otel, Trabzon 2008.
16. Broggi G; Pain and Psycho-affective Disorders. Neurosurgery 62/SHC-901-920, 2008
17. Hatemi H; Ağrı. Abdi İbrahim İlaç Sanayi Yayınları, Proplast. İstanbul 1997
18. Ökten Aİ; Ağrı ve Edebiyat. Türk Nöroşirürji Derneği Bülteni, 59-61
19. Aydın IH; Başkanın Konuşması. Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi, Cild 1, Sayı 1; 7-11, 2008
20. Aydın IH; Akıl-Zeka Etkileşimi. Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi, Cild 1, Sayı 2; 79-80, 2008
21. Aydın IH; Ah Bu Ağrılar!. Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi, Cild 1, Sayı 3; 139-141, 2008
22. Aydın IH; Matematik ve Düşünce. Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi, Cild 1, Sayı 4; 209-213, 2008
23. Aydın IH. Fizik, Matematik ve Nörofilozofi. Beyin Fırtınası, Doğu TV Pro-gramı. Erzurum, 1997
24. Aydın IH. Matematiksel Felsefe. Beyin Fırtınası, Doğu TV Programı. Erzurum, 1997.
25. Aydin IH. Neurosurgical Reflections. Thawra Modern General Hospital, Sa-na'a, Yemen Republic, 2002.
26. Aydın IH. Nöroşirürjikal Flozofi ve Deprem. Konferans. Atatürk Üniversitesi. Erzurum, 2000.
27. DeCossart L. The Moynihan Lecture, Royal College of Surgeons of England 2005; 87:238-41.
28. Ellenbogen RG. The Mathematics of Failure: Observations from Galileo to the Institute of Medicine. Presidential Address CNS 2006. Clinical Neurosurgery 2007; 54:28-35.
29. Hardy GH. A Mathematician's Apology. (Bir Matematikçinin Savunması) Çeviren; Nermin Arık. TUBITAK Yayınları, Ankara, 1992.
30. Ifrah G. Histoire Universelle Des Chiffres. (Rakamların Evrensel Tarihi II), Çakıl Taşlarından Babil Kulesine. Çeviren; Kurtuluş Dinçer. TUBI-TAK Yayınları, Ankara, 1994.
31. İnam A. Matematikle Yaşamak. Matematik Sempozyumu. ODTU. Ankara, 2002.
32. King JP. The Art of Mathematics. (Matematik Sanatı) Çeviren; Nermin Arık. TUBITAK Yayınları, Ankara, 1992.
33. Sonntag VKH. Athena, Aesculapius and beyond. The art of mentoring. 2001 North American Spine Society. Presidential Address. Spine 2002; 2:5-9.
34. Vikipedia: http://tr.wikipedia.org/wiki/
35. Aydın IH; Üniversite ve Bilim İnsanı. J High Educ, 4;2, 69-75, 2014
36. Aydın İH; Rabbim Beni Doktorlardan Koru!, Hayy Kitap, İstanbul. 2013.
37. Aydın İH; Ah Bu Doktorlar!, Yalın Yayıncılık, İstanbul, 2015.
38. Aydın İH, Değirmenci CH; Beynin Şiftresi, Girdap Kitap, 2016.
39. Aydın İH; Beyin Fırtınası, Girdap Kitap, İstanbul, 2016.
40. Aydın İH; Ah Bu Hastalar! Girdap Kitap, İstanbul, 2017.
41. Tully RB, Courtois, Hoffman Y and Pomarede D; The Laniakea, Supercluster of Galaxies. Nature, vol 513, number 7516, p71 (4 September 2014)

Sonsöz:

Beyin Cerrahisindeki Biyolojik ve Digital Devrim Nörozihin Cerrahisi, Gelecek Perspektifleri. Beyin Nasıl Düşünce ve Zihin Oluşturur? İnsan Nörozihin (Connectome) Projesinin Yaşamı Daha iyi Anlayabilmemize Katkısı Nedir?

Türker Kılıç

'Sonsöz' olarak bu makaledeki öğrenme hedefleri şunlardır:

Beyin nasıl zihin oluşturur? İnsan nörozihin projesinin öğrettikleri

Bağlantısallık nörobilimi ve matematiği

Bağlantısallık anlayışının uygulanabilir olduğu diğer bilim alanları: Laniakea, epigenetik

Yaşamın içiçe geçmiş kodlamalar sistemleri bütünü olması

Parçadan bütüne, yaşamın bağlantısal bütünlüğü

Kültürel paradigma değişimi

Nörozihin cerrahisi; Optogenetik ve diğer nörozihin deneysel araştırma yöntemleri

Giriş, İnsan Nörozihin Projesi (Human Connectome Project) ve insan beyin projesi (Human brain project):

Elinizdeki bu kıymetli nörobilim eserinin önemini biliyorum; bu esere "sonsöz" yazmanın onurunu, ayrıcalığını ve sorumluluğunun ağırlığını yaşıyorum. Editörümüz, sevgili kardeşim, değerli bilim insanı Doç. Dr. Hüseyin Biçeroğlu'nu akıl ve cesaret edip, büyük uğraşlarla derlediği bu eser için kutlarım.

Bu sonsözü yazmak, benim için bilimsel bir araştırma makalesini yazmaktan daha zor oldu. Çünkü istedim ki bu yazı, bu eserin 'sonsözü' olsa da, daha ilkokul öğrencisiyken 'beyin nasıl düşünür?' sorusuyla başlayan zihin ve beyin cerrahisi ve beyinbilim serüvenimin geldiği noktada farketmeye başladığım, yeni bilimin, yeni yaşam anlayışının, yeni kültürün de 'ilksöz'lerinden biri olsun.

"Beyin nasıl düşünce üretir?

Beyin nasıl bilinç oluşturur?

Beyin nasıl zihin yaratır?"

Bu sorulara yanıt aramak bilimin esas konularındandır. Beyin cerrahisi bilimi de, beyne dokunabilme ve onu değiştirebilme sorumluluğu ve yetkinliğinde bilim insanı/cerrahlarını yetiştiren ve onlar tarafından oluşturulan bilim-düşünce-beceri-meslek alanıdır. Varolan en az bilinen ve muhtemelen en 'güzel' (!) ve 'evrimsel anlamda gelişmiş' dokusunu, beyni, meslek konusu edinmek, bu sorumluluğu 'taşıyabilecek' bir düşünsel yapılanma da gerektirir. Kanımca felsefenin ve bilimsel yöntemin, yapılan işe en fazla katkı sağladığı alanların başında beyin cerrahisi gel(melid)ir.

Beynin nasıl çalıştığının anlaşılması "yaşam nedir?" temel sorusuyla da ilişkili yeni kapılar açar. Beyinbilim, 'bağlantısallık' ve 'ağ-yapı=network' anlayışı üzerinde ilerleyen 'bilginin işlenmesi ve bağlantılarla bütünleşmesi' matematiği, yaşamın içiçe geçmiş ve aynı anda varolan kodlamalar bütünü olduğu anlayışını ortaya koymakta ve 'yaşamın bağlantısal bütünsellik' anlayışı, beynin enformasyon işleme ve varoluş matematiği ile analojiler oluşturmanın ötesinde benzeşimler hatta 'özde ilkesel aynılık' ortaya koymaktadır.

Bu satırların yazıldığı gün (1 Mayıs) Santiago Ramon Cajal'ın doğum günü. İlk kez Cajal beyinde her hücrenin ayrı bir ünite olduğunu ve bu hücrelerin sinapslar aracılığı ile nöronal ağı oluşturduklarını görüntülemiş ve 1906'da Nobel Ödülünü almıştı. Neredeyse yüz yıldır nöron temelli beyinbilim anlayışını takip etmekteyiz. İnsan Nörozihin Projesi (*Human Connectome Project-HCP*)'nin amacı, çıkartılacak bir "ağ haritası" sayesinde sağlıklı insan beynindeki anatomik ve fonksiyonel bağlantısallığı aydınlatmak ve disleksi, otizm, şizofreni ve Alzheimer gibi hastalıklar konusunda yapılan araştırmalara destek olacak veriler ortaya çıkarmaktır. (Dokuz farklı kurum üzerinden düzinelerce araştırmacı bu projeye katkıda bulunmuştur. Aralarındaki araştırma enstitüleri şöyledir: Washington Üniversitesi - Saint Louis, Minnesota Üniversitesi Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi, Oxford Üniversitesi, Saint Louis Üniversitesi, Indiana Üniversitesi, D'Annunzio Üniversitesi-Chieti-Pescara, Ernst Strungmann Enstitüsü, Warwick Üniversitesi, Advanced MRI Technologies ve Kaliforniya Üniversitesi Berkeley. Bu araştırmadan elde edilen veriler internet tabanlı bir nöroinformatik platformunda açık kaynaklı olarak halka açıktır.)

Benzer amaçlarla ancak daha matematik temelli bir araştırma da 2013'de Avrupa Birliği içinde İnsan Beyin Projesi (İBP) (*Human Brain Project-HBP*) başlatılmıştır. Varolan en yetkin bilgisayarlarda yürütülen projenin amacı, Avrupa'nın her yerindeki araştırmacılar tarafından nörobilim, bilgi işleme ve beyin ile ilişkili tıbbi alanlarda bilim yapılmasını sağlayacak ortak çalışmaya elveren bir bilimsel araştırma altyapısı inşa edilmesidir. Proje, 1 Ekim 2013'te başlamış olup bir Avrupa Komisyonu, Gelecek ve Yeni Teknolojiler Ana projesidir. Lozan Federal Politeknik Üniversitesi tarafından koordine edilmekte olan İBP, ağırlıklı olarak da Avrupa Birliği tarafından finanse edilmektedir. Projenin merkezi, İsviçre, Cenevre'dir. 12 alt projeden oluşan projenin üç alt projesi, deneysel nörobilim verileri toplayıp teorik temeller oluştururken (1-4 no'lu alt projeler) ve bir alt proje ise etik ve toplum üzerinde durmaktadır (alt proje 12). İBP, Lozan Federal Politeknik Üniversitesi tarafından koordine edilmekte ve projenin her bir alt projesinden gelen temsilciler projenin yönünü belirlemektedir. Projede, (üyesi olduğum Avrupa Bilim Sanat Akademisi'nin de olduğu) 19 Avrupa ülkesine yayılmış 100'den fazla ortak kurumdan araştırmacı çalışmaktadır. (Önemli ortak kurumlar arasında Heidelberg Üniversitesi, Avrupa'nın en büyük interdisipliner araştırma merkezlerinden Almanya'daki Forschungszentrum Jülich ve Lozan Üniversite Hastanesi bulunmaktadır.)

Projenin başlatılmasında büyük katkıları olan matematik temelli bir nörobilimci olan Dr. Henry Markram 'esas amacın beynin fonksiyonel bütünlüğünün matematik modelinin ortaya konulması gibi yüksek hedefli bir amaç belirlemişti. (Bu hedefin gerçekçiliği konusunda başlangıçta fikir birliği aslında hiç olmadı. University College, Londra'nın Bilgisayarlı Nörobilim Birimi direktörlüğünü yapan Dr. Peter Dayan, beynin büyük çaplı bir simülasyonunu oluşturma hedefi için fazlasıyla erken olduğunu düşüncesini ifade ederken, Toronto Üniversitesi'nden Dr. Geoffrey Hinton esas problemin bu kadar büyük bir sistemin nasıl öğrenmesini sağlayacakları konusunda proje çalışanlarının bir fikri olmaması olduğunu belirtiyordu. Kaliforniya'daki Amerikan Davranış Araştırmaları ve Teknoloji Enstitüsü'nden Dr. Robert Epstein'in de projenin metodolojisi ile ilgili benzer endişeleri vardı. İBP üyeleri büyük öl-

çekli simülasyon yaratılması konusunda bazı belirsizlikler olduğu şeklinde tereddütleri kabul etse de, "insan beynini yeniden oluşturmak ve simüle etmek bir vizyondur, bir hedeftir; projenin faydaları, bu hedefe ulaşmak için gerekli teknolojiden ortaya çıkacaktır" görüşünü paylaşmaktaydılar ve bizlere çok şeyler öğreten beyin-zihin çalışmalarını yeni bir anlayışa yönlendiren çalışmalar böyle başladı.)

İBP 2015 yılı Ekim ayında Cell (Henry Markram'ın yönettiği Blue Brain Project-İBP'nden) ve Neuron (Stanislas Dehaene ve Yadin Dudai, İBP'nden) dergilerinde ilk bulgularını yayınladılar. Bu iki önemli çalışma İBP'nin eksiklerini ve yeni bir matematik anlayışına ihtiyacımız olduğunu anlamamıza yol açtı. Kabaca 100milyar nöron olduğunu bildiğimiz beynimizin bağlantısal bütünlüğünün, matematik yapısını anlamak için yola çıkmışken sadece 31bin fare nöronunun bağlantısallığının matematiği anlaşılabildi. Yani geride daha 100milyar eksi 31bin nöronun bağlantısallığı vardı. Bu durum aslında yeni bir matematik paradigmasına ihtiyaç duyduğumuzu göstermekteydi; yani var olan matematik paradigmasının, beynin oluşturduğu bağlantısallığı (connectome=nörozihin) anlamakta yetersiz olduğu sezildi ve bağlantısallık matematiği (=*network sciences, mathemathics, computerized network sciences*) dediğimiz bir alanın gelişmesi hızlandı. (E. Bullmore ve O. Sporns'un 2009 Nature derlemeleri 2011'de "*Discovering the Human Connectome* (Olaf Sporns); 2012'de *Networks of the Brain* (Olaf Sporns); 2016'da *Brain Network Analysis* (A Fornito, A Zalesky, E Bullmore) isimli kitaplara dönüştü.) Bazı İBP üyeleri, projenin başarısız olduğu, amaç ve takvimin yeniden yapılanması gerektiği görüşünü savunsalar da, aslında Kolomb'un Hindistan'a ulaşmaya çalışırken Yeni Dünyayı keşfetmesi ve bunun sonradan anlaşılması gibi yeni bir düşünce ve bilim alanı keşfedilmiş oldu. Bulunan aslında 'beyin nasıl zihin üretiyor?' sorusuna yanıt verebilecek yeni ufuklar açabilme umudu olan yeni bir matematik paradigmasıydı, yani zihin oluşturan, beynin bağlantısallık modeli (nörozihin, connectome) ilk kez bilimin dili olan matematik ile anlaşılmaya çalışılıyordu.

2015 yılında proje bir değerlendirme sürecinden geçti ve Dr. Henry Markram'in başında olduğu üç üyeli üst komitenin yerine 22 üyeli bir yönetim kurulu göreve geldi. Bu yazının hazırlandığı günlerde İBP yönetim kurulu aşağıdaki bildirgeyi yayınladı, projenin bir üyesi olarak bu duyuruyu ülkemiz nörobilimcilerinin dikkatine yazının bir eki olarak sunuyorum:

(İnsan beyni projesi (İBT)
(Human brain project, HBP) başarıyla üçüncü aşamaya geldi; 6 Haziran, 2018

"Bu çok büyük bir adım; Avrupa'nın her yerindeki üyelerimiz ve ortaklarımızın ciddi ve olağanüstü çalışmalarının bir sonucu," diyor HBP Bilimsel Direktörü, (Forschungszentrum Jülich'de hekim ve sinirbilimci, Almanya Düseldorf'daki Heinrich Heine Üniversitesi'nde ise Beyin Araştırmaları profesörü) Katrin Amunts.

İnsan Beyni Projesi, 19 üye Avrupa ülkesinden 500'ün üzerinde araştırmacının çalışmasını birbirine bağlayan bir Avrupa Amiral-Gemisi Projesidir. Multidisipliner ekipler halinde yenilikçi bilgi işleme yöntemleri kullanarak beynin karmaşık organizasyonu ve dinamiklerini araştırmaktadır. Bu süreçte proje, sinirbilim için bir Araştırma Altyapısı oluşturmaktadır. Projenin önemli unsurları, büyük ölçekli veri analizine yönelik dijital araçlar içeren bir Nöroinformatik Platformu, Avrupa'nın her yerinde süper bilgisayar merkezleri ağından oluşan bir Simülasyon Platformu ve yeni nöromorfik bilgisayar ile nörorobotik sistemleridir. Bu yıl Mart ayında projenin başarılı bir şekilde tamamlanan ikinci aşamasında toplamda altı platformda önemli derecede gelişme kaydedildi.

İBP, 2013 yılında Avrupa Komisyonu'nun Yeni ve Gelişen Teknolojiler (*Future & Emerging Technologies-FET*) programının iki Flagship projesi olarak başlatıldı. Hızlandırma aşaması (Ekim 2013-Mart 2016) sonrasında proje yeniden yapılandırıldı ve beyin bilimi için bilgisayarlı altyapı geliştirilmesi yeni hedef olarak belirlendi.

Yönetim ve araştırmada yapılan değişiklikler ile Bilim İnsanları ve Mühendislerin birlikte yakın ilişki içerisinde çalıştıkları *CoDesign* prensibi gibi yaklaşımlar başarılı bir şekilde uygulandı. "Sistematik uzun vadeli bir şekilde sinirbilimciler ile bilgisayar uzmanlarını bir araya getirmek üretkenliğe son derece olumlu etki yaptı" diyen Amunts, "beynin çok seviyeli organizasyonunu daha iyi anlamamıza

yardımcı olacak fevkalade bilimsel sonuçlar ortaya konurken bir yandan da dünya bilimsel ve tıp çevrelerine kalıcı katkı sağlayacak bir altyapının da geliştirilmesi sağlandı" dedi.

Böylelikle proje bugün beyin bilimindeki en büyük sorunlardan birine çözüm arıyor: Beynin karmaşıklığı sinirbilim alanında zaman zaman çok dar uzmanlık alanlarına ve parçalanmaya sebep olabilmektedir. Çok büyük miktarlarda veri üretilmekte ancak beynin tutarlı ve entegre bir resmini oluşturma konusunda eksiklikler sürmektedir. İBP altyapısının amacı, bu sorunu aşmaya yönelik bir araç sunmaktır.

Proje, devasa ve birbirinden çok farklı verileri bir araya getirip entegre ederek, tutarlı çok katmanlı modeller geliştirip, simülasyonlarla bunları test edip, işbirliğine dayalı bir platformda sonuçları tekrar deneysel araştırmaya geri bildirmektedir. Sinirbilim, tıp ve bilgi işlem arayüzü olan bir proje olarak İBP, beynin karmaşıklığının altından kalkabilecek teknolojik altyapıyı sunarken beyin organizasyonunu farklı ölçeklerinden edinilmiş veriler arasında bağlantılar kurarak hem beyin hastalıkları ile mücadele hem de Yapay Zeka ve Yüksek Performanslı Bilgi İşlem gibi alanlarda teknolojik gelişme kaydedilmesine katkıda bulunmaktadır.

2017 yılında, projenin geleceğini yönlendirmek açısından, uluslararası uzmanlardan oluşan Klinik ve Bilimsel olmak üzere iki Danışma Kurulu oluşturuldu. "Bizler İBP ile çalışmaktan ve projenin odağını korumasına ve bilimsel alanlar ve ulusal sınırlar ötesi şekilde entegre olarak sürmesini sağlamaktan heyecan duyuyoruz." diyen Gitte Knudsen, Rigshospitalet Hastanesinde ve Danimarka'daki Kopenhag Üniversitesi'nde nöroloji profesörlüğü yapmanın yanı sıra İBP Bilimsel Danışma Kurulu'nda başkanlık görevini yapıyor.

Projenin üçüncü aşamasında amaç, altı platformu bir İBP platformu çatısı altında bir araya getirmek ve kullanıcılar için bir İBP Üst Düzey Destek Ekibi kurmak. Böylelikle proje giderek İBP dışından da katılım alarak mühendislerin geliştireceği teknolojiyi araştırmacıların ihtiyaçlarının belirlemesini sağlayacak.

"Kaydedilen önemli gelişmeler sayesinde bir sonraki aşamaya sağlam bir temel ile heyecan ve umutla geçiyoruz", diyor Katrin Amunts. "Projemiz büyürken bize katılmanın pek çok yolu var, açık çağrılar, ortak projeler yaparak veya bazı durumlarda şimdiden dışarıdan kullanıcı olarak. Bilimsel ve klinik meslektaşlarımızı bizimle diyaloğa girmeye, proje planlamaya, platformları test etmeye ve geri bildirim vermeye davet ediyoruz.")

Nörozihin (=*Connectome*) kavramı:

Beyin bağlantısal bütünsellik içerisinde çalışır. Biz eskiden beyni yüz milyar nörondan oluşan ve vücudun homeostazını sağlayan bir organ olarak, 1400 gramlık biyolojik bir yapı olarak düşünüyorduk. Halbuki şu dönemdeki anlayışımıza göre artık beynin işlevi sadece vücudun fizyolojik dengesini sağlamak değil. Beyin, yeni bilim anlayışımızda artık zihin yaratan bir organ. İnsanın varoluş alanının öncelikle zihin varlığı içinde oluştuğu düşünülürse, bir bakış açısı ile 'beyin yaşam yaratan bilgi işleme sistemi'dir. Bu yeni kuramla beyin, yaşamın "dilini" anlayıp, ona yaşantılar oluşturarak, seçimler yaparak yanıt veren, bilinci ve zihni oluşturan enformasyon işleme ve üretme organıdır. Bilgi beyinde elektrokimyasal biyolojik 'ırmaklar' şeklinde oluşur ve 'akar'. Bu enformasyon ırmakları, beyinde var olan 2 üzeri 100 milyar alternatif içeren matematiksel bir olasılıklar ağı içinde sürekli bir yeniden varoluş halindedir. Bu bilgi ağları bağlantısal birlik, bütünlük halindedir. Zihin yaratan connectome=nörozihin bu bağlantısal bütünlüğün adıdır.

Beyin-zihin ilişkisinden bahsedince bilinçten de söz etmek gerekiyor. Bilinç, zor bir kavram, bir beyin cerrahı olarak çok hakim değilim. Bilinç esas olarak beyne ait değil yaşama ait bir özellik de olabilir. Bilinç olarak kastettiğimiz esasında bilgiyi işleyebilir olmak. Bilgiyi algılayıp, onu işleyip-anlayıp, olasılıklar arasından bir seçim yapıp, bilgi üretip bir 'yaşantı' oluşturmaya ben bilinçlilik diyorum.

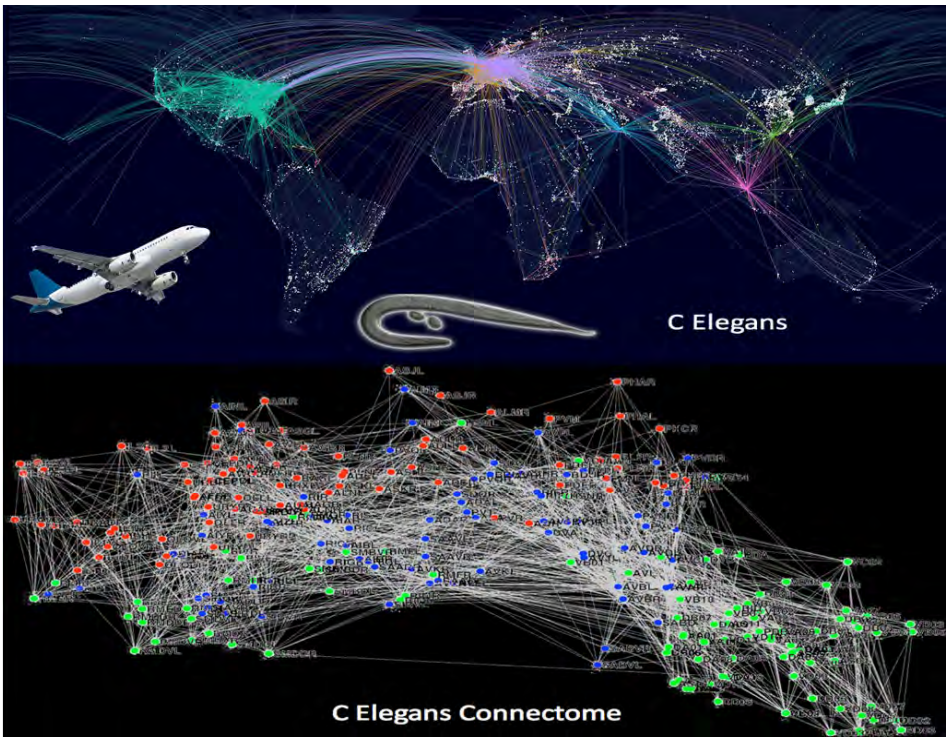
Nasıl ki nöronlar bir araya gelerek, bir nörozihin oluşturuyorlarsa, zihinler de bir araya gelerek bir bilinçlilik hali oluşturuyor olabilirler. Yani, bilincin tanımlanabilmesi için iki bilgi işleyen varlığın

olması lazım. Aynen bir fotonun dalga ya da parçacık davranışının olabilmesi için, o elektronun bir gözlemcisi olması gerekliliği gibi (Wheeler Deneyi).

Ama zihni anlatmak bilince göre biraz daha kolay bir şey. Çünkü zihin de bu iki üzeri yüz milyarlık seçim yapabilme bütünlüğü içinde seçim yapabildiği sürece bilinçli. Benim için çalışan bilinç tarifi şu: *Eğer biz seçim yapabiliyorsak bilinçliyiz.*

Bağlantısallığın matematik modeline giriş:

Nöron ile zihin arasındaki ilişkiyi -tek bir nöronu tek bir uçağa benzetirsek- uçak ile havayolu şirketi arasındaki ilişkiye benzetebiliriz **(Şekil 1)**. İkisi arasında nasıl bir ilişki varsa nöron ile zihin arasında da böyle bir ilişki vardır. Şöyle bir benzetme yapalım; bir araya getirilip, bir hangarda toplanan örneğin 300 uçak, bir havayolu şirketi yapmaz. Bu uçakların mesela THY şirketini oluşturabilmesi için organizasyonel bir 'zeka' ile, uçaklardaki dergilerde gördüğümüz, havayolununun uçaklarının dünya üzerinde ne zaman nerede bulunacağını gösteren ağ haritası ile gösterilen bilgi matematiğine ihtiyacı vardır. Bu benzetmede uçaklar tek tek nöronları, havayolunun bağlantısallık haritası ise nörozihin (connectome) bilgisini temsil eder.



Şekil 1: Nöron ile zihin arasındaki ilişkiyi -tek bir nöronu tek bir uçağa benzetirsek- uçak ile havayolu şirketi arasındaki ilişkiye benzetebiliriz.

Zihni anlatmak için bu kez 383 uçaklı bir havayolunu -bir solucanın (*c.elegans*) sinir sistemini- ele alalım. Bu solucanın 383 tane nöronu var. Bu 383 nöronun ortaklaşa çalışması solucanın belli bazı kararlarını etkiler. Sözgelimi solucanların büyük kısmı fruktoz içeren mesela yere düşmüş üzüm tanesine doğru giderken, küçük kısmı masadan aşağıya düşmüş kuru ekmek tanesine, nişastaya doğru gidiyor olsun. Bu eylemde solucanın zihnini oluşturan, karar verme mekanizmasını oluşturan 383 nöronluk yapı bir karar verip seçim yapıyor. Dolayısıyla seçim yapması, onun bilinçlilik halini gösteren bir durumdur. Ve bu yaptığı seçime göre de solucanın hayatının akışı belirlenir.

Bir solucanın diğerlerinden farklı karar vermesini sağlayan şey, 383 nörondan oluşan bilgi işleme ve yaşam yaratma sisteminin oluşturduğu enformasyon bağlantısallığı biçimidir (pattern). Yaratıcılık ise, daha önce yapılmamış bir seçimdir. Bilinç seçim yapabilme, yaratıcılık ise bu seçimin daha önce seçilip, yaşanmamış olmasıdır.

Nörozihnin yaptığı seçimler aslında esas kimliğimizi de oluşturur. Farzedelim klonlandık, bir anda iki 'aynı' kişi olduk, klonlar farklı ilk seçimlerinden itibaren artık farklı yaşantılara sahip olurlar. Yani yapılan ilk farklı seçimden itibaren her bir klon artık farklı bir insandır, beyninin oluşturduğu zihin de artık farklı bir zihindir. Tek yumurta ikizleri aynı genoma sahip oldukları halde, farklı ortamlarda yetiştiklerinde farklı zihin yapılarına sahip olduklarına göre; insan, genomu değil, nörozihni yani "*connectome*"udur. Bu "beynin bilgi ağları" anlayışı, insanı, organ olan beynin sınırlarından çıkarıp, bilgi ağı olan zihnin sınırsızlığına ulaştırmıştır.

Nöronlar arasındaki bağlantısallık ne kadar önemliyse, bir toplumsal zihin -yani kültür- oluşturan mekanizma olarak insanlar arasındaki iletişim de benzer şekilde önemlidir. Beyin nasıl nöronal bağlantısallık ile nörozihin oluşturuyorsa, toplumlar da insanlar arası iletişim yoluyla kültür oluşturur. İki enformasyon sistemi -zihin ve kültür- arasında matematiksel büyük benzerlikler, hatta aynılık vardır.

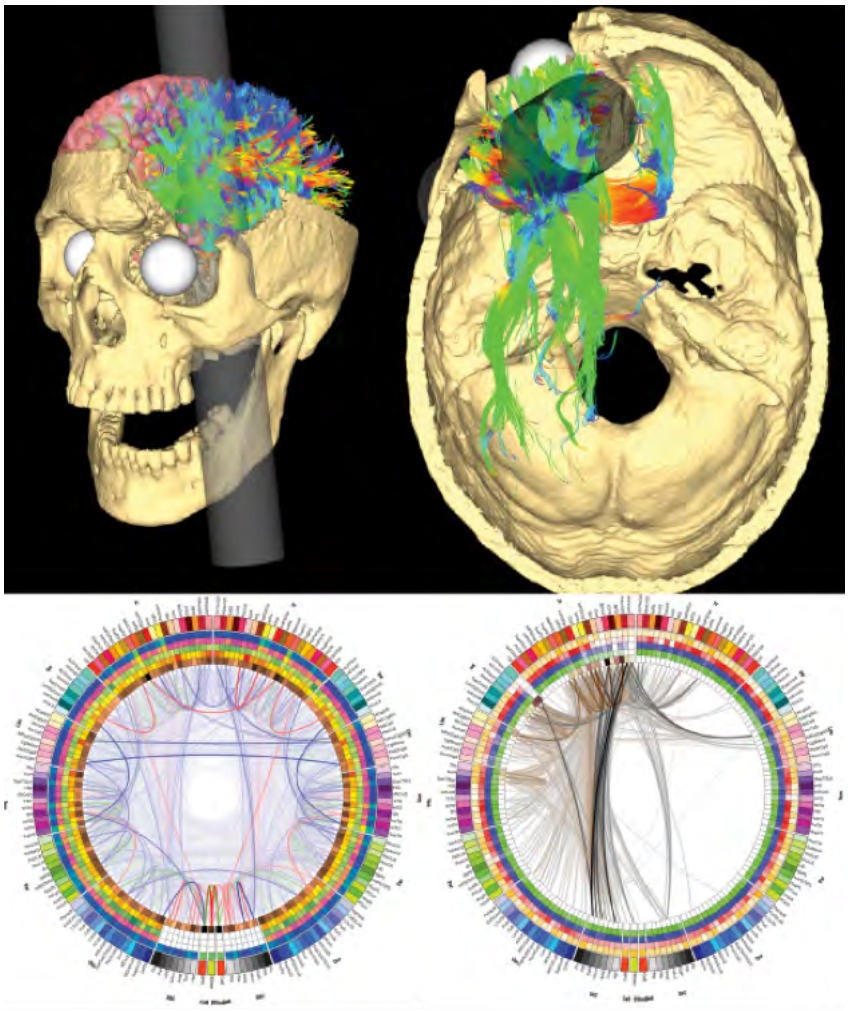
Beyin-zihin-bilinç-yaşam ekseninde bu noktadan sonra kuramsal fizik ve henüz matematikselleşmemiş hayat bilgisi yani felsefe işin işine giriyor. Ama bu alan da bir nörobilimci olarak beyin cerrahının düşünme ve araştırma alanında olmalıdır. Yaşam dediğimiz şey yaptığımız seçimlerdir. Nasıl ki, THY şirketi varolan yaklaşık 300 uçağının olasılık haritası içinde, solucan 2 üzeri 283 enformasyon biçimi içinde, protein 20 amino asitten oluşan kodlama sistemi içinde bir enformasyon biçimi oluşturuyor ve bu seçimini yaşıyorsa; nörozihin de 2 üzeri 100 milyar olasılık içeren enformasyon ağı içerisinde, varolduğu yaşam ağı içindeki uyarana, yaptığı seçimle, yaşantı denilen yanıtı verir.

Beyin plastisitesi, eğitim, yaratıcılık, deha:

Beynin eşsiz gelişebilme, değişebilme yeteneği, plastisite, aslında öğrenmenin biyolojik yüzüdür. Bizim üstün yetenek, deha adını verdiğimiz durumun beyindeki karşılığı oluşan '*connectome'*un daha önce hiç oluşmamış yeni bir enformasyon ağı biçimi yaratabilmesidir. Yani eğitim aslında zaten bir 'nörozihin=*connectome'* biçimlendirmesidir. "Beyin ameliyatı" yapmak için mutlaka beynin et-yapısını değiştirmek gerekmez, beynin zaten oluş nedeni olan nörozihin yapısını 'eğitim' süreciyle değiştirmek de (plastisite anlamında) 'beyin ameliyatıdır'.

Bazen de yaşam dediğim enformasyon sistemi kendi yaratıcılığını gösterir. Keman virtüozu Itzhak Perlman çocuk felci hastalığına bağlı olarak 'engellidir'. Ancak yürümesini engelleyen bu durum ona oluşan omurga eğriliği nedeniyle kemanı boynuyla kavramasında avantaj sağlamış, doğal engelleri ortadan kaldırmasına yardımcı olmuştur. Elbette ki her çocuk felci hastası virtüöz bir kemancı olmaz; bu vücut engelini, yeni bir yaratıcılık için kullanmayı sağlayan da nörozihnin oluşturduğu enformasyon bağlantısallığındaki farklılıktır. Zaten örneğin sanat eserini de, cerrahiyi de yapan eller değil, zihindir.

Deha, beynin *connectome* haritası ile çok ilişkilidir. Kişinin görme merkezinin bir kaza ile yok olduğunu düşünelim, o zaman nörozihin haritasının o bölümü çökmüş olur. Bir süre sonra işitme ile ilişkili olan verileri daha üstün nitelikli işleyebilecek yeni yollar geliştirir, işitme bağlantısallığı artar. Görmesini kaybeden böyle bir kişinin müzikteki yeteneğini artırabileceğini düşünebilirsiniz. Görme açısından negatiflik, müzik alanındaki beceri için pozitif hale dönüşebilir **(Şekil 2)**.



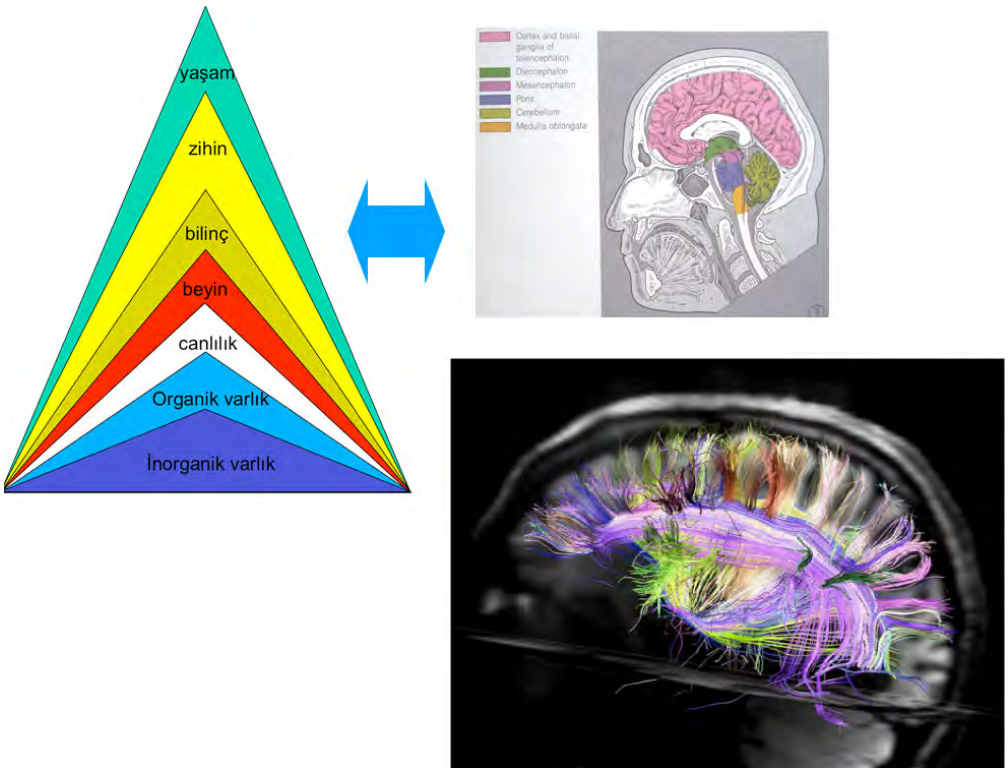
Şekil 2: Görme açısından negatiflik, müzik alanındaki beceri için pozitif hale dönüşebilir

Bilgi işleyen sistem olarak beyin:

'*Blue Brain Project'ten* M.W.Reimann ve arkadaşları 2017 Haziran'da Front. Comput. Neurosci. Dergisinde "*Cliques of neurons bound into cavities provide a missing link between structure and function*" başlıklı, yeni keşfedilmekte olan beynin ağsal matematiği ile ilgili önemli bir yazı yayınladılar. Bu yazı ile, İBP (*HBP*) ve İNP (*HCP*) ile edinmekte olduğumuz bilginin bizi daha önce bilmediğimiz bir 'yaşam' ile karşılaştırmakta olduğunu anlamaya başladık. Artık sahnede matematikçiler ve bilgisayarcılar da vardı ve beynin neden varolan en üst düzey bilgi işleme sistemi olduğunun enformasyon bilimi dilinden cevaplarını vermeye başladılar. Sonuçlar nörozihnin birleşik enformasyon bütünlüğü olduğunun matematiğini ortaya koymakta. Aslında artık farkediyoruz ki, ağsal matematiğin yeni ilkeleri sadece nöronal sistemler için değil, bilgi işleyen tüm sistemler için geçerli, yani beyin nedir, zihin nedir sorularına verilen matematik yanıtlar, yaşam nedir sorusuna da yanıt vermeyi denememizi sağlayabilecek yeni bir paradigma oluşturur.

Yaşam zaten iç içe girmiş, aynı anda varolan, farklı kodlara sahip, enformasyon sistemlerinin bütünüdür. Bu katmanların her biri ayrı bir enformasyon sistemidir. Nasıl ki bizim dilimiz 29 harfli bir kod; DNA'mız, RNA'mız 4 harfli bir kod ya da protein dünyası 20 amino asitli bir kod sistemi ve dijital kod 2 seçenekli bir sistemse, yaşam dediğimiz olasılıklar sonsuzluğu da, esasında iç içe geçmiş farklı enformasyon sistemlerinden oluşuyor.

Yaşam dediğimiz enformasyon içiçe varolan enformasyon katmanlarının en altında inorganik evren var **(Şekil 3)**.



Şekil 3: Yaşam dediğimiz enformasyon içiçe varolan enformasyon katmanlarının en altında inorganik evren var.

Bu inorganik evren biyolojik molekülleri oluşturuyor; moleküller birleşip sözgelimi, DNA'yı oluşturur, DNA ve diğer moleküller bir üst enformasyon katmanı olan hücreleri oluşturur. Hücreler bir araya gelir organları oluşturur. Organ sistemleri, organizmaları oluşturur. Beyin, zihni; zihinlerse, kültürü oluşturur.

Yaşamın içerisindeki bir varlık paradigmasından, bir üst katmana geçiş hep yeni 'yaratıcılık' gerektirir. Bu yaratıcılığı Newton-Bacon-Descartes matematiği ve fiziği açıklayamaz. Termodinamiğin ikinci yasası varolanın, nasıl kendinden daha karmaşık bir varolan yaratabildiğini açıklayamaz. Bütün, parçalarının aritmetik toplamından fazladır. Bu 'fazla', yeni enformasyon katmanının oluşmasına yol açan 'yaratıcılıktan' gelir. Sanırım İlya Prigogine'nin sözünü ettiği '*autopoiesis*'= kendini yaratma matematiği (ki bu kimya-matematik teoremi ile Nobel almıştır) biyolojik sistemler için yeni bilim adına bu soruna bir yanıt verir. Aslında bir beyin cerrahı-nörobilimci olarak beynin çalışma biliminden öğrendiklerimizden yola çıkarak, Prigogine'nin *autopoiesis* ilkesinin sadece biyolojik sistemler için değil enformasyon işleyen-bilgi yaratan tüm sistemler için geçerli olabileceğini düşünüyorum. Canlılık nasıl atan bir kalp değil, bilgi işleyen beyin gerektiriyorsa, *autopoeisis* de biyolojik sistemlerin ötesinde esas olarak bilgi işleyen sistemler gerektirir. Yani yaratıcılık için 'biyolojik canlılık' değil, bilgi işleyen bir enformasyon sistemi gerekir. Bilgi işleyen enformasyon sistemleri (er geç) zeka üretirler.

Yapay zeka, tanım gereği, enformasyon işleyen ve seçim yapmayı öğrenen bir enformasyon sistemi olduğu için bilinçlilik özellikleri taşır. Bilinci, seçim yapabilme yeteneği olarak tanımlamıştık. Yani bilinçlilik, biyolojik anlamda atan bir kalp gerektirmez.

Burada bahsettiğim bağlantısallık bilimi yeni bir bilim alanı. Bir psikiyatrist olan Giulio Tononi bu alanda çalışan ve bilincin birimini matematiksel olarak ortaya koymaya çalışan bir nörobilimci. *Phi*, bilincin birimi olarak seçtiği isim. Yani artık henüz ilkel düzeyde de olsa, nöronların bağlantısallık matematiği hesaplanarak, örneğin "Broca alanındaki korteks yapısı kaç *phi* bilinç üretebilir?" ya da "serebellum bu ameliyattan sonra kaç *phi* bilinç üretebilir?", "383 nöronlu bir toprak solucanı kaç *phi* bilinç oluşturabilir?" ya da "Alice isimli yapay zeka algoritması kaç *phi* bilinç üretebilir?" sorularını sormaya başladık.

Yeni bilimde, 'bağlantısal bütünsellik' ilkesinin, nörozihin, laniakea ve epigenetikteki ortak kavranış süreci:

Bilimsel devrimler doğrusal gelişmezler; tıpkı soğan katmanları gibi küresel katmanlar halinde, sonraki bir öncekini yanlışlayacak şekilde değil, bir öncekini de kuşatacak şekilde gelişirler. Bilimsel devrimler farkedelim ya da etmeyelim yaşam algımızı değiştirir. Önce bilimsel devrimler olur, daha sonra siyasetçiler bu değişime göre toplumu değiştirirler. Bu nedenle bilim siyaseti de belirler. Galilei teleskobu bulur dinler tarihi değişir, James Watt buhar makinesini bulur dünya ekonomi tarihi değişir, Dr. Gregory Pincus doğum kontrol hapını bulur kadın sosyolojisi değişir, Gutenberg matbaayı bulur dünya tarihi değişir.

Son beş yılda aynen Galilei'nin teleskobu, Gutenberg›in matbaası kadar önemli olduğuna inandığım, dünyaya bakışımızı yani yaşamımızı değiştirecek nitelikte önemli üç önemli bilimsel devrimin buluşları yapıldı, yayınlandı. Bunlardan ilki "Laniakea" (2014 Ekim›de Nature'da yayımlandı), bütün evrenin tek bütünlük ve bağlantısallıkta enerji kümesi olduğunu ortaya koydu. Diğeri, "Epigenetik", zaten yıllardır literatürde var olan bir kavramdı ancak son beş senede ek bilgi ve sağlam kanıtlar elde edildi. Bir diğeri de esas konumuz olan "*connectome*", beyin ve zihin yapısının ne olduğuna dair bilgilerdir.

a) *Galilei'nin teleskobu kadar önemli ilk gelişme: 'Laniakea'*

Bu 3 sözcükten Laniakea, Haiti dilinde "ölçülemeyen cennet" demekmiş. Bununla başlayalım: Newton madde fiziğini buldu ve mıknatısın demir olan kısmıyla ilgilendi. Demir nasıl düşer, nasıl çarpar, nasıl uçak olur, nasıl gemi olur yüzer bunun fiziğini keşfetti. Demir olan mıknatısın bir de manyetik çekim alanı vardı ve bu görülmeyen güç, enerji Einstein, Tesla, Heisenberg gibi bilim insanları tarafından anlaşıldı ve elektrik, CD, telefon, MR, hızlı tren olarak yaşama sunuldu. Anlaşıldı ki insan aklının erişme sınırlarının uçlarında sonsuz küçükte ve sonsuz büyükte, madde değil, enerji fiziği kuralları işliyor. Avrupa Rönesansı'nın bilimini yaratan Newton fiziği, maddenin ana unsur, yaratılan enerjinin ise sonuç olduğu ilkesiyle gelişti. Oysa algılamakta güçlük çekiyoruz ama biliyoruz ki artık enerji, maddeyi yaratan ana unsurdur. (Yani yaşamımızı belirleyen esas unsur madde değil, enerjidir.) Enerji maddeyi yaratır.

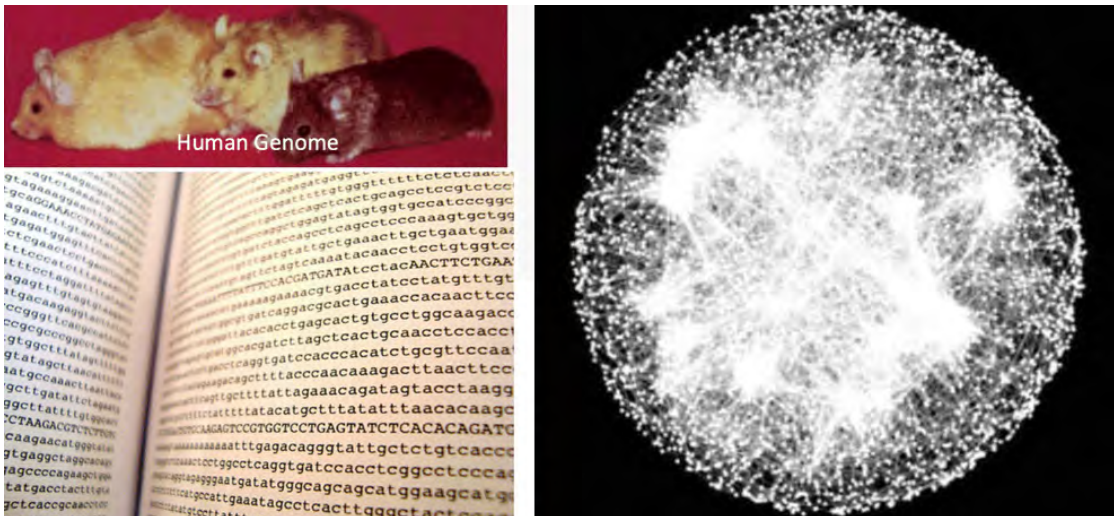
İşte Laniakea, tüm evrenin enerji olduğunu, her noktasının diğeriyle bağlantısallık ve bütünsellik içinde olduğunu ortaya koyan Nature'de yayımlanan yazının kavramıdır. Laniakea şunu anlatır: Bütün evren tüm bilinen enerji biçimlerine göre tek bir yapı olarak ve bilinen tüm fiziksel kuvvetler bir bilgisayar simulasyonunda incelendiğinde, biz bütün yapının birbiriyle entegre ve bütünsel bir sistem içerisinde olduğunu görürüz. Kısacası astrofizik teoremi olan Laniakea bize evrende her şeyin bütünlük içinde ve her şeyin birbiriyle bağlantısallık halinde olduğunu anlatır. Bu bağlantısallık beyindeki bağlantısallık ile aynı matematik ilkelerle anlaşılabilir niteliktedir.

b) İkinci önemli bilimsel gelişme: Epigenetik **(Şekil 4)**.

1953'te DNA sarmalını keşfeden Watson ve Crick 1962'de Nobel'i aldılar. DNA'dan RNA; RNA'dan protein zincirinin elde edildiği görüşünü doğrulukla belirttiler. Diğer yandan, bu reaksiyonun tersten olmadığını (bir kanıt olmadığı halde) öne sürdüler. "Geni" mutlak kılan bu anlayış kemikleşti. Hatta 2001'de insan genomunun nükleotid sırası bulunduğunda (İnsan Genom Projesi tamamlandığında) "insanın genomu" yani genlerinin toplamı olduğu düşüncesi iyice yerleşti. Bu anlayışa göre insanın biyolojik kaderi genler tarafından belirlenmekteydi; insanlar genleri kadar yaşayan, genleri kadar hasta, genleri kadar başarılı (zeki), hatta genleri kadar mutlu varlıklardı.

Epigenetik bize DNA, RNA, protein yolunun tersten de doğru olabileceğini gösterir. Protein yapısını değiştiren herşey, her aksiyon potansiyeli, her çevresel faktör, hatta düşünce DNA'yı değiştirebilir.

Bu bilimsel bilgi insanı, gen yapısının tutsağı olmaktan çıkarmakta, düşüncesine ve yaratıcılığına DNA'sını bile etkileyebilecek güç ve özgürlük alanı sağlamaktadır.



Sol üst köşede gösterilen 3 kobay, aynı genom yapısına sahip ancak epigenetik özellikler nedeniyle farklılaşmış canlılardır. Sağ üst şekilde ise insan genomundaki 22000 genin birbiriyle yaptığı bağlantısallık ağı görülmektedir. Yani aslında canlıyı farklılaştıran genetik yapının (sol alt) kodlanma diziliminden çok, birbirleriyle yaptıkları bağlantılardır. Genlerin her birini beynin nöronları ya da havayolu şirketinin uçakları gibi düşünürsek, epigenetik (=gen bağlantısallık) haritası ile, beyin 'connectome' ve havayolunun ise uçuş hatlarını gösteren harştaları arasında benzeşim kurulabilir. Epigenetik, genlerin bağlantısallıklarını anlamaya çalışan ve hızla gelişen bilim alamıdır.

Şekil 4: Epigenetik

c) Önemli Gelişme: Beyin zihin yaratan organdır.

Yazının esasını gözden geçirirsek: Son 5 yılda beyin-bilinç-zihin anlayışımızda da büyük değişiklikler oldu. Bu yenilik, nöron teorisinden bütüncül enformasyon ağı yani "connectome" yani nörozihin teorisine geçiştir. Buna göre, bilinci oluşturan şey, ~100 milyar nörondan oluşan, bir organ olan beyin değil; 2 üzeri 100 milyar olasılık içeren bir enformasyon sistemi bütünüdür. Bu anlayışa göre beyin zihin yaratan organdır. Nörozihin ise 'etten' oluşan biyolojik beyin ile bilgi ağı bütünü olan zihin arasındaki arayüzdür.

Beyinbilim çalışmaları ve günümüz biliminde yeni ufuk, yeni paradigma, yeni kültür:

Bilimde her doğru, gelecekte 'daha doğru' tarafından yanlışlanıncaya kadar doğrudur (K. Popper). Bu yanlışlanabilirlik, bilimsel yöntemin naif noktası değil, tersine gücünü aldığı dayanak noktasıdır. Bilimsel devrimler bu nedenle 'daha doğrunun', 'doğruyu' silmesiyle değil yeni bir katman olarak onun üzerine yapılanmasıyla varolurlar. Elbette, bilimsel paradigma, bilimsel düşünceyi, yöntem olarak da, sonuç olarak da belirler. Thomas Kuhn, daha 1960'larda, "Bilimsel Devrimlerin Yapısı"nda, 'Teori paradigmanın kölesidir' derken bunu kastetmişti.

Büyük gelişmeler sağlayan İbni Sina, Newton, Freud, Marx, Adam Smith, Watson ve Crick gibi önder bilim insanlarının buluşlarının yarattığı devrimler insan anlayışını, yaşam kültürünü değişmiştir. Günümüzde de bilimsel devrimlerin sağladığı değişim, geçmişte olduğu gibi, insan yaşamını ve düşüncesini, yaşam algılayışı ve psikolojisini derinden değiştirmektedir. Bu yeni bilgi katmanları yaşam kültürümüzü de değiştirir. Yaşadığımız yıllardaki, insanlık tarihinde ender rastlanan hızda olduğuna inandığım bu metamorfozun, değişimin Laniakea, Epigenetik ve *connectome*=nörozihin üzerinden olacağına inanıyorum.

Lanieakea, epigenetik ve nörozihin demektedir ki; insanlar tek bir vücudun hücreleri gibi bütünlük ve bağlantısallık içinde varolurlar. Ve bu güçlü olanın genini aktardığı, güçlünün doğal seleksiyonda ona geçtiği "gen bencildir" kültüründe değil, kooperasyonun ve işbirliğinin önde olduğu anlayışta yaparlar.

Bacon-Descartes-Newton sacayaklı bilim paradigmasının, son yıllarda yeni bir bilim kuramıyla yenilendiğini; *Connectome*-Epigenetik-Laniakea adını verdiğim yeni bilim paradigmasıyla geliştirilip, yer değiştirmekte olduğunu düşünüyorum. Bu bilimin esas dayanağı, varlığın yapıtaşları değil, varlığın bağlantısallıklarıdır. Eğitimimizi içinde aldığımız 'eski bilim'de gerçeklik, birbirinden ayrı, ölçülebilir parçalardan oluşan bir toplam, bir makinadır. 'Yeni bilim'de ise gerçeklik birbirinden ayrılmaz ilişkilerden oluşan bir bütünsel bağlantılar ağıdır **(Tablo 1)**.

Tablo 1: 'Yeni bilim'de gerçeklik birbirinden ayrılmaz ilişkilerden oluşan bir bütünsel bağlantılar ağıdır.

Bilimde"Esasın" değişimi: "Yapıtaşlarından, Bağlantısallığa"	
Bacon, Descartes, Newton (1600+)	Laniakea, Epigenetik, Nörozihin (1905+)
Gerçeklik birbirinden ayrı ölçülebilir. Parçalardan oluşan bir toplam, bir makinadır.	Gerçeklik birbirinden ayrılmaz ilişkilerden oluşan bir ağdır. Parçaların oluşturduğu bütün parçaların toplamından fazladır.
Determinizm	Olasılık
Diyalektik	Bağlantısal bütünlük
Kartezyen düşünce	Bağlantısallık, ağsal düşünce
Beden-zihin-bilinç ayrılığı	Beden-zihin-bilinç bütünlüğü
Termodinamiğin 2. yasası **I SAAC NEWTON (1687)** **SADİ CARNOT (1824)** **JAMES JOULE (1843)**	**Kendini yaratma (Autopoiseis) yasası** **HUMBERTO MATURANA & FRANCISCO VARELA (1971)** **ILYA PRIGOJIN (1977 NOBEL; 1992)**
Bilimsel gözlemler ,nesnel gözlemleyenden bağımsızdır.	Bilimsel gözlemler gözlemleyene ve bilgi edinme süresince bağlıdır.
Amaç bilime konu olan sürece ya da nesneye 'sahip' olmak 'hakim' olmaktır.	Amaç bilime konulan sürece dahil olmak, birlikte varolmaktır.

Bu bilimsel paradigma değişikliği ile determinizmin yerini olasılık, diyalektiğin yerini bağlantısal bütünlük, beden-zihin-bilinç ayrılığının yerini bunların bütünlüğü alır. Bu yeni bilimsel paradigma önümüzdeki yıllarda yeni bir kültürün de, -ki, kültür toplumun 'connectome'udur- yaratıcısı olacaktır. Yeni kültürün, halihazırda varolan 'insan için yaşam' ilkesinden, 'yaşam için insan' ilkesine geçişi sağlayabilecektir.

Yaşamın bağlantısal bütünlük içeren bir enformasyon ağı olduğundan bahsetmiştik. Yaşam ağı içinde her şey diğeriyle eşdeğerdir. Yaşam açısından bakıldığında 'arı kuşu' ile 'benim' aramda bir kıymet farkı yoktur. Oysa içinde yetiştiğimiz kültürde 'ben' esas önemli olandır. Yeni kültür, esas önemi 'ben'den, yaşamın kendisine çeker. Artık 'ormanı yaprak için' gören yerine, 'yaprağı orman için' gören zihniyetin yerleşmesidir bu.

Değişmekte olan bu bilim paradigması yeni kültür ve onun öğesi, yeni hukuk da yaratacaktır **(Tablo 2)**.

Tablo 2. *Değişmekte olan bu bilim paradigması yeni kültür ve onun öğesi, yeni hukuk da yaratacaktır.*

Hukukta Kopernik devrimi: Mülk sahibi insanlardan, yaşamın parçası insana	
"İnsan için yaşam" hukuku	***"Yaşam için insan" hukuku***
Toplumsal gerçeklik birbirinden ayrı bireylerin tamamıdır.	Sosyal gerçeklik, sosyal ağ ve topluluklardan oluşur.
Hukuk yorumcusundan ayrı nesnel bir çerçevedir.	Hukuk, evrimleşen dinamik yapıdır. Sosyal ağları oluşturan, bütünün sosyal gerçekliği yorumlamasına dayanır.
Hukuk, kişiler için mülkiyet hakkını korur.	Hukuk, yaşamın bütünü için mülkiyet hakkını korur.
Dünyanın sahiplenilmesi	Dünyanın (yaşamın) parçası olmak
Vatandaş olarak insanın haklarını önceler	Yaşam ağının haklarını önceler
Adalet mülkün temelidir.	Adalet, bir bağlantısallık ağı olarak yaşamın temelidir.
"Yaprağın" hakkını önceler	"Ormanın" hakkını önceler

Yeni hukuk, 'adalet mülkün temelidir' yerine 'adalet bir bağlantısallık ağı olarak yaşamın temelidir' der, vatandaş olarak insanın haklarını değil, yaşam ağının haklarını önceler.

Şimdilerde bu yeni hukuğa, ekolojik hukuk diyenler var ve bu değişimin bazı güzel örneklerine de rastlıyoruz. Mesela Almanya'da üç sene önce ev hayvanlarının, pet olarak değil de, ailenin evin bir ferdi olarak görülmesi kabul edildi. Sahiplik kaldırıldı. Yeni Zelanda'da koyunlar insanlarla eşit duygusal varlıklar olarak kabul edildi. Şu anda bu gelişmeler bazılarımızı gülümsetiyor olabilir, ama değişim başlamıştır.

Varolan ekonomi sistemlerinde, siz ister Marx'ın ekonomi anlayışını alın, ister Adam Smith'inkini, ikisi de aynı paradigmanın farklı yüzleridir; birinde 'yaşamın' mülkiyeti devlette diğerinde ise şahıslardadır. Buna göre ikisi arasında çok büyük bir fark yoktur. Önemli olan yaşamın paketlenebilirliğinin, sahiplenilebilirliğinin, satılabilirliğinin kabulüdür. Birinde, yaşamı devlet paketliyor, sahipleniyor ve satıyor. Diğerinde yaşamı özel sektör paketliyor, sahipleniyor ve satıyor. İkisinde de yaşam 'paketlenir ve satılır'. Her ikisinde de 'insan için yaşam' paradigması esastır, oysa 'yaşam' dediğimiz bu içiçe geçmiş kodlamalar sistemi, sahiplenilemez ve satılamaz; aynen yaprağın ormana sahiplenemeyeceği gibi. Ekonomi, yaşam ağı içerisinde insanların, birbiriyle 'karşılıklı bağımlılık' sürecinin 'yaşam için'liğini sağlayan ilkeler bütünlüğü olmalıdır.

Bağlantısal bütünsellik aslında burada anahtar sözdür; artık herşeyin içinde bulunduğu ağ ile anlamlı olduğunu, hiçbir 'şeyin' tek başına anlam taşımadığını biliyoruz. Günümüz uygarlığını, bilim ve teknolojisini büyük ölçüde borçlu olduğumuz, Bacon-Descartes-Newton'un isimleriyle simgelediğim bilim-kültür paradigması, yerini 'Nörozihin-Epigenetik-Laniakea' bilimsel gelişmeleriyle isimlendirdiğim yeni bilim ve (sonucunda) kültür kuramına bırakıyor. Yaşamı daha iyi tanımaya ihtiyacımız var; 'doğayı fethetmenin, ona hakim olmanın' daha iyi yaşamak olmadığını artık anlamaktayız. 400 yıl önce Rönesansı, 'aydınlanmayı', yaratan paradigmanın, günümüz için artık yeterli 'aydınlanma' sağlayamadığını, içinde yaşadığımız (Oxford Sözlüğünün günümüz için seçtiği tanımlama ile) "*Post-truth Era*-Gerçeklik Sonrası Dönem"de görüyoruz. Doğru olarak sunulanın-kabul edilenin aslında gerçek olmadığı bu döneme, 'kanıksanmış çelişkiler çağı' demek de yanlış olmaz sanırım.

Yeni bilim paradigmasının yeni bir kültür yaratması on yıllar alabilir ve bu dönüşüm de (dünyanın yaşadıklarından anlaşılabileceği gibi) her metamorfoz gibi sancılı olabilir. Tırtılın (kendisiyle aynı gen yapısına sahip) kelebek olma değişimini yaşaması için önce kendini sindirmesi gerekir.

Evrensel dönüşüm sürecinin öncülüğünü yapmak, bu yeni bilim ve kültürü tanıyıp yaratmakla mümkündür. Ülkemizin, kaçınılmaz dönüşümün sonucu gerçekleşecek, 'gerçeklik-sonrası-dönem' sonrasındaki bilim ve kültürün yaratıcılarından biri olabilmesi için iki önemli özelliği edinmemiz ve öğretmemiz gerekli: İyilik ve yaratıcılık. Bu iki nörozihin özelliğinin, günümüz uygarlığını yaratan (ve çok kıymetli) iki özelliğin; zeka ve çalışkanlığın üst katmanı olarak yerleşmesini gerekli görüyorum.

İnsanın, yaşam dediğimiz bağlantısal enformasyon ve varlık ağının parçası olması, her zaman anlaşılması ve anlatılması kolay olmayan bir yaşantı hali bizler için. Ancak iki yaşam bilgesinden ben çok ciddi yardım aldım, her ne kadar bu öznel bir durum olsa da, bu 'deha'ları paylaşmak istiyorum: Mevlana ve Spinoza. İnsan-zihin-evren ayrımının kaldırılmasında Mevlana'dan; yaşam içerisinde sevinçli bir akışın iyilik yaratabileceğini öğrenmede de Spinoza'dan çok şey edinilecektir.

"Nörozihin (=*Connectome*) cerrahisi" ve araştırma yöntemleri:

Anlatmaya çalıştığım gibi beyin-nörozihin-yaşam eksenindeki bağlantısal bütünlük temeline dayalı yeni düşünce biçimi biyolojiden matematiğe, kuramsal fizikten felsefeye, radyolojiden genetiğe, sanattan sosyolojiye, hukuktan ekonomiye uzanan yeni bir bilim ve yaşama anlayışı yaratmaktadır. Bu paradigma değişimi yeni insanı da yaratacaktır. Yeni bilimin araştırma yöntemleri de farklılaşacak çeşitlenecektir.

Beyin cerrahisinin ufku "nörozihin (=*connectome*) cerrahisi" ile görülebilen sınırların ötesine taşınacak. Sanırım Türkçe'mizde böyle bir yayında ilk kez kullanılan bu terim -nörozihin cerrahisi- mesleğimizin en çok gelişen alanı olacaktır. Yeni beyin kavramımıza göre: "beyin yaşam yaratan organdır". Beyin oluşturduğu nörozihin üzerinden yaşantılar yaratır ve zihin meydana getirir. Yani beyni değiştirmek, zihni değiştirmek, sonuçta o kişinin yaşamını değiştirmek demektir. Eğitimin, zihinsel olarak yaptığını, (en azından kuramsal olarak) biyolojik olarak da gerçekleştirebilecektir. Sorun, elbette, beyin anatomisindeki hangi değişikliklerin, nörozihinde (*connectome*) hangi sonuçlar doğurabileceğini bilebilmektedir. Bunun ilk örnekleri OCD (obsesif kompulsif hastalık) gibi hastalıkların derin beyin uyarılması ile tedavisinde kısmi başarı elde edilmesi ile sağlanmıştır.

Nörozihin değiştirici yöntem uygulamaları, doğru seçilmiş hassas anatomik hedeflerin, hücresel-hatta-gen düzeyinde uyarılması ya da durdurulması esasına dayanır. Bu uyaran-nöron etkileşimi de en fazla yatırım yapılan yeni endüstri alanlarındandır (Elan Musk'ın Neuro-Link şirketi gibi). Bu kapsamlı kitapta bile henüz yer bulmamış iki yöntemin yakın gelecekte nörozihin cerrahisinin temellerini oluşturacağını düşünüyorum. Kendi enstitümüzde de laboratuvarlarını kurmakta olduğumuz bu iki metod (a) optogenetik ve (b) *clarity* (berraklaştırma) yöntemleridir.

a) Optogenetik: Optogenetik, optik ve genetik mühendisliği yöntemlerinin bir araya getirilerek nöronların ışık kullanılarak spesifik olarak kontrolünü içeren yeni bir araştırma alanı ve yöntemidir. İlk olarak 2005 yılında Karl Deisseroth ve ark. tarafından yayınlanan makale (K. Deisseroth ve ark., Nature Neuroscience, 2005) ile milisaniye skalasında nöronal aktivitenin ışık ile kontrol edilebilirliği gösterilmiş ve ardından beynin farklı bölgelerindeki birçok nöronun hastalık ve sağlık durumlarında nasıl çalıştığı ve aktivitesinin değiştirilebilirliği gösterilmiştir. Özellikle 2010 yılında Nature dergisi tarafından tüm mühendislik ve bilimsel yöntemler arasında "Yılın Yöntemi" olarak seçildikten sonra farklı laboratuvarlarda birçok farklı amaç için kullanılmaya başlanmıştır.

Optogenetiğin işleme mekanizmasını basitçe özetlersek: ışığa hassas bir protein olan opsin geninin genetik mühendisliği yöntemleri ile nöronlara aktarılması ile nöronlar ışığa hassas hale gelir ve belirli dalga boylarında opsin (Channelrhodopsin ailesi proteinler) proteini üreten nöronlar spesifik olarak aktif hale getirilmiş olur. Işık kaynağının fare beynine yerleştirilmesi ve bu kaynağın beynin belirli bölgesindeki ya da belirli nöron gruplarını aktifleştirmesi ile gerçek zamanlı olarak bir canlının beyin aktiviteleri kontrol edilebilir hale getirilmektedir.

Pratikte gerçekleştirilen çalışmalara baktığımızda, bu çalışmalar daha çok beynin karmaşık durum ve şartlardaki çalışma prensiplerini anlamamızı kolaylaştırmaktadır. Örneğin, hatıraların beynin hipokampsündeki nöronlar tarafından saklandığı ve yeri geldiğinde aktifleştirildiği bilinmektedir. Fakat bunun nasıl düzenlendiği ve kontrolünün mümkün olup olmadığını optogenetik yöntemler kullanılarak ortaya konmuştur. 2012 yılında Nature dergisinde yayınlanan çalışmada optogenetik stimülasyon ile hipokampal engramlar (uyaranların beyinde bıraktığı iz) aktive edilerek farelerin korku hafızası kontrol edilebilmiştir. (Xu Liu ve ark., Nature, 2012). Yani korkutucu ortam/ajana bir kez maruz kalan fareler daha sonra o ortama/ajana maruz kalmasalar bile sadece nöronların aktif hale getirilmesi

ile korku durumunu yeniden yaşamışlardır. Dahası başka bir çalışmada daha önce korku durumuna maruz kalmayan farelerde korku ile ilişkili nöronlar daha önce hiç uyaran almamalarına rağmen optogenetik ile aktifleştirilmiş ve farelerin yalancı bir hafıza/anı ile korkutulması sağlanmıştır (Ramirez S, Science, 2013). Yine aynı grubun başka bir çalışmasında pozitif hafıza engramlarının stimulasyonu ile depresyona giren fareler iyileştirilmiş ve hafıza üzerinden depresyonun tedavisi başarılmıştır (Ramirez S, Nature, 2015). Bu çalışmalar hafızanın kontrolü açısından optogenetiğin neler yapabileceğinin en temel örnekleridir.

Optogenetik çalışmaların bir diğer ilgili alanı ise farklı psikolojik durumların ve bunlara bağlı gelişen davranışsal ya da duygu durumlarının hangi nöronlar tarafından yönetildiği ve bunların kontrolünün gerçekleşmesinin mümkün olup olmadığının incelenmesidir. Hipotalamusun spesifik bir bölgesindeki nöronların optogenetik aktivitesi ile farelerde aşırı saldırganlık (Lin D ve ark., Nature, 2011), amigdalanın uyarılması ile aşırı yemek yeme karakteri ve buna bağlı gelişen obezite (Aponte Y, ve ark., Nature Neuroscience, 2011), ya da orta beyindeki nöronların uyarılması ile depresyonun kontrolü sağlanmıştır (Chaudhury D. ve ark., Nature, 2013). Anlaşılması güç bir diğer karmaşık duygu durumu olan annelik duygusunun da optogenetik ile kontrolü sağlanmış ve annelik duygusunun biyolojik olarak kontrol edilebilir olduğu gösterilmiştir (Yi-Ya Fang ve ark, Neuron, 2018).

Özetle, yeni bir araştırma metodu olarak optogenetik, bugün beynin karmaşık yapısını, nöronlar arası etkileşimi hem hücresel düzeyde hem de moleküler düzeyde daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Dahası bu nöronların kontrolünü bilim insanlarının eline vererek beyin cerrahisi ağına, nörozihin cerrahisi ufkunu da eklemektedir.

Berraklaştırma (*Clarity*): Berraklaştırma beyin dokusunun tamamen şeffaflaştırılarak beynin herhangi bir kesit alımına gerek kalmadan 3 boyutlu olarak ve bir bütün olarak görüntülenmesine olanak sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem yine optogenetik çalışmaları ile tanınan Karl Deisseroth ve ark. tarafından 2013 yılında Nature dergisinde yayınlanan makale ile ilk kez bilim dünyasına duyurulmuştur (Chung K. ve ark, Nature 2013). Ultrahassas mikroskopik yöntemlere göre şimdilik çözünürlük açısından daha düşük kapasitede kalsa bile, beynin farklı bölgeleri arasındaki bağlantıları, nöronların uzanımlarını ve birbirleri ile olan bağlantısallıklarının görüntülenmesi açısından hem bütünsel hem de 3 boyutlu görüntü alınabilmesi nedeniyle büyük avantaja sahip bir yöntemdir. Beyindeki nöronların bağlantısal olarak haritalanması bu yöntemin keşfi ile hızlanmıştır.

Yöntemin temel prensibi oldukça basit bir biçimde işlemektedir: Normalde beyin dokusunun içini mikroskop altında olduğu gibi görmemize engel olan biyolojik materyal hücre membranın yapısını oluşturan yağ dokusudur. Yağ molekülleri mikroskop altında ışığın hücre içine penetre etmesini zorlaştırmaktadır. Deisseroth ve ark.'nın düşüncesi ise 'Yağ dokusunun uzaklaştırılıp yerine ışığı tamamen geçiren bir molekül koyulabilir mi?', 'Bunu yaparken doku bütünlüğünü bozmadan tutabilir miyiz?' olmuştur. Yağ dokusunun yerine hidrojel adını verdikleri şeffaf bir biyomolekül kullandılar ve bu molekül hücre içi ağ yapısının birbiri ile etkileşimini koruyarak sabit bir biçimde kalmasını sağladı ardından, klasik yağ çözücüler kullanılarak yağ molekülleri uzaklaştırıldı ve beynin şeffaf olması sağlandı. Şu anda en çok fare beyin dokusu ve dolayısıyla da sinir sisteminin görüntülenmesi amacı ile kullanılan bu yöntem, vücuttaki tüm doku türlerine uygulanabilir durumdadır.

Doku şeffaflaştırılması sadece görsel olarak beynin daha iyi görüntülerini almamıza yaramadı. Aynı zamanda etkileşim halindeki nöronları, onların bağlantılarını ve aktivitelerini gözlemleme olanağı sundu. Özellikle beynin hastalıklı dokularındaki yapısal değişiklikler doku şeffaflaştırması ile daha anlaşılabilir hale gelmiştir. İlk olarak çalışılan ana konuların başında beyindeki nöral ağların haritalanması gelmektedir (Lerner TN ve ark, Cell, 2016). Korku, heyecan, endişe gibi farklı duygu durumlarında hangi nöronların ifadelendiğini göstermek için birçok çalışmada bu görüntüleme teknikleri kullanıldı (Adhikari A ve ark, Nature, 2015). Bu teknikle elde edilen görüntülerde, daha önce kolaylıkla fark edemediğimiz birçok detayı da görebiliyoruz. Bunlardan birisi, otistik beyinlerden alınan örneklerde karşımıza çıkan "merdiven biçimli" sinaptik bağlantı örnekleri. Otizm benzeri davranış bozuklukları gösteren hayvanlarda da gözlenen bu patolojik yapı, hücrelerin birbirleri ile bağlantı kurmakta kullan-

dıkları uzantıları arasında tekrarlı ve dönüşlü, ip merdivene benzer anormal bir bağlantı örüntüsünün varlığını gösteriyor. Üstelik yukarıda bahsettiğimiz gibi sadece beyin dokusunda da değil, birçok farklı dokuda uygulamalar hücrelerin 3 boyutlu yerleşmesini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Örneğin, hematopoetik kök hücrelerin tibia ve femur kemiğinin içindeki yerleşimlerinin ve orada bulunan kök hücrelerin büyümesini ve farklılaşmadan kalmasını sağlayan çevrelerindeki diğer hücrelerin neler olduğu şeffaflaştırma yöntemleri ile anlaşılmıştır (Acar M, Nature, 2015).

Sonuç olarak sinir sistemi başta olmak üzere kompleks doku oluşumlarının görüntülenmesi ve yapılarının anlaşılmasında CLARITY yöntemi, nörozihin cerrahisinin hücresel hedeflerinin belirlenmesini mümkün kılacaktır.

İndeks

1-methyl-4phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, 271
18F-FDG PET görüntülemesi, 1195
22q11.2 delesyon, 24
4E-BP, 76
5-hidroksitriptamin, 109
5-HT, histamin, 30
5HT3Ar reseptörü, 24
6-hydroxydopamine, 297
6q terminal delesyon sendromu, 516

A

A-beta lifleri, 1719
A-delta lifleri, 1719
A-sinüklein, 49
Abducens nukleusu, 356
Abdusens sinir nükleusu, 873
Absans nöbetleri, 1235
Absans, 897
Abulia, 151, 259
Abulik sendrom, 836
Acervuli, 255
Açlık merkezi, 1001
Ad, 929
Adamkiewicz arteri, 801
Adaptif DBS, 1513
Addosin, 57
Adeno-assosiated virus serotype 2, 183
Adenozin, 117
Adhezyo intertalamika, 515
Adipsiaye, 165
Adipsik hipernatremi, 287
Adrenalin, 1046
Adrenomedullin, 378
Adrenomyelonöropati, 1333
Adson manevrası, 761
Afagia, 165
Afazi, 181
Afaziyoloji, 929
Ager naşi, 627

Agonistafinitesi, 26
Agrafi olmadan Aleksi, 1950
Agrafiler, 961
Agrafisiz aleksi, 847
Agramatik, 930
Agresyon obsesyonları, 1434
Agrypniaexcitata, 214
Ağrı, 1243, 1697
Ailesel amiloid nöropati, 1333
Akalkuli, 847, 968
Akciğer gerim reseptörleri, 1050
Akıl yürütme, 1205
Akinezi, 297
Akrilamid, 1336
Aksesuar obturator sinir, 817
Aksiyon potansiyeli, 63, 93
Akson tepeciği, 60
Akson terminali, 66
Akson, 59
Aksonojenez, 61
Aksonotimezis, 753
Akt yolağı, 25
Aktin filamentleri, 80
Aktin, 80
Akustik tüberkül, 874
Akut ağrı, 1248, 1704
Akut dağ hastalığı, 1071
Alana özgü dikkat modülasyonu, 911
Alcock kanalı, 820
Aleksi, 847
Aleksiler, 963
Alfa-1 adrenerjik reseptör, 253
Alfabe, 959
Alışkanlığa bağlı öğrenme, 172
Alkol yoksunluk sendromu, 214
Allen belirtisi, 761
Allodini, 1705
Allokorteks, 123
Alpers-Huttenlocher Hastalığı, 1334
Alt motor lezyonu, 375
Altered states of consciousness, 894
Alveus, 131
Alzheimer hastalığı, 150, 270
Alzheimer tipi demans, 892
Alzheimer, 520
Amaca yönelik öğrenme, 172
Amakrin hücre, 55
Amantadin, 1287
Ambidantans, 1381
Amfetamin, 1101
Amigdala kompleksi, 136
Amigdala, 1410
Amiloidprekürsör proteini, 79
Aminopeptidaz A, 378
Amitriptilin, 1296
Amper, 1639
Amplitüd, 1136
Amutizm, 892
Amyotrofiklateral skleroz, 13, 77
Anderas vesalius, 186
Anestezi, 894
Anestezia doloroza, 1740
Angiotensin converting enzime, 1046
Angular girus, 968
Anhedoni-asosyallik, 1381
Anhedoni, 167, 1421
Ani infant ölümü sendromu, 382
Ankirin G, 61
Anksiyete bozuklukları, 1106
Anksiyete, 1291
Anlamlandırma, 929
Anomi, 847
Anomic aphasia, 944
Anoreksiya, 160
Anorexia nervosa, 191
ANR, 12

Ansa lenticularisi, 156
Ansa lentikülaris, 529
Ansa pedinkülaris, 461, 525
Ansa servikalis transeksiyonu, 1043
Ansa servikalis, 806
Ansatomy, 159
Anterior etmoidal foramen, 643
Anterior insula, 894
Anterior kapsülotomi, 1681
Anterior komissur posterior temporal limbi, 431
Anterior komissur, 493
Anterior komunikan arter, 235
Anterior koroidal arter, 203
Anterior paralimbik korteks, 1411
Anterior petrozektomi, 879
Anterior singulat, 894
Anterior singulotomi, 1683
Anterior spinal arter, 801
Anterior talamik nukleus, 2012
Anterior temporal lob, 930
Anterior temporal lobektomi, 2001
Anteriornöral kıvrım, 12
Anterograd amnezi, 235
Anterokollis, 1305
Antidepresanlar, 1256
Antidiüretik hormon, 1046
Antiepileptik ilaçlar, 1239
Antikolinerjikler, 1287
Antikonvülzanlar, 1256
Apati, 151, 272, 1291
Apne nöbetleri, 382
Apne testi, 899, 900
Apneik solunum, 1056
Apnöstik solunum, 411
APOE4 geni mutasyonu, 1276
Apokrin ter bezleri, 2048
Apolipoprotein Eε4, 4
Apoptoz, 63
Area postrema, 285
Arginin, 1004
Ariens-Kappers, 124
Arka beyin, 3
Arka plan duyguları, 893
Arkikorteks, 128
Arkuat fasikül, 423, 829, 930
Arkuat nukleus, 282
Arky-GPe nöronlar, 158
Arteria carotis communis, 1043
Artikülasyon bozukluğu, 938
Artmış fizyolojik tremor, 1300
Asandan retiküler aktivite edici sistem, 909
Aseruloplazminemi, 1316
Asetaminofen, 1709
Asetilkolin esteraz, 381
Asetilkolin taşıyıcı, 26
Asetilkolin, 26, 107
Asetiltransferaz enzimi, 26
Asimetrik hücre bölünmesi, 18
Asosiyasyoncu teori, 833
Astrenjanlar, 2058
Astrosit-nöron laktat mekik hipotezi, 114
Astrosit, 18, 33
Ataksi-okülomotor apraksi, 1316
Ataksi-telenjiektazi, 1316
Ataksi, 984
Ataksik solunum, 411
Atetoid hareketler, 180
Atetoz, 159
Atipik fasial nevralji, 1739
ATL, 930
Atonik nöbetler, 1870
ATP,113
Atrial gerim reseptörleri, 1050
Atrial natriüretik peptid, 1047
Averajlama, 1119
Avolisyon-apati, 1381

B

Babinski bulgusu, 1286
Background emotions, 893
Bağımlılık, 1105
Baklofen, 1819, 1828
Balmumu esnekliği, 1381
Balon kompresyon, 1765
Barorefleks yetersizliği, 1051
Baroreseptörler, 1043
Barreloid, 353
Bartolomeo Eustachio, 127
Basal çekirdekler, 141
Basal ganglionlar, 141
Bazal ganglia hipotezi, 1510
Bazal ganglion döngüleri, 981
Bazal önbeyin, 226
Bazik sarmal-ilmik-sarmal, 16
BDNF, 28, 85
Bechterew'in nukleusu, 361
Bechterew'in temental pontin retiküler nukleusu, 510
Bedenselleşmiş müzik kognisyonu, 971
Behçet hastalığı, 1335
Bel ağrısı, 1252
Bellek oluşumu, 80
Bellek testi, 1207
Benson sendromu, 1195
Benzodiazepinler, 1302, 1882
Bergamalı Galen, 185, 997
Beyin kökenli nörotrofik faktörü, 28, 85
Beyin kumu, 255
Beyin osilasyonları, 1111
Beyin ölümü tanı kılavuzu, 900
Beyin ölümü, 895, 898
Beyin vezikülleri, 3
Beyinsapı retiküler formasyon, 894
Beyinsapı solunum merkezi, 1054
Bicuculline, 158, 165
Bilateral GPi nekrozu, 989
Bileşik kas aksiyon potansiyelleri, 1140
Bilginin entegrasyonu teorisi, 895
Bilginin entegrasyonu, 895
Bilinci etkileyen durumlar, 894
Bilincin nöral koredatları, 894
Bilincin tanımı, 891
Bilinç bozukluğu, 894
Bilinç dışı, 906
Bilinç sistemi, 894
Bilinç, 891
Bilişsel işlevler, 1203
Bipolar, 1405
Birleşik Parkinson hastalık derecelendirme ölçeği, 183, 1285
Biyolojik saat, 254, 1017
Bizar sanrı, 1398
Blefarospazm, 1306, 1803
BMP, 5
Bold sinyali, 1160
Bombesin, 378
Bone Morfogenetik Protein, 5
Botilinum toksin-A, 1831
Botilinum toksini, 2059
Bötzinger kompleks, 1056
Bradikinezi, 159, 297, 1283
Brainstem Auditory Evoked Potentials, 319
Brakial pleksus, 737
Brivarasetam, 1889
Broca alanı, 929, 978
Broca, 896, 929
Broca'nın diagonal bandı, 520
Broca'nın diagonal band nukleusu, 27
Brodmann alanları, 827
BSRF, 894
Bulbus okuli, 644
Burner sendromu, 758
Büyük petrozal sinir, 671

C-Ç

C lifleri, 1719
c-fos ekspresyonu, 234, 394
C-lif afferentleri, 1060
CA4 Bratz, 131
Caenorhabditiselegans, 2
Cahomeostaz modülatörü, 48
Cahomeostazı, 48
Cajal çekirdeği, 342
Cajal interstitial çekirdekler, 497
Cajal'ın anguler lif demeti, 502
Cajalin horizontal hücreleri, 124
Calbindin, 304
Caldendrin proteini, 75
CALHM1, 48
Callaje adası, 521
Callicebus Titi maymunları, 166
CaM ile ilişkili serin kinaz, 69
CAMSAP2, 85
Canavan hastalığı, 158
Candidaalbicans, 31
Carthweel, 360
CASK, 69
Casp2, 65
Catechol O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri, 1287
Celiac hastalığı, 1334
Centaurin-a1, 86
Cerebellospinal projeksiyonlar, 618
Cerrahi sonrası ağrı, 1251
Cerveau isole modeli, 1079
Cevapsız uyanıklık sendromu, 906
CGRP, 31
Chandelier hücreleri, 80
Charcot-Marie Tooth hastalığı, 1331
Charcot-Marie-Tooth, 99
Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi, 1316
Chediac-Higachi sendromu, 1334
Cheyne stokes solunumu, 411, 1066
Chiari tip II malformasyonu, 516
Chorda timpani sendromu, 2055
Chordin, 6
Churg-Strauss sendromu, 1335
Cinsel obsesyonlar, 1434
Clarke nucleusu, 885
Clarke sütunu, 609
Claude-Bernard-Horner sendromu, 2055
Claustrum, 141, 247
CLOCK genler, 1410
Cochlear nukleuslar, 359
Cockayne sendromu, 1334
Coeruleospinal ve raphespinal tractuslar, 618
Coma Recovery Scale-Revised, 896
Coma vigil, 214
Commissura anterior, 163
COMT enzimleri, 108
COMT, 1287
Constantin von Monakow, 529
Core consciousness, 893
Cornu ammonis, 130
Corpus amygdaloideum, 141
Corpus striatum, 141
Corti organi, 359
COX-2, 44
CRTC1, 75
CSPGs, 38
CSR-R, 896
Çift olma hali, 1380
Çinko, 70
Çoklu anterior rizotomi, 1613
Çoklu posterior ramisektomi, 1615
Çubuk ve koni hücreleri, 1027

D

D-glikuronik asit, 24
DA, 1287
Darkschewitsch çekirdeği, 342, 497
Davranışsal sendrom, 836
De Humani Corporis Fabrica, 186
Decussatio pyramidum, 381
Default mode network, 213
Defaunt durum şebekesi, 892
Deiters'in nukleusu, 361
Dejeneratif parkinsonizmler, 1282
Delong, 157
Delta dalga osilasyon, 1083
Delta-notch sinyal yolağı, 16
Demans, 1261, 1291
Demiyelinasyon, 1141
Demiyelinizan hastalıklar, 1365
Dendrite, 54
Dendrodendritiksinaps, 100
Dentat çekirdeği, 156
Dentat granül hücreler, 71
Dentato-rubro-olivar traktus, 246
Dentatomi, 1820
Dentatotalamik lifler, 156
Dentikulat ligaman, 799
Dentorubrotalamik yolak, 581
Depolarizasyon, 94, 1134
Depresif bozukluklar, 1421
Depresyon, 1030, 1106, 1291
Derin beyin stimülasyonu, 159
Derin koma, 894, 895
Dev hücreli arterit, 1335
Dış granüler tabaka, 124
Dış piramidal tabaka, 124
Diazepam, 1829
Dicer enzimi, 79
Diensefalon, 4
Difüzivite endeksleri, 1213
Difüzyon anizotropi endeksleri, 1213
Difüzyon tensör görüntüleme, 1211
Dijital EEG, 1165
Dijital filtreleme, 1121
Dikkat çekerlik ağı, 907
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, 150, 921
Dikkat, 905
Dikkatli odaklama, 1205
Dikotik dinleme baskılanması, 1950
Diktasyon, 960
Dil fonksiyonları, 929
Dil şebekesi, 929
Dilbilgisel, 929
Dilbilimsel, 929
Dilin nöroanatomisi, 929
Dinaktin, 86
Dinein, 86
Dini obsesyonlar, 1434
Dinorfin, 104, 156, 166
Dipol yoğunlaştırma yöntemi, 1172
Disgrafi, 181
Diskinetik serebral palsi, 181
Diskonneksiyon sendromu, 1949
Diskonnekt sendromu, 426
Distomi, 990
Distoni plus sendromu, 1495
Distoni, 159, 1303, 1489, 1527, 1591, 1816
Distonik tremor, 1300
Divalent katyon, 92
Dizartriler, 938
Dizestezi, 1705
Dizostoz mültipleks, 271
DLPF, 894
Doğal dil, 929
Doku hipoksisi, 1041
Donepezil, 1266

Dopamin agonistleri (DA), 1287
Dopamin disregülasyon sendromu, 214, 1104
Dopamin karboksilaz emzini, 1101
Dopamin, 108, 1439
Dopaminerjik nöronlar, 10
Dopaminerjik sistem, 1099
Dopaya yanıt veren distoni, 1495
Dorsal anterior singulat korteks, 170
Dorsal anttention network, 213
Dorsal forniks, 477
Dorsal kohlear çekirdek, 679
Dorsal logitudinal fasikül, 603
Dorsal pallidum, 155
Dorsal prefrontal korteks, 170
Dorsal striatum, 170, 177
Dorsalblastopor dudağı, 4
Dorsalinternöronlar, 7
Dorsolateral prefrontal, 894
Doublecortin, 20
Doygunluk merkezi, 282
Drebrin, 57
DREZ operasyonu, 1859
Drozofilamelanogaster, 2
DT-Traktografi, 1216
Duchenne-Becker musküler sistrofiler, 1327
Ductus torasikus, 806
Duygudurum bozukluğu, 1405
Duysal nöroepitelstereosilya, 84
Dürtü kontrol bozuklukları, 1292
Dürtü kontrolü, 1205
Dürtü, 1094
DYT1, 1307, 1493

E

E2 (PGE2), 30
E3 ubiquitinligaz, 49
Eagle sendrom, 1809
Edinger-westphal nukleus, 334
Edinger-Westphal, 1014
EEG analiz yöntemleri, 1111
EEG, 1111
eIF4E, 76
Ejekülasyon, 196
Ekopraksi, 1381
Eksitatör aminoasit transporter, 104
Eksternal kapsül, 485
Eksternal nörolizis, 777
Eksternal petrozal sinir, 671
Ekstitatörsinaps, 38
Ekstralemniskal mylelotomi, 1745
Ekstrapiramidal sistem, 981
Ekstrapiramidal motor sistem, 143
Ekstratemporal lob epilepsisi, 1909
Ekstrem kapsül, 481
Ekstremite distonisi, 1306
Ektoderm, 1
Elektriksel sinapslar, 98
Elektrodiagnostik, 1133
Elektroensefalografi, 1111
Elektrofizyoloji, 1133
Elektrokonvülsif tedavi, 1681
ELMO1 proteini, 83
Empati, 1205
Empedans, 1639
Emx2, 16
Endoderm, 2
Engrailed, 12
Enkefalin, 104, 156, 164
Enoftalmus, 389
Entorinal korteks, 232

EP1-EP4 reseptörleri, 30
EphA7, 25
Ephrin reseptörleri, 353
Ephrin/Eph ve Ret/Gfra ailesi genleri, 28
Epicentre, 891
Epifiz bezi, 251
Epigenetik, 2
Epilepsi cerrahisi, 1173
Epilepsi, 27, 895, 1233
Epilepsia partialis continua, 1975
Epileptik aktivit, 897
Epileptik miyoklonus, 1235
Epileptik nöbet, 894
Epinöral onarım, 777
Eratomani, 1380
Erb palsisi, 765
Ereksiyon, 196
Erk, 25
Eroin, 1101
Esansiyel miyoklonus, 993
Esansiyel tremor, 1507
Eslikarbazepin, 1890
Esrar, 1101
Esthesioneuroblastoma, 636
Etkisi ile Angiotensin II, 1046
Etosüksimid, 1881
Event-related potentials, 1111
Evoked potential, 1111
Executive control network, 213
Exner bölgesi, 959
Exportin 5, 79
Extended amygdala, 164
Extended consciousness, 893
Eylem, 929
Ezogabin, 1889

F

F yanıtları, 1141
Fabry Hastalığı, 1333
Fahn-Marsden distoni değerlendirme skalası, 1618
Fantom ağrısı, 1251
Farber hastalığı, 1334
Farkındalık, 892
Fasciculus gracilis, 387
Fasciculus lenticularis, 156
Fasciculus longitudinalis medialis, 356
Fasciculus thalamicus, 156
Fascioscapulohumeral musküler distrofi, 1329
Faset medial dal blokları, 1732
Fasial miyokimi, 1803
Fasial motor nöronlar, 15
Fasial nukleuslar, 358
Fasial paralizi, 159
Fasial Schwannomalar, 673
Fasial sinir ve nükleusu, 873
Fasial sinir, 667
Fasial tik, 1803
Fasikülus retrofleksus, 555
Fat adherence, 646
Fatal insomnia, 214
Felbamat, 1883
Felderstruktur, 644
Femoral sinir, 816
Fenitoin, 1880
Fenobarbital, 1880
Fenol nöroliz, 1819
Fenol, 1831
Fenomenoloji, 891
FGF, 6
Fibril-Purkinje hücre (PF-PC) sinapsları, 67
Fibrilasyon, 1146
Fibrillenstruktur, 644

Fibroblast Büyüme Faktörleri, 6, 8, 12
Fibromiyalji, 1253
Fibrözastrositler, 33
Fila olfactoria, 473
Filimonoff, 124
Fimbria-forniks yolağı, 502
Fimbria, 1922
First-person perspective, 893
Flagellin, 31
Flechsig tractusu, 613
Flechsig'in oval bölgesi, 609
Flexura coli sinistra, 378
Fodrin, 57
Fokal epilepsi nöbetleri, 1803
Follistatin, 6
Fonem, 892
Fonemik, 892
Fonetik, 931
Fonksiyonel MR, 1159
Fonoloji, 931
Foramen Luschka, 602
Foramen monro, 454
Forel'in H sahası, 575
Forel'in komissuru, 510
Forelin H1, 156
Forniks superior, 477
Forniks, 501, 1922
Fosfoinositid yolağı, 1414
Fosforilaz C, 26
Fosfotidilinositol (3,4,5) trifosfat, 83
fosfotidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz (PI3K), 25
Fovea, 303
Foville sendromu, 359
Foxp1, 28
Frajil X sendromu, 43
Frajil X, 1317
Fraksiyonel anizotropi, 1214
Friedreich ataksisi, 1315, 1333
Frontal aslant traktı, 931
Frontal göz alanı, 913
Frontal lobotomi, 1660
Frontal lökotomi, 1661
Frontotemporal demans, 922, 1273
Frontotemporallobar dejenerasyon, 77
FUS proteini, 77
Fuziform hücreler, 124

G

GABA hipotezi, 1508
GABA reseptörleri, 102
GABA, 27, 106
GABAerjik nöron, 23, 164
Gabapentin reseptör α2δ-1, 38
Gabapentin, 1302, 1829, 1884
GAD65, 164
GAD67, 164
Galanin, 521
Galantamin, 1266
Galen veni, 251
Galvani, 91
Gama bandı dalgaları, 1187
Gama osilasyonlar, 26
Gamma knife sistemi, 1464
Gamma knife, 1789
Ganglion spinale, 387
Ganglioner stellatumu, 1039
Gapjunction, 34
Gardner-Robertson modifiye işitme skalası, 683
Gasser ganglion, 1763
Gasserian ganglion, 657
Gastrulasyon, 3
Gbx2, 12
GDNF, 28

Geciktirilmiş hatırlama, 1207
Geçici fetal hipotansiyon, 382
Gelsolin, 57
Gemellus inferior, 820
Genel anestezi, 895
Genikulat ganglion, 671
Genikülat nevralji, 1808
Genişletilmiş amigdala, 164, 171
Gephyrin protein, 25
Gerater superfisiyal petrozal sinir, 661
Gerstmann sendromu, 425, 968
GFAP, 18
Gglial -fibriller asidik protein, 18
Gıda alımı, 197
Giacomuni bandı, 129
Gigaxonin, 1333
Gilles de tourette sendromu, 992
GİP, 899
Gli proteinleri, 9
Glial hücre derive nörotrofik faktör, 299
Glial hücre kökenli nörotrofik faktörü, 28
Glikojen sentaz kinaz-3, 1415
glikojen sentazkinaz 3β, 25
Gliserol enjeksiyon, 1765
Gliserol rizotomi, 1763
Glisin, 107
Global iskemik penumbra, 899
Globus pallidus eksterna, 155, 984
Globus pallidus interna, 155
Globus pallidus, 141
Glomus caroticum, 381
Glomus jugulare, 376
Glomus karotikum, 1061
Glossofaringeal nevralji, 1807
Glossofaringeal sinir, 699
Glossolalia, 149
Glukagon-benzeri peptid, 118
GLUT1, 118
Glutamat içeren nöronlar, 1081
Glutamat, 33, 104, 1101
Glypican 4 ve 6, 38
Goblet hücre, 628
Golgi tip 2 sinaps, 102
Golgi, 360
Goll demeti, 609
Görsel korteks, 978
Görsel uyarılmış potansiyeller, 1133
Görsel-mekansal seç,c, dikkat, 912
GPe, 155
GPi, 155
GPR81, 118
Gradenigo sendromu, 659
Grandiyozite, 1380
Granül veya yıldız hücreleri, 124
Granüler hücreler, 360
GS/cAMP yolağı, 1414
GSK3β, 25
GTPaz aktive edici protein, 82
Guanin değiştirici faktör, 82
Gudden'in mamillotegmental demeti, 541
Guillain-Barré Sendromu, 1340
Guillain-Mollaret üçgen, 246
Gulliain-Barre sendromu, 95
Güç spektrum analizi, 1112
Güdü, 1094
Gündüz aşırı uykululuğu, 1293

H

H refleks, 1141
H-H modeli, 91
Habenular çekirdek, 165
Habenular komissur, 513
Hallüsinasyonlar, 1380
Halsted manevrası, 761
Hamstring nörotomi, 1858
HansSpemann, 4
Hareket sistemi, 977
Haz, 1094
Hedonik, 1094
Hedonik, 165
HEM proteini, 1061
Hemidistoni, 1537
Hemifasial spazm, 675, 1799
Hemikore/hemiballismus, 181
Hemisferektomi, 1943
Hemisferotomi, 1943
Hemispatial inkar, 1950
Hensen düğümü, 5
Hensen nodu, 5
Herediter E vitamini eksikliği, 1316
Heredo-dejeneratif distoni, 1496
Hering veya sinüs siniri, 1043
Heteromodal asosiasyon korteksi, 894
Heteroseksüel, 132
Heubner arteri, 146
Hevin, 38
Hezeyanlar, 1380
Hıçkırık nöbetleri, 382
Hızlı başlangıçlı distoni parkinsonizması, 1495
Hidroksinonenal, 78
Hilde Mangold, 4
Hiperaktivite bozukluğu, 67
Hiperaljezi, 1705
Hiperestezi, 1705
Hiperfaji, 132
Hiperhidroz, 2047
Hiperhidrozis, 1293
Hiperkinetik fenomen, 210
Hiperkinezi, 142, 159
Hipermetamorfoz, 132
Hiperoralite, 132
Hiperpati, 1705
Hiperpolarizasyon, 95
Hipersomnolans, 214
Hipoaljezi, 389
Hipoestezi, 1705
Hipofiziyel, 899
Hipofoni, 272
Hipoglossal nükleus, 876
Hipoglossal sinir, 722, 806
Hipokampal CA1, 71
Hipokampal komissur, 505
Hipokampus, 978
Hipoksi indusibıl faktör-1, 1069
Hipoksi, 116
Hipotalamik hamartom, 2007
Hipotalamus çekirdekleri, 188
Hipothalamus, 15
Hipotoni, 142
Hipoventilasyon sendromları, 1065
Hippocampus, 127
Hippokampal skleroz, 1957
Histamin içeren nöronlar, 1080
Histamin, 110
HLA-A03, 1400
Holistik teori, 833
Holmes (rubral) tremor, 1300
Holoprosensefali, 9
HOM-C gen kompleksi, 13
Homeo-domain, 13
Homeobox genleri, 13
Homeodomain, 12

Homeostasis, 285
Homer, 102
Homogenetik indüksiyon, 8
Homoseksüel, 132
Homosistein, 1276
Horner sendromu, 773
Horseradish peroxidase method, 262
House-Brackman fasial sinir fonksiyonları klinik derecelendirmesi, 683
Hox genleri, 13
Hox proteinleri, 28
Hoxa2 proteini, 353
Huntington hastalığı, 149, 180, 992, 1310, 1439
hücre dışı sinyal düzenleyen kinaz, 25
Hücre zarı, 92
Hypoglossal nukleus, 374

I-İ

IBS, 1253
IGF-1, 118
IL17A ve IFNγ, 30
Intumescentia cervicalis, 885
Isaac sendromu, 1326
Işık kısıcı-şalter hipotezi, 1510
Işınlama ünitesi, 1464
İç granüler tabaka, 124
İç ostium. 627
İç piramidal tabaka, 124
İç saat, 974
İçgüdü, 1094
İçsel saat modeli, 1019
İdyopatik Santral Uyku Apne, 1066
İğne elektromiyografisi, 1133
İhmal, 181
İkili görev, 972
İkincil organizasyon merkezleri, 11
İlaca dirençli epilepsi, 1997
İlaçlara bağlı tremor, 1300
İliohipogastrik sinir, 815
İlioinguinal sinir, 815
İmgeleme, 892
İmportin α, 75
İmpulsivite-kompulsivite, 1107
İnen ağrı modülasyon, 1246
İnferior fronto-oksipital fasikül, 431
İnferior gluteal sinir, 819
İnferior longitudinal fasikül, 429
İnferior orbital fissür, 642
İnferior serebellar pidinkül, 600
İnfidelity, 1380
İnflamasyon, 30
İnflamatuvar miyopatiler, 1329
İnme sonrası ağrı sendromu, 1252
İnme, 1823
İnozitoltrifosfat, 98
İnsan aromatik L-amino asit dekarboksilaz, 183
İnsan beyni projesi, 2149
İnsan pons dalgası, 205
İnspirasyon, 1056
İnsula, 849
İntansiyon tremoru, 984
İntansiyonel tremor, 1300
İntansiyonel-kinetik tremor, 990
İnterkalar hücreler, 137
İnterlaminer epidural enjekiyon, 1728
İnterlökin-1β, 287
İnternal kapsül, 159, 181, 451
İnternal nörolizis, 777
İnterneuron, 7
İntertalamik konneksus, 515
İntra-thalamik internöronlar, 203
İntraserebral hemoraji, 159
İntravenöz immunglobulin, 1345
İrritabl bağırsak sendromu (IBS), 1253
İsimlendirme bozukluğu, 930

İskemi, 116
İsokorteks, 123
İstirahat membran potansiyeli, 92
İstirahat tremoru, 990, 1283
İstmik organizasyon merkezi, 12
İşe-özgü distoniler, 1306
İşleyen (working) bellek, 181
İştahın düzenlenmesi, 1002
İtki, 1094

J

Jacob proteini, 75
Jacobson organı, 474
JAK-STAT sinyali, 18
James Papez, 127
Jan Evangelista Purkyně, 97
Jeneralize nöbet, 897
Jeneralize tonik-klonik, 897
Jeneralize, 897
Jet lag sendromu, 194
Jet lag, 1029
JTK, 897
Juguler foramen, 726
Juguler fossa anatomisi, 699
Jukstanukleer sitoplazma, 78
Julius Caesar Aranzi, 127

K

K+ kanal proteini, 1061
Kaderin, 16
Kainik asit, 106
Kalbi atan bir kadavra, 893
Kalbindin, 170
Kalıtsal serebellarhipolazi, 82
Kalpain, 70
Kalsitonin geni ilişkili peptid, 31, 1245
Kalsitonin gen bağımlı peptid, 286
Kampotomi, 1560
Kan-beyin bariyeri, 2123
Kanabinoidler, 1830
Kanser ağrısı, 1250
Kapı kontrol teorisi, 1248
Kapsulotom, 174
Karbamazepin, 1882
Karbokol, 173
Kardiyo-inhibitör merkez, 379
Kardiyopulmoner regülasyon, 1039
Kas konisi, 646
Katatoni, 1816
Katenin, 29
Katyonikpermeabilite, 26
Kauda equina, 1852
Kawase üçgeni, 661
Kazanılmış nöromiotoni, 1326
Kemik Morfogenetik Proteini , 5
Kemoreseptör refleks, 1049
Kendi farkındalığı, 893
Kendilik (self) kavramı, 894
Kendilik, 894
Kıkırdak septum, 629
Kiessalbach çıkıntısı, 628
Kimyasal nöromodülasyon, 1722
Kimyasal sinapslar, 99
Kinesin, 86
Kirlenme, 1433
Klatrin aracılı endositoz, 101
Klaustral lifler, 535
Klaustro-kortikal lifler, 485
Kliasik postoperatif paralizi, 759
Klonidin, 1829
Kluver-Bucy sendromu, 132, 135, 527
Kofilin, 57
Kognitif körlük, 907
Kokain bağımlılığı, 166

Kokain, 159, 1101
Kolera toksini-B, 306
Kolesistokinin, 104
Kolimatör sistemi, 1464
Kolinerjik ara nöronlar, 26
Kolinesteraz inhibitörleri, 1266
Kolliker-Fuse çekirdeği, 232
Kollikulus inferior, 313
Koma değerlendirme, 2066
Koma, 894, 895, 2066
Kompartman sendromu, 771
Kompetans, 4
Kompleks bölgesel ağrı sendromları, 1252
Kompleks parsiyel, 897
Kompleks repetitif deşarj, 1146
Kompulsif davranışlar, 1292
Kondroidin sülfat, 24
Kondroitin sülfat proteoglikanlar, 38
Konfabulasyon, 214
Konfüzyonel durum, 895
Konneksin 30, 36, 38, 98
Kontraktür, 1816
Kontrol edilme, 1380
Konus medullaris, 1852
Konverjans-diverjans, 891
Konverjans, 332
Koprofaji, 132
Korboksihemoglobine, 158
Korda Dorsalis, 2
Korda timpani, 672
Kore, 992, 1308
Korpus kallozotomi, 1947, 2007
Korpus kallozum, 465
Korsakoff sondromu, 235, 510
Kortaktin bağlayan protein 2, 85
Kortaktin, 57
Kortikal miyoklonus, 993
Kortikal plak, 19
Kortikal-neostriatal projeksiyonlar, 983
Kortikal-subkortikal miyoklonus, 993
Kortikobazal dejenerasyon, 989, 1197, 1296
Kortikospinal yolak, 979
Kortikostriatal lifler, 146
Kortikotropin-serbestleştirici-hormon, 998
Kostatransversektomi, 808
Köle saatler, 1034
Kölliker-fuse nukleusu, 394
Kör görüş fenomeni, 211
Kribriform plate, 636
Kriyoglobulinemi, 1335
Kronik ağrı, 1704
Kronik kaşıntı, 174
Kronik spontan ürtiker, 174
Kronik yorgunluk sendromu, 1253
Kronik-kalıcı ağrı, 1248
Kronoterapi, 1033
Kronotip, 1032
Krox20, 15
Kuadratus femoris, 820
Kugeln, 227
Küçük petrozal sinir, 671

L

L-histidindekarboksilaz, 110
L1 syndrome, 516
Lakosamid, 1888
Laktat, 116
Lambert-eaton Myastetik sendromu, 1326
Lamina medullaris interna, 155
Lamina terminalisin organum vaskulosumu, 285
Lamotrijin, 1884
Lancisi siniri, 477
Lancisi striaları, 477
Landau-Kleffner sendromu, 1868, 1975
Latans, 1136

Lateral ekstrakaviter yaklaşımı, 808
Lateral femoral kütanöz sinir, 816
Lateral frontal, 894
Lateral lemniscus, 875
Lateral longitudinal stria, 477
Lateral olfaktör stria, 473
Lateral paraskapuler ekstraplevral yaklaşım, 809
Lateral rakotomi, 808
Lateral spinotalamik traktus, 1741
Laterodorsal tegmental çekirdek, 232
Laterokollis, 1305
Lazer uyarılmış potansiyeller, 1133
LDP, 74
Leigh hastalığı, 271
Leigh Sendromu, 1334
Leksikal, 961
Lemma, 892
Lemniscal decussation, 387
Lemniscus medialis, 324
Lennox-Gastaut sendromu, 1975
Lentiküler fasikülü, 156
Lepra, 1334
Leptin reseptörü, 35
Leptin, 1002, 1047
Levetirasetam, 1302, 1885
Levodopa, 1286, 1287, 1485
Lewy body demans, 1195
Lewy body, 227
Lewy cisimciği, 26
Lewy cisimcikli demans, 989, 1267, 1297
LGMD, 1327
LHX2geni, 282
Lhx6- ve PV-GPe neuronları, 158
LIM kinaz 1, 83
LIS, 898
Ligand kapılı iyon kanalları, 30
Lim HD proteinleri, 28
Lim, 28
Limb Girdle Muscular Distrofi (LGMD), 1327
Limbik ileti döngüsü, 163
Limbik lökotomi, 1683
Limbik sistem, 978
Lineer akseleratör sistemleri, 1465
Linguistik, 931
Lipoid Proteinozis, 135
Lis1, 20
liserjik asit dietilamid, 110
Lisofosfotidik asit, 30
Lissauer tractusu, 607
Lissauer traktus, 207
Lissensefali, 20
Locked in sendromu, 2066
Locked-in sendromu, 892, 898, 2066
Lockwood ligamanı, 645
Locus caeruleus, 232, 326, 365, 1080
Logogram, 959
Logopenik, 930
Lokal anestetikler, 1256
Lokal vazodilatatörler, 1051
Lokalizasyoncu teori, 833
Lomber-kaudal steroid enjeksiyon, 1730
Longitudinal myelotomi, 1820, 1859
Lopoldo Caldini, 151
Lökosit elastaz, 30
Lökotrien B4 (LTB4) ise C liflerini ve Ad lifleri, 30
LSD, 110
LTD, 34
LTP, 34, 74
Lucifer sarısı, 317
Lumbar dorsal kommissural nucleus, 400
Lumbar preserebellar nucleus, 401
Lumbosakral pleksus, 815
Luys cismi, 265
Lyme hastalığı, 1334

M

M. chondroglossus, 374
M. genioglossus, 374
M. longitudinalis superior, 374
M. styloglossus, 374
M100 dalgaları, 1187
Madde bağımlılığı, 163
Madde/ilaç ilişkili depresif bozukluk, 1422
Madelung Sendromu, 1334
Magnetik rezonans, 1159
Magnetoensefalografi, 1165
Major depresif bozukluk, 166, 1421
Makrofaj, 31
Makrosefali, 158
Makula, 32
Malign Rolandic-Sylvian epilepsi sendromu, 1975
Malleus malleficarum, 1437
Malsburg sinapsları, 220
Mamiller komissur, 509
Mamillotalamik yolak, 547
Mamillotegmental yolak, 541
Mammilohipokampal devre, 1922
Manganez zehirlenmesi, 989
Manganez, 158
Mani, 1405
Manyetik nöbet tedavisi, 1681
MAO-B, 1287
MAP kinaz, 22
MAP2, 57
MAPK, 25, 68
Marcus Gunn fenomeni, 356
Marginalzon, 20
Marin-Amat sendromu, 356
Martinotti hücreleri, 24, 124
Martinotti, 24
Mash1, 18
Mast hücreleri IL5, IL6, IL1β ve TNFa, 30
Maternal şok, 382
Math1 domaini, 391
MCT1, 39
Meckel oluğu, 657
Medial forebrain demeti 563
Medial frontal, 894
Medial genikulat nukleus, 206
Medial lemniskus, 587, 669, 875
Medial longitudinal stria, 477
Medial olfaktör stria, 473
Medial olivo-cochlear sistemi, 317
Medial prefrontal korteks, 163
Medial prefrontal, 894
Medial, kaudal ve lateral ganglionik yumrular, 27
Medialis, 155
Median eminens, 285
Median raphe, 909
Median sinir nörotomisi, 1858
Median sinir uyarımı, 1143
Medium spiny neuron, 982
Medullablastoma, 9
Melanin konsantre edici hormon, 1003
Melankoli, 1405
Melatonin, 186, 253, 1027
Memantin, 1267
Membranöz septum, 629
Mental kompülsiyon, 1434
Mental lexicon, 941
Mental relativizm, 893
Merosin, 1328
Mesajcı ribonükleik asit, 74
Mesane disfonksiyonu, 1293
Mesensefalon, 3
Mesokorteks, 123
Mesokortikolimbik yolak, 165
Mesolimbik dopaminerjik yolak, 171

Met-enkefalin, 378
Metabolik titreme, 1300
Metabolizma, 997
Metabotropik reseptörler, 102
Metensefalon, 4
Metil bromid, 1336
Metil-d-aspartat, 105
Mevsimsel depresyon, 1030
Meyer halkası, 431
Meynert hücreleri, 225
Meynert'in bazal çekirdeği, 164, 226
Meynert'in bazal nukleus, 26
Mezensefalon, 894
Mezial temporal lob epilepsisi, 1861
Mezoderm, 2
Mezokortikal yolak, 108
Mezolimbik yolak, 108
Mikro RNA, 79
Mikroelektrot kayıt, 1563
Mikrofilamentler, 80
Mikroglia, 21, 36
Mikroglialmigrasyon, 41
Mikrootofaji, 78
Mikrosirkülasyon, 899
Mikrotübüler, 60, 80
Mikrovasküler dekompresyon, 1788
Miller fisher sendromu, 1341
Miller-Dieker lizensefali otozomal dominat hastalığı, 82
Millesi fibrozis sınıflaması, 754
Minimal bilinç durumu, 2066
Minimal bilinçlilik durumu, 895
Minimal bilinçlilik durumu, 895
Mitojen aktive edici kinaz, 25
Mitojen aktive edici protein kinaz, 68
Mitokondrial ataksiler, 1317
Mitral ve tufted hücreler, 473
Miyelin kılıf, 39, 64
Miyelin temel proteini, 39
Miyelin, 95, 1135
Miyokimik deşarjlar, 1146
Miyoklonik distoni, 1495
Miyoklonus, 993, 1313
Miyotonik deşar, 1146
Miyozin V, 57
Miyozin, 84
Miyozis, 389
MNK, 76
Mnx-sınıf homeodomain proteinler, 28
Mogenson, 163
Moleküler tabaka, 124
Mondino de' Liuzzi, 186
Monoaminooksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri, 1287
Monokarboksilat taşıyıcı, 39
Monovalent anyon, 92
Morfin, 1101
Morfogen, 8
Morley işareti, 761
Morvan sendromu, 214
Mossy lifler, 130
Motivasyon, 1093
Motor korteks stimülasyonu, 1723
Motor nöron, 7, 13
Motor uyarılmış potansiyeller, 1133
MPF, 894
MPTP, 49
MR-Traktografi, 1211
mRNA, 74
mTOR, 25
mTORC1, 76
Multi sistem atrofi, 989, 1196, 1294
Multipl hippokampal transseksiyon, 1977
Multipl skleroz, 1300, 1366
Multipl subpial transeksiyon, 1973
Multiple skleroz, 95

Multiple subpial transeksiyon, 1913
Muratof demeti, 432
Muscilon, 165
Muskarinik reseptörler, 26
Muskulokütanöz sinir nörotomisi, 1857
Musküler distrofiler, 1326
Müzikal algılama, 971
Müzikal yorum, 972
Myastanai Gravis, 1324
MYCN onkogeni, 43
Myelensefalonu, 4
Myoklonik distoni, 1307

N

N-asetil-o-galaktozaminin, 24
N-asetilaspartil glutamat, 104
N-cadherin, 29
N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidroyridin, 49
N. Aorticus (Siyon siniri), 1043
N. Cardiacus superior, 1039
N. ficialis, 352
N. vestibulocochlearis, 352
Na/Ca değiştiriciler, 48
Na+-K+-ATPaz, 93
NAAG, 104
NADPH-diaphorase, 342
NAT, 931
Nav1.8, 30
Nav1.9, 30
Navajo nöropati, 1334
Nazal septum, 629
Nazofaringeal refleks, 1048
NCAM, 22
NCX, 48
Nçrodejenerasyon hipotezi, 1507
Ne yolağı, 429
Negatif inotrop etki, 1040
Negatif kronotrop etki, 1040
Negativizm, 1381
Neglect sendromu, 425
Neglect, 181
Neokorteks, 123, 128
Neolojizm, 1381
Neostriatum, 141
Nerede yolağı, 429
Nernst denklemi, 92
Nervus intermedius, 667
Nesne takip sistemi, 968
Netrin-1, 391
Network inhibition hypothesis, 897
Network, 891
Neuregulin reseptörler, 17
NeuroD, 18
Neurogenin-1, 18
Neurogenin-2, 18
Nevralji, 1739
Nevraljik amyotrofi, 767
NF-kB, 30
NGF, 28, 85
Niemann-Pick Hastalığı, 1333
Nigrostriatal lifler, 146
Nigrostriatal projeksiyonlar, 983
Nigrostriatal yolak, 108
Nihilizim, 1380
Nikotin, 1101
Nikotinik reseptörler, 26
Nikotinik asetilkolin reseptörleri, 102
Nissl cisimcikleri, 56
Nissl, 123
Nitrik okside, 31
Nitrik oksit, 307
Nkx2.1, 27
NMDA antagonistleri, 1254
Nod bölgesi, 5
Noggin, 6

Nondominant el agrafisi, 1950
Noradrenalin, 109
Norepinefrin, 109
Normal basınçlı hidrosefali, 1277
Northwestern anagram testi (NAT), 931
Northwestern Anagram Testi, 931
Nosisepsiyon, 1244
Nosiseptif ağrı, 1704
Nosiseptör nöronlar, 30
Notokord, 2, 5
Nöral ablasyon, 1041
Nöral büyüme faktörü, 28
Nöral hücre adezyon molekülü, 22
Nöral oluk, 2
Nöral plak, 1, 2, 4
Nöral stimülasyon, 1042
Nöral tüp, 2
Nöral krista hücreleri, 7
Nöreksin 1α, 38
Nörit, 84
Nöroablatif lezyon cerrahisi, 159
Nöroakantositoz, 1333
Nöroaksial analjezi, 1255
Nörobiyotin, 317
Nöroblastoma, 43
Nöroendokrinoloji, 997
Nörofaskin 186, 62
Nörofilamentler, 80
Nörogenez, 1415
Nörogliaform hücreler, 24
Nörohipofiz, 285
Nörojenik ortotstatik hipotansiyon, 1052
Nörokinin, 378
Nöroligin 1B, 38
Nöromusküler kavşak, 1323
Nöromüzikoloji, 971
Nöronal beyin demir birikimi sendromu, 1308
Nöronal plastisite, 1247
Nöronal polarizasyon, 83
Nöropatik ağrı, 1249, 1705, 1739
Nöropatik tremor, 1300
Nöropeptid FF2 reseptörü, 378
Nöropeptid y, 104, 197
Nöroplaksi, 753, 1136
Nöroplastisite yetmezliği, 217
Nöroplastisite, 2101
Nöroprostetikler, 2081
Nöropsikolojik değerlendirme, 1203
Nöropsikolojik testler, 1203
Nörostimülatörler, 2025
Nörotizasyon, 781
Nörotmezis, 753
Nörotransmitter, 99
Nörotrofin, 3, 28, 85
Nörozihin projesi, 2147
Nörülasyon, 2
NT-3, 85
Nuclei basales, 141
Nuclei olivares inferiores, 390
Nuclei raphe, 328
Nucleus accumbens septi, 170
Nucleus accumbens, 163
Nucleus ambiguus, 376, 1040
Nucleus arcuatus, 141, 158, 391
Nucleus cuneatus accessorius, 388
Nucleus dentalus, 403
Nucleus dorsalis, 400
Nucleus emboliformis, 403
Nucleus fastigi, 403
Nucleus gracilis, 389
Nucleus intercalatus, 400
Nucleus intermediomedialis, 400
Nucleus lentiformis, 142
Nucleus mesencephalici nervi trigemini, 354

Nucleus motorius nervi trigemini, 355
Nucleus olfactorius anterior, 261
Nucleus parabrachiales, 392
Nucleus reticularis gigantocellularis, 382
Nucleus reticularis pontis caudalis, 365
Nucleus reticularis pontis oralis, 364
Nucleus ruber, 156
Nucleus solitarius, 380
Nucleus spinalis nervi trigemini, 354
Nucleus stria diagonalis, 226
Nucleus subthalamicus, 141
Nukleus akkumbens, 1098
Nukleus solitarius, 669
Numb, 18
Nükleer faktör kappa B, 30
Nükleus ruber, 243
Nükleus solivarius inferior, 876
Nükleus traktus solitarius, 876, 1056

O-Ö

Obsesif kompulsif bozukluk, 150, 160, 1433
Obstetrik brakiyal pleksopati, 764
Obturator sinir nörotomisi, 1858
Obturator sinir, 816
Odyojenik nöbet, 318
Oftalmik arter, 647
Ohm, 1639
Oksidatif fosforilasyon, 22
Oksipital lob, 857
Oksipital nevralji, 1808
Oksitosin, 190
Okskarbamazepin, 1885
Okul çocuğu, 758
Okuma becerisi, 962
Oküler baskınlık plastisitesi, 38
Olağan durum ağı, 907
Olağan durum şebekesi, 892
Olfaktor tüberkül, 556
Olfaktostriatum, 563
Olfaktör bulbus, 473
Olfaktör oluk meningiomu, 639
Olig1, 18
Olig2, 18
Oligodendrosit, 64
Oligodendrositler, 18, 39
Olive, 875
Omnipause hücreler, 364
Omnipause nöronları, 308
Opioidler, 1254
Optik foramen, 642
Optik nörit, 1371
Optik radyasyon, 431
Orbita, 641
Orbito-frontal, 894
Orbitofrontal korteks, 170
Orbitozigomatik yaklaşım, 879
Organ of Corti, 874
Organizasyon merkezi, 4
Oromandibular distoni, 1306, 1803
Orta serebellar pidinkül, 599
Ortabeyin, 3
Ortalama sözce uzunluğu, 931
Ortostatik hipotansiyon, 1293
Ortostatik tremor, 990
Otizm yatkınlık adayı, 1384
Otizm, 27, 84, 150
Otofagozom, 78
Otomatizmalar, 1869
Otonom nucleuslar, 400
Otonom sinir sistemi, 998, 1013
Otonomik disfonksiyon, 1293
Otoseksüel, 132
Otozomal resesif serebellar ataksi, 1316
Otx2, 12
Ozmotik denge, 190

Ödül beklentisi, 169
Ödül ile ilişkili amaca yönelik öğrenme, 169
Ödül sistemi, 1093
Ödül tabanlı karar verme, 172
Ödül ve motivasyon davranışı, 165
Ön beyin, 3
Ön septal tuberkül, 629
Öreksin içeren nöronlar, 1080
Öreksin, 1003
Örtük öğrenme, 907
Örüntü ayrıştırma, 216
Örüntü tamamlama, 216
Öyküsel (epizodik) bellek, 181
Öz-uyarım, 169
Özne, 893
Öznenin bilinci, 898
Öznenin perspektifi, 893

P-R

P maddesi, 31, 104
PI3K, 25
p38-MAPK aracılı fosforilasyon, 31
Pace macer potansiyeli, 1040
Pacinian korpüskülü, 387
Paleokorteks, 128
Paleostriatum, 141, 155
Pallidotalamik lifler, 156
Pallidotalamik yolaklar, 591
Pallidotomi,
Pallidotomi, 159, 299, 1459, 1501, 1561, 1617, 1625
Pallidum, 141, 155
Pancoast sendromu, 763
Pantotenat kinaz, 1537
Papez çemberi, 541
Papez devresi, 194
Parabrachial nukleus, 32
Parabrakial çekirdek, 232
Paradoksal uyku, 1084
Parahippocampal gyrus, 127
Paralizi ajitans, 297
Paramedian Pontine Reticular Formation, 363
Paramedian trakt nöronları, 383
Paranoid bozukluklar, 1397
Parasempatik sistem, 1013
Paratrigeminal okülosimpatetik sendrom, 1809
Paraventriküler çekirdek, 998
Parestezi, 1706
Parietal lob, 847
Parkin, 49
Parkinson artı sendromları, 1294
Parkinson hastalığı demansı, 1270
Parkinson hastalığı, 149, 270, 1196
Parkinson hastalığında tremor, 1509
Parkinsonism, 159
Parkinsonizm, 986
Parmak agnozisi, 847
Parmak-şalter-ışık kısıcı hipotezi, 1510
Pars opercularis, 931
Parsonage-turner sendromu, 767
Parvalbumin, 23, 167
Parvoselüler nöron, 205
Patched, 9
PAX6 mutasyonu, 494
Pax6, 16
Pea3 transkripsiyon faktörü, 29
Peabody Picture vocabulary test (PPVY), 931
Pedinküler halüsinoz, 1779
Pedinkülopontin çekirdek, 157
Pedunkulopontin tegmental çekirdek, 323
Pentamerikligand kapılı katyon kanallar, 26
Perampanel, 1890
Percheron: polar arter, 203
Periferal sensitizasyon, 1244
Periferik miyoklonus, 993
Periferik sinir stimülasyonu, 1723

Periventriküler nükleus, 192
Perseküsyon, 1380, 1398
Persistan depresif bozukluk, 1421
Persistan vejetatif durum, 2066
Peruktan retrogasseryan radyofrekans termokoagulasyon, 1787
PF-PC, 67
Philippe-Gombault üçgeni, 609
Phineas Gage, 823
Pika, 132
Piktogram, 959
Pineal agenezi, 254
Pineal organ, 285
Pineolosit, 253
Piramidal hücreler, 124
Piramidal motor sistem, 143
Piramidal nöronlar, 28
Pirimidon, 1881
Piruvata, 35
Plasidite, 138
Plazma değişimi, 1345
Plexus cardiacus, 1040
Pneal bez, 251
Pnömotaksik merkez, 411
Polar topektomi, 1665
Poliarteritis nodoza (PAN), 1335
Pons, 894
Pontinefleksür, 4
Porfiri, 1333
Post-translasyon, 74
Post-translasyonel düzenlenme, 78
Posterior etmoidal foramen, 643
Posterior kortikal atrofi, 892
Posterior kütenöz sinir, 820
Posterior singulat, 894
Posterior spinal atrer, 801
Postmedian sternotomi pleksoplastisi, 763
Postmitotik nöron, 19
Posttravmatik stres bozukluğu, 1451
Posttravmatik tremor, 1300
Postural tremor, 990
Postüral instabilite, 1284
Pozitif inotropik etki, 1040
Pozitron emisyon tomografisi, 1191
PPA, 930
Projeksiyon nöron, 7
PPVT, 931
pre-SMA, 931
Pre-suplementer motor alan, 931
Pregabalin, 1886
Prekuneus, 894
Premaksiller ala, 630
Premenstruel disforik bozukluk, 1422
Premotor internöronlar, 355
Preoptik alan, 190, 1005
Preoptik bölge, 232
Prepiriform korteks, 127
Preplak, 19
Presbycusis, 318
Presenilin, 79
Pretektal çekirdekler, 497
Pretektal nukleus, 331
Priformis sendromu, 818
Primer duygular, 893
Primer görsel korteks, 27
Primer progresif afazi, 892, 930
Primidon, 1301
Proenkefalin, 158
Profilin, 82
Progresif supranuklear felç, 989, 1295
Progresif supranükleer palsi,
Progresif supranükleer palsi, 270, 298, 1197
Prolaktin, 192
Pronöral bölge, 17
Pronöral genler, 17
Proopiomelanocortin, 282

Propofol, 897
Propranolol, 1301
Propriyoseptif duysal nöronlar, 29
Prosensefalon, 3
Prosody, 426
Prosomer, 15
Prospektif bellek, 1205
Prostaglandin, 30
Protein kinaz A, 30
Protein kinaz C, 30
Protoplazmik astrositler, 33
PSD-95, 102
Psikocerrahi, 1655
Psikojenik tremor, 1300
Psikopatoloji, 1104
Psikoşirürji, 1690
Psikoz, 1292
Psişik körlük, 132
Psödobulber paralizi, 376
Pudendal sinir, 819
Pulmoner kemorefleks, 1050
Pulse jeneratör implantasyonu, 1599
Pulvinar, 204
Purkinje hücreleri, 95, 984
Putamen, 141, 177
Püre Word deafness, 944
Rac1 proteini, 83
Radial sinir nörotomisi, 1857
Radialglial hücreler, 17, 19
Radyocerrahi, 1463, 1690
Raeder sendromu, 1809
Ramon y Cajal, 55
Ramon Cajal, 1
Ranvier düğümü, 60, 64, 65
Rapamisin, 76
Raphe corporis callosi, 477
Raphe çekirdeği, 232, 384, 983
Raphenukleus, 12
Rasmussen's sendromu, 1975
Raynaud fenomeni, 1335
Recognition, 1207
Reelin adaptör protein, 80
Referans, 1380
Refleks senkop, 1052
Refsum hastalığı, 1316, 1333
Relaksin, 1047
REM uykusu, 205, 892
Renin anjiotensin II, 197
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, 1046
Repetition time, 1159
Repolarizasyon, 94, 1134
Resolvin D1, 32
REST/NRSF, 18
Rete Mirabilis, 185
Reticulospinal yollar, 616
Retikulo ekstra talamokortikal yolak, 910
Retikulo talamokortikal yolak, 910
Retikülospinal yolak, 979
Retinal disparite, 331
Retinitispigmentoza, 44
Retinoik asit, 12, 15
Retrokollis, 1305
Retrosigmoid Yaklaşım, 687
Retrosplenial korteksi, 894
Retrotrapezoid nukleus, 1056
Rexed laminaları, 800
Rexed'in lamina 1, 399
Rezidüel kognisyon, 898
RF rizotomi, 1764, 1820
RF, 1820
RhoGTPaz, 77
Rhombensefalon, 3
Rhombomer, 14
Ribonükleik asit, 74

Rijidite, 159, 297, 1284, 1816
Risk alma, 172
Rivastigmin, 1266
RNA, 74
Robo reseptörleri, 353
Romantik aşk, 149
Roos belirtisi, 761
Rosenthal'in kanalı, 359
Rostrokubal eksen, 28
Rostromedial tegmental nukleus, 1999
Rölatif anizotropi, 1214
Rubral, 1300
Rubrospinal yolak, 979
Rufinamid, 1888
Rüya içi şuur, 1089
Rüya, 1079
RvD1, 32
RvD2, 32

S-Ş

S100β proteini, 45
Sagittal stratum, 429
Sakkadik göz hareketleri, 307
Sakkadik premotor ağ, 304
Sakkarin, 165
Sakkuli, 32
Sakral dorsal komissural nucleus, 401
Sakral nöromodülasyon, 2075
Sakral preserebellar nucleus, 401
Salınan şebeke hipotezi, 1509
Salience network, 213
Salivatory nukleuslar, 379
Salla hastalığı, 1334
Sanrı, 1397
Sans proteini, 84
Santral kor, 454
Santral nörojenik hiperventilasyon, 411
Santral sensitizasyon, 1247
Santral tegmental trakt, 875
Satellite hücreleri, 21
Sayı sayma, 967
Scarpa ganglionu, 874
Schneiderien sanrılar, 1398
Schultz'un virgüle demeti, 609
Schwalbe'nin nukleusu, 361
Schwann hücreleri, 21
Schwann hücresi, 64
Second order neurons, 1044
Sefalik fleksür, 4
Segawa hastalığı, 1307
Segmental distoni, 160
Segmental miyoklonus, 993
Segmentasyon, 1119
Sekonder distoni, 1496
Sekonder massa intermedia, 516
Selektif amigdalo hipokampektomi, 2000
Selektif dorsal rizotomi, 1820, 1850
Selektif periferal denervasyon, 1613
Selektif periferik nörotomi, 1819
Self consciousness, 893
Self-stimulation, 169
Self, 894
Sema3e, 29
Semantik, 892, 930, 931, 960
Sempatik sistem, 1013
Semptomatik miyoklonus, 993
Sensorimotor (ya da motor) ileti döngüsü, 157
Sensorimotor korteks, 179
Sentaks, 931
Sentaktik, 960
Sentez-epigenetik, 1389
Septal kabarıntı, 629
Septal nukleus, 229
Septohabenular trakt, 556
Ser9Gly polimorfizmi, 1400

Serebellar tonsiller, 601
Serebellar makula, 32
Serebral palsi, 1849
Serin 268 bölge, 25
Serin-270 bölge, 25
Serin-proteaz, 9
Serin-treonin kinaz, 10
Serotonerjik dorsal raphe, 909
Serotonerjik nöronlar, 386
Serotonin, 109
Serotonin, 1439
Serpentin reseptörleri, 102
Servikal rizotomi, 1613
Servikal vagal sinir stimülasyonu, 1042
Servikal fleksür, 4
Set değiştirme, 1205
Sfingozin-1-fosfat, 30
Sham rage, 192
Shank, 102
Shank3 proteini, 84
Shootin1, nörit büyümesi, 83
Sırt çantası (okul çocuğu) paralizisi, 758
Sıvı dengesi, 197
Siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi, 44
Siklotimi, 1424
Simetrik hücre bölünmesi, 18
Sinaps, 21, 66
Sinaptik iletim, 98
Sinaptik integrasyonu, 63
Sinaptik plastisite, 26, 67
Sinaptopodin, 57
Singulat korteksi, 829, 913
Singulat/meziofrontal, 894
Singulat/prekuneal korteks, 894
Singulotomi, 1665, 1751
Singulum demeti, 443
Singulum, 1922
Sinir ileti çalışmaları, 1133
Sintaksin, 66, 99
Sinus caroticus, 381
Sinyal molekülleri, 4
Siproheptadin, 1830
Sirkadian ritm, 253
Sirkadiyen ritim, 191, 1082
Sirkumventriküler organ, 999
Sirkumventriküler organlar, 195, 285, 999
Sitokin, 1047
Sitokinler, 30
Sitriatonigral medium spiny nöron, 26
Siyalidaz, 271
Siyalore, 1293
Siyanür, 159
Siyatik sinir, 817
Siyon siniri, 1043
Skalen üçgen, 760
Skotom, 159
Slit proteinleri, 353
Smoothened, 9
SNAP-25, 66, 99
Sol ventriküler reseptörler, 1050
Somatik ve visseral ağrı, 1249
Somatosensorial korteks, 978
Somatosensorial uyarılmış potansiyeller, 1133
Somatostatin, 23, 104
Somit, 5
Sonik Hedgehog sinyali, 8
Sosyal jet lag, 1033
soxB, 6
Soyutlama yapabilme, 1205
Söz dizimi, 930
Sözel stereotipi, 1381
Spastisite, 1811, 1823
Spatial hemineglecte, 425
Spazm, 1816
Spazmodik disfoni, 1306
Spektrin, 57

Spielmeyer sektörü, 131
Spinabifida, 9
Spinal ara nöronlar, 29
Spinal drez, 1745
Spinal kord hasarı ve ağrı, 1252
Spinal kord stimülasyonu, 1043, 1723
Spinal lemniscus, 875
Spinal trigeminal nükleus, 876
Spinal musküler distrofi, 13
Spinofilin, 57
Spinomesensefalik trakt, 1741
Spinomezencephalik tractuslar, 612
Spinoretiküler trakt, 1741
Spinoservico-talamik yol, 611
Spinoservikal trakt, 1741
STAT3, 18
Status epilepticus, 216
Steele-Richardson-Olszewski hastalığı, 1295
Stellat ganglion, 1042
Stellat, 360
Stereotaktik biyopsi, 2037
Stereotaktik çerçeve, 1457
Stereotaktik talamotomi, 1820
Stereotaktik, 1457
Stereotipi, 1381
Sternomastoid kasın selektif denervasyonu, 1613
Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, 1254
Stratum lacunosum, 131
Stratum moleculare, 131
Stratum pyramidale, 131
Stratum radiatum, 131
Stres granülleri, 77
Stria termialisin yatak çekirdeği, 258
Stria terminalis, 393, 571
Stria terminalisin bed nucleusu, 164
Striae externae, 477
Striatopallidal medium spiny nöron, 26
Striatum, 141, 977
Strionigral lifler, 147
Striopallidal lifler, 147
Stroop testi, 829
Su dengesi, 1004
Su içme hissi, 1004
Subakut nekrotizan ensefalopati, 271
Subfornical organ, 285
Subkallozal fasikül, 444
Subkaudat traktotomi, 1683
Subkommissural organ, 285
Subkortikal-nonsegmental miyoklonus, 993
Subpallium, 27
Substans P, 156
Substansiya nigra, 984
Substantia innominata, 163, 226, 277
Substantia nigra, 293
Substantia nigranın pars compactası, 156
Substantianigra, 12
Subtalamik çekirdek, 156
Subtalamik fasikül, 575
Subtalamik nukleus, 265, 984
Subtalamotomi, 1460
Subtantia nigra 141
Subtemporal transtentorial yaklaşım, 879
Subtemporal yaklaşım, 879
Sulcus hippocampalis, 130
Sunderland sınıflaması, 753
Super locked-in sendromu, 898
Superfisyal, 671
Superior colliculus, 211
Superior fronto- oksipital fasikül, 431
Superior gluteal sinir, 818
Superior kollikulus, 303, 913
Superior laringeal nevralji, 1809
Superior longitudinal fasikül, 423
Superior orbital fissür, 642
Superior salivator çekirdeği, 669

Superior serebellar pedinkül, 598, 875
Superior vestibüler çekirdek, 678
Superior collicus, 12
Suplementer motor alan, 170
Supranükleer bakış paralizisi, 1286
Supraorbital foramen, 643
Suprem konka, 629
Sükrozlu, 165
Süperoksit dismutaz, 118
Sydenham köresi, 180, 1439
Sylvian fissürü, 839
SYNGAP1, 23
Şaperon aracılı otofaji, 78
Şartsız ödül mekanizması, 166
Şifrelenmiş ifade, 971
Şizoaffektif bozukluk, 151
Şizofreni, 1379
Şizofreni, 150, 158
Şizofreni, 27

T

Taenia libera, 477
Taenia tecta, 477
TAG-1, 65
Takhistoskopik vizüel supresyon, 1950
Takrin, 1266
Taktil disnomi, 1950
Takutsubo sendromu, 1052
Talamik devre hipotezi, 1510
Talamik fasikülü, 156
Talamik komissur, 515
Talamik pedinküller, 459
Talamik pulvinar çekirdek, 913
Talamik switch hipotezi, 897
Talamostriatal projeksiyonlar, 983
Talamotomi, 299, 1459, 1501, 1559, 1616, 1624, 1747
Talamus, 979
Tam sayma sistemi, 968
Tangier Hastalığı, 1333
Tanıma (recognition), 1207
Tapetum, 465, 466
Tardif diskinezi, 272, 1803
Tardif distoni, 272, 1537
TASK dizaynı, 1161
Taşikardi, 379
Tau proteini, 85
Taupati, 1295
Tavan plağı, 7
Tectobulbar, 308
Tectoreticular, 308
Tek lif elektromyografi, 1148
Tek-dipolmodeli, 1171
Tek-kelime anlama bozukluğu, 930
Tektospinal yolak, 979
Tektospinal, 308
Tela choroidea, 569
Telensefalon, 4, 127
Telovelar yaklaşım, 879
Temporal dispersiyon, 1137
Temporal kutup, 931
Temporal lob epilepsisi, 1861, 1917
Temporo-parietal, 894
Temporomandibular eklem bozukluğu, 1253
Tenon kapsül, 645
Teres majörün selektif nörotomisi, 1858
Termoanestezi, 389
Termokoagulasyon, 159
Termoregülasyon, 32, 191, 234, 1005
Teşvik güdülemesi, 163
Teta dalgaları, 521
Teta frekansı, 235
TGF β, 5, 38
Thalamik afazi, 214
Thalamik demans, 214

Thalamik el, 210
Thalamogenikulat arter, 203
Thalamostriatal lifler, 146
Thalamotomi, 159
Thalamus, 199
Tırmanıcı lifler, 403
Tiagabin, 1886
Tiamin, 214
Tibial sinir nörotomisi, 1858
Tik bozuklukları, 1312
Tikler, 992
Tillaux spirali, 644
Tip 3 diyabet, 118
Tip II cadherin sinyal yolağı, 29
Tirotiropin salgılattırıcı hormon, 104
Tirozin hidoksilaz, 381
Tirozinemi, 1333
Tizamidin, 1828
TNF-α, 38
Tokluk merkezi, 1001
Tolosa-Hunt sendromu, 659, 1809
Topiramat, 1302, 1886
Topografik organizasyon, 978
Torakal sinirler, 797
Torasik outlet sendromu (TOS), 759
Tortikolis, 1305, 1605
TOS, 759
Total gasserian ganglionektomi, 1699
Tourette sendromu, 160, 1312
Tractus corticospinalis, 614
Tractus rubrospinalis, 616
Tractus solitariospinalis, 617
Tractus spino-olivaris, 612
Tractus spinohypothalamicus, 613
Tractus spinoparabrachialis, 613
Tractus spinoreticularis, 612
Tractus spinoserebellaris posterior, 613
Tractus spinothalamicus, 610
Tractus vestibulospinalis, 616
Tractustectospinalis, 617
Trakleo, 645
Tramadol, 1709
Trans-sinaptik rabies virüs, 158
Transforaminal epidural enjeksiyon, 1729
Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta, 5
Transgenik, 2
Transkranial manyetik stimülasyon tedavisi, 1681
Transkripsiyon faktörler, 2, 74
Transkripsiyon, 73, 74
Translabirintin yaklaşım, 689
Translasyon, 74
Transmodal, 891
Transseksüaliteni, 258
Travmatik beyin hasarı, 116
Tremor, 1505, 1545
Tremor, 159, 984, 989
TRH, 104
TRIM46, 85
Trigeminal ganglion, 655
Trigeminal lemniscus, 875
Trigeminal motor nöronlar, 15
Trigeminal nevralji, 660, 1699, 1763
Trigeminal nukleuslar, 352
Trigeminal nükleotomi, 1763
Trigeminal sinir, 655
Trigeminal spinal trakt, 875
Trigeminal traktotomi, 1744, 1763
Trigemino-okülomotor sinkinezi, 356
Trisinaptik çevrim, 131
Trombolitik, 900
Trombospondin 1-5, 38
Tropomiyozinler, 81
Tropomodulinler, 82
TRPA1, 30, 32
TRPM8, 32

TRPV1, 30
Trypanosoma brucei, 287
TSP1-5, 38
Tuber cinereum, 281
Tuberculo-ventral, 360
Tuberoinfundibuler yolak, 108
Tuberöz skleroz, 76
Tuşlayarak yazma, 960
Tutarsız kan basıncı, 382
Tüm beyin ölümü, 898
Type writing, 960

U-Ü

Ubiquitin-proteozom sistem, 49
Ullrich hastalığı, 1328
Ulnar sinir nörotomisi, 1858
Ultradiyen ritim, 1083
Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 1517
Unilateral mekânsal ilham sendromu, 919
Unkal semilunar gyrus, 127
Unsinat fasikül, 421, 829
Urbach-Wiethe hastalığı, 135, 527
Usher sendromu 1, 84
Utrikuli, 32
Uyanıklık, 892, 1079
Uydumculuk, 173
Uyku bozuklukları, 1292
Uyku, 1079
Uykuyu başlatan sistemler, 1081
Uzamış stiloid çıkıntı, 1809
Uzun süreli depresyon, 34, 74
Uzun süreli potansiyasyon, 34 , 74
Üst motor nöron lezyonu, 375

V-W

V1 ve V2b inhibitör ara nöronları, 29
V1a vasopresin reseptör, 166
VAChT, 26
Vagal sinir stimülasyonu, 1683
Vagal sinir stimülatörü, 1990
Vagulus dorsal motor nukleus, 378
Valf alanı, 627
Valproik asit, 1883
Valvodini, 1253
Varolio's pons, 871
Vasküler demans, 1275
Vazoaktif intestinal polipeptid, 104
Vazo intestinal peptid, 24
Vazopresin, 190, 1004
Vazovagal-senkop, 1050
Vejetatif durum, 892, 895
Ventral intermedius nukleus, 1505
Ventral kohlear çekirdek, 679
Ventral lateral anterior çekirdek, 156, 157
Ventral lateral posterior çekirdek, 157
Ventral medial çekirdek, 157
Ventral pallidum, 163, 1098
Ventral striatum, 163, 171
Ventral tegmental alan, 12, 164, 190, 1098
Ventriculus quartus, 878
Ventrikülerzon, 19
Ventromedial nukleus, 282
Ventromedian prefrontal korteks, 170
Verjans, 331
Vesiküler glutamat taşıyıcı protein, 66
Vesikülermonoamin taşıyıcı protein, 66
Vestibular tüy hücreler, 32
Vestibulospinal yolak, 979
Vestibüler çekirdek, 32
Vestibüler nükleus, 876
Vestibülermakula, 32

Veziküler glutamat transporter-2, 393
VGLUT, 66
VIP, 24, 104
Vicq d'Azyr, 127
Vigabatrin, 1887
Vim talamotomi, 1505
Vinka alkaloidleri, 1335
Virchow-Robin perivasküler alanlar, 286
Vizüomotor entegrasyon, 307
VLa, 157
VLp, 157
VM, 157
VMAT, 66
Volt, 1639
Voltaj kapılı iyon kanalları, 30, 62
Voltaj-kapılı K+ kanalları, 64
Voltaj, 1639
Vomer, 630
Vomeronazal organ, 474
vonRecklinghausen hastalığı, 785
VP, 163
Vücut sıcaklığı, 1049
WADA testi, 1900
Wallerian dejenerasyon, 607
Watershed zonu, 801
Weber kesri, 968
Wernicke alanı, 930
Wernicke ensefalopatisi, 549
Wernicke-Geschwind modeli, 930
Wernicke-Korsakoff sendromu, 193
Wernicke-lichtheim model, 943
Wernicke, 929
Wieser epilepsi, 422
Wilson hastalığı, 180, 1308
Wnt proteinleri, 11
Wooly fiber, 164
Working memory, 148
Wright testi, 761

X-Y

X-linked hidrosefali, 516
X'e bağlı ataksi, 1317
Yabancı-el sendromu, 1949
Yağ yapışması sendromu, 646
Yaklaşık sayma sistemi, 968
Yanıtsız uyanıklık, 896
Yavaş dalga osilasyonu, 1083
Yazı yazma, 959
Yemeğe bağlı osilatör, 1034
Yemek-sıvı alımı, 997
Yıkama, 1433
Yosunsu (mossy) fibriller, 46
Yosunsu lifler, 403
Yukarıdan aşağı modülasyon, 911
Yutma bozuklukları, 159
Yutma refleksi, 245
Yüksek kortikal alanlar, 894
Yünsü lifler, 164
Yürütücü kontrol ağı, 907
Yüzey reseptörleri, 4

Z

Zaman algısı, 971, 972, 1017
Zemin plağı, 7
Zigomatik foramen, 643
Zihin teorisi, 893
Zinn halkası, 643
ZLI, 12
Zona incerta, 988
Zona inseta, 575
Zona Limitans Intrathalamica, 12
Zonisamid, 1887

α-aktinin, 57

α-amino-3-hidroksil-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit, 106

α-interneksin, 57

α-tubulin, 80

α2-adrenerjik agonistler, 1254

β-amiloid plak, 49

β-endorfin, 381

β-galactosidase, 1333

β-tubulin, 80

γ-sekretazın, 79

μ-kalpain, 79